

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker otak merupakan jenis kanker yang menyerang jaringan otak dan sistem saraf pusat, dengan prevalensi lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita (Center, 2018; Globocan, 2022). Berdasarkan data Globocan, (2022) kanker otak menempati peringkat ke-19 sebagai jenis kanker dengan jumlah kasus terbanyak di dunia, yaitu 321.731 kasus, dengan angka kematian mencapai 248.500, sehingga menjadi penyebab kematian akibat kanker ke-12 secara global dengan tingkat fatalitas 77,23%. Tingginya angka fatalitas ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien yang terdiagnosis tidak dapat bertahan hidup. Kanker otak diklasifikasikan berdasarkan tingkat keagresifan sel, dimana *grade IV* atau *Glioblastoma Multiforme* (GBM) merupakan tipe yang paling agresif dengan prognosis sangat buruk, dan rata-rata harapan hidup pasien hanya sekitar 15 bulan (Center, 2018).

Pengobatan GBM sulit dilakukan karena sifatnya yang agresif. Salah satu jenis pengobatan yang saat ini banyak dikembangkan untuk memastikan keberhasilan pengobatan yaitu radioterapi (Goff dkk., 2022). Radioterapi merupakan pengobatan kanker yang memanfaatkan radiasi berenergi tinggi untuk menghancurkan sel kanker. Teknik ini bekerja dengan memanfaatkan sifat radiasi ionisasi untuk merusak *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) sel kanker, yang pada akhirnya mengakibatkan kematian sel kanker. Radioterapi dilakukan dengan teliti untuk memastikan kanker menerima dosis radiasi yang maksimal sambil meminimalkan dosis radiasi pada *Organ at Risk* (OAR) di sekitar kanker agar tidak menimbulkan efek samping atau kerusakan akibat paparan radiasi (Digambiro dan Parwanto, 2024).

Radioterapi memiliki beberapa jenis modalitas, yaitu *Boron Neutron Capture Therapy* (BNCT), terapi foton, dan terapi proton. BNCT bekerja dengan memberikan senyawa boron yang dapat terakumulasi secara selektif di dalam kanker, kemudian disinari dengan radiasi neutron (Matsumoto dkk., 2021). Terapi foton menggunakan radiasi foton untuk membunuh sel kanker. Terapi proton memanfaatkan akselerator untuk mempercepat partikel proton hingga mencapai

energi yang cukup untuk menargetkan kanker dengan akurasi tinggi. Hal ini memastikan bahwa radiasi dapat mencapai lokasi kanker dengan tepat sesuai dengan kebutuhan terapi. Salah satu keunggulan terapi proton adalah fenomena *Bragg Peak*, yaitu kondisi ketika proton kehilangan energinya secara bertahap saat bergerak melalui jaringan dan melepaskan energi maksimum secara tiba-tiba di akhir lintasannya. Fenomena ini memungkinkan terapi proton menghantarkan dosis radiasi tertinggi secara tepat pada sel kanker, sekaligus meminimalkan paparan radiasi pada OAR di sekitarnya (Lane dkk., 2023; Matsumoto dkk., 2021).

Pelaksanaan terapi proton memerlukan perencanaan yang cermat menggunakan *Treatment Planning System* (TPS), yaitu perangkat lunak medis yang berfungsi untuk mengoptimalkan rencana terapi radiasi bagi pasien. Perencanaan ini bertujuan untuk memastikan distribusi dosis radiasi yang optimal, sehingga radiasi dapat diberikan secara presisi pada area target dengan risiko minimal terhadap OAR di sekitarnya. Salah satu aspek utama dalam perencanaan terapi proton adalah penentuan pola penyebaran dosis radiasi, yang dipengaruhi oleh berbagai parameter fisik dan biologis guna meningkatkan efektivitas pengobatan (Goff dkk., 2022).

