

Sawar Darah Otak

Zulham

Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran USU, Medan

Abstrak: Konsep sawar darah otak telah dijabarkan oleh Ehrlich lebih dari 100 tahun lalu. Sawar darah otak melindungi otak dari lingkungan darah dan memelihara homeostasis lingkungan mikro otak. Penelitian Reese dan Karnovsky pada efek peroksidase eksogen terhadap sawar darah otak telah mengungkapkan dua fitur yang melindungi otak dari darah. Fitur tersebut adalah taut kedap dan frekuensi rendah vesikel pada endotel otak. Taut kedap disusun oleh protein membran sitoplasmik dan integral. Pengangkut transitosi dimediasi-absorpsi, reseptor, atau pembawa khusus hadir untuk mengangkut unsur dari darah dan sisa metabolisme menuju darah melalui jalur transendotel. Sawar ini bukan sawar yang absolut.

Kata Kunci: sawar darah otak, endotel, taut kedap, jalur transendotel

Abstract: The concept of blood brain barrier was described by Ehrlich more than 100 years ago. Blood brain barrier protects brain from blood milieu and maintains brain microenvironment homeostasis. Reese and Karnovsky study on effect on exogenous peroxidase to blood brain barrier revealed two features that protect brain from blood. The features are tight junction and low frequency of vesicles in brain endothel. Tight junction is composed by cytoplasmic and integral membrane proteins. Specialized carrier, receptor or absorption-mediated transcytosis transporter presents to transport substance from blood and metabolic waste to blood via transendothel pathway. This barrier is not an absolute one.

Key words: blood brain barrier, endothel, tight junction, transendothel pathway

1. Pendahuluan

Sawar darah otak berfungsi melindungi susunan saraf pusat (SSP) dari milieu darah dan mempertahankan homeostasis lingkungan mikro otak^{1,2}. Keuntungan sawar agak dikurangi oleh kenyataan bahwa ia menahan antibiotika, *neurotransmitter* tertentu (misal dopamin), dan obat yang secara potensial berguna lainnya¹.

Neuron-neuron, sel-sel glia, cairan ekstraseluler otak dipisahkan dari darah oleh sawar darah otak. Sawar darah otak dicirikan sebagai lapisan seluler yang sempurna dan kontiniu dari sel-sel endotel yang disegel oleh *tight junction*. Komunikasi sel-ke-sel normal antara *astrocyte*, *pericyte*, sel endotel dan neuropil yang mengelilingi penting bagi ekspresi fenomena sawar darah-otak dan mekanisme homeostatisnya. Transpor, fungsi yang dimediasi reseptor dan enzim, memainkan peran penting dalam regulasi komposisi cairan ekstraseluler otak. Molekul, di atas ukuran yang dibatasi, yang bersirkulasi dalam darah dapat memperoleh akses menuju ruang interstisial hanya jika terdapat sistem transpor khusus untuk molekul tersebut yang terdapat dalam endotel kapiler otak³. Sistem demikian untuk asam amino, transferin, insulin, Ig G, dan albumin terkattonasi menjamin bahwa SSP secara tetap menerima senyawa yang dibutuhkan^{1,3}.

Sistem serebrovaskuler mendukung kegiatan sel-sel otak dengan memberikan substrat seperti oksigen dan glukosa ke jaringan otak dan memindahkan produk metabolisme otak seperti karbon dioksida. Pembuluh darah otak juga membawa hormon dan informasi homeostatis ke otak dan mendistribusikan bahan-bahan humoral yang disintesis saraf ke sistemik. Fungsi-fungsi ini tentu turut dipengaruhi oleh struktur dan fungsi pembuluh darah otak.

2. Sejarah

Otak berfungsi dalam suatu lingkungan yang terkontrol-baik terpisah dari *milieu perifer*. Mekanisme yang mengontrol lingkungan unik otak adalah sawar darah otak. Paul Erlich (1885, 1906) dan Erwin Goldmann (1909, 1913) mengamati bahwa zat pewarna yang larut air diinjeksikan ke sirkulasi perifer tidak mewarnai otak ataupun cairan cerebrospinal (CSF), meskipun plexus choroid terwarnai. Eksperimen lanjutan menunjukkan bahwa zat warna yang sama yang disuntikkan ke ruang subaraknoid mewarnai otak dan CSF, tetapi tidak mewarnai jaringan perifer. Lewandowsky (1900), saat mempelajari penetrasi *potassium ferrocyanide* ke otak, adalah orang yang pertama kali yang menyebut istilah sawar darah otak dan menyebutnya *bluthirnschranke*. Pengamatan

yang diambil dari studi zat warna membawa kepada konsep sawar antara darah dan otak.

