

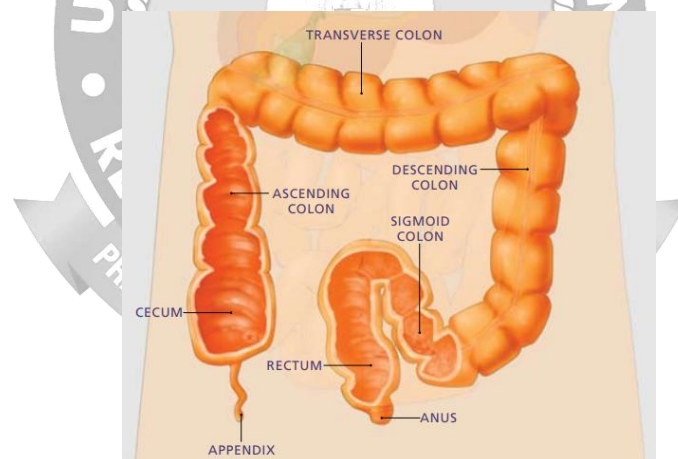
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Landasan Teori

2.1.1. Anatomi dan Fisiologi Usus Besar

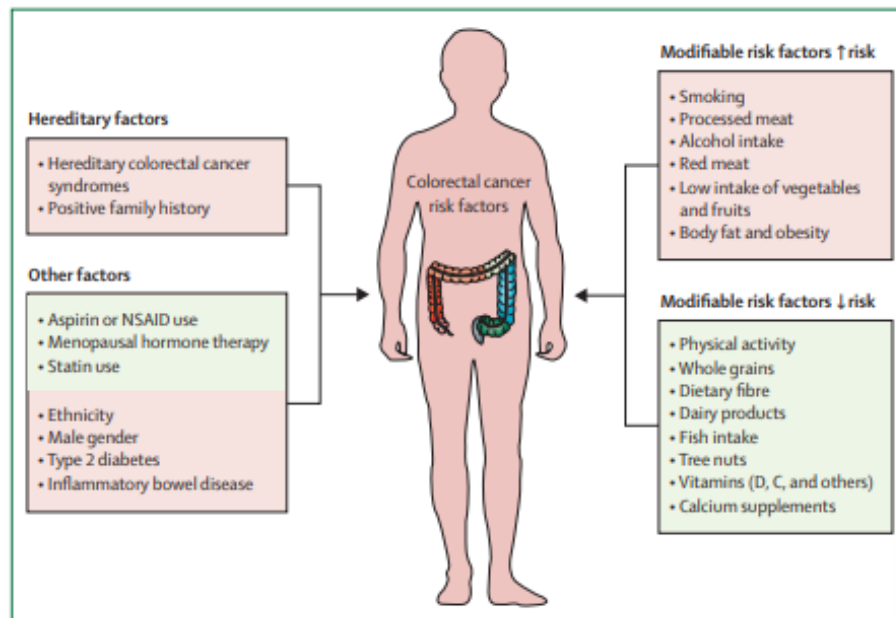
Usus besar merupakan bagian dari sistem pencernaan manusia (Carmichael & Mills, 2021). Pada Gambar 2.1 dapat dilihat struktur anatomi usus besar, usus besar terdiri dari usus besar bagian *appendix*, *cecum*, *ascending*, *transverse*, *descending*, *sigmoid*, rektum, dan anus (Azzouz & Sharma, 2018). Usus besar lebih besar dan tampak bersekat (haustrasi) dibandingkan usus halus (Carmichael & Mills, 2021).



Gambar 2.1 Anatomi Usus Besar
(American Society for Gastrointestinal Endoscopy, 2010)

Kanker usus besar cenderung lebih banyak menyerang pria daripada wanita (Yusuf et al., 2021). Kanker usus besar lebih banyak menyerang pria karena adanya interaksi kompleks hormonal (produksi hormon esterogen dan progesteron) pada wanita yang menurunkan risiko untuk terjadinya kanker usus besar pada wanita (Siegel et al., 2022). Mayoritas letak tumor pasien penderita kanker usus besar pada tubuh bagian kiri, yakni pada *descending colon* (Makmun et al., 2021).

besar bagian kiri tubuh memiliki drainase limfatik yang berbeda sehingga membuat sel kanker lebih mungkin tertinggal setelah pengobatan (Denham et al., 2012).