Pembentukan *Bragg peak* merupakan faktor penting dalam penyebaran dosis radiasi terapi proton, yang dipengaruhi oleh ukuran kanker, lokasi kanker, energi proton dan teknik pengiriman berkas proton yang digunakan. Teknik ini terdiri dari dua teknik pengiriman berkas yaitu *Pencil Beam Scanning* (PBS) dan *Passive Scattering* (PS). PBS memindahkan berkas proton dalam *grid* yang telah ditentukan pada kanker untuk memastikan dosis radiasi yang diterima kanker seragam. Pada PS memanfaatkan kolimator dan kompensator untuk memperlebar berkas proton sesuai dengan bentuk kanker. Tujuannya agar kanker menerima dosis radiasi yang seragam dengan waktu fraksi yang lebih singkat dibandingkan PBS terkhususnya pada kanker yang berukuran besar (Gottschalk, 2004). Fraksi merujuk pada pembagian dosis radiasi ke dalam beberapa sesi terapi yang diberikan dalam jangka waktu tertentu. Sifat jaringan yang dilalui proton juga berperan dalam menentukan interaksi partikel dengan tubuh.

Perhitungan distribusi dosis radiasi yang akurat menggunakan metode *Monte Carlo* (MC). Simulasi berbasis metode ini memungkinkan pemodelan interaksi proton dengan jaringan tubuh secara lebih realistis. Penggunaan metode ini memastikan distribusi dosis radiasi yang tepat, mengoptimalkan perencanaan pengobatan, serta meningkatkan efektivitas dan keamanan terapi bagi pasien (Franciosini dkk., 2023). Berbagai perangkat lunak berbasis MC telah dikembangkan untuk mendukung simulasi ini, seperti *Fluktuierende Kaskade* (FLUKA), *Geometri and Tracking Versi 4* (GEANT4), *Monte Carlo N-Particle* (MCNP), dan *Particle and Heavy Ion Transport Code System* (PHITS) (Baumann dkk., 2019; Sato dkk., 2024a; Yang dkk., 2017).

Setiap perangkat lunak memiliki karakteristik dan keunggulan dalam pemodelan transport partikel. FLUKA menawarkan tingkat akurasi tinggi dalam simulasi radiasi, tetapi memiliki keterbatasan dalam pemodelan geometri. GEANT4 mampu menangani pemodelan geometri yang lebih kompleks dengan konsekuensi waktu komputasi yang lebih lama. MCNP memiliki tingkat presisi tinggi pada perhitungan transport partikel, namun rentang energi yang digunakan hanya dari 1 KeV hingga 1 GeV (Baumann dkk., 2019; Yang dkk., 2017). PHITS menjadi pilihan utama karena kemampuannya dalam mensimulasikan geometri dengan performa baik, kemudahan penggunaan, kelengkapan tutorial, serta waktu komputasi yang lebih cepat (Sato dkk., 2024a). Kemampuan dalam menghitung distribusi dosis radiasi dengan presisi tinggi serta keberadaan *microscopic cross-section library* dengan rentang energi dari 1 eV hingga 1 TeV menjadikan PHITS lebih unggul dibandingkan perangkat lunak lainnya dan sudah banyak dikembangkan (Sato dkk., 2024a; Yang dkk., 2017).

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengoptimalkan distribusi dosis radiasi terapi proton menggunakan metode simulasi, namun masih terdapat keterbatasan dalam pendekatan spesifik untuk GBM. Penelitian oleh Fianto dkk. (2022) menggunakan PHITS versi 3.24 untuk *Medulloblastoma pediatrik* dengan jari-jari kanker 0,3 cm, sementara penelitian Santika dkk. (2023) berfokus pada kanker hati dengan energi optimal 88–112 MeV. Mutamimah dkk. (2022) menganalisis terapi proton pada GBM dengan jari-jari 1,5 cm dan menemukan

bahwa penyinaran lateral (samping) memberikan cakupan dosis radiasi yang baik dengan 50,52 Gy RBE dalam 30 fraksi. Polf dkk. (2007) telah memvalidasi model MC untuk sistem PS di *Proton Therapy Center Houston* dengan kesesuaian tinggi terhadap data eksperimen, tetapi penelitian ini lebih menitikberatkan pada verifikasi simulasi secara umum tanpa mempertimbangkan variasi arah penyinaran dan parameter spesifik untuk GBM.