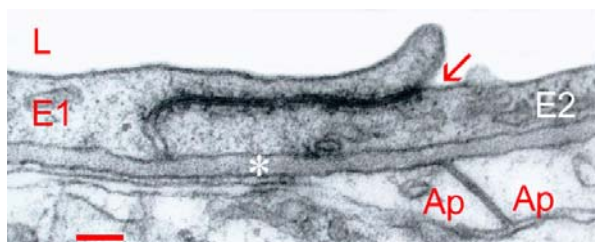
Peneliti selanjutnya menggunakan zat warna bersifat basa yang sangat larut dalam lemak dan mampu melintasi sawar darah otak (Friedemann, 1942), menunjukkan bahwa otak terwarnai dengan transpor langsung zat warna melintasi *mikrovaskulatur cerebral*. Broman (1941) berpendapat bahwa fungsi sawar pada sawar darah otak berlangsung melalui sel-sel endotel kapiler dan bukan pada *astrocyte end feet*. Debat apakah *astrocytic end feet* atau endotel kapiler yang berperan pada sawar darah otak dihentikan oleh studi sitokimia elektron mikroskop oleh Reese dan Karnovsky (1967), dan selanjutnya oleh Brightmann dan kawan-kawan (1969)². Peroksidase *horseradish* (BM=43000) digunakan untuk memvisualisasikan sawar darah otak⁴.

Dua fitur pada endotel serebral yang penting dalam membentuk sawar darah otak adalah *tight junctions* dan frekuensi rendah vesikel yang dihubungkan dengan transpor transendotel⁴.

3. Kapiler dan Endotel

Pada potongan melintang, lumen kapiler kecil dikelilingi satu sel endotel. Lumen kapiler yang lebih besar dibentuk 2 atau 3 sel endotel. Kaliber kapiler bervariasi antara 9 hingga 12 μm^1 . Dalam otak, kapiler berkelok-kelok dan kapiler yang sama bisa muncul 2 kali atau lebih pada daerah pengukuran pada *histological section*⁵.

Nukleus endotel sangat gepeng dan tampak lonjong pada irisan. Bagian inti yang lebih tebal menonjol ke dalam lumen sedangkan bagian perifer sel sangat pipih, dengan membran adluminal dan abluminal dipisahkan oleh lapis sitoplasma setebal 0,2 – 0,4 μm . Unsur tubul dari retikulum endoplasma meluas ke dalam perifer yang tipis dari sel. Sedikit atau sama sekali tidak ditemukan vesikel pinositotik pada endotel kapiler maupun terowongan transendotel⁶.



Gambar 1. Hubungan interseluler antara 2 ujung dari sel-sel endotel (E1, E2, panah). L - lumen kapiler darah; asterisk -

lamina basal; Ap - *astrocyte processes* dengan segera membungkus kapiler. Skala = 0,2 μm (Tikus, neokorteks).

Permukaan lumen endotel licin, namun tepian tipis sel-sel bersebelahan dapat saling meliputi sebagian dan rabung marginal tipis dapat terjulur sedikit ke dalam lumen¹. Zonula adherens dan desmosom tidak terdapat di antara sel-sel bersebelahan namun dapat dideteksi dua atau tiga tempat sempit dengan membran lebih rapat. Pada tempat ini, pada sediaan fraktur beku, terlihat pada muka-E helaian paralel intramembran yang dapat disamakan dengan yang terdapat dalam zonula occludens epitel lain^{1,4}.

Endotel pada kapiler membentuk lapis utuh sekitar lumen kapiler. Kapiler ini tidak memiliki tingkap (fenestra). Kapiler jenis seperti ini disebut kapiler kontiniu.

Sel-sel endotel diikat oleh *tight junctions* berkesinambungan yang mencegah masuknya molekul melalui celah intersel (jalur paraselular)¹.

Keadaan kapiler berbeda di antara area otak. Organ *sub fornical*, *median eminence*, dan *pituitary neural lobe* memiliki kapiler yang bertingkap, kapiler dengan permeabilitas tinggi. Sementara, kapiler pada *inferior colliculus*, *sensory motor cortex*, *genu of corpus callosum*, *ventromedial nucleus of hypothalamus*, *supraoptic nucleus of the hypothalamus*, *paraventricular nucleus of the hypothalamus*, *globus pallidus*, *central part of the caudate putamen*, dan *ventricular surface of caudate putamen* tidak bertingkap dan membatasi transpor yakni jenis kapiler sawar darah otak. Secara fungsional, *sub fornical organ*, *median eminence*, dan *pituitary neural lobe* adalah bagian dari sistem neuroendokrin dan termasuk struktur otak yang disebut *circumventricular organs* (CVO)⁵.

Oldendorf et. al. (1977) mengamati bahwa kapiler otak mengandung jumlah besar mitokondria dan menduga bahwa beberapa dari kapasitas kerja potensial ini bisa jadi dilaksanakan dalam transfer molekuler dan ionik melintasi sawar darah otak. Analisis ultrastruktur menunjukkan bahwa frekuensi profil mitokondria adalah sangat serupa pada sel-sel endotel dari 5 daerah otak dengan dinding kapiler yang rapat. Pada neural lobe dan subfornical organ, frekuensi profil mitokondria jauh lebih rendah dari pada tempat lain di otak. Ini menunjukkan bahwa aktivitas sel endotel

mebutuhkan *supply* energi atau kemampuan kerja yang lebih besar pada daerah-daerah otak seperti *hypothalamus* dibandingkan dengan *neural lobe* dan organ *subfornical*. Semenjak adanya kemungkinan transfer di mediasi pembawa kecil (*little carrier-mediated transfer*) dari zat terlarut seperti *D-glucosa* dan *L-phenylalanine* dan pompa ion seperti *potassium* melintasi dinding kapiler pada *neural lobe* dan organ *subfornical*, perbedaan-perbedaan pada frekuensi mitokondria dan kapasitas kerja nyata antara kapiler-kapiler CVO dan non-CVO bisa dihubungkan terhadap perbedaan-perbedaan pada fungsi transpor ini⁵.

