



# Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



## Tinjauan Pustaka

# HIPOFRAKSINASI PADA KANKER PAYUDARA STADIUM DINI

Elia Aditya B.K, Soehartati A. Gondhowiardjo

Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

## Abstrak / Abstract

### Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima Mei 2013
- Disetujui Juli 2013

Disiplin ilmu Onkologi Radiasi dan teknik radiasi mengalami kemajuan pesat dalam beberapa dekade terakhir. Seiring dengan hal ini, radioterapi dengan menggunakan hipofraksinasi kembali menarik perhatian dan disebut sebagai suatu "re-emerging interest".<sup>1,2</sup> Studi-studi yang dilakukan secara luas dan dalam *follow-up* jangka menengah menghasilkan suatu kesimpulan yang menunjukkan bahwa hipofraksinasi dan fraksinasi konvensional pada kanker payudara memberikan hasil yang setara dalam hal kontrol tumor maupun efek samping. Hal ini memungkinkan untuk dapat diadopsinya pemberian hipofraksinasi di dalam guideline suatu institusi dan diterapkan di dalam aplikasi klinis sehari-hari.

**Kata Kunci** : kanker, payudara, radiasi, hipofraksinasi

Alamat Korespondensi:  
Dr. Elia Aditya B.K.  
Departemen Radioterapi RSUPN  
Dr. Cipto Mangunkusumo,  
Fakultas Kedokteran Universitas  
Indonesia, Jakarta  
E mail:  
eliaaditya@gmail.com

*Radiation oncology and radiation techniques have progressed rapidly in recent decades. In accordance with this, radiotherapy using large dose per fraction again attracted attention and was mentioned as a "re-emerging interest".<sup>1,2</sup> Large randomized control study in the medium-term follow-up results in a conclusion that conventional fractionation and hypofractionation in breast cancer treatment gives equivalent results in terms of tumor control and side effects. This results bringing encouragement for radiotherapy using hypofractionation to be adopted as an institutional guidelines and applied in everyday clinical applications.*

**Keywords** : cancer, breast, radiation, hypofractionation

Hak cipta ©2013 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

## Pendahuluan

Tatalaksana kanker payudara tidak dapat dilepaskan dari peran radioterapi. Sudah sejak lama tatalaksana radioterapi berdampingan dengan bedah dilakukan sebagai tatalaksana standar kanker payudara, bahkan sebelum dikembangkannya obat-obat kemoterapi.

Selama beberapa dekade terakhir tata cara pemberian radioterapi yang menjadi tatalaksana baku pada sebagian besar *radiotherapy center* di Indonesia dilakukan dengan fraksinasi konvensional dengan menggunakan dosis per-fraksi 1,8-2 Gy.

Pada perkembangannya, banyak institusi luar negeri telah mulai menerapkan pemberian fraksinasi dengan dosis lebih dari 2 Gy atau hipofraksinasi pada kasus-kasus kanker payudara stadium dini yang didasari oleh studi-studi skala besar dan telah menjalani *follow-up* cukup lama

Jika diselidiki lebih jauh, sebenarnya penelitian-penelitian untuk mengetahui efek pemberian radiasi dengan *high dose per-fraction* telah sejak setengah abad yang lalu dilakukan oleh Regato dan Buschke dengan melakukan pemberian radiasi pada kanker kepala leher menggunakan radiasi dengan fraksi besar diselingi periode istirahat antar fraksi, dibandingkan dengan fraksinasi kecil selama beberapa minggu.<sup>1</sup> Peneliti – peneliti lain juga menyusul untuk melakukan modifikasi fraksinasi dengan desain-desainnya sendiri. Pada saat itu dasar – dasar radiobiologi belum terlalu banyak dipahami, dan gagasan mengenai konsep-konsep dasar fraksinasi masih baru dimunculkan.<sup>1</sup>

Karena masih minimnya penemuan-penemuan di bidang biologi molekuler, radiobiologi, fisika radiasi, dan teknik radiasi yang masih sederhana, studi– studi menggunakan hipofraksinasi pada masa itu banyak memberikan hasil yang kurang memuaskan, sehingga ketertarikan untuk meneliti modifikasi

fraksinasi dengan *high dose per-fraction* sempat memudar. Akan tetapi beberapa ahli radiobiologi tetap secara konsisten meneliti dasar teori yang dapat menerangkan peristiwa tersebut. Usaha tersebut membuahkan bukti-bukti yang menunjukkan perbedaan antar jaringan dalam hal kepekaannya terhadap perubahan fraksi. Konsep ini yang membawa pemahaman mengenai nilai rasio alfa/beta. Seiring dengan temuan-temuan mengenai nilai alfa/beta yang rendah pada beberapa jenis kanker (termasuk kanker payudara), didukung dengan kemajuan ilmu onkologi radiasi dan munculnya teknik-teknik baru, maka penelitian mengenai hipofraksinasi kembali menarik perhatian.<sup>1</sup>