Penelitian sebelumnya belum mengeksplorasi secara mendalam mengenai arah penyinaran, desain kolimator dan kompensator yang dapat meningkatkan efisiensi terapi untuk kanker dengan ukuran lebih besar, sehingga masih terdapat celah dalam optimasi parameter fisik yang dapat meningkatkan efektivitas terapi. Optimasi distribusi dosis radiasi terapi proton pada GBM berbasis PHITS versi 3.341 menjadi fokus utama dalam penelitian ini. PHITS versi terbaru memiliki peningkatan presisi dalam perhitungan transport proton, peningkatan kecepatan komputasi, serta penyempurnaan dalam *microscopic cross-section library*, memungkinkan analisis distribusi dosis radiasi dengan tingkat ketelitian yang lebih tinggi. Perencanaan terapi proton dilakukan dengan pemodelan fantom kepala pria dewasa dari *Oak Ridge National Laboratory* (ORNL) (M-Cristy, 1985). Fantom kepala pria dewasa dipilih berdasarkan kasus terbanyak GBM dan terdapat perbedaan ketebalan fantom pria dengan wanita. Replikasi geometri kanker diambil dari penelitian Peng dkk., (2011) dengan jari-jari kanker 3,3 cm. Teknik yang digunakan teknik PS dengan mempertimbangkan penggunaan kolimator dan kompensator, serta arah *Posterior-Anterior* (PA) dari belakang kepala dan *Superior-Inferior* (SI) dari arah atas kepala yang disesuaikan dengan posisi kanker berada di belakang kepala untuk meminimalkan OAR yang terpapar radiasi. Dosis radiasi yang digunakan sebesar 50 Gy RBE, mengacu pada panduan *National Radiation Group* (NRG) *Oncology* (Oncology, NRG, 2017). Panduan ini merupakan organisasi penelitian klinis yang berfokus pada pengembangan terapi kanker. Dosis radiasi yang diterima OAR dibandingkan dengan batas toleransi radiasi berdasarkan pedoman *Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic* (QUANTEC) untuk memastikan perlindungan OAR (QUANTEC, 2013).

1.2 Tujuan dan Manfaat Penelitian

Penelitian ini bertujuan mengoptimalkan distribusi dosis radiasi terapi proton pada GBM berbasis PHITS versi 3.341. Optimalisasi dilakukan menggunakan teknik PS dengan mempertimbangkan penggunaan kolimator, kompensator, dan variasi energi, serta variasi arah penyinaran PA dan SI untuk meningkatkan akurasi penghantaran dosis radiasi pada kanker dan meminimalkan dosis radiasi pada OAR.

Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi referensi dalam perencanaan terapi radiasi berbasis proton agar lebih presisi dan aman bagi pasien dan dapat mendukung pengembangan teknologi radioterapi berbasis proton serta meningkatkan kualitas layanan terapi bagi pasien GBM.

1.3 Ruang Lingkup dan Batasan Penelitian

Ruang lingkup dan batasan dalam penelitian adalah:

1. Jenis kanker yang diteliti yaitu GBM
2. Kanker yang disimulasikan berbentuk bola dengan jari-jari 3,3 cm berdasarkan hasil pencitraan oleh Peng dkk., (2011).
3. OAR yang digunakan kulit, tulang tengkorak, otak, tulang belakang, dan tulang wajah.
4. Arah penyinaran PA dan SI.
5. Perencanaan terapi proton menggunakan teknik PS.
6. Pemodelan geometri fantom dari ORNL (M-Cristy, 1985)
7. Simulasi menggunakan PHITS versi 3.341.
8. Dosis referensi mengacu pada *Oncology*, NRG (2017) sebesar 50 Gy RBE.