Lamina basal pada kapiler darah ditunjang anyaman serat retikuler longgar¹.

Gambar 2. (A). Kapiler kontiniu dengan beberapa vesikel pinositotik (panah) pada membran plasma abluminal. (B). Kapiler fenestrata dengan tingkap (panah).

4. Tight junction (Zonula Occludens)

Tight junction (TJ) merupakan taut antar sel yang paling apikal¹. *Tight junction* juga ditemukan pada epitel dan endotel jantung⁴. *Zonula* menunjuk bahwa taut ini membentuk sabuk lengkap mengelilingi sel, sedangkan *occludens* menunjuk peleburan membran yang menutup celah interseluler. Pada mikroskop elektron tampak lapis luar membran unit yang bersebelahan terlebur menjadi satu, tampak sebagai pentalaminar lokal. Setelah kriofraktur, replika menampilkan garis-garis rabung dan alur-alur yang membentuk struktur seperti jaringan sesuai dengan jumlah tempat peleburan yang tampak dalam sajian tipis konvensional¹.

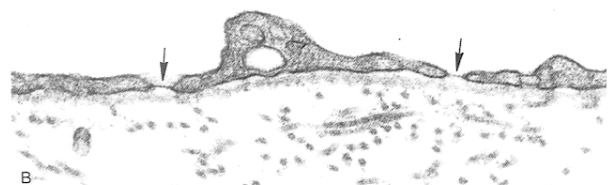
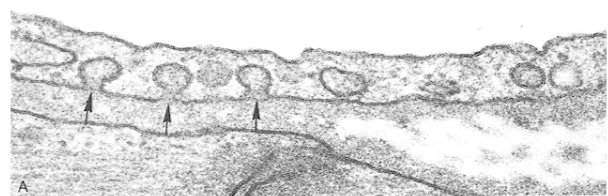
Komposisi biokimia garis rabung ini masih belum jelas^{7,8}. Protein sitoplasmik yang telah dihubungkan dengan *tight junction* adalah protein mengandung -PDZ (ZO-1, ZO-2, ZO-3), cingulin, 7H6, symplekin, dan BG9^{7,9}. Protein ZO-1, ZO-2, dan ZO-3 berlokasi pada permukaan sitoplasma *tight junction* pada sekitar membran plasma.

Tiga protein membran integral yang terlokalisasi pada *tight junction* adalah *occludin*, *junctional adhesion molecules* (JAM), dan *claudin*. *Occludin*, suatu protein membran integral ~65 kD dengan empat domain transmembran. Beberapa studi termasuk analisis *knockout* gen menunjukkan bahwa rabung *tight junction* dapat dibentuk tanpa *occludin*¹⁰.

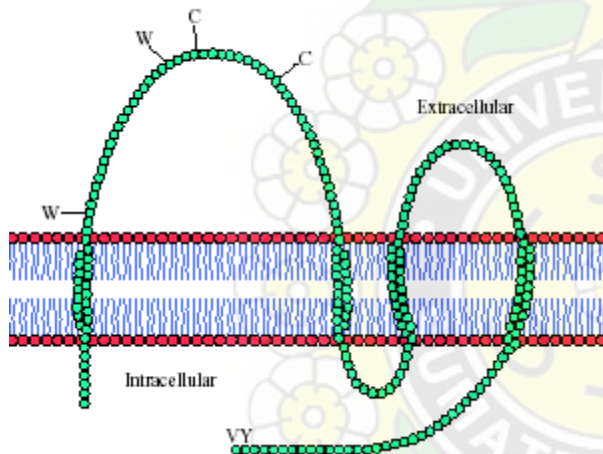
JAM dengan satu domain transmembran tunggal berhubungan secara lateral dengan

rabung *tight junction*, tetapi tidak terlibat secara langsung dalam pembentukan rabung *tight junction*^{10,11}. JAM, pada daerah ekstraseluler, menunjukkan dua domain dengan ikatan-ikatan disulfida dalam rantai. Protein ini merupakan anggota *immunoglobulin super family* dan ditemukan terkonsentrasi pada daerah apikal tautan interseluler. Ekspresi JAM mengurangi permeabilitas paraseluler dan meningkatkan adhesi sel-sel⁸. Ujung COOH JAM terikat pada domain PDZ PAR-3 dan ZO-1¹¹. JAM juga berhubungan dengan kontrol infiltrasi monosit pada kondisi peradangan⁸.