Para klinisi juga berharap penerapan hipofraksinasi pada pasien kanker payudara selain akan meringankan beban kerja pesawat diharapkan juga akan memberikan kenyamanan pada pasien. Fowler mengungkapkan hal ini sebagai suatu "*re-emerging interest*".<sup>1,2</sup> Tulisan ini sendiri dimaksudkan untuk membahas mengenai tatalaksana kanker payudara, yang dalam satu dekade terakhir banyak diteliti dan saat ini mulai banyak diterbitkan hasilnya dalam publikasi ilmiah.

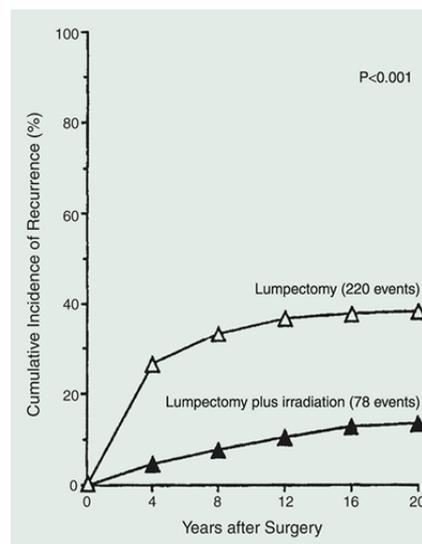
## Peran Radioterapi Pada Kanker Payudara

Terapi multimodalitas menjadi pilihan untuk penanganan kanker payudara saat ini. Bedah sebagai terapi utama, berdampingan dengan radioterapi dan kemoterapi menjadi terapi penting dalam manajemen kanker payudara.<sup>3,4</sup> Bagi bidang radioterapi sendiri, kurang lebih dua puluh lima persen pasien yang sedang menjalani penyinaran pada suatu pusat radioterapi adalah pasien kanker payudara.<sup>3</sup> Seperti apa pemberian radioterapi yang dilakukan juga bergantung dari tatalaksana pembedahan yang telah direncanakan.

Pada *setting Breast Conserving Surgery (BCS)*, maka dilakukan *wide local excision* dari tumor primer dengan diseksi Kelenjar Getah Bening (KGB) sesuai indikasi kemudian dilanjutkan dengan tindakan radioterapi. Terdapat banyak laporan penelitian BCS dan radiasi dengan *follow-up* yang cukup lama sampai kurang lebih 10-15 tahun. Studi-studi ini memberikan data-data mengenai *disease free survival* dan *overall survival* dari BCS ditambah dengan radioterapi yang sebanding dengan tindakan mastektomi.<sup>3,5,6</sup>

Walaupun demikian, disimpulkan pula bahwa pada payudara yang dilakukan lumpektomi disertai radiasi dibandingkan dengan lumpektomi tanpa radiasi, terdapat insiden kumulatif rekurensi lokal yang berbeda bermakna dalam *follow-up* selama 20 tahun.<sup>6</sup>

Pada *setting* pasca mastektomi, penggunaan radiasi pada dinding dada maupun kelenjar getah bening *axilla* memiliki peran penting. Cukup jelas bahwa mastektomi tanpa radiasi memiliki kontrol lokal-regional yang sudah cukup baik, untuk sebagian besar pasien dengan stadium I atau IIa (sampai dengan T1 atau T2N0). Sebaliknya, pasien dengan stadium III (T3 atau T4) memiliki probabilitas terjadinya rekurensi lokoregional setelah mastektomi yang cukup besar sehingga pemberian radioterapi akan memberikan benefit untuk angka *survival* dan menurunkan angka kekambuhan.<sup>3</sup>



**Gambar 1.** Kejadian rekurensi pada payudara dalam *follow-up* selama 20 tahun pada kasus kanker payudara yang diterapi dengan lumpektomi saja dibandingkan dengan lumpektomi ditambah dengan radioterapi.<sup>6</sup>