Gambar 2.2 Faktor Risiko Kanker Usus Besar

(Dekker et al., 2019)

Dari Gambar 2.2 dapat dilihat bahwa faktor risiko kanker usus besar meliputi usia (risiko meningkat seiring bertambahnya usia, terutama setelah usia 50 tahun), riwayat keluarga, pola makan yang tidak sehat, penyakit inflamasi usus, dan adanya polip usus (Dekker et al., 2019). Kanker usus besar umumnya dimulai sebagai polip usus yang berkembang menjadi kanker invasif akibat perubahan genetik dan epigenetik dalam sel-sel usus (Dekker et al., 2019).

Kanker yang akan disimulasikan berada di bagian kiri tubuh yakni *descending colon* pada stadium 2 dan belum terdeteksi metastasis ke kelenjar getah bening atau organ tubuh yang lain (Sharon Natalia Runtulalo, 2023). Pemilihan lokasi ini didasarkan pada karakteristik anatomi dan fisiologi usus besar bagian kiri tubuh yang relatif lebih stabil terhadap pergerakan organ, sehingga memungkinkan perhitungan dosis yang lebih akurat (Wang et al., 2020).

2.1.2. Perencanaan Radioterapi

Dalam perencanaan radioterapi, perlu diperhatikan ukuran dan letak tumor dengan tepat, agar dalam proses terapi dosis yang diberikan optimal dan tidak merusak organ atau jaringan sehat di sekitar tumor (Escobar-Peralta et al., 2022). Pada penelitian ini menggunakan data dari *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) untuk *imaging* sebagai pedoman dalam perencanaan terapi proton, yang memungkinkan visualisasi detail struktur jaringan dan mengidentifikasi adanya massa tumor atau perubahan abnormal lainnya. MRI merupakan teknik pencitraan medis yang menggunakan gelombang radio berfrekuensi rendah dan panjang gelombang tinggi untuk menghasilkan citra organ tubuh manusia (Bruno et al., 2022).

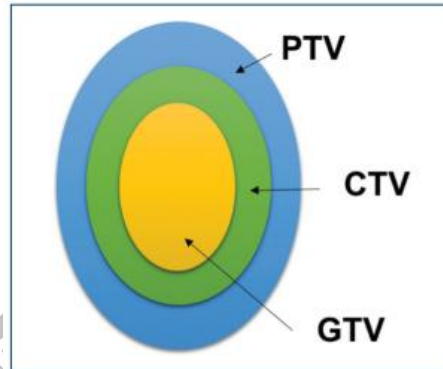


Gambar 2.3 *Imaging* Kanker Usus Besar Menggunakan MRI
(Rafaelsen et al., 2022)

Dari Gambar 2.3 dapat diketahui bahwa kanker yang akan disimulasikan berada pada bagian koronal abdomen dari diafragma ke panggul bawah, menggunakan spesifikasi teknis ukuran voxel 1,2 x 1,2 x 5 cm dan belum terindikasi metastasis ke organ lain (Rafaelsen et al., 2022).

Dalam proses perencanaan radioterapi, data dari pencitraan medis berperan penting dalam *input* parameter pada simulasi TPS. Data yang didapat merupakan ukuran GTV dan penting untuk menghitung CTV dan PTV sesuai dengan marginnya. Perencanaan radioterapi ini berfungsi untuk

memastikan bahwa seluruh area target terapi dapat dicakup dengan akurat, sambil meminimalkan risiko kerusakan pada jaringan sehat di sekitarnya.



Gambar 2.4 Hubungan antara GTV, CTV, dan PTV

(Escobar-Peralta et al., 2022)

Dari Gambar 2.4 berikut adalah penjelasan tentang GTV, CTV, dan PTV.

a. *Gross Target Volume (GTV)*

GTV adalah volume tumor yang terlihat secara langsung pada gambar medis, seperti CT scan atau MRI. Kedalaman GTV dalam kanker usus besar tergantung pada ukuran, letak, dan invasi tumor tergantung dengan stadium tumor (Beyzadeoglu et al., 2010).

b. *Clinical Target Volume (CTV)*

CTV adalah area yang mencakup GTV serta area di sekitar tumor yang berisiko terkena penyebaran mikroskopis kanker karena mengandung sel-sel kanker yang telah menyebar yang tidak terlihat secara langsung pada gambar medis. CTV biasanya memiliki ukuran margin sebesar ($GTV \pm 0,5 - 1 \text{ cm}$) (Podgorsak, 2005).

c. *Planning Target Volume (PTV)*

PTV adalah perluasan wilayah tumor dari CTV untuk memperhitungkan faktor-faktor seperti ketidakpastian posisi pasien, pergerakan organ, dan kesalahan setup alat selama pengobatan. Kedalaman PTV akan mencakup CTV ditambah