Claudin adalah konstituen utama rabung *tight junction*¹⁰. Claudin berada pada range 22 – 27 kDa. Claudin adalah protein membran integral yang memiliki 4 domain transmembran hidrofobik dan 2 loop ekstraseluler (loop 1 lebih besar dari loop 2), yang tampak terlibat dalam interaksi homofilik dan/atau heterofilik terimplikasi pada pembentukan *tight junction*. Saat ini, pada manusia telah diidentifikasi 24 gen keluarga claudin yang berbeda. Pola ekspresi claudin bertanggung jawab atas variasi dalam permeabilitas¹². Ujung COOH claudin secara langsung terikat pada domain PDZ1 dari ZO-1, ZO-2, dan ZO-3¹¹. Claudin-5 ditemukan pada sel endotel otak. Pada otak dengan defisiensi claudin-5, claudin-5 menghilang dari *tight junction* sel endotel, meninggalkan *tight junction* yang mengandung claudin-12. Tidak ada tanda-tanda edema otak, kebocoran serum albumin. BBB melonggar dengan selektivitas ukuran dengan melewati molekul kecil (< 800 D)¹⁰.



Jumlah rabung dan alur, atau tempat peleburan, mempunyai korelasi tinggi dengan bocornya epitel⁶. *Tight junction* ini menutup celah interseluler dan secara fisis mencegah molekul-molekul lewat, mencegah transpor interseluler dari lumen ke celah ekstraseluler (atau sebaliknya) melalui celah interseluler¹³. Permeabilitasnya rendah untuk larutan yang berlawanan dan tinggi untuk protein, ion-ion, dan asam amino¹. *Tight junction* pada endotel serebral, secara struktural, lebih kedap daripada *tight junction* pada endotel jantung⁴. Penggunaan *hydrophilic tracers* dengan ukuran-ukuran berbeda menggambarkan bahwa jalur *paracellular* tidak diblok oleh sawar difusi yang absolut tetapi oleh sawar semipermeabel yang melibatkan pori-pori dengan diameter 30-40 Å⁹.

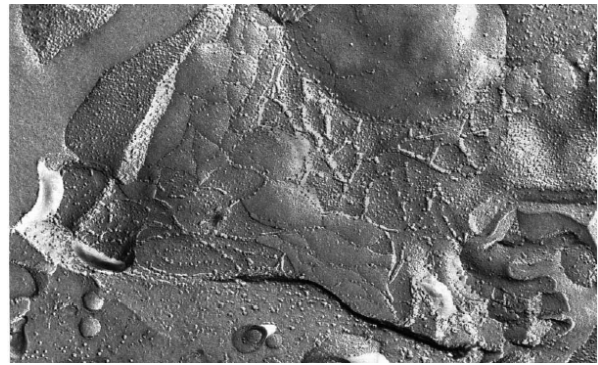


Gambar 3. Gambaran diagramatik claudin

Gambar 4. Replika fraktur beku dari fragmen kapiler otak bovine menunjukkan *tight junction* antara sel-sel endotel. Taut ini sebagian besar dihubungkan dengan muka-P menunjukkan suatu jaringan tebal rabung-rabung *tight junction*².

6. Pertukaran Zat Transendotel

Sawar ini jelas tidak mutlak karena otak tergantung pada darah untuk mensuplai substrat metaboliknya dan untuk mengangkut limbah metabolik kecuali terhadap pewarna vital dan molekul besar lain. Banyak substansi dapat menerobosnya dalam dua arah dan di bawah sedikit pengaruh kendali neural. Pemasukan materi dalam vesikel kecil adalah sebetulnya endositosis dan disebut sebagai



mikropinositosis. Penggunaan vesikel untuk mengangkut cairan dan larutan melintasi sel sebagian besar terbatas pada endotel. Gerak transendotel dari glukosa, asam amino, nukleosida, dan purin tergantung pada transpor bermedia pembawa (*carrier*). Sel-sel menunjukkan polaritas terhadap sistem transpor berbeda dalam membran luminal dan basal. Misalnya Na⁺ K⁺ ATPase ditemukan pada membran plasma basal dan tidak ditemukan di apikal pada sel endotel kapiler otak¹.

P-glycoprotein (P-gp) adalah suatu transporter yang dapat mengatur efflux substansi lipofilik dari sitoplasma pada membran luminal endotel. P-gp mengeluarkan substansi sitotoksik dan obat-obatan dari sel-sel endotel dan perisit ke aliran darah¹⁴.

Glukosa dapat memasuki otak dengan melalui dinding kapiler dengan difasilitasi sistem pembawa khusus. Transport D-glukosa terjadi dengan difusi fasilitatif yang dikatalisasi isoform-1 pentranspor glukosa (GLUT-1). Pada korteks, hippocampus, dan *cerebellum ratio densitas GLUT-1 luminal terhadap GLUT-1 abluminal* mencapai kira-kira 1 : 3. Asimetri ini menimbulkan asumsi bahwa ketika ditranspor dari plasma darah ke interstium otak, glukosa pertama kali menghadapi membran plasma luminal sel endotel, yang karena rendahnya jumlah GLUT-1, membatasi intensitas influx glukosa. Banyaknya jumlah molekul GLUT-1 pada plasmalemma abluminal dapat menurunkan konsentrasi glukosa pada sel endotel dibandingkan terhadap plasma darah. Ini menimbulkan harapan akan transport glukosa yang lebih cepat dan satu arah (*unidirectional*) dari sel endotel (efflux) melintasi plasmalemma menuju neuropil¹⁵.