Studi lain ada juga yang tetap menganjurkan adjuvant radioterapi setelah mastektomi pada metastasis 1 sampai 3 kelenjar getah bening.<sup>7</sup> Penelitian dari Woodward *et al.*<sup>7</sup> menunjukkan bahwa resiko rekurensi lokoregional setelah tindakan mastektomi dan pemberian kemoterapi hanya sekitar 13% untuk pasien dengan stadium II dengan 1 sampai 3 metastasis pada kelenjar getah bening, sedangkan pada pasien yang ditambahkan radioterapi post mastektomi maka resiko rekurensi lokoregional menjadi hanya 3%.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sendiri memberikan kriteria yang dapat dipakai untuk menentukan perlu atau tidaknya pemberian radioterapi pasca mastektomi. Ukuran tumor yang lebih dari 5 cm, batas sayatan dekat, atau adanya metastasis pada satu atau lebih kelenjar getah bening disarankan untuk diberikan radioterapi pasca mastektomi dengan atau tanpa radioterapi pada kelenjar getah bening *axilla* dan supra/infraclavicular.<sup>4</sup> *Guideline* yang dikeluarkan oleh setiap institusi dapat berbeda satu dengan yang lainnya, dan klinisi memiliki

Tabel 1. Beberapa nilai rasio  $\alpha/\beta$  pada berbagai jaringan normal dan tumor<sup>16</sup>

Jaringan	Endpoint	$\alpha/\beta$	Sumber
Kulit	Eritema	8.8	Turesson dan Thames
	Eritema	12.3	Bentzen et al.
	Deskuamasi	8	Chogule dan Supe
Mukosa mulut	Mukositis	9.3	Denham et al.
	Mukositis	15	Rezvani et al.
Plexus brachialis	Plexopathy	3.5	Olsen et al.
Paru	Pneumonitis	4	Bentzen et al.
	Fibrosis (radiologis)	3.1	Dubray et al.
Medulla spinalis	Myelopati	3.3	Dische et al.
Jantung	Cardiopati	3	Sardaro et al.
Otot	Gangguan gerak	3.5	Bentzen et al.
Kanker nasofaring		16	Lee et al.
Kanker kulit		8.5	Trott et al.
Kanker Prostat		1.1	Betzen dan Ritter
Melanoma		0.6	Bentzen et al.
Kanker Payudara		4.5	START trial.

wewenang untuk mengambil keputusan yang paling tepat untuk pasiennya. Dalam memutuskan dilakukan atau tidaknya tindakan radiasi post-mastektomi, sebaiknya dipertimbangkan juga faktor-faktor risiko lainnya seperti *pathological stage* II, status batas sayatan dekat, adanya invasi limfovaskuler, usia muda, diseksi aksila yang kurang adekuat, dan adanya ekstensi ekstrakapsular.<sup>3</sup>

### Fraksinasi pada Radiasi Kanker Payudara

Pada saat pertama kali ditemukannya sinar-X, tidak ada yang mengetahui atau berpikir bahwa sinar-X memiliki efek biologis yang begitu berguna dalam terapi kanker.<sup>8</sup> Kanker payudara adalah kasus keganasan pertama yang dicoba untuk diterapi dengan menggunakan sinar-X.<sup>8</sup> Kala itu seorang pemuda bernama Emil Grubbe mencoba menggunakan sinar-X untuk mengobati kanker payudara yang rekuren.<sup>8,9</sup>

Saat itu masih dalam tahun 1895, yaitu pada tahun yang sama di mana Wilhem Conrad Roentgen menemukan sinar-X di dalam laboratoriumnya di Jerman. Emil Grubbe masih menyelesaikan kuliahnya sebagai mahasiswa kedokteran di Hahnemann Medical College of Chicago, dan dalam jangka waktu tidak lebih dari 21 hari sejak penemuan sinar-X oleh Wilhem Conrad Roentgen, mahasiswa ini merakit sendiri pesawat sinar-X pertama di Chicago, dan mencoba memberikan sinar-X pada pasien kanker payudara yang sudah dioperasi berulang kali karena kekambuhan. Percobaannya ini ternyata membuahkan respon paliatif

yang baik, meskipun pada waktu itu Grubbe menunda untuk mempublikasikannya. Grubbe menjadi seorang pionir Radioterapi, dan mendapatkan berbagai penghargaan di bidang fisika maupun kedokteran.<sup>8</sup>

Pada waktu itu belum ada gagasan mengenai fraksinasi. Baru setelah 10 tahun sejak penemuan Emil Grubbe; Bergonie dan Tribondeau mengemukakan dugaan mengenai adanya perbedaan respon dengan dilakukannya fraksinasi.<sup>8,9</sup> Dan pada tahun 1930, penelitian empiris oleh Claude Regaud dan Henri Coutard memberikan kesimpulan bahwa dengan membagi suatu dosis yang besar menjadi dosis-dosis kecil, akan lebih bersifat mematikan untuk kanker, dan lebih sedikit menimbulkan kerusakan terhadap jaringan sehat di sekitarnya.<sup>8</sup>