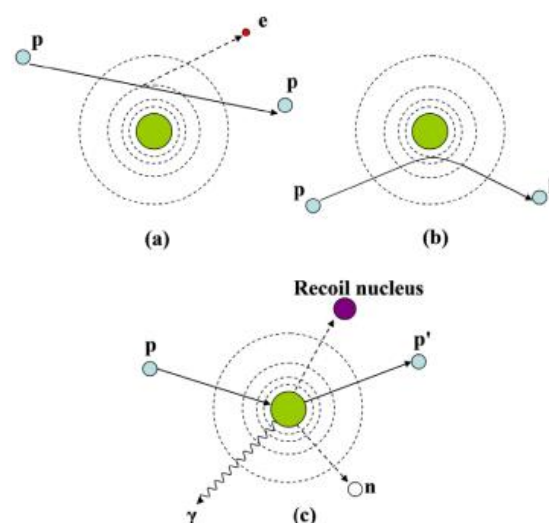
batas tambahan yang diperlukan ($CTV \pm 0.5 - 3 \text{ cm}$) (Beyzadeoglu et al., 2010).

Perencanaan radioterapi dalam penelitian ini diawali dengan penentuan GTV dengan diameter awal sebesar 2 cm pada kanker usus besar. Selanjutnya, ditentukan CTV dengan menambahkan margin sebesar 0,5 cm untuk mengakomodasi kemungkinan penyebaran mikroskopis sel kanker ke jaringan sekitar, sehingga diameter CTV menjadi 3 cm. Sementara PTV dibuat dengan menambahkan margin sebesar 0,5 cm dari diameter CTV, sehingga diameter PTV menjadi 4 cm. Penetapan ketiga volume ini digunakan sebagai dasar dalam simulasi terapi proton menggunakan PHITS, guna memastikan dosis diberikan secara optimal ke target dengan meminimalkan paparan ke jaringan sehat sekitarnya.

2.1.3. Terapi Proton

2.1.3.1 Interaksi Proton dengan Materi

Proton adalah partikel subatomik yang bermuatan positif dan menjadi salah satu komponen utama inti atom. Interaksi proton dengan materi dapat dibedakan menjadi 3 yakni *stopping power*, *multiple coulomb scattering*, and *hard scattering* yang ditunjukkan pada Gambar 2.5.



Gambar 2.5 Skema Mekanisme Interaksi Proton dengan Materi
(Newhauser & Zhang, 2015)

a. *Stopping Power*

Stopping power mengacu pada kemampuan materi untuk menghentikan atau memperlambat partikel bermuatan yang bergerak di dalamnya karena kehilangan energi melalui tabrakan inelastis dengan elektron atom (Gottschalk, 2018). *Stopping power* dipengaruhi oleh massa jenis jaringan, secara matematis dapat dituliskan pada persamaan (2.1) sebagai berikut (Gottschalk, 2018).

$$\frac{S}{\rho} = - \frac{dE}{\rho dx} \left(\frac{\text{MeV}}{\text{g/cm}^2} \right) \quad (2.1)$$

Stopping power mengukur seberapa cepat partikel kehilangan energi (Mohan & Grosshans, 2017). Proton yang bergerak melalui jaringan akan kehilangan energi secara bertahap melalui tumbukan dengan elektron atom (Mohan & Grosshans, 2017). Ketika proton melewati dekat atom, ia dapat mentransfer energi ke elektron dan melepaskannya, namun tetap bergerak ke arah yang sama karena massa proton yang jauh lebih besar (Mohan & Grosshans, 2017).

b. *Multiple Coulomb Scattering*

Terjadi ketika proton yang bermuatan positif berinteraksi dengan inti atom atau elektron sehingga proton yang lewat dekat ke inti akan tersebar secara elastis atau dibelokkan dari jalur aslinya dan berubah arah (Mohan & Grosshans, 2017). Sudut hamburan dan energi kinetik proton setelah hamburan tidak terlalu besar tergantung pada parameter tumbukan dan energi kinetik awal proton (Mott & Daniel, 2021). Apabila interaksi ini terjadi berulang kali maka sudut perubahan kumulatif berkas proton menjadi besar. Hal ini yang disebut dengan *Multiple Coulomb Scattering*.

c. *Hard Scattering*

Hard scattering adalah proses di mana proton mengalami tumbukan dengan inti atom yang menghasilkan perubahan arah atau energi yang besar (Mott & Daniel, 2021). Interaksi ini bisa bersifat elastik maupun inelastik, dan sering kali menghasilkan partikel sekunder (Mott & Daniel, 2021). Proton dapat bertabrakan langsung dengan inti itu sendiri sehingga proton primer akan diserap oleh inti atom dan menyebabkan terjadinya reaksi nuklir (Gottschalk, 2018).

