



Peranan metode hipofraksinasi pada radioterapi dengan kasus kanker payudara

Nuranisyah Rizkiyah¹, Maghfirotul Iffah², Retno Laksmi Faraningrum³

^{1,2,3}Akademi Teknik Radiodiagnostik Dan Radioterapi Bali

nisarizikyah@gmail.com

Info Artikel :

Diterima :

7 Juli 2023

Disetujui :

16 Juli 2023

Dipublikasikan :

25 Juli 2023

ABSTRAK

Kanker payudara telah dikenal sebagai salah satu penyebab kematian tertinggi pada wanita. Penanganan kanker payudara menggunakan terapi multimodalitas dengan menggunakan dosis berupa fraksinasi konvensional. Penerapan hipofraksinasi ini dapat memberikan waktu treatment yang lebih singkat dibandingkan dengan fraksinasi konvensional. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hasil pengobatan dan efek samping dari penerapan metode hipofraksinasi tersebut pada kanker payudara. Jenis penelitian ini menggunakan metode literature review. Objek penelitian adalah jurnal ilmiah yang relevan sesuai dengan topik yang akan dibahas. Jurnal yang didapatkan akan direduksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Pengolahan dan analisis data dilakukan dengan membuat deskripsi, ringkasan jurnal dan evaluasi kritisi dalam bentuk tabulasi data. Hasil dari penelitian yang didapat yaitu hasil pengobatan dari penggunaan metode hipofraksinasi yang menghasilkan treatment ataupun kesembuhan dengan durasi perawatan yang digunakan relatif lebih singkat daripada fraksinasi konvensional. Metode hipofraksinasi ini menekan efek samping akut jauh lebih rendah, dan *late effect* yang sebanding dengan radioterapi fraksinasi konvensional.

Kata Kunci: *hypofractionation, breast cancer, breast cancer radiobiology*

ABSTRACT

Breast cancer has been known as one of the highest causes of death in women. Treatment of breast cancer uses multimodality therapy using doses in the form of conventional fractions. The administration of radiotherapy in most cases in Indonesia is carried out with conventional fractions. The application of this hypofractionation can provide a shorter treatment time compared to conventional fractionation. The purpose of this study was to determine the treatment results and side effects of applying the hypofractionation method in breast cancer. This type of research uses the literature review method. The object of research is scientific journals that are relevant to the topics to be discussed. The journals obtained will be reduced based on the inclusion and exclusion criteria. The results of the research obtained are the results of treatment from the use of the hypofractionation method which results in treatment or recovery with a relatively shorter duration of treatment used than conventional fractionation. This hypofractionation method suppresses much lower acute side effects, and the late effects are comparable to conventional fractionated radiotherapy.

Keywords: *hypofractionation, breast cancer, breast cancer radiobiology.*



©2022 Penulis. Diterbitkan oleh Arka Institute. Ini adalah artikel akses terbuka di bawah lisensi Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 International License. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)

PENDAHULUAN

Kanker payudara menempati urutan pertama terkait jumlah kanker terbanyak di Indonesia serta menjadi salah satu penyumbang kematian pertama akibat kanker. Data GLOBOCOAN tahun 2020, jumlah kasus baru kanker payudara mencapai 68.858 kasus (16.6%) dari total 396.914 kasus baru kanker di Indonesia. Sementara itu, untuk jumlah kematiannya mencapai lebih dari 22 ribu jiwa kasus (Susworo, 2017). Kanker merupakan penyakit tidak menular dimana terjadi pertumbuhan dan perkembangan yang sangat cepat, tanpa terkendali dari sel maupun jaringan. Kanker payudara di sebut juga sebagai *Carcinoma Mammae* adalah sebuah tumor (benjolan abnormal) ganas yang tumbuh dalam jaringan payudara. Tumor ini dapat tumbuh dalam kelenjar susu, saluran kelenjar, dan jaringan penunjang payudara (jaringan lemak, maupun jaringan ikat payudara).

Kanker payudara merupakan kanker yang paling sering ditemukan pada wanita di seluruh dunia (22% dari semua kasus baru kanker pada perempuan) dan menjadi urutan kedua sebagai penyebab

kematian terkait kanker setelah kanker paru. Angka kejadian kanker payudara tertinggi terdapat pada usia 40-49 tahun, sedangkan usia dibawah 35 tahun insidennya hanya kurang dari 5%. Kanker payudara pada pria jarang terjadi dan terhitung sebanyak 1% dari dari seluruh kasus kanker payudara.

Kanker payudara (KPD) telah dikenal sebagai salah satu penyebab kematian tertinggi pada wanita. Berbagai temuan di bidang onkologi termasuk kemoterapi atau terapi hormonal teknik pembedahan dan metode radiasi, serta teknologi peralatan radioterapi telah menurunkan angka kekambuhan dan angka kematian secara bermakna. demikian pula metode skrining genetika, USG dan mamografi telah menjumpai kasus inidalam keadaan yang pada gilirannya akan memberikan hasil pengobatan yang baik (GLOBOCAN, 2020). Beberapa faktor terjadinya KPD telah dilaporkan antara lain nuliparitas, mutasi pada gen *breast Cancer susceptibility Gene (BRCA)*, pola hidup seperti pola makan tinggi lemak dan kebiasaan merokok. faktor kontrasepsi hormonal masih menjadi kontroversi pada saat ini (GLOBOCAN, 2020). Kanker payudara merupakan keganasan pada jaringan payudara yang dapat berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya. Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker terbanyak di Indonesia (Elia, 2013). Data Global Cancer observatory (Brady LW, 2018) dari World health organization (WHO) menunjukkan kasus kanker yang paling banyak terjadi di Indonesia adalah kanker payudara yakni 58.256 kasus atau 16,7% dari total 348.809 kasus kanker.

Pilihan untuk penanganan kanker payudara saat ini menggunakan terapi multimodalitas bedah sebagai terapi utama, berdampingan dengan radioterapi dan kemoterapi menjadi terapi penting dalam manajemen kanker payudara. Bagi bidang radioterapi sendiri kurang lebih 25% pasien yang sedang menjalani penyinaran pada suatu pusat radioterapi adalah pasien kanker payudara. Seperti pemberian radioterapi yang dilakukan juga bergantung dari tatalaksana pembedahan yang telah direncanakan (Petersen, 2012). Terapi pada kanker payudara harus didahului dengan diagnosa yang lengkap dan akurat termasuk penetapan stadium (Susworo, 2017).