### Studi dan Penerapan Klinis Hipofraksinasi pada Kanker Payudara Stadium Dini

Hipofraksinasi pada kanker payudara sudah mulai dipublikasikan pada jurnal ilmiah pada tahun 1991. Studi fase I oleh Brierley yang menggunakan fraksinasi dengan dosis 48,75 Gy dalam 15 fraksi selama 39 hari yang diterapkan pada 133 sampel; memberikan hasil kontrol lokal yang cukup baik, tetapi terdapat perubahan kosmetik yang signifikan pada pasien.<sup>10</sup>

Selanjutnya, banyak penelitian lain yang bermunculan untuk mengetahui hipofraksinasi yang optimal pada kanker payudara; mulai dari 40 Gy/15

fraksi, 42 Gy/16 fraksi, 44 Gy/16 fraksi, 52 Gy /20 fraksi, 57 Gy/16-17 fraksi, sampai pemberian hipofraksinasi yang cukup bermakna yang dilakukan oleh Martin dan Ortholan dengan dosis 32,5 Gy/5 fraksi serta beberapa penelitian hipofraksinasi ekstrim lainnya yang masih dalam follow-up.<sup>10</sup> Salah satu penelitian dengan jumlah sampel besar dan follow-up yang cukup panjang dilakukan oleh *Standardization of Breast Radiotherapy (START) trial A* dan *trial B*. Studi *START trial A* ini mengambil sampel 2.236 wanita dengan kanker payudara stadium dini (pT1-3a pN0-1 M0) secara acak, lalu dibagi dalam 3 kelompok: 41,6 Gy dalam 13 fraksi, 39 Gy dalam 13 fraksi, dan fraksinasi konvensional, dengan booster elektron dengan dosis 10 Gy dalam 5 fraksi sesuai indikasi. Hasil dari penelitian ini memberikan kekambuhan lokal yang seimbang antara fraksinasi konvensional dengan radiasi 41,6 Gy dalam 13 fraksi, serta terdapat peningkatan pada kelompok 39 Gy dalam 13 fraksi ( $p=0,027$ ). Tidak ada perbedaan dalam hal kesintasan hidup antara ketiga kelompok perlakuan.<sup>11</sup>

*START B* mengambil 2.215 wanita, dimasukkan kedalam dua kelompok perlakuan. *START B* menggunakan regimen fraksinasi yang berbeda, yaitu 40 Gy dalam 13 fraksi dibandingkan dengan fraksinasi konvensional dengan booster 10 Gy dalam 5 fraksi. Dalam *follow up* 6 tahun, diperoleh angka rekurensi lokal 3,3% pada kelompok fraksinasi konvensional, dan 2% pada kelompok hipofraksinasi ( $p=0,35$ ), sedangkan *overall survival* 89% pada kelompok fraksinasi konvensional dan 92% pada kelompok hipofraksinasi.<sup>12</sup>

Penelitian besar lainnya dilakukan oleh McMaster University and Juravinski Cancer Center Canada, yang dilakukan oleh Whelan et al. melakukan penelitian dalam *follow-up* 12 tahun terhadap 1.234 pasien dengan randomisasi pada 2 kelompok, yaitu: kelompok dengan fraksinasi 42,5Gy dalam 16 fraksi dibandingkan dengan kelompok kontrol yang diberikan fraksinasi konvensional. Dalam *follow-up* 12 tahun, pasien yang diterapi dengan regimen fraksinasi 42,5Gy dalam 16 fraksi mengalami rekurensi lokal sebesar 6,2% sedangkan pada kelompok dengan fraksinasi konvensional 6,7% tanpa perbedaan statistik yang bermakna.<sup>13</sup>

*Systematic review* dari *ASTRO task group* juga mempublikasikan pada tahun 2011 mengenai rekomendasi pemberian hipofraksinasi kanker payudara dengan dosis 42,5Gy dalam 16 fraksi dengan atau tanpa booster memiliki efektivitas yang sama dengan fraksinasi konvensional.<sup>10</sup> *Guideline* yang diterbitkan oleh Cancer Institute New South Wales (NSW) juga memberikan rekomendasi dosis hipofraksinasi yang sama, tapi NSW Cancer Institute memperbolehkan juga penggunaan dosis alternatif 40 Gy dalam 15 fraksi.