2.1.3.2 **Bragg Peak**

Interaksi proton dengan materi menyebabkan terjadinya fenomena puncak yang timbul sebelum akhir dari kurva dosis kedalaman berkas proton yang disebut *Bragg Peak*. *Bragg Peak* tidak terlihat pada partikel dengan massa lebih kecil, sedangkan untuk ion yang lebih berat akan menghasilkan berkas yang lebih tajam dengan penumbra yang lebih sempit (Jia et al., 2015). Persamaan (2.2) menunjukkan bahwa dosis energi yang diserap bergantung pada laju perubahan intensitas proton, *Linear Energy Transfer* (LET), serta distribusi energi per satuan massa (Gottschalk, 2018). Semakin tinggi energi proton, semakin dalam penetrasinya dalam jaringan, memungkinkan penargetan tumor dengan presisi dan meminimalkan kerusakan pada OAR (Gottschalk, 2018). *Stopping power* menunjukkan seberapa besar energi yang dihabiskan partikel per satuan panjang lintasan di dalam medium seperti yang diformulasikan pada persamaan (2.3).

$$D = \frac{-dI \left(\frac{nC}{s} \right) dt(s) \left(\frac{dT}{dz} \right) \left(\frac{MeV}{cm} \right) dz(cm)}{\rho \left(\frac{g}{cm^3} \right) dA(cm^2) dz(cm)} = \frac{source}{cm^2} \frac{MeVcm^2}{g} \quad (2.2)$$

$$D (Gy) = \left(\frac{dN}{dA} \right) x \left(-\frac{1}{\rho} \frac{dT}{dz} \right) = \phi x \left(\frac{S}{\rho} \right) \quad (2.3)$$

Sumber: (Gottschalk, 2018)

Keterangan:

D = Dosis (Gy)

dI = Turunan Arus Listrik (A)

dt = Turunan Waktu (s)

dT = Turunan Energi (MeV)

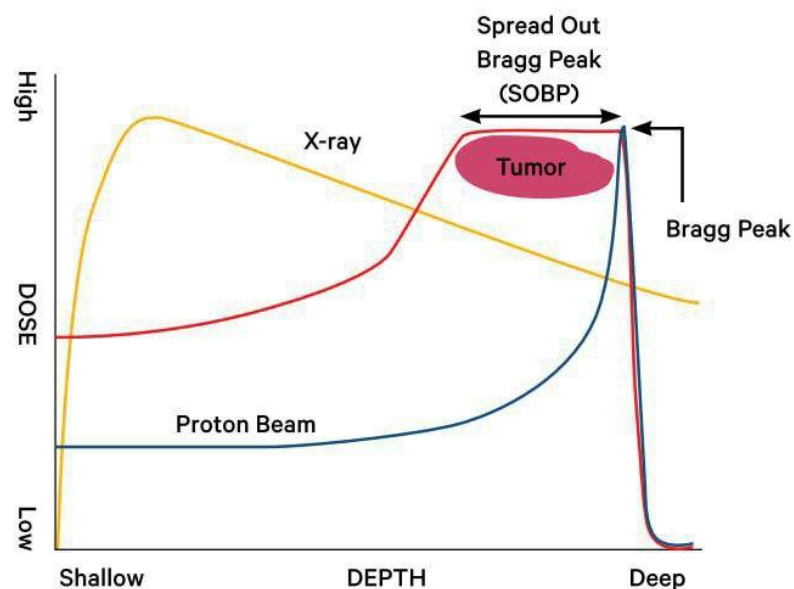
dz = Turunan Kedalaman (cm)

dA = Turunan Luas Lintasan (cm^2)

ρ = Massa Jenis Jaringan (g/cm^3)

dN = Turunan jumlah partikel (partikel)

Grafik *Spread Of Bragg Peak* (SOBP) yang ditunjukkan pada Gambar 2.6 merupakan hasil dari kombinasi beberapa puncak Bragg pada energi dan kedalaman yang berbeda, sehingga memberikan deposisi dosis yang seragam pada seluruh volume tumor (Gottschalk, 2018). Grafik SOBP lebih efektif dalam menargetkan dosis pada tumor dan mengurangi paparan pada jaringan sehat dibandingkan dengan grafik sinar-X yang dosisnya tersebar di seluruh jalur radiasi (Hu et al., 2018).



Gambar 2.6 Grafik Dosis yang Diterima OAR terhadap Kedalaman
(N. Namba, 2019)

Dalam terapi proton diperlukan akselerator partikel untuk menghasilkan berkas proton dengan energi yang cukup tinggi, salah satunya adalah siklotron (Collings et al., 2022). *Sumitomo Heavy Industries, Ltd* adalah salah satu perusahaan di Indonesia yang memproduksi siklotron (Ebara et al., 2023) dengan arus maksimum untuk terapi proton. Pada model *Azimuthally Varying Field* (AVF) seperti SC230, medan magnet dibuat bervariasi di setiap sudut untuk menjaga kestabilan lintasan partikel selama dipercepat (Ebara et al., 2022).