Radiasi digunakan sebagai pengobatan untuk kasus kanker, faktor fisik lainnya yang sangat mempengaruhi respon pengobatan kanker adalah ukuran fraksinasi, total dosis dan perkiraan waktu yang digunakan untuk keseluruhan pengobatan. Perkembangan *radiobiology* dari masa lalu, telah diketahui bahwa pemberian radiasi sebagai dosis tunggal lebih memberikan efek samping yang lebih banyak ketimbang efek kurasi. Berbagai penelitian yang dilakukan akhirnya diketahui bahwa pemberian dosis harian antara 1,8 – 2 Gy yang diberikan sebanyak lima kali dalam seminggu merupakan dosis ideal yang dapat memberikan efek kurasi yang baik untuk sebagian besar keganasan. Metode pemberian ini telah diterima sebagai metode yang konvensional yang digunakan di seluruh dunia untuk suatu jangka waktu yang lama (GLOBOCAN, 2020)

Beberapa dasawarsa terakhir dikenal metode radiasi yang dikenal sebagai *hypofractionation*(hipofraksinasi), *hyperfractionation* (hiperfraksinasi), *accelerated hyperfractionation* (hiperfraksinasi yang dipercepat) dan termasuk didalamnya *continuous hyperfractionated accelerated radiation treatment (CHART)* yang kesemuanya bertujuan memperoleh rasio terapeutik yang baik (GLOBOCAN, 2020).

Penggunaan hipofraksinasi dalam terapi radiasi bukanlah konsep baru. Sampai saat ini, fraksi ukuran sekitar 2 Gy adalah '*gold standart*' *external beam radiation therapy (EBRT)* dan sedikit peningkatan ukuran fraksi (menjadi -3 Gy) disebut hipo-fraksinasi (Ozyigit G, 2014). Singkatnya hipofraksinasi adalah penggunaan dosis per fraksi di atas 2 Gy, dengan jumlah fraksinasi sedikit, oleh karena itu ber-awalan 'hypo' (Green AK, 2022). Beberapa penelitian melakukan penelitian dengan memberikan dosis hipofraksinasi yang berkisar 40-45 Gy dengan total 13-16 fraksi lebih efektif dengan memperhatikan toksisitas akut dan lanjut serta kontrol tumor (baik subjektif maupun objektif) yang tetap dinilai secara prospektif selama dan setelah radioterapi.

Teknik radioterapi yang digunakan untuk metode hipofraksinasi ini adalah dengan modalitas 3 *dimensional-conformal radiotherapy (3D-CRT)*. 3D-CRT tersebut merupakan teknik terapi radiasi yang menggambarkan proses perencanaan dan pemberian radioterapi yang mengacu pada data pencitraan 3 dimensi dan bentuk lapangan penyinaran disesuaikan dengan bentuk target radiasi sesuai dengan bentuk jaringan kanker(GLOBOCAN, 2020). Pada saat sebelum dilakukan radioterapi tersebut, pasien dilakukan CT-Simulator, kemudian hasil digitalnya diolah oleh TPS (*Treatment Planning System*). Perencanaan radioterapi dengan teknik 3D-CRT ini dilakukan penentuan kontur daerah yang akan di radiasi dengan memperhatikan organ sehat yang harus dilindungi. Penentuannya meliputi GTV (*Gross Target Volume*), CTV (*Clinical Target Volume*), PTV (*Planning Target Volume*), dan ditentukan

dengan pemberian distribusi dosis arah pemberian sinar dengan memperhatikan *Organ At Risk* (OAR) (R. Sjamsuhidajat, 2017).

Hipofraksinasi telah diadopsi sebagai standar perawatan untuk radioterapi seluruh payudara berdasarkan bukti level 1 mengenai efikasi dan tolerabilitasnya yang sebanding dengan radioterapi fraksinasi konvensional. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui lebih lanjut mengenai peranan metode hipofraksinasi terhadap kanker payudara, hasil pengobatan dan efek samping yang ditimbulkan pada kanker payudara akibat penggunaan metode hipofraksinasi.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode *Studi literatur*. *Studi literatur* yaitu serangkaian kegiatan yang berkenaan dengan metode pengumpulan data pustaka dan informasi dengan cara menggali pengetahuan atau ilmu dari sumber-sumber seperti buku, karya tulis, diktat catatan kuliah serta beberapa sumber lainnya yang ada hubungannya dengan objek penelitian (Clarke M, 2002). Jenis penelitian yang digunakan yaitu penelitian deskriptif dengan metode kajian *studi literatur* untuk mengumpulkan, mengidentifikasi, dan juga menginterpretasi “Peranan Metode Hipofraksinasi pada Radioterapi Dengan Kasus Kanker Payudara.”

Sumber data pada penelitian dengan metode *studi literatur* ini berasal dari beberapa macam sumber baik jurnal nasional maupun internasional dengan menggunakan artikel publikasi dari Google Scholar, *Radiation Oncology Journal*, yang berkaitan mengenai hasil penelitian yang relevan tentang ‘Peranan Metode Hipofraksinasi pada radioterapi dengan kasus Kanker Payudara’.

Studi literatur ini di sintesis menggunakan metode naratif dengan mengelompokkan data-data hasil ekstraksi yang sejenis sesuai dengan hasil yang diukur untuk menjawab tujuan penelitian.

Hasil *studi literatur* akan dijelaskan dengan mengikuti tema sebagai berikut:

1. Peranan metode hipofraksinasi pada kanker payudara.
2. Hasil pengobatan serta efek samping yang ditimbulkan pada kanker payudara akibat penggunaan metode hipofraksinasi.