LDL mengalami transitis melalui sawar darah otak via mekanisme yang diperantarai reseptor dalam vesikel endositik khusus yang menghindari fusi dengan lysosom. Sel endotel otak mengatur pemasukan lipoprotein ke dalam otak. Pengaruh astrokit pada ekspresi reseptor LDL dan laju

transitosis menunjukkan keberadaan perbedaan-perbedaan fokal pada influx lipoprotein, yang mungkin bergantung pada keadaan lipid astrosit¹⁶.

Keberadaan mekanisme pengambilan spesifik untuk sejumlah kecil neuropeptida (misal enkephalin, vasopressin) terdapat pada sisi luminal dari sawar darah-otak. Terdapat penghambatan sendiri bergantung-dosis (*dose-dependent self inhibition*) untuk leucine-enkephaline dan arginine-vasopressin. Fakta bahwa neuropeptida kecil dapat diambil utuh oleh sawar darah-otak tidak mengesampingkan kemungkinan bahwa neuropeptida tersebut dapat saja dimetabolisme di sitosol endotel, pada sisi abluminal atau oleh neuropil sekitarnya³.

Kepustakaan

1. Fawcett, D. W. : Buku Ajar Histologi, Edisi 12, EGC, Jakarta, 2002 : 325 – 326 dan 342-346.
2. Wolburg, H. et al.: Modulation of *tight junction* structure in blood-brain barrier endothelial - Effects of tissue culture , second messengers and cocultured astrocytes, *Journal of Cell Science*, volume 107, 1994: 1347 – 1357.
3. Zlokovic, B. V., McComb J. G., and Segal, M. B., and Davson, H.: Blood-brain permeability to peptides and proteins. in : *Barriers and Fluids of the Eye and Brain* , Segals, M. B. (eds), Macmillan, Cambridge, 1992 : 106 – 115.
4. Reese, T.S., and Karnovsky, M.J., Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase, *The Journal of Cell Biology*, volume 34, 1967 : 207 – 217.
5. Fenstermacher, J., and Nakata, H., and Tajima, A., and Yen, M-H., and Acuff, V., and Gruber, K. : Structural, Ultrastructural and functional correlations among local capillary systems within the brain. in : *Barriers and Fluids of the Eye and Brain*, Segals, M. B. (eds), Macmillan, Cambridge, 1992: 59 – 71.
6. Junqueira, L. C., and Carneiro, J., and Kelley, R. O. : *Histologi Dasar*, Edisi 8, EGC, Jakarta, 1998: 66.
7. Citi, S. : The molecular organizations of *tight junctions*, *The Journal of Cell Biology*, volume 121, May 1993: 485 - 489.
8. Padura, I.M. et al. : Junctional adhesion molecule, a novel member of the immunoglobulin superfamily that distributes at intercellular junction and modulates monocyte transmigration, *The Journal of Cell Biology*, volume 142, July 1998: 117 – 127.
9. Balda, M. S., and Matter, K. : *Tight junctions*, *Journal of Cell Science*, 1998 : 541 – 547
10. Nitta, T. et al. : Size-selective loosening of the blood-brain barrier in claudin-5-deficient mice, *The Journal of Cell Biology*, volume 161, May 2003 : 653 – 660.
11. Itoh, M. et al. : Junctional adhesion molecule (JAM) binds to PAR-3 : a possible mechanism for the recruitment of PAR-3 to *tight junctions*, *The Journal of Cell Biology*, volume 154, August 2001: 491 – 497.
12. Turksen, K., and Troy, T-C. : Barriers built on claudin, *Journal of Cell Science*, volume 117, 2004 : 2435 – 2447.
13. Leeson, C. R. : Buku Ajar Histologi Edisi 5, EGC, Jakarta, 1996 : 85
14. Virgintino, D. et al. : Expression of P-Glycoprotein in human cerebral microvessels, *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, volume 50 (12), 2002 : 1671 – 1676.
15. Dobrogowska, D.H., and Vorbrodt, A.W. : Quantitative immunocytochemical study of BBB glucose transporter (GLUT-1) in four regions of mouse brain, *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, volume 47(8), 1999 : 1021 – 1029.
16. Dehouck, B., and Fenart, L., and Dehouck, M.P., and Pierce, A., and Torpier, G., and Cecchelli, R. : A new function for the LDL receptor : transcytosis of LDL across the blood-brain barrier, *The Journal of Cell Biology*, volume 138(4), August 1997 : 877 – 899.