Siklotron bekerja dengan prinsip gaya magnetik dan medan listrik RF untuk mempercepat partikel bermuatan seperti proton (Ebara et al., 2022). Di dalam siklotron, partikel dimasukkan di antara dua elektroda (dee), lalu bergerak dalam medan magnet tetap yang tegak lurus terhadap lintasan partikel (Wang et al., 2020). Ketika partikel melewati celah antara dua dee, medan listrik bolak-balik mendorong partikel, memberi energi tambahan setiap setengah putaran karena medan listrik selalu berubah arah secara sinkron (Ebara et al., 2023). Setelah mencapai energi yang cukup, partikel diekstraksi dari siklotron dan diarahkan ke target, misalnya untuk menghancurkan sel kanker pada terapi proton (Ebara et al., 2022).

2.1.3.3 Dosimetri

Faktor lain yang perlu diperhatikan dalam radioterapi adalah dosimetri. Nilai dosis dapat dihitung dengan beberapa parameter yaitu dosis serap, dosis efektif, dan dosis ekuivalen. Dosis serap ($D_{T,R}$) yakni energi (Joule) per satuan massa (kg) yang secara matematis dapat dituliskan pada persamaan (2.4) (ICRP 103, 2007).

$$D_{T,R} = \frac{dE}{dm} = \frac{\text{energi}}{\text{massa}}, \quad 1 \text{ gray (Gy)} = 1 \text{ Joule/kg} \quad (2.4)$$

Perbedaan daya ionisasi masing-masing jenis radiasi menimbulkan efek biologis yang berbeda meskipun dosis serapnya sama yang dinyatakan dengan faktor bobot radiasi (ω_R) atau RBE. Besar RBE Proton yakni 1.1 (Nofi Santika et al., 2023). Semakin besar daya ionisasi, semakin

tinggi tingkat kerusakan biologis yang ditimbulkan. Secara matematis, dosis ekuivalen (H_T) dapat dituliskan pada persamaan (2.5) (ICRP 103, 2007) sebagai berikut:

$$H_T = \sum_R (\omega_R \times D_{T,R}) \quad (2.5)$$

Dosis efektif (E) memperhitungkan perbedaan sensitivitas organ/jaringan terhadap efek stokastik radiasi dengan mengalikan dosis ekuivalen pada organ/jaringan tersebut dengan faktor bobot organ/jaringannya (W_T), kemudian menjumlahkannya untuk seluruh organ/jaringan. Secara matematis dosis efektif diformulasikan pada persamaan (2.6) (ICRP 103, 2007) sebagai berikut:

$$E = \sum_R W_T \times \sum_T \omega_R \cdot D_{T,R} \quad (2.6)$$

2.1.4. **Particle Heavy and Ion Transport System (PHITS)**

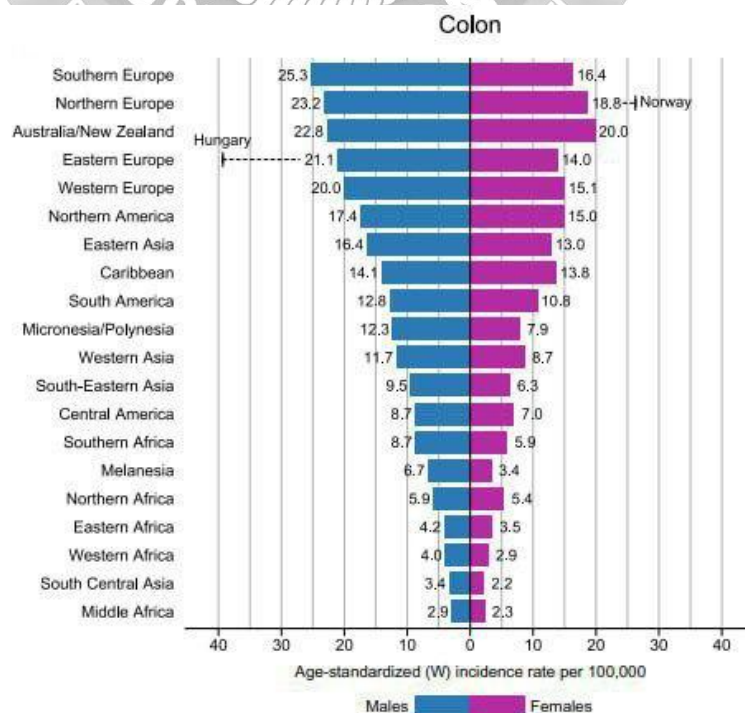
PHITS adalah perangkat lunak berbasis Monte Carlo yang dikembangkan oleh *Japan Atomic Energy Agency* (JAEA) dan dapat digunakan untuk memodelkan transpor partikel di rentang energi yang luas dan dalam waktu yang singkat (Furuta & Sato, 2021). PHITS dapat mensimulasikan geometri dengan baik, mudah digunakan, tutorial lengkap, waktu komputasi yang lebih cepat, serta dapat menganalisis distribusi dosis dan risiko kanker sekunder (Sato dkk., 2024).