Jurnal penelitian yang sesuai dengan kriteria inklusi kemudian dikumpulkan dan dibuat ringkasan jurnal meliputi nama peneliti, tahun terbit jurnal, Negara penelitian, judul penelitian, metode dan ringkasan hasil atau temuan. Ringkasan jurnal penelitian tersebut dimasukkan ke dalam tabel dan diurutkan sesuai alphabet tahun terbit jurnal dan sesuai dengan format *studi literatur* diatas. Ringkasan jurnal tersebut kemudian dilakukan analisis terhadap isi yang terdapat tujuan penelitian dan hasil temuan penelitian. Analisis yang digunakan menggunakan analisis isi jurnal, kemudian dilakukan coding terhadap isi jurnal yang di *review* menggunakan kategori hipofraksinasi kanker payudara. Data yang sudah terkumpul kemudian di cari persamaan dan perbedaannya lalu dibahas untuk menarik kesimpulan dengan cara melihat perbedaan dan hasil penelitian *literature* yang di *review*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Penulis melakukan pencarian jurnal dengan menggunakan beberapa kata kunci yang sesuai topik penelitian. Studi literatur ini ingin mengetahui perbedaan rentang dosis hipofraksinasi dan hasil pengobatan yang disertai efek samping dari penggunaan metode hipofraksinasi tersebut pada kasus kanker payudara. Adapun beberapa jurnal yang telah dipilih dan yang akan di bahas di bawah ini

a) Jurnal I

Tabel 1 Hasil Review Jurnal I

Judul	Pengarang	Nama Jurnal	Latar Belakang	Subjek Penelitian	Metode	Hasil	Kesimpulan
Comparison of hypofractionated and conventionally fractionated whole-breast irradiation for early breast cancer patients: a single-institute study of 1.098 patients (Karasawa et al., 2012)	Kumiko Karasawa, Hiroaki Kunogi, Takahisa Hirai, Hidehiro Hojo, Hisako Hirowatari, Hiromi Izawa, Kana Ito, Keisuke Sasai, Motohiro Kawashima, omohisa Furuya, Satoru Sugimoto, Chie Kurokawa, Shuichi Ozawa, Mitsue Saito	The Japanese Breast Cancer Society	Terapi konservasi payudara (BCT) terdiri dari mastektomi parsial dan iradiasi seluruh payudara (WBI), yang dilakukan setelah BCT sebagai bagian dari perawatan standar pada kanker payudara dini. WBI konvensional melibatkan pemberian 50 Gy dalam 25 fraksi selama 5 minggu ke seluruh payudara, dengan tambahan tumorbed boost	Pasien dengan kanker payudara dini (stadium 0-II dan \3 kelenjar getah bening positif) yang telah menjalani operasi konservasi payudara memenuhi syarat untuk studi HF-WBI. HF-WBI diberikan pada 43,2 Gy dalam 16 fraksi selama 3,2 minggu ke seluruh payudara dengan tambahan tumor-bed boost sebesar 8,1 Gy dalam 3 fraksi selama 3 hari untuk margin bedah positif atau yang \5 mm. CF-WBI diberikan pada 50 Gy dalam 25 fraksi selama 5 minggu ke seluruh payudara dengan tambahan tumorbed boost 16 Gy dalam 8 fraksi selama 1,4 minggu hingga 6 Gy dalam 3 fraksi selama 3 hari, tergantung pada status margin.	Metode Penelitian Retrospektif	pasien yang memenuhi kriteria kelayakan untuk HFWBI terdaftar dan 734 payudara dirawat. Jumlah pasien CF-WBI kontrol adalah 381, dan payudara 393 sampai 88 tahun. Tidak ada perbedaan signifikan yang ditemukan antara 2 kelompok dalam hal usia, status menopause, T1, N1, sisi tumor (payudara kiri atau kanan), tumor bilateral, ER, PgR, status Her 2 atau terapi endokrin bersamaan	Dalam penelitian ini kami membandingkan hasil pengobatan untuk 717 pasien dan 734 payudara yang diobati dengan HF-WBI dengan 381 pasien dan 393 payudara yang diobati dengan CF-WBI yang cocok dengan kriteria kelayakan studi klinis HF-WBI. Insiden reaksi kulit akut secara signifikan lebih rendah pada kelompok HF-WBI. IBTC adalah 99% di kedua kelompok, tanpa perbedaan selama periode rata-rata 27 bulan tindak lanjut. Biaya dan masa pengobatan untuk HF-WBI adalah dua pertiga dari CF-WBI. Jika reaksi kulit akut dalam penelitian lain yang menggunakan teknik homogenitas dosis untuk seluruh PTV serendah kami, beban pasien WBI akan berkurang lebih lanjut. Penelitian kami termasuk pasien ER-negatif, HER2- positif, dan margin-positif bedah. Ini adalah laporan pertama yang membandingkan efikasi, keamanan, dan kenyamanan HF-WBI dan CF-WBI untuk pasien Jepang

b) Jurnal II

Tabel 2 Hasil Review Jurnal II

Judul	Pengarang	Nama Jurnal	Latar Belakang	Subjek Penelitian	Metode	Hasil	Kesimpulan
Preliminary toxicity results using partial breast 3D-CRT with once daily hypo-fractionation and deep inspiratory breath hold (Kowalchuk et al., 2018)	Roman O, Kowalchuk, Kara D Romano, Daniel M, Trifiletti, Sunil W, Dutta, Timothy N Showalter, dan Monica M Morris	Radiation Oncology	Kanker payudara adalah keganasan yang paling sering didiagnosis pada wanita di Amerika Serikat. Pada tahun 2013, diperkirakan ada 232.340 kasus baru yang menyumbang 29% dari semua kanker yang baru didiagnosis.1]. Terapi konservasi payudara (BCT), yang meliputi lumpektomi (reseksi tumor saja) dan terapi radiasi (RT), adalah pendekatan pengobatan standar yang diterima secara nasional untuk kanker payudara stadium awal dan digunakan pada 70% pasien tersebut. Untuk mengevaluasi hasil klinis pasien yang diobati dengan konformal 3D Hypo-fraksinasi ,dalam Sayanspiratory <i>breath-hold</i> (DIBH), Pradioterapi payudara artial, yang disebut "HIP." HIP diterapkan untuk menggabungkan jadwal hipofraksinasi payudara sekali sehari dengan perawatan payudara parsial.	Kami mengidentifikasi 38 kanker payudara pada 37 pasien dari 2013 hingga 2014 yang dirawat di institusi kami dengan HIP setelah lumpektomi untuk kanker payudara stadium awal. Pasien menerima kursus hipofraksinasi (≤ 20 fraksi) radiasi sekali sehari ke sebagian payudara (rongga lumpektomi + margin) menggunakan DIBH tanpa memandang lateralitas. Karakteristik klinis dan terkait pengobatan diperoleh, termasuk volume target dan karakteristik dosimetri organ berisiko (OAR). Pasien diikuti secara klinis dan dengan setidaknya mammogram tahunan hingga 36 bulan (kisaran 5-36 bulan).	Metode Penelitian Retrospektif	Pasien menerima dosis rata-rata 42,56 Gy dalam 16 Fraksi (Fx) (kisaran 40,05–53,2 Gy; dan 15-20 Fx). Dosis OAR rendah, dengan rerata dosis jantung 0,37 Gy, rerata V20 paru ipsilateral 4%, dan V5 paru kontralateral 1%. Toksisitas akut (\leq kelas 2) hadir di 79% (n =30) kasus, dengan dermatitis menjadi temuan yang paling umum (63%). Toksisitas tingkat akhir 1-2 hadir di 42% (n =16) dari kasus, dengan hiperpigmentasi menjadi temuan yang paling umum (n =9). Tidak ada toksisitas akut atau akhir yang parah (\geq kelas 3). Pada median tindak lanjut 21 bulan, tidak ada kegagalan lokal, regional, atau jauh	Kami melaporkan toksisitas terbatas tanpa kekambuhan dini dalam kelompok risiko rendah pasien dengan kanker payudara stadium awal yang diobati dengan HIP, kombinasi unik dari radioterapi sinar eksternal 3D-CRT, hipofraksinasi sedang, dan DIBH. HIP menawarkan temuan rekurensi dan toksisitas awal yang konsisten dengan uji coba PBI sebelumnya, seperti IMPORT LOW, dan penambahan DIBH menawarkan potensi untuk lebih mengurangi gerakan dan toksisitas pasien.