Neoadjuvant Chemoradiation for Stage IB2 Cervical Cancer

Muhammad Rusda, Einil Rizar

Department of Obstetrics and Gynecology
School of Medicine, University of Sumatera Utara

Abstract: Despite screening programs, approximately 14,000 cases of invasive cervical cancer are diagnosed annually in the United States. In approximately half these cases, locally advanced disease is present at the time of diagnosis. In developing countries, the disease is usually advanced by the time of diagnosis, the prevalence is much higher, and cervical cancer is the principal cause of death due to cancer in women. Pelvic radiation has been the standard, definitive therapy for advanced disease. With this treatment, the overall five-year survival rate is approximately 65 percent, but it ranges from 15 to 80 percent, depending on the extent of the disease. The main cause of death among women with cervical cancer is uncontrolled disease within the pelvis. Although increasing the dose of radiation improves the control of pelvic disease, the dose that can be delivered is limited by the severe late complications of the treatment. Many attempts have been made to improve the outcome of radiotherapy, but none of these have been successful. As a result, strategies involving combination therapy, especially the concurrent use of chemotherapy with radiotherapy, have been considered.

Key words: cervical cancer, concurrent chemoradiation

Abstrak: Meskipun memiliki program skrining, sejumlah 14.000 kasus karsinoma serviks invasif didiagnosa di Amerika Serikat setiap tahunnya. Setengah dari seluruh kasus tersebut saat diagnosa ditegakkan berada pada stadium lanjut yang terlokalisir. Pada negara-negara berkembang, biasanya penyakit sudah dalam stadium lanjut pada saat diagnosa ditegakkan, prevalensinya tinggi dan kanker serviks merupakan penyebab kematian utama dari keseluruhan kanker yang menyerang wanita. Radiasi pelvik merupakan standar pengobatan, bahkan definitif terapi untuk stadium lanjut. Dengan radiasi, rata-rata bertahan hidup selama 5 tahun \pm 65%, bervariasi 15-80% tergantung dari stadium penyakit. Penyebab utama kematian wanita penderita kanker serviks adalah tidak terkontrolnya penyakit di rongga pelvik. Meskipun dengan meningkatkan dosis akan mengontrol penyakit di rongga pelvik, namun tetap harus diperhatikan bahwa semakin besar dosis yang diberikan semakin berat pula komplikasi yang akan muncul. Berbagai cara diupayakan untuk meningkatkan luaran radioterapi, namun tidak memberikan hasil yang memuaskan. Sehingga akhirnya strategi terapi kombinasi dianjurkan, khususnya kemoterapi bersama radioterapi.

Kata kunci: kanker servis, kemoradiasi konkuren

Introduction

The current practice of treating cervical cancer with surgery or radiation alone has been challenged by the recent information from the National Cancer Institute regarding concurrent chemo radiation for cervical cancer. Results from each of five randomized phase III trials show an overall survival advantage of 30% — plus acceptable toxicity — for cisplatin-based therapy given concurrently with radiation therapy (Table I). The patient populations in these studies included women with FIGO stages IB2-IVA cervical cancer treated with primary radiotherapy and women with FIGO stage I-IIA disease with poor prognostic factors (metastasis disease in pelvic lymph nodes, parametrial disease, or positive surgical margins) at the time of primary surgery. Although the trials varied in

terms of stage of disease, dose of radiation, and schedule of cisplatin and radiation, they all demonstrated significant survival benefit for this combined approach. The risk of death from cervical cancer was decreased by 30% to 50% with concurrent chemoradiation. Based on these results, strong consideration should be given to the incorporation of concurrent cisplatin-based chemotherapy with radiation therapy in women who require radiation therapy for treatment of cervical cancer.¹⁻⁵

Adjuvant or definitive radiotherapy is widely used to treat women with locally and regionally advanced cervical cancer. These five randomized phase III trials demonstrate that platinum-based chemotherapy, when given concurrently with radiotherapy, prolongs survival in women with locally advanced

Table 1.

Concurrent Chemoradiation for Cervical Cancer: Results of Five Randomized Trials

Trial	Accrual Period	FIGO Stage	# Pts	Regimen	3-Year Survival
GOG 85 ^[1]	1986-90	IIB, III, IVA	177	EB and intracavitary radiation therapy with 5-FU infusion and cisplatin	67%
RTOG 9001 ^[2]	1990-97	IIB, III, IVA	191	EB and intracavitary radiation therapy with hydroxyurea	57%
			195	EB and intracavitary radiation therapy with 5-FU infusion and cisplatin	75%
			193	Extended-field EB (pelvis and para-aortic) and intracavitary radiation therapy	63%
GOG 120 ^[3]	1992-97	IIB, III, IVA	177	EB and intracavitary radiation with weekly cisplatin	65%
			173	EB and intracavitary radiation with 5-FU, cisplatin, and hydroxyurea	65%
			176	EB and intracavitary radiation with hydroxyurea	47%
SWOG 8797 ^[4]	1992-96	IA2, IB IIA	127	EB radiation therapy with cisplatin and 5-FU infusion	87%
GOG 123 ^[5]	1992-97	IB Bulky (>4 cm)	116	EB radiation therapy	77%
			183	EB and intracavitary radiation with weekly cisplatin, followed by extrafascial hysterectomy	83%*
			186	EB and intracavitary radiation followed by extrafascial hysterectomy	74%*