Perangkat lunak ini terus diperbarui dengan model transportasi partikel yang lebih akurat, termasuk reaksi inti dan mekanisme energi peluruhan. Versi terbaru dari PHITS yaitu PHITS V.3.34, mencakup berbagai fungsi baru, termasuk simulasi partikel kosmik dan reaksi foton-induksi, yang semakin memperluas cakupan media transportasi dan akurasi simulasi (Ogawa et al., 2024). PHITS V.3.341 fiturnya lebih memadai dan meminimalisir terjadinya *bug* selama pembuatan *phantom* (Muhaimi, 2022). Fitur yang berfungsi untuk mendeteksi kesalahan seperti bentuk yang tidak terdefinisi dalam geometri phantom hanya tersedia dalam PHITS diatas versi 3.30 (Agusnin, 2021).

Simulasi diawali dengan pemodelan geometri target kanker dan OAR menggunakan phantom standar seperti ORNL-MIRD, serta menentukan material jaringan berdasarkan komposisi biologis (Lithuayu, 2024). Setelah itu, sumber radiasi ditentukan, termasuk jenis partikel, energi, serta metode penyinaran (Nugra, 2024). PHITS kemudian menghitung proses fisika yang dialami partikel di dalam jaringan seperti ionisasi, distribusi dosis, dan deposisi energi, sehingga menghasilkan peta distribusi dosis dan karakteristik *Bragg Peak* (Nugra, 2024).

2.1.5. Terapi Proton pada Instalasi Rumah Sakit di Indonesia

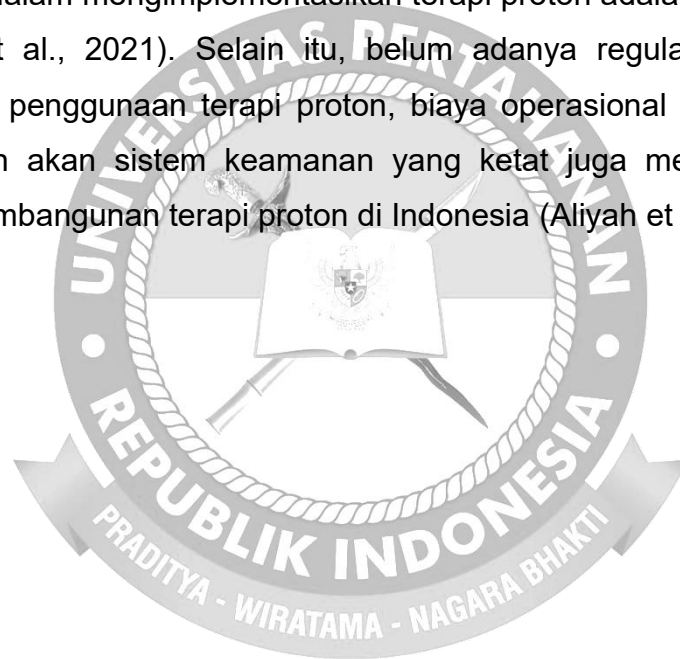
Kanker usus besar cenderung lebih banyak menyerang pria daripada wanita seperti yang telah ditunjukkan pada Gambar 2.7. Salah satu kasus kanker usus besar pada Tentara Nasional Indonesia (TNI) yaitu Jenderal TNI (Purn) George Toisutta, mantan Kepala Staf TNI Angkatan Darat, yang meninggal dunia pada 12 Juni 2019 akibat penyakit ini setelah menjalani perawatan di RSPAD Gatot Soebroto (FKUI, 2019).