NSW Cancer Institute tidak memberikan penjelasan lebih banyak mengenai pemilihan ini.<sup>14</sup>

Mengenai penambahan booster pada tumor bed, belum terdapat studi jangka panjang yang membandingkan *outcome* dari hipofraksinasi payudara tanpa booster dan dengan booster. Penulis hanya menemukan satu studi dengan jumlah sampel besar dan dengan waktu *follow-up* sedang. Studi dari Romestaing ini dilakukan terhadap 1.024 wanita yang secara random dimasukkan dalam kelompok hipofraksinasi *whole breast* 20 x 2,25 Gy dengan booster 4 x 2,5 Gy atau hanya *whole breast* 20 x 2,2 Gy saja.<sup>15</sup> Hasil dari studi ini difollow-up dalam 5 tahun, dan memberikan hasil rekurensi lokal yang lebih rendah pada kelompok booster ( $p=0,044$ ), dengan relatif risk 0,3 (0,12-0,95), tanpa adanya perbedaan hasil kosmetik yang berbeda pada kedua kelompok.<sup>15</sup>

## Dasar Hipofraksinasi pada Kanker Payudara

Hipofraksinasi adalah penggunaan dosis per fraksi di atas 2 Gy, dengan jumlah fraksinasi lebih sedikit. Untuk sebagian besar jenis sel kanker, hipofraksinasi dianggap memiliki rasio terapeutik lebih rendah dibandingkan fraksinasi konvensional dengan *overall treatment time* yang sama. Hal ini didasarkan dari rasio  $\alpha/\beta$  untuk tumor yang cenderung lebih tinggi daripada *late responding normal tissue*.

Pada sebagian kecil kanker, terdapat pengecualian yang memiliki rasio  $\alpha/\beta$  yang rendah seperti contohnya melanoma maligna, liposarkoma, kanker payudara dan adenokarsinoma prostat. Pada kasus-kasus demikian, penggunaan hipofraksinasi dapat memberikan hasil yang setara dengan penggunaan fraksinasi konvensional, atau bahkan dapat memberikan hasil yang lebih baik.<sup>2</sup>

Saat ini pemakaian hipofraksinasi menjadi semakin menarik untuk diteliti, seiring dengan berkembangnya teknik radiasi konformal.<sup>2,16</sup> Hipofraksinasi dengan dosis sedang sampai kurang lebih 3,5 Gy untuk tujuan kuratif banyak dipergunakan pada *clinical trial* selama ini. Untuk mengurangi resiko efek samping lanjut pada fraksinasi ini, digunakan total dosis yang sedikit lebih rendah daripada fraksinasi konvensional. Untuk tumor dengan nilai rasio  $\alpha/\beta$  yang tinggi, hal ini akan mengakibatkan turunnya angka kontrol terhadap tumor.<sup>(2)</sup> Walaupun demikian, efek negatif ini mungkin dapat terkompensasi dengan memendeknya *overall treatment time*.<sup>2</sup>

Selain nilai dari rasio  $\alpha/\beta$ , faktor lain yang berpengaruh pada pemberian hipofraksinasi salah satunya adalah faktor waktu. Pada tahun 1960 dan

1970 anggapan yang berlaku di antara *radiation oncologist* pada saat itu adalah bahwa pemanjangan *overall treatment time* tidak menimbulkan perubahan control lokal tumor. Bertentangan dengan hal ini, beberapa eksperimen dalam tahun tahun berikutnya mulai menemukan bahwa sel klonogen mengalami perubahan dalam tingkat proliferasi setelah beberapa minggu dimulainya radioterapi.<sup>2</sup>

Adanya faktor waktu yang berhubungan dengan respon tumor juga semakin ditunjukkan dengan adanya penelitian dari Withers et al. yang mengenai dampak *overall treatment time* terhadap TCD 50, yang disempurnakan lagi oleh Bentzen et al. pada tahun 1991. Dalam penelitian ini juga disinggung adanya keuntungan yang diperoleh dengan dilakukannya pemendekan *overall treatment time*, yang terlepas dari ada atau tidaknya perbedaan nilai rasio  $\alpha/\beta$ .<sup>2</sup>

Jika kita mengambil nilai rasio  $\alpha/\beta$  untuk kanker payudara sebesar 4,5 Gy, maka pada pemberian dosis radiasi konvensional dengan 2 Gy/fraksi sebanyak 25 fraksi kita akan memberikan dosis sebesar 50 Gy. Sedangkan pemberian dosis radiasi 42,5 Gy dalam 16 fraksi, kita akan memperoleh EQD2 sebesar 46,8 Gy.<sup>10</sup>

### Kriteria Pasien untuk Hipofraksinasi Payudara

Pada penelitian *START trial A*, tidak ada kriteria inklusi menyangkut usia, jenis operasi, maupun ada atau tidaknya kelenjar getah bening. Distribusi sampel pada ketiga kelompok perlakuan juga tidak menunjukkan adanya heterogenitas karakteristik sampel. Tabel 2 menunjukkan profil usia pada studi *START A*.<sup>11</sup>

*START trial A* menyertakan sampel dari semua rentang usia, dan tidak mandapatkan adanya tumor kontrol yang lebih buruk pada kelompok usia yang lebih muda selama masa *follow-up*. McMaster University