c)Jurnal III

Tabel 3 Hasil Review Jurnal III

Judul	Pengarang	Nama Jurnal	Latar Belakang	Subjek Penelitian	Metode	Hasil	Kesimpulan
The long-term outcome of adjuvant hypofractionated radiotherapy and conventional fractionated radiotherapy after breastconserving surgery for early breast cancer: A prospective analysis of 107 cases (Zhao et al., 2017).	Shuhong Zhao, Yi Liu, Fengxian Huang, Xin Chen, Ximing Cao, Jiao Yu	PubMed	Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi hasil jangka panjang radioterapi fraksinasi hipofraksinasi dan konvensional setelah operasi konservasi payudara pada pasien dengan kanker payudara stadium awal. Selain itu, kosmetik dan efek toksik tertunda pada payudara juga diselidiki.	Sebanyak 107 pasien wanita direkrut dan diklasifikasikan secara acak ke dalam kelompok radioterapi hipofraksinasi (HF) (53 peserta) dan kelompok radioterapi fraksional (CF) konvensional (54 peserta). Kelompok HF menjadi sasaran perawatan berikut: iradiasi seluruh payudara (\pm iradiasi wilayah infra-supraklavikula) pada fraksi 42,56 Gy/16 + peningkatan tumor bed pada fraksi 7,98 Gy/3. Kelompok CF menerima perawatan berikut: iradiasi seluruh payudara (\pm iradiasi daerah infra-supraclavicular) pada fraksi 50 Gy/25 + peningkatan tumor bed pada fraksi 10 Gy/5.	Metode Penelitian Retrospektif	Tingkat kekambuhan lokal (LR) 10 tahun, tingkat kelangsungan hidup spesifik tumor, tingkat kelangsungan hidup bebas penyakit, dan tingkat kelangsungan hidup keseluruhan kelompok HF dan CF adalah 9,6% .vs.7,9% (P=0,712) 88,1%vs90,1% (P=0,738); 81,1%vs.82,9% (P=0,792) dan 86,5%vs.88,5% (P=0,748), masing-masing. Tingkat 10 tahun pasien dengan hasil kosmetik yang baik atau sangat baik pada kelompok HF dan CF adalah 72,7% .vs.67,4% (P=0,581), masing-masing. Tingkat 10 tahun pasien dengan efek bebas toksisitas tertunda pada kulit dan tingkat pasien dengan jaringan subkutan bebas toksisitas pada kelompok HF dan CF adalah 70,5%vs.65,2% (P=0,595) dan 52,3%vs.47,8% (P=0,673), masing-masing	Hypofractionated dan CF menunjukkan kemanjuran jangka panjang yang sebanding, efek kosmetik, dan efek toksik tertunda. Oleh karena itu, HF dapat digunakan sebagai alternative radioterapi fraksinasi konvensional

d) Jurnal IV

Tabel 4 Hasil Review Jurnal IV

Judul	Pengarang	Nama Jurnal	Latar Belakang	Subjek Penelitian	Metode	Hasil	Kesimpulan
Hypofractionated radiotherapy in carcinoma breast: What we have achieved (Bhattacharya, 2015)	Tapesh Bhattacharya, Rohit Mahajan, Sushmita Ghoshal, Budhi Singh Yadav, Bhavana Ra	PubMed	Radioterapi (RT) ditawarkan kepada hampir semua pasien kanker payudara dini setelah operasi konservasi payudara (BCS) dan kepada pasien tertentu setelah mastektomi radikal yang dimodifikasi. Pada wanita dengan kanker payudara dini, RT setelah BCS mengurangi risiko kekambuhan lokal sekitar 70% dan mengurangi kematian kanker payudara absolut sebesar 5,4%. [1] Dosis RT konvensional adalah 50 Gy dalam 5 minggu memberikan 200 cGy setiap hari dan selama 5 hari seminggu. Jadwal ini telah berkembang secara pragmatis, dan didasarkan pada asumsi bahwa dosis total tinggi yang diberikan dalam fraksi kecil 2 Gy menjaga jumlah kerusakan jaringan normal seminimal mungkin, sambil mendapatkan tingkat kontrol tumor yang maksimum.	Dalam uji coba Rumah Sakit Royal Marsden/Pusat Onkologi Gloucestershire (RMH/GOC) antara 1986 dan 1998, 1.410 wanita dengan kanker payudara invasif yang telah menjalani eksisi tumor lokal kanker payudara stadium awal ditugaskan untuk menerima adjuvant 50 Gy RT yang diberikan dalam 25 fraksi, 39 Gy diberikan dalam 13 fraksi, atau 42,9 Gy diberikan dalam 13 fraksi, semua diberikan selama 5 minggu.	Metode Penelitian Retrospektif	Percobaan Ontario membandingkan 42,5 Gy dalam 16 fraksi 2,66 Gy (3,2 minggu) dengan 50 Gy dalam 25 fraksi selama 5 minggu. Risiko kekambuhan lokal pada 10 tahun adalah 6,7% di antara wanita yang diberi iradiasi standar dibandingkan dengan 6,2% di antara wanita yang diberi rejimen hipofraksinasi	hipofraksinasi pada kanker payudara adalah masalah yang dapat memiliki implikasi luas pada kanker payudara di seluruh dunia. Jika ditemukan memiliki kosmesis yang setara, control lokoregional, dan kelangsungan hidup dengan dosis dan jadwal standar itu akan menjadi terobosan revolusioner untuk masa depan kanker payudara. Sayangnya, demonstrasi semua ini membutuhkan data tindak lanjut hampir 15 tahun. Untuk saat ini, penerimaan umum hipofraksinasi pada kanker payudara tergantung pada keseimbangan. Jika hipofraksinasi berhasil, itu akan menjadi terobosan besar karena akan mengurangi jumlah kunjungan rumah sakit dan juga daftar tunggu di beberapa pusat kanker di negara berkembang di mana beban pasien menjadi masalah yang mengkhawatirkan