Gambar 2.7 Angka Insiden Kanker Usus Besar Berdasarkan Jenis Kelamin Pada Tahun 2020 Menurut WHO

Sumber: (Sung et al., 2021)

Terapi proton dapat menembus jaringan dengan kedalaman yang lebih jauh dibandingkan terapi sinar-X, dosis radiasi dapat dikonsentrasikan secara efektif pada tumor, dan meningkatkan probabilitas tingkat hidup pasien kanker (Tian et al., 2017). Terdapat tiga fasilitas terapi proton yang sedang dalam tahap pembangunan berlokasi di Indonesia, yaitu RSPAD Gatot Soebroto, Eka *Hospital* Jakarta, dan RS Dharmais. Tantangan terbesar dalam mengimplementasikan terapi proton adalah aspek finansial (Aliyah et al., 2021). Selain itu, belum adanya regulasi khusus yang mengatur penggunaan terapi proton, biaya operasional yang tinggi, dan kebutuhan akan sistem keamanan yang ketat juga menjadi tantangan dalam pembangunan terapi proton di Indonesia (Aliyah et al., 2021).



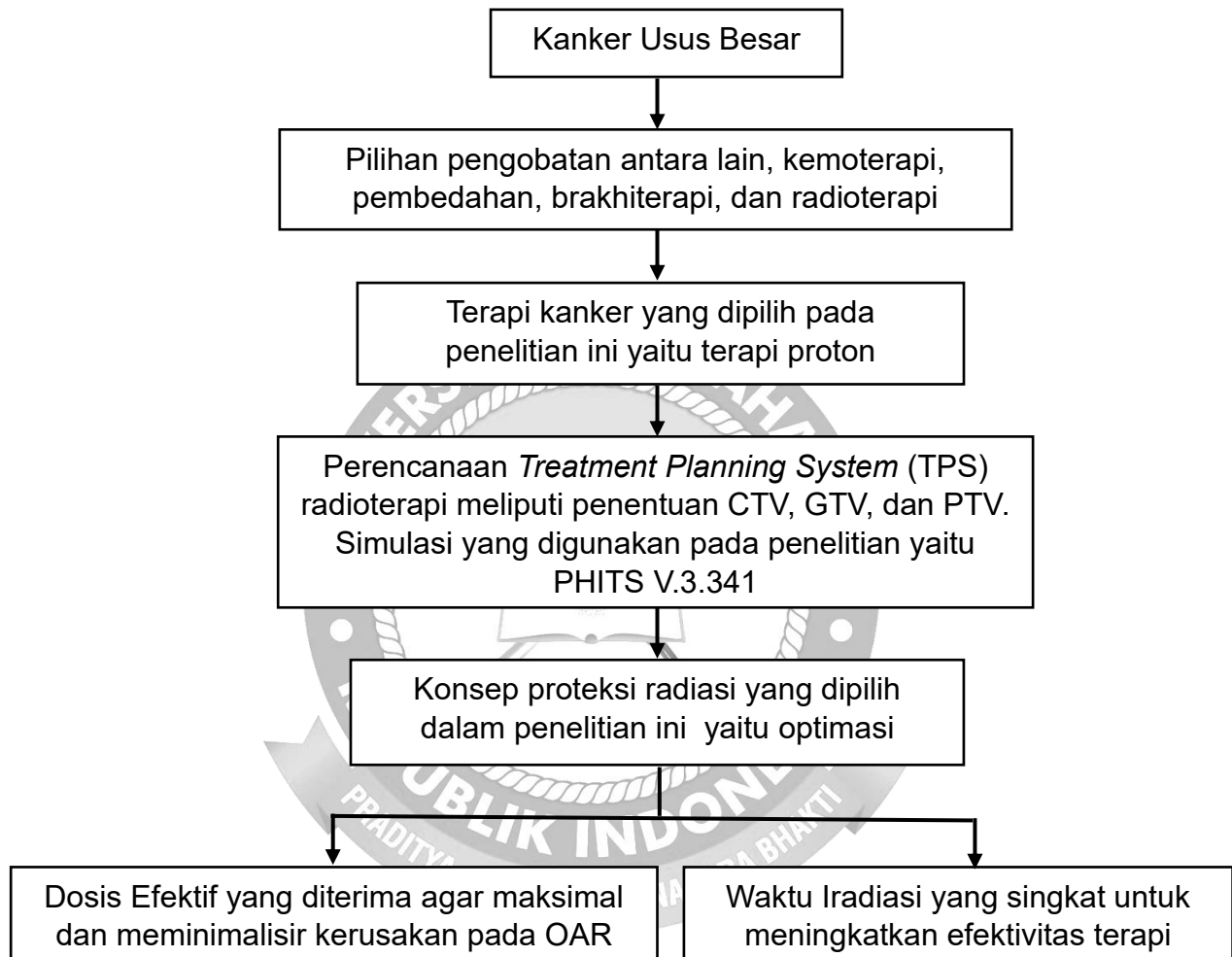
2.2. Hasil Penelitian Terdahulu

Tabel 2.1 Hasil Penelitian Terdahulu

No.	Penulis, Tahun, Judul	Permasalahan	Metode	Hasil	Persamaan	Perbedaan
1	Tatsuhiko Sato, et al., 2023, <i>Recent improvements of the particle and heavy ion transport code system – PHITS version 3.33</i>	Kebutuhan untuk meningkatkan akurasi dan efisiensi simulasi PHITS dalam aplikasi medis, fisika partikel, dan proteksi radiasi.	Metode yang digunakan adalah pendekatan Monte Carlo pada PHITS versi 3.33.	Pada PHITS versi 3.33, peningkatan signifikan ditemukan dalam kemampuan untuk mensimulasikan reaksi nuklir dan data transport proton, yang sangat relevan untuk aplikasi medis seperti terapi proton. Versi ini mampu memberikan hasil yang lebih akurat terkait dosis radiasi yang diterima oleh pasien kanker.	Fokus utama keduanya adalah optimasi penggunaan PHITS untuk meningkatkan akurasi dan efektivitas dalam terapi radiasi.	Versi PHITS yang digunakan pada jurnal ini yakni PHITS Versi 3.33, sedangkan yang digunakan pada penelitian Veri 3.341.
2.	Dian N., 2023, <i>Reduction of Organ Absorbed Dose and Cancer Risk through Optimizing the Use of Projection in Diagnostic X-ray Examination</i>	Tingginya risiko radiasi pada organ tubuh yang dihasilkan dari berbagai proyeksi dalam pemeriksaan radiodiagnostik.	