* median survival 35.7 months

EB = external beam (pelvis)

cervical cancer, stages IB-IVA, as well as in women with stage I-IIA disease found to have metastatic disease in the pelvic lymph nodes, positive metastatic parametrial disease, or positive surgical margins at the time of primary surgery. Concurrent cisplatin-based chemoradiation reduced the risk of recurrence by 30% to 50% across a spectrum of treatment prescriptions.^{6,7}

The most commonly used treatment is external beam radiation plus intracavitary brachytherapy with concurrent weekly platinum chemotherapy. Suggested doses of radiation should be 85 to 90 Gy to point A and 55 to 60 Gy to point B. Cisplatin is given in a dose of 40 mg per m² weekly during external beam therapy. In patients with positive common iliac or paraaortic nodes, extended field radiation should be considered. Little data are yet available on the toxicity associated with concurrent chemotherapy and extended field irradiation.⁸⁻¹¹

Level of Evidence A. (EBM=Evidence Base Medicine)

Case

Mrs. WTH, 45 years old, P5A2, MR:316293, youngest child 12 y/a, Aceh, Moslem, Perumnas Langsa, Aceh Timur, was admitted to Pirngadi Hospital on October 10th, 2003 with chief complaint: bleeding from the genital, she suffered with this complain since the last two months. She also had a history of post coital bleeding and lower abdominal pain since 1 year ago. Bowel habit and micturation

was nothing in particular, married at 18 years old, because of the bleeding she doesn't know her last menstrual period.

On physical examination, it was found on that her vital signs were within normal limits. Head and Neck, Chest, Abdomen, Extremities: Nothing in particular.

Vaginal/Rectal examination : Seen exophytic mass at the portio with diameter \pm 5 cm, bleed easily. Vaginal wall was smooth. Palpated an exophytic mass at the portio. Uterus was anteflexed, the size is normal. Right and left parametrial were relax. Both of adnexa didn't palpable. Cavum Douglas: not bulged. Histopathologic finding: Poorly differentiated Ca Endoserviks. Working Diagnose: Carcinoma Cervix Stage IB2. Management: Neo Adjuvant Chemoradiation, Concurrent chemoradiation with weekly cisplatin 40 mg/m²/week for 6 weeks and external radiation therapy with fractioned 25 times. Patient underwent concurrent chemoradiation with weekly cisplatin (40 mg x 1,56 = 66,24) 70 mg for 6 weeks and external radiotherapy with fractioned 25 times from November 11th, 2003 until December 27th, 2003. *January 5 th, 2004:* Evaluation after concurrent chemotherapy and external radiotherapy fractioned 25 times. Speculum examination: Cervix size normal, exophytic mass not seen, discharge (-). Vaginal examination :Cervix size normal, mass not palpable. Both of parametrial were relax.

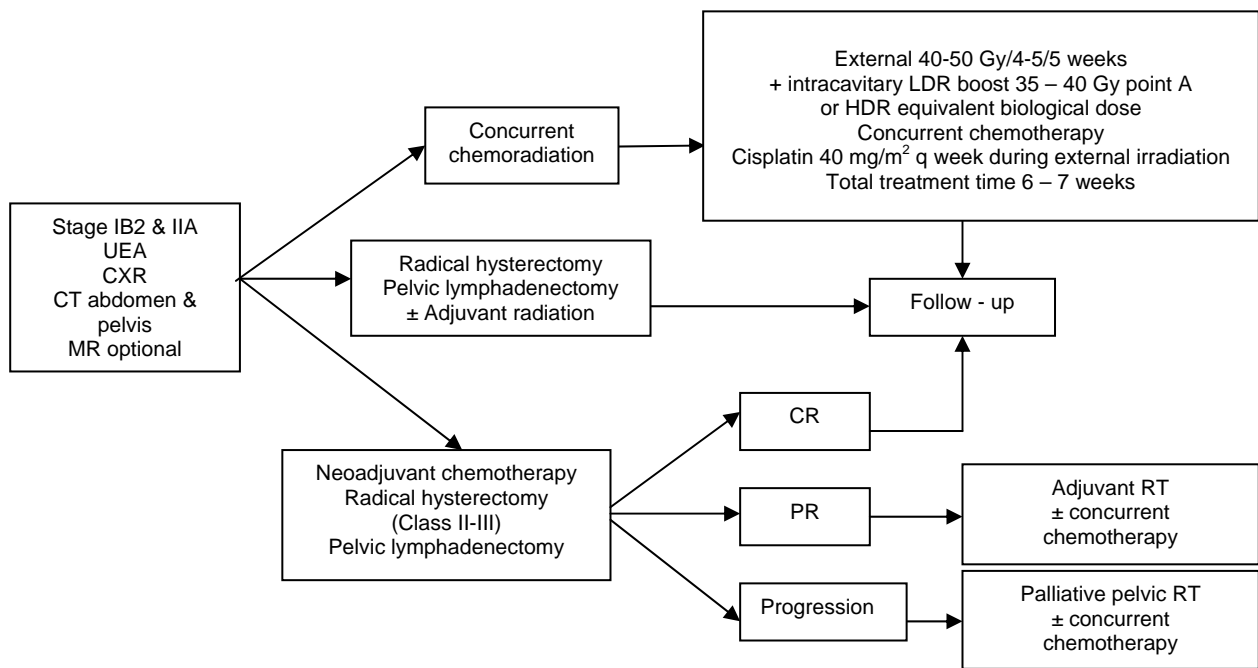


Figure I. Protocol Therapy for Stage IB2 and IIA Cervical Cancer⁷

o Neoadjuvant chemotherapy : 3 course of platinum - based chemotherapy

* Technique : 4 fields. Field borders for ext. irradiation .