e) Jurnal V

Tabel 5 Hasil Review Jurnal V

Judul	Pengarang	Nama Jurnal	Latar Belakang	Subjek Penelitian	Metode	Hasil	Kesimpulan
Fractionation for whole breast irradiation in American society for radiation oncology (ASTRO) evidence-based guideline (Benjamin Smith, 2011)	Benjamin Smith, Md Soren M, Bentzen, Ph.d, Md,z, Carolahahn MD, Patricia Hardenbergh	Radiation Oncology	Pada pasien dengan kanker payudara stadium awal yang diobati dengan operasi konservasi payudara, uji coba secara acak menemukan sedikit perbedaan dalam kontrol lokal dan hasil kelangsungan hidup antara pasien yang diobati dengan penyinaran seluruh payudara (WBI) konvensional fraksinasi (CF-) dan mereka yang menerima hipofraksi (HF)-WBI. Namun, masih kontroversial apakah hasil ini berlaku untuk semua subkelompok pasien. Oleh karena itu kami mengembangkan pedoman berbasis bukti untuk memberikan arahan untuk praktik klinis	Sebagian besar pasien dalam uji acak berusia 50 tahun atau lebih, memiliki penyakit Stadium pT1-2 pN0, tidak menerima kemoterapi, dan diobati dengan homogenitas dosis radiasi dalam $\pm 7\%$ di bidang sumbu pusat. Pasien tersebut mengalami hasil yang setara dengan baik HF-WBI atau CF-WBI. Pasien yang tidak memenuhi kriteria ini relatif kurang terwakili, dan beberapa percobaan melaporkan analisis subkelompok. Untuk pasien yang tidak menerima dorongan radiasi, gugus tugas menyukai jadwal dosis 42,5 Gy dalam 16 fraksi ketika HF-WBI direncanakan	Metode Penelitian Retrospektif	Setelah menerima pedoman ini, para peneliti dari uji coba START A dan B menerbitkan analisis post hoc derajat tumor mereka, menyimpulkan bahwa HF-WBI sama-sama efektif untuk kanker payudara derajat tinggi dan non-tinggi berdasarkan analisis 4883 pasien dengan median tindak lanjut 8 tahun	Uji klinis acak yang membandingkan CF-WBI dengan HF-WBI telah memberikan banyak informasi tentang radiobiologi kanker payudara dan skema fraksinasi yang dapat diterima setelah operasi konservasi payudara. Adopsi HF-WBI secara luas untuk pasien yang dipilih dengan tepat memiliki potensi untuk meningkatkan kenyamanan pengobatan dan menurunkan biaya WBI. Penting untuk dicatat bahwa pedoman ini harus bukannya disiratkan untuk melarang atau menentang penggunaan HF-WBI untuk pasien yang tidak memenuhi semua kriteria yang tercantum melainkan bahwa bukti itu tidak cukup untuk mencapai konsensus untuk itu

f) Jurnal VI

Tabel 6 Hasil Review Jurnal VI

Judul	Pengarang	Nama Jurnal	Latar Belakang	Subjek Penelitian	Metode	Hasil	Kesimpulan
Local control in young women with early-stage breast cancer treated with hypofractionated whole breast irradiation (Rock et al., 2018).	Kathy Rock, Sylvia Ng, Louise Murray, Jie Su, Anthony Fyles, C.Anne Koch	The Breast	Untuk membandingkan kontrol lokal (LC) pada wanita muda dengan kanker payudara stadium awal (BC) yang diobati dengan hipofraksinasi (HF) seluruh payudara iradiasi (WBI) vs fraksinasi konvensional (CF) setelah operasi konservasi payudara (BCS).	Wanita <50 tahun dengan pT1-2N0 BC setelah BCS yang diobati dengan WBI, CF (50Gy/25 fraksi) atau HF (42,4Gy/16 fraksi) diikuti oleh tumor bed boost (10e16Gy/5e8 fraksi) dari 2009 hingga 2013 diidentifikasi dari database institusional. Median tindak lanjut adalah 5,2 tahun (kisaran 0,3 e8.4). Analisis Kaplan-Meier digunakan untuk memperkirakan LC 5 tahun. Regresi logistik mengidentifikasi faktor-faktor yang terkait dengan penerimaan CF vs HF WBI	Metode Penelitian Retrospektif	Dari 270 wanita yang memenuhi syarat, 227 (84%) dirawat dengan HF dan 43 (16%) dengan CF WBI. Sebuah dorongan tumor bed 10 Gy/5 fraksi diberikan pada 97% pasien, 53% menerima kemoterapi adjuvant dan 94% (225/239) dengan penyakit estrogen-positif menerima terapi endokrin. Usia rata-rata adalah 45 tahun (kisaran 30 e 49) di HF dan 40 tahun (kisaran 19e49) di grup CF. Tingkat LC 5 tahun adalah 99,3% (95% CI 97,9e100%, p¼ 0,495) di HF dan 97,5% (95% CI 92,8e100%) di grup CF. Pada analisis univariat, usia - 40 tahun atau BC triple negatif dikaitkan dengan penurunan kemungkinan menerima HF WBI. Hanya usia yang tetap signifikan pada analisis multivariat [OR 2,82 (95% CI 1,45 .)e5,48, p¼ 0,002].	U HF WBI dikaitkan dengan tingkat LC yang sangat baik dalam kelompok penelitian ini, sebanding dengan CF WBI. Namun, CF WBI lebih mungkin direkomendasikan untuk wanita 40 tahun.