Canada melakukan analisis statistik mengenai terjadinya rekurensi pada pasien dengan usia < 50 tahun dibandingkan dengan > 50 tahun dan tidak didapatkan perbedaan statistik yang bermakna ( $p=0,67$ ). Penelitian pada McMaster University ini sayangnya hanya memasukkan sebanyak 305 pasien berusia kurang dari 50 tahun dari total sampel sebanyak 1.234 pasien, sehingga interpretasi ini tidak dapat diaplikasikan begitu saja. Penelitian-penelitian lain belum ada yang melakukan perhatian khusus mengenai pengaruh usia terhadap hasil akhir penyinaran dengan hipofraksinasi, selain itu terbatasnya waktu *follow-up* juga menjadi kendala. Atas dasar tersebut, ASTRO memberikan rekomendasi bahwa pemberian hipofraksinasi payudara sampai saat ini dianggap aman untuk pasien dengan usia di atas 50 tahun.<sup>10</sup>

*START trial* memberikan batasan stadium T1-2 N0-1 dan tidak memberikan batasan BCS maupun mastektomi.<sup>11,12</sup> Pasien-pasien dengan N0-1 yang memiliki risiko, dilakukan pemberian radiasi loko-regional dengan dosis hipofraksinasi. Pada laporannya, tidak didapatkan peningkatan efek samping paru, jantung, tulang iga, maupun plexus brachialis untuk kelompok-kelompok yang dilakukan hipofraksinasi. Anggota-anggota dalam *task group* ASTRO tidak dapat mencapai kesepakatan untuk menentukan mengenai status N (kelenjar getah bening) yang dianggap aman untuk dilakukan hipofraksinasi, demikian juga dalam hal jenis operasi yang dilakukan (mastektomi atau breast conserving surgery). Karena belum ada bukti keamanan tersebut, *task group* ASTRO menyarankan hipofraksinasi payudara diberikan pada kasus kanker payudara dengan kelenjar getah bening yang negatif dan dilakukan BCS.<sup>10</sup>

Pengaruh hipofraksinasi payudara pada pasien yang dilakukan kemoterapi pre atau durante radiasi juga belum diketahui dengan pasti. McMaster

Tabel 2. Distribusi Usia Sampel (*START Trial A*)

Usia (tahun):	Fraksinasi		
	50Gy/25 fraksi	41.6Gy/13 fraksi	39Gy/13 fraksi
20-29	5	4	3
30-39	38	40	38
40-49	116	136	129
50-59	280	283	286
60-69	215	192	194
70-79	87	85	78
80-	8	10	9
Kontrol tumor:			
Loc-reg relapse (5ys)	3.6%	3.5% (p = 0.86)	5.2% (p = 0.027)
Distant relapse (5ys)	9.8%	9.5% (p = 0.64)	11.9% (p = 0.10)

University Canada dalam *follow-up* 12 tahun menyatakan tidak terdapat perbedaan baik dalam hal kontrol tumor maupun efek lanjut radiasi selama periode *follow-up* penelitian antara pasien yang diberikan kemo dan tidak.<sup>13</sup>

Sebagian besar anggota task group ASTRO berpendapat bahwa kemoterapi tidak berpengaruh terhadap hasil akhir pemberian hipofraksinasi, tetapi terdapat sebagian kecil anggota yang kurang setuju dengan pernyataan tersebut karena sebagian besar sampel (65-90%) pada penelitian-penelitian yang ada tidak memiliki riwayat kemoterapi.<sup>10</sup> Kesimpulan dari *task group* ASTRO memandang pemberian hipofraksinasi bersamaan dengan pemberian kemoterapi maupun pada pasien dengan riwayat kemoterapi belum memiliki bukti keamanan, sehingga tidak dianjurkan untuk pemakaian hipofraksinasi.

### Batasan Toleransi *Organ at Risk* (OAR) pada Hipofraksinasi Payudara

Penelitian-penelitian hipofraksinasi pada umumnya mulai berjalan pada tahun 90-an dan dipantau sampai beberapa tahun. Penggunaan DVH belum banyak dilakukan waktu itu, dan hanya sebagian kecil pasien yang menggunakan teknik 3D. Dengan *treatment planning* 2D, peneliti hanya melihat homogenitas pada isosenter saja. Sedikitnya studi yang menggunakan *Dose Volume Histogram* (DVH) pada saat itu menjadi kendala untuk melakukan evaluasi mengenai batasan pasti untuk *constraints organ at risk* untuk pemberian hipofraksinasi payudara.<sup>10-13</sup>