Menggunakan simulasi analitis berbasis perangkat lunak Caldose_X (versi 5.0), yang didasarkan pada metode Monte Carlo untuk menghitung dosis serapan organ, risiko kanker akibat	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan proyeksi <i>Posterior-Anterior</i> (PA) pada pemeriksaan X-ray abdomen lebih efektif dibandingkan proyeksi <i>Anterior-Posterior</i> (AP). Untuk pemeriksaan tulang	-Mengoptimalkan pengobatan kanker dengan menyempurnakan strategi dosis dan penerapan -Memanfaatkan simulasi berbasis Monte Carlo untuk menghitung dosis	-Jenis Radioterapi yang dipilih yaitu <i>X-Ray Therapy</i> -Simulasi Monte Carlo yang digunakan yaitu Caldose_X (versi 5.0)

			paparan radiasi, dan dosis gonad.	belakang, proyeksi <i>Left Posterior Oblique</i> (LPO) menunjukkan dosis serapan yang lebih rendah dibandingkan dengan proyeksi <i>Right Posterior Oblique</i> (RPO).	radiasi dengan akurasi tinggi.	-Hanya menggunakan 2 arah penyinaran pada target -Target organ yang digunakan yaitu abdomen dan tulang belakang -Pasien yang diproyeksikan terhadap sumber radiasi.
3.	Wildan A. N., 2024., Optimasi Dosis dan Waktu Iradiasi Berdasarkan Arah Penyinaran untuk Terapi Proton pada Kanker Rektum Menggunakan Program PHITS Versi 3.33	Menentukan dosis optimal pada target kanker usus besar dan OAR dengan menentukan arah sumber proton yang tepat serta menghitung waktu iradiasi yang efektif untuk meningkatkan efisiensi terapi.	Metode yang digunakan adalah pendekatan simulasi komputer dengan PHITS untuk mengevaluasi distribusi dosis dan waktu iradiasi dalam terapi proton yang ditujukan untuk pengobatan kanker rektum.	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan proyeksi <i>Right Posterior Oblique</i> (RPO) dan <i>Left Posterior Oblique</i> (LPO) lebih efektif dibandingkan ketiga proyeksi arah yang lain. Waktu Iradiasi untuk RPO dan LPO 625 detik (25 fraksi).	-Menggunakan modalitas terapi proton -Mengoptimalkan pengobatan kanker dengan optimasi dosis dan waktu iradiasi.	-Versi PHITS yang digunakan yaitu 3.33 -Arah penyinaran yang digunakan yaitu PA, RPO LPO, LL, LR -Target organ yang digunakan yaitu rektum

2.3. Kerangka Berpikir



Gambar 2.8 Kerangka Berpikir Penelitian

2.4. Hipotesis

- a. Dosis optimal pada target kanker usus besar dan OAR dipengaruhi oleh arah sumber proton yang tepat sehingga mencapai nilai optimal yakni >95%.
- b. Waktu iradiasi optimal dipengaruhi oleh nilai dosis radiasi optimal pada setiap arah penyinaran target kanker usus besar guna mencapai efisiensi waktu pengobatan .