g) Jurnal VII

Tabel 7 Hasil Review Jurnal VII

Judul	Pengarang	Nama Jurnal	Latar Belakang	Subjek Penelitian	Metode	Hasil	Kesimpulan
Hypofractionated radiation treatment following mastectomy in early breast cancer: The Christchurch experience (Ko et al., 2014)	Dong-Hwan I Ko, Andrew Norris, Christopher R. Harrington, Bridget A. Robinson, dan Melissa L. James	Radiation Oncology	Radioterapi hipofraksinasi (HFRT) telah menjadi pilihan yang diterima untuk iradiasi seluruh payudara setelah operasi konservasi payudara, ada bukti terbatas untuk mendukung HFRT ke dinding dada setelah mastektomi. Kami secara retrospektif menganalisis pasien pasca-mastektomi yang diobati dengan HFRT di Christchurch untuk menentukan apakah HFRT menghasilkan kemanjuran dan toksisitas yang dapat diterima.	Basis data onkologi Christchurch digunakan untuk mengidentifikasi wanita dengan kanker payudara seluruh yang terbukti secara histologis yang diobati dengan adjuvant HFRT ke dinding dada setelah mastektomi antara tahun 2003 dan 2008. Pasien dikeluarkan dari analisis jika mereka memiliki infeksi pasca operasi, ukuran dinding dada yang lebih besar (didefinisikan sebagai pemisahan antara sumbu pusat garis singgung dinding dada dari > 22 cm) dan/atau kanker payudara rekuren, tidak direseksi atau inflamasi lokal.	Metode Penelitian Retrospektif	Seratus tiga puluh tiga pasien diidentifikasi. Median periode tindak lanjut adalah 5,03 tahun. Tiga pasien mengalami kekambuhan lokal sebagai kejadian pertama, menghasilkan kelangsungan hidup bebas kekambuhan lokal 5 tahun sebesar 97,6%. Kelangsungan hidup keseluruhan lima tahun dan kelangsungan hidup kanker payudara 5 tahun masing-masing adalah 74,7% dan 77,7%. Toksisitas akut yang dinilai secara prospektif sebagian besar adalah tingkat 1. Secara khusus, insiden toksisitas kulit tingkat 2 adalah 10,7%, dan tidak ada pasien yang mengalami toksisitas kulit tingkat 3.	Tingkat kontrol lokal yang tinggi dengan HFRT dikombinasikan dengan manfaat praktis dari waktu perawatan yang lebih singkat mendukung penggunaan HFRT yang berkelanjutan dalam pengaturan pasca-mastektomi. Meskipun tingkat kekambuhan lokal rendah yang dilaporkan dalam penelitian kami meyakinkan, uji coba terkontrol secara acak akan diperlukan untuk menilai lebih lengkap toksisitas akut dan jangka panjang dari HFRT dibandingkan dengan fraksinasi standar.

Pembahasan

Peranan Metode Hipofraksinasi Pada Kanker Payudara

Hipofraksinasi pada kanker payudara memiliki beberapa faktor untuk penggunaannya. Dimana setiap penelitian mempunyai kriteria yang berbeda. Pada studi literatur ini setiap jurnal memiliki kriteria dengan ekstraksi sebagai berikut :

- Karasawa (2012) menyebutkan kriteria pasien yang diperbolehkan menerima *treatment* hipofraksinasi yaitu pasien dengan kanker payudara stadium awal 0-II dan 3 kelenjar getah bening positif yang telah menjalani mastektomi parsial dengan biopsi KGB sentinel atau diseksi KGB aksila.
- Penelitian Zhao (2017) melibatkan wanita diatas 18 tahun, pernah mendapatkan BCS, penderita kanker payudara invasive (pT12, pN0-1, dan pM0) yang memiliki margin bedah negatif.

Berdasarkan studi literatur dari penelitian-penelitian tersebut untuk pemberian metode hipofraksinasi itu sendiri dibutuhkan beberapa faktor yaitu :

- Kanker payudara secara general stadium T1,2,dan 3 dengan adanya kelenjar getah bening positif yang telah melakukan mastektomi parsial dengan biopsi KGB sentinel atau diseksi KGB aksilla.
- Pasien pasca BCS, mastektomi dan diseksi aksilla dengan margin negatif.

Metode hipofraksinasi ini diberikan dengan teknik 3D-CRT yang volume target *treatmentnya* bervariasi tergantung pada lokasi target tumor itu sendiri. Menurut Karasawa (2012) volume target klinisnya (CTV) didefinisikan sebagai seluruh payudara yang dapat diraba dengan *clear*. Volume target perencanaan (PTV) diperoleh dengan menambahkan margin 100 mm ke CTV dan margin tambahan 15 mm untuk kulit. Dan menurut Zhao (2017) system *treatment* 3D yang digunakan untuk penggambaran target dan desain rencana radioterapi pada penelitiannya sebagai berikut :

- a. Daerah infrasupraklavikula CTV menutupi daerah supra-infraklavikula ipsilateral. PTV memperluas CTV dengan margin 5 mm. *Organ at risk* termasuk jantung dan paru. *Spinal chord*, payudara kontralateral, *trachea*, plexus brakialis, dan *caput* humerus juga dapat terpengaruh. (Kowalchuk et al., 2018)
- b. Seluruh payudara / *whole breast*: CTV didalam volume payudara ipsilateral, tidak termasuk dinding dada dan 0.5 cm dari kulit. PTV memperluas CTV dengan margin 5 mm.

Penggunaan teknik 3D-CRT menurut Susworo (2017) dengan ekstraksi *literature* hanya memiliki perbedaan pada penerapan dosis fraksinasi yang digunakan terhadap penerapannya pada kanker payudara. Dimana penelitian hipofraksinasi ini kebanyakan merupakan kasus dengan pemantauan jangka panjang, sehingga dari beberapa tahun yang lalu dalam penerapan *treatment* untuk kanker payudara mayoritas rumah sakit di dunia menggunakan teknik 3D-CRT. Konvensional fraksinasi untuk kanker payudara umumnya diberikan dengan total 50 Gy dalam 25 fraksi. Sedangkan range dosis hipofraksinasi yang diberikan pada setiap penelitian tersebut beragam.