Radioterapi payudara menggunakan teknik 2D terbukti lebih inferior dibandingkan dengan teknik 3D dalam hal toksisitas akut maupun lambat. Penggunaan teknik 3D konformal dapat menurunkan risiko komplikasi akut maupun lanjut pada radioterapi dengan fraksinasi konvensional. Hal yang serupa seharusnya

juga akan terjadi pada hipofraksinasi payudara yang menggunakan teknik 3D.<sup>10</sup>

Penjelasan yang lain menerangkan bahwa rasio  $\alpha/\beta$  untuk jaringan paru, jantung dan jaringan lunak serta kanker payudara hanya memiliki perbedaan yang minimal. Karena itu, perubahan dosis per fraksi akan memberikan pengaruh yang sebanding antara tumor dan jaringan sehat di sekitarnya. ASTRO sendiri berpendapat bahwa karena penjelasan-penjelasan tersebut masih merupakan dugaan yang belum terbukti secara *clinical trial*, hipofraksinasi payudara sebaiknya dilakukan pada keadaan di mana jantung tidak berada dalam *primary field beam tangensial* atau apabila *center* tersebut dapat menggunakan teknik radiasi yang lebih canggih seperti *field in field* dan IMRT.<sup>10</sup>

Institusi yang memberikan panduannya secara lebih rinci mengenai rekomendasi untuk mengevaluasi *planning* adalah NSW Cancer Institute. Panduan tersebut diterjemahkan dalam Tabel 3.<sup>14</sup>

### Laporan-laporan Mengenai Efek Samping pada Jaringan Normal

Banyak penelitian yang mencoba membandingkan efek samping jaringan normal yang didapat oleh pasien kanker payudara yang dilakukan hipofraksinasi dan fraksinasi konvensional, sayangnya validitas dari penelitian-penelitian tersebut masih dipertanyakan karena jangka waktu *follow-up* yang belum adekuat. Walaupun demikian, pemantauan mengenai efek samping akut maupun lambat pada beberapa studi memang dilaporkan dengan cukup lengkap.

Penelitian dari McMaster University yang melakukan *follow-up* selama 10 tahun untuk *late effect* mendapatkan perubahan kosmetik pada 29% pada

**Tabel 3.** Tabel Batasan Dosis di *Organ at Risk* pada Hipofraksinasi Payudara

Paru	Pada ketentuan yang dicantumkan berikut, volume paru adalah gabungan kedua paru. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis rata-rata (mean dose) &lt; 18,7 Gy; atau apabila mungkin &lt; 13,4 Gy</li> <li>• Jaringan paru yang terkena &lt; 3 cm pada setiap slice nya; atau apabila mungkin &lt; 2 cm</li> </ul>
Jantung	Kurang dari 12 % jantung menerima 95 % isodosis; atau apabila mungkin kurang dari 3% jantung menerima 95 % isodosis. Jarak yang terkena maksimal adalah 11 mm, walaupun 23 mm sebenarnya masih dapat diterima. V25 Gy < 10 %
Medulla Spinalis	Dosis maksimal < 40 Gy (seharusnya tidak menjadi masalah)

kelompok 50 Gy dan 30% pada kelompok 42,5 Gy. Perubahan kulit, jaringan subkutan, maupun kejadian fraktur costae yang terjadi pada kedua kelompok juga dilaporkan tidak signifikan berbeda.<sup>10-13</sup>

Penelitian – penelitian yang sudah ada menunjukkan proporsi efek samping akut maupun lanjut yang setara antara kelompok fraksinasi konvensional dibandingkan dengan kelompok hipofraksinasi. Studi START A dan START B memberikan laporan penelitiannya dalam *follow-up* 5 dan 6 tahun. Peneliti dari dua studi ini juga mengakui bahwa waktu *follow-up* ini masih terlalu dini untuk menilai beberapa *endpoint late effect*, sehingga pemantauan terhadap efek lanjut pada waktu *follow-up* berikutnya masih akan dilaporkan kembali.<sup>11,12</sup> Penggunaan teknik yang lebih canggih saat ini (3D, FIF, maupun IMRT) diharapkan dapat memperbesar peluang untuk memperoleh komplikasi lanjut yang lebih sedikit, baik pada penggunaan fraksinasi konvensional maupun hipofraksinasi.

### Perubahan Guideline

Penelitian – penelitian yang sudah ada sampai saat ini membuat beberapa institusi berani untuk memberikan perubahan pada *guideline* penatalaksanaan radioterapi payudara, walaupun karena terbatasnya data, perubahan tata-laksana ini baru direkomendasikan untuk kanker payudara stadium dini. *American Society for Radiation Oncology* dan *NSW Cancer Institute* memberikan rekomendasi ini kurang lebih Juli 2011, serta *Magellan Health Services Columbia* pada Juni 2012 dengan anjuran hipofraksinasi dengan regimen yang sama dengan ASTRO.<sup>10,14,17</sup>

Hal ini menjadikan tantangan untuk institusi-institusi lainnya, terutama pada institusi yang sudah dapat menerapkan *image based radiotherapy* dengan baik untuk dapat melakukan perubahan fraksinasi pada kasus-kasus yang sesuai.