A: Tumour determined by palpation and CT scan + 2 cm margin.

B: A-P fields: Laterally: 2 cm lateral to bony margin of pelvis.

Superior: between L and S inferior: 2 cm below the obsturator foramen.

Posterior = individually determined by tumour.

The role of neoadjuvant CT followed by class II-III radical hysterectomy and pelvis lymphadenectomy (+ adjuvant concurrent CT/RT) remains to be further defined

Conclusion: Good chemoradiation response.
Plan of action: Hysterectomy.

Discussion

A forty five years old woman was admitted to oncogyn ward at Pirngadi Hospital on October 22th, 2003 with chief complaint bleeding from the genital since the last two months. She was referred from Langsa Hospital with histopathologic results of Poorly Differentiated Ca Endocervix. The patient was diagnose with carcinoma cervix std IB2 and planned to have neo adjuvant chemoradiation.

In a previous randomized trial of combined external and intracavitary irradiation alone or followed by extrafascial hysterectomy, the gynecologic oncology group found that hysterectomy did not improve survival, but it did significantly reduce the rate of relapse in the pelvic region.¹⁰

Weekly treatment with cisplatin during radiotherapy has been assesed in several phase 2 studies. Several phase 2 sudies have reported that concomittant treatment with cisplatin during radiotherapy results in faster and more complete responses and better survival than expected with radiotherapy alone.¹¹

The administration of chemotherapy concurrently with radiotherapy has theoretical advantages over the use of radiotherapy alone. The two treatments may interact to increase the killing of tumor cells without delaying the course of

radiotherapy or protracting the overall treatment time, which may accelerate the proliferation of tumor cells. Theoretically, chemotherapy may act synergistically with radiotherapy by inhibiting the repair of radiation-induced damage, promoting the synchronization of cells into a radiation-sensitive phase of the cell cycle, initiating proliferation in nonproliferating cells, and reducing the fraction of hypoxic cells that are resistant to radiation. Chemotherapy may also independently increase the rate of death of tumor cells.⁸⁻¹⁰

The promising results of these studies as well as the fact that this combination is well tolerated and easy to administer on an outpatients basic led us to manage our patient with this regimen.

In this case the patient underwent concurrent chemoradiation with weekly cisplatin 40 mg/m²/week for 6 weeks and external radiation therapy with fractioned 25 times from November 11th, 2003 until December 27th, 2003. Conclusion from evaluation after she has finished the regimen of concurrent chemoradiation was good radiation response where from gynaecologic examination finding the cervix size normal, exophytic mass was not seen or palpable and both parametrial were relax.

Conclusion

A forty five years old woman was diagnose with carcinoma cervix std IB2 and planned to have neo adjuvant chemoradiation. The patient underwent concurrent chemoradiation with weekly

cisplatin and external radiation therapy Conclusion from evaluation after she has finished the regimen of concurrent chemoradiation was good radiation response.

References

1. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. A randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stages IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes. A Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1999;17:1339-1348.
2. Sedlis A, Bundy BN, Rotman M, Lentz S, Muderspach LI, Zaino R. A randomized trial of pelvic radiation versus no further therapy in selected patients with Stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999;73:177-183
3. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:1137-1143.
4. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med.* 1999;340:1144-1153.
5. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med.* 1999; 340:1154-1161.
6. Di Saia PJ, Creasman WT. Invasive cervical cancer. In: Di Saia PJ, Creasman WT. *Clinical Oncology.* 5th Ed. Mosby Years Book Inc. Baltimore.1997;51-100.
7. Benedet JL, Ngan HYS, Hacker NF. Staging classification and clinical practice guidelines of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Reprinted for *Int J Gyn Obst,* 70 (2000);54.
8. Varia MA, Bundy BN, Deppe G et al: Cervical carcinoma metastatic to paraaortic nodes: extended field radiation therapy with concomittant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: A Gynecologic Oncology Group Study: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(5):1015-23.
9. Sardi J, Sananes C, Giaroli A et al: Results of a prospective randomized trial with neoadjuvant chemotherapy in stage IB, bulky, squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1993;49:156-65.
10. Stewart LA, Tierney JF. Neoadjuvant chemotherapy and surgery versus standard radiotherapy for locally advanced cervix cancer. A metaanalysis using individual patient data from randomized controlled trials. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:579
11. NEJM, Improved Treatment for Cervical Cancer, Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy, Number 15, April 15, 1999, vol 340:1198-1200.