Pengobatan diberikan selama 21-36 hari (median 26 hari) pada kelompok HF-WBI dan selama 38-49 hari (median 43 hari) pada kelompok CF-WBI. Dalam asuransi kesehatan Jepang, biaya manajemen perawatan dan biaya iradiasi per fraksi tergantung pada metode perawatan. Biaya *treatment* untuk HF-WBI berkisar 252.800 yen (US\$3.224 pada 1 US\$ = 78 yen) dalam kasus dengan margin negatif dan 281.600 yen (US\$3.591) dalam kasus dengan margin positif. Biaya pengobatan untuk CF-WBI adalah 423.800 yen (US\$5.405) untuk kasus dengan margin negatif dan 443.000 yen (US\$5.649) untuk kasus dengan margin positif. Radioterapi dalam waktu yang singkat itu penting, baik untuk kenyamanan pasien dan untuk efisiensi penggunaan sumber daya *treatment* radiasi. Analisis biaya perawatan kesehatan Australia dari radioterapi *whole breast* hipofraksinasi menunjukkan penghematan biaya perawatan kesehatan tercapai dengan *treatment* semua pasien yang memenuhi syarat untuk radioterapi hipofraksinasi.

Hasil pengobatan serta efek samping yang ditimbulkan pada kanker payudara akibat penggunaan metode hipofraksinasi

Peranan metode hipofraksinasi pada kanker payudara stadium dini berdasarkan studi literatur yang dikaji sehingga menghasilkan *treatment* maupun kesembuhan dengan menggunakan durasi perawatan yang relatif lebih singkat dibandingkan dengan menggunakan fraksinasi konvensional. Ekstrasi literatur yang dikaji yaitu :

- a. Karasawa (2012) melakukan penelitian dengan 381 pasien menerima konvensional fraksinasi sebanyak 2 Gy x 25 fx dengan total 50 Gy dan 717 pasien menerima hipofraksinasi sebanyak 2.6 Gy x 16 fx dengan total 43.2 Gy, menghasilkan efek samping akut 13.5% pada konvensional dan 3.3% pada hipofraksinasi. Kekambuhan lokal pada konvensional fraksinasi menimbulkan kekambuhan pada kelenjar getah bening 0.26% dan metastasis jauh 2.1%, sedangkan pada hipofraksinasi kekambuhan pada kelenjar getah bening 0.27% dan metastasis jauh 3.04%.
- b. Penelitian Zhao (2017) melibatkan penelitian dengan 54 pasien menerima konvensional fraksinasi sebanyak 2 Gy x 25 fx dengan total 6650 Gy dan 53 pasien menerima hipofraksinasi sebanyak 2.66 Gy x 16 fx dengan total 42.56 Gy, menghasilkan efek samping lanjut 6.5% pada konvensional dan 4.6% pada hipofraksinasi. Kekambuhan lokal pada konvensional fraksinasi yang terjadi 7.4% dan pada hipofraksinasi 7.5%. Dimana tingkat kesintasan hidup pada konvensional fraksinasi sebanyak 90.7% dan 92.5% dengan hipofraksinasi.
- c. Dong-Hwan Ko (2014) melakukan regimen hipofraksinasi 2.5 Gy x 16 fx dengan total 40 Gy untuk 133 pasien. Penelitian ini menghasilkan efek samping akut tingkat 1 (10.7%) dan tingkat 2 (3.3%). Serta tingkat kekambuhan lokal terjadi pada 33 dari 133 pasien (24.5%).

Jangkauan dosis hipofraksinasi yang dapat digunakan yaitu bervariasi pada setiap hasil penelitian. Dimana rentang dosis hipofraksinasi yang digunakan yaitu pada 2.5-2.7 Gy menghasilkan local recurrence/ kekambuhan lokal yang tidak memiliki perbedaan secara signifikan dengan penggunaan dosis konvensional fraksinasi. Tingkat 5 tahun survival rate dengan hipofraksinasi juga tidak memiliki persentase yang jauh berbeda dibandingkan dengan konvensional fraksinasi.

Efek samping toksisitas akut yang diamati dengan hipofraksinasi relatif lebih rendah daripada konvensional untuk stadium dini dengan tingkat keparahannya tidak ada sampai tingkat 3. Dimana penilaian grade ini berdasarkan 4 tingkatan yaitu: sangat baik (1), baik (2), sedang (3), dan buruk (4). Efek samping radiasi ini berupa seperti dermatitis, kelelahan, nyeri dinding dada, penyusutan, indurasi payudara, edema payudara, hiperpigmentasi, dan yang lainnya. *Late effect* yang terjadi pada kulit dan jaringan subkutan dengan hipofraksinasi juga tidak memiliki hasil perbedaan signifikan dengan hasil dari konvensional fraksinasi.

Dampak pemberian dosis dalam fraksi menyebabkan keadaan 5R (reoksigenasi, repopulasi, redistribusi, reparasi, radiosensitivitas intrinsik). Keadaan ini menjadi dasar untuk pembunuhan sel kanker dan menghindari toksisitas jaringan normal selama radioterapi. Waktu *treatment* keseluruhan dengan hipofraksinasi akan memberi sedikit waktu untuk repopulasi tumor, dan dari keadaan tersebut dengan tidak ada reoksigenasi menghambat sel untuk beregenerasi sehingga menekan reparasi sel kanker itu sendiri (sel hipoksia). Dengan kata lain adanya "*time factor*" (faktor waktu) yang merupakan keadaan dimana pemberian hipofraksinasi ini mempersingkat waktu keseluruhan penyinaran, sehingga terjadi kompensasi berupa berkurangnya kesempatan sel kanker untuk membelah.

Demikian juga apabila menggunakan rasio α/β sama dengan 3 maka diperoleh dosis total sebanyak 48.18 Gy sehingga dosis perfraksi 2 Gy sebanyak ± 24 Gy akan diperoleh efek lambat yang sama dengan dosis per fraksi 2.66 Gy sebanyak 16 kali. Dengan kata lain dosis total yang berkisar 46-50 Gy dan dosis perfraksi 2 Gy akan memperoleh efek lambat yang lebih kurang sama dengan dosis perfraksi 2.66 Gy sebanyak 16 kali, dan hal tersebut juga berlaku dengan kisaran dosis total 40-45 Gy per 13-16 fraksinya (hipofraksinasi).