### Kesimpulan

Pemberian radioterapi pada kanker payudara stadium dini yang dilakukan BCS akan meningkatkan kontrol lokal maupun angka kesintasan hidup. Selama ini pemberian radiasi pada jaringan payudara dilakukan dengan fraksinasi konvensional 25 x 2 Gy dengan atau tanpa disertai dengan pemberian *booster* pada *surgical bed*.

Tatalaksana radiasi dengan menggunakan hipofraksinasi dapat diberikan pada kasus-kasus kanker payudara stadium dini yang dilakukan BCS. Karena masih terbatasnya studi dan waktu *follow-up*, maka rekomendasi dari *American Society for Radiation Oncology* baru dapat menganjurkan pemberian hipofraksinasi pada kasus dengan T1-2 N0, yang telah dilakukan BCS, tanpa didahului dengan pemberian kemoterapi. Dosis yang direkomendasikan oleh kebanyakan institusi adalah 42,5 Gy dalam 16 fraksi dengan atau tanpa penambahan *booster* 10 Gy dalam 4-5 fraksi.

Sampai saat ini, pemberian hipofraksinasi payudara memberikan hasil kontrol lokal maupun kesintasan hidup yang seimbang dengan fraksinasi konvensional, dan tidak terbukti terdapat peningkatan efek samping lanjut. Hal ini dapat menjadi tatalaksana terapi yang baru, dan sudah mulai direkomendasikan oleh beberapa institusi, terutama pada pusat-pusat radioterapi yang sudah dapat melakukan *image based radiation therapy* dengan baik.

### Daftar Pustaka

1. Cox JD. Hypofractionation. *Cancer*. 1985;55:2105 - 2111.
2. Baumann M, Gregoire V. Modified Fractionation. In: Joiner M, Kogel Avd, editors. *Basic Clinical Radiobiology*. 4 ed. London: Hodder Arnold; 2009. pp. 135-147.
3. Buchholz TA, Perez CA, Haffty BG. Principle and Practice of Radiation Oncology. In: Perez CA, editor. *Early Stage Breast Cancer*. Vol 1. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. pp.1175-1291.
4. NCCN. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer. USA: National Comprehensive Cancer Network; 2012.
5. NCI. Breast Cancer Treatment. General Information About Breast Cancer. USA: National Cancer Institute; 2012.
6. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, *et al*. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;16:1233.
7. Storm E, Woodward W, Katz A, Buchholz TA, Perkins GH, Jhingran A, *et al*. Clinical investigation: regional node failure patterns in breast cancer patients treated with mastectomy without radiotherapy. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:1508-1513.
8. Vujosevic B, Bokorov B. Radiotherapy: past and present. *Arc Oncol*. 2010;18:140-142.
9. Beyzadeoglu M, Ebruli C, Ozyigit G. Basic Radiation Oncology. In: Beyzadeoglu M, ed. *Radiation Physics*. Berlin Heidelberg: Springer; 2010. pp. 1-70.

10. Smith BD, Bentzen SM, Correa C, Hahn CA, Hardenbergh PH, Ibbott GS, *et al.* Fractionation For Whole Breast Irradiation: An American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Evidence-Based Guideline. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:59-68.
11. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Yarnold J, *et al.* The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of Radiotherapy hypofractionation for Treatment of Early Breast Cancer: a randomized trial. *Lancet Oncology* 2008;9(4):331-341.
12. Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Yarnold J, *et al.* Th UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial. *Lancet.* 2008;371:1098-1107.
13. Whelan TJ, Pignol J-P, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, *et al.* Long-term Results of Hypofractionated Radiation Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2010;362:513-520.
14. NSWCI. Radiation Oncology, Breast, Invasive Breast Cancer. Adjuvant Conserved Breast Irradiation, Short Course. New South Wales: eviQ Cancer Treatment Online; 2011.
15. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, *et al.* Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. *J Clin Oncol.* 1997;15:963-968.
16. Bentzen SM, Joiner MC. The linear-quadratic approach in clinical practice. In: Joiner M, Kogel Avd, editors. *Basic Clinical Radiobiology.* 4th ed. London: Hodder Arnold; 2009.pp.12-34.
17. Pentecost M. *Clinical guidelines for Breast Cancer.* Columbia: National Imaging Associates, Inc.; 2012.