KESIMPULAN

Hipofraksinasi pada kanker payudara berperan untuk penerapan pada kanker payudara stadium dini (T1-3) setelah BCS maupun mastektomi, dengan range dosis hipofraksinasi yang diberikan bervariasi. Berdasarkan ringkasan literatur, dengan penggunaan teknik 3D-CRT yang digunakan untuk metode hipofraksinasi hanya memiliki perbedaan pada dosis yang diberikan yaitu 2.5-2.7 Gy perfraksi, dan 2 Gy perfraksi pada konvensional fraksinasi. Peranan metode hipofraksinasi tersebut dapat menekan efek samping toksisitas akut, dengan reaksi toksisitas yang tidak sampai *grade* 3. Hasil pengobatan dengan metode hipofraksinasi berupa presentase kesembuhan yang relatif sama dengan waktu *treatment* yang lebih singkat. Dengan adanya faktor waktu, menekan repopulasi dari sel kanker untuk membelah, sehingga menyebabkan efek samping toksisitas akut yang lebih rendah daripada konvensional fraksinasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Alan Nahun. Interactions of charged particles with matter. In: *Handbook of Radiotherapy Physics: Theory and Practice*. CRC Press; 2007:35-55. doi:10.1201/9781420012026.ch3
- Brady LW, Lu JJ. *Alternate Fractionation in Radiotherapy Paradigm Change.*; 2018. <http://www.springer.com/series/4353>
- Clarke M, Collins R, Darby S. Untuk Kelompok Kolaboratif Penguji Kanker Payudara Dini (EBCTCG). Efek radioterapi dan perbedaan tingkat operasi untuk kanker payudara dini pada kekambuhan lokal dan kelangsungan hidup 15 tahun: Tinjauan uji coba secara acak. *Lancet* 2005;366:2087-106.
- Credit Irabor O, Swanson W, Shaukat F, et al. *Can the Adoption of Hypofractionation Guidelines Expand Global Radiotherapy Access? An Analysis for Breast and Prostate Radiotherapy*. Vol 6.; 2020. <https://ascopubs.org/go/authors/open-access>
- Dafriani Putri. *Buku Ajar Anatomi Dan Fisiologi*. CV Berkah Prima; 2019.

- Darmawati & Suharni. Implementasi Linear Accelerator Dalam. 2012;14.
- Elia Aditya B.K SAG. HIPOFRAKSINASIPADA KANKER PAYUDARASTADIUM DINI. *Radioterapi & Onkologi Indonesia*. 2013;4(2).
- Faisal Adam SAG. Verifikasi Geometri Radioterapi Teknik 3dcrt/Imrt Pada Kasus Kanker Kepala Dan Leher Di Departemen Radioterapi Rscm. *Radioterapi & Onkologi Indonesia* . 2014;5(1).
- GLOBOCAN. Indonesia -Global Cancer Observatory.Published online 2020.
- Green AK, Feinberg J, Makker V. A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer.Published online 2022.doi:10.1200/EDBK_
- Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, Dobbs HJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, dkk. Uji coba Radioterapi Payudara Standardisasi Inggris (START) dari hipofraksinasi radioterapi untuk pengobatan kanker payudara dini: hasil tindak lanjut 10 tahun dari dua uji coba terkontrol secara acak. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1086e94.
- Isyah SA', Adi K, Anam C. *Pembuatan Program Rekonstruksi Kontur Citra 3d Pada Organ Menggunakan Matlab 2008a*. Vol 1.; 2013.
- Kaidar-Person O, Chen R. *A Practical Guide Hypofractionated and Stereotactic Radiation Therapy*.; 2018.
- Lee NY, Lu JJ. Practical Guides in Radiation Oncology Series editors.Published online 2016. <http://www.springer.com/series/13580>
- Nurhayati. Faktor-Faktor Risiko Yang Berhubungan Dengan Kejadian Kanker Payudara Di Rumah Sakit Umum Daerah Kota Padangsidimpuan Tahun 2016. *Jurnal warta*. 2018;56.
- Ozyigit G, Gultekin M. Current role of modern radiotherapy techniques in the management of breast cancer. *World Journal of Clinical Oncology*. 2014;5(3):425-439. doi:10.5306/wjco.v5.i3.425
- Petersen C. SP-0003 When Is Hypofractionation Mandatory: The Radiobiologist's And Clinical Point Of View? *Radiotherapy and Oncology*.2012;103:S1-S2. doi:10.1016/s0167-8140(12)70342-0
- R. Sjahmuhidajat dkk.*Buku Ajar Ilmu Bedah*. Vol 4.; 2017.
- Ragaz J, Jackson SM, Le Ndkk. Radioterapi dan kemoterapi adjuvant pada wanita premenopause nodepositif dengan kanker payudara.N Engl J Med1997;337: 956–62
- Rasjidi Imam. Epidemiologi Kanker Serviks. Published online 2009.
- Rivard MJ, Evans DAR, Kay I. A technical evaluation of the Nucletron FIRST system: conformance of a remote afterloading brachytherapy seed implantation system to manufacturer specifications and AAPM Task Group report recommendations. *Journal of applied clinical medical physics / American College of Medical Physics*. 2005;6(1):22-50. doi:10.1120/jacmp.v6i1.1985
- Rusmawan U. *Teknik Penulisan Tugas Akhir Dan Skripsi Pemrograman*.PT Elex Media Komputindo; 2019.
- Shelley W, Brundage M, Hayter C, Paszat L, Zhou S, Mackillop W. Jadwal fraksinasi yang lebih pendek untuk pasien kanker payudara pascalumpektomi. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1219-28.
- Susworo. *Radioterapi Dasar-Dasar Radioterapi Tata Laksana Radioterapi Penyakit Kanker(II)*.; 2017.
- Tovanabutra C, Katanyoo K, Uber P, Chomprasert K, Sookauchai S. Comparison of treatment outcome between hypofractionated radiotherapy and conventional radiotherapy in postmastectomy breast cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2020;21(1):119-125. doi:10.31557/APJCP.2020.21.1.119

- Wang SL, Fang H, Song YW, et al. Hypofractionated versus conventional fractionated postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(3):352-360. doi:10.1016/S1470-2045(18)30813-1
- Whelan T, Levine M, Sussman J. Hypofractionated breast irradiation: what's next? *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(28):3245-3247. doi:10.1200/JCO.20.01243
- Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, Shelley W, Grimard L, Bowen J, Lukka H, dkk. Hasil jangka panjang dari terapi radiasi hipofraksinasi untuk kanker payudara. *N Engl J Med* 2010;362(6)::513e20
- White J, & SD. *Step 1 Lecture Notes Anatomy*. Kaplan Medical; 2016.
- Withers HR, Thames HD Jr, Peters LJ. Kurva efek iso baru untuk perubahan dosis per fraksi. *Radiother Oncol* 1983;1:187-91