

Penanganan kanker payudara stadium awal dengan *breast conserving treatment*: evaluasi kasus di Yogyakarta

Teguh Aryandono

Sub. Bagian Bedah Onkologi, Bagian Ilmu Bedah

Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RS Dr. Sardjito Yogyakarta

ABSTRACT

T. Aryandono - *Management of early breast cancer with breast conserving treatment : Evaluation of cases in Yogyakarta*

Background: *Breast conserving treatment* (BCT) can be done for early breast cancer, with the same survival as mastectomy. The patients should not lost the breast resulted from the treatment.

Objective: To evaluate the patients with *breast conserving treatment* in two hospitals in Yogyakarta, in connection with locoregional recurrence, distant metastasis, cosmetic result and general condition. The results can be used for improving the technique of *breast conserving treatment* in this region.

Methods: Five patients with BCT from 1996 until 2001 were treated with wide excision (lumpectomy), axillary dissection level I and II, and radiotherapy 5000 cGy. Histopathological examination, estrogen and progesterone receptor and c-erbB-2 examination were conducted for these patients. All patients received hormonal adjuvant treatment with tamoxifen, no one received adjuvant chemotherapy.

Results: The age range was 28-51 years old, stage one, maximum diameter of tumor was 1.5 cm. Most of them were invasive duct carcinoma, with positive ER, PR and c-erbB-2. *Follow up* from 8 to 66 months, with median *follow up* 37 months. No locoregional recurrences, one with distant metastasis (lung). The cosmetic result as well as the general condition were good.

Conclusions: *Breast conserving treatment* had been done on patients and resulted in good cosmetic result, no locoregional recurrences and good general condition. With early detection and good patient selection, the patient should have not lost the breast with the same survival as in mastectomy.

Key words: *breast conserving treatment*- lumpectomy - radiotherapy - estrogen receptor - progesterone receptor.

ABSTRAK

T. Aryandono - *Penanganan kanker payudara stadium awal dengan breast conserving treatment: Evaluasi kasus di Yogyakarta.*

Latar belakang: Pada penderita kanker payudara stadium awal dapat dilakukan penanganan *breast conserving treatment*, dengan harapan hidup yang sama dengan mastektomi. Penderita tidak harus kehilangan payudara.

Tujuan: Melakukan evaluasi penderita kanker payudara yang telah dilakukan *breast conserving treatment* di dua rumah sakit di Yogyakarta mengenai rekurensi lokoregional, metastasis jauh, hasil kosmetik, dan keadaan umum. Hasil evaluasi ini bisa untuk meningkatkan teknik *breast conserving treatment* di daerah ini.

Bahan dan cara: Lima penderita yang dilakukan *breast conserving treatment* sejak tahun 1996 sampai dengan 2001, dilakukan terapi eksisi luas (lumpektomi), diseksi kelenjar aksila sampai level I dan II, dilanjutkan radioterapi 5000 cGy. Dilakukan pemeriksaan histopatologi, reseptor estrogen (ER), progesteron (PR), dan c-erbB-2. Semua penderita mendapat terapi adjuvan hormonal tamoxifen, tidak ada penderita yang mendapat kemoterapi adjuvan.

Hasil: Umur penderita antara 28-51 tahun, stadium satu, ukuran terbesar tumor 1,5 cm. Sebagian besar jenis histopatologi karsinoma duktal invasif, dengan ER dan PR positif, juga c-erbB-2 positif. *Follow up* antara 8 sampai 66 bulan, median *follow up* 37 bulan. Selama *follow up* tidak dijumpai rekurensi lokoregional, satu penderita menderita metastasis jauh (pulmo). Hasil kosmetik baik dan keadaan umum baik
Simpulan dan saran: Telah dilakukan penanganan dan *follow up* penderita kanker payudara dengan *breast conserving treatment*, hasil kosmetik baik tanpa rekurensi lokoregional. Dengan makin majunya deteksi dini dan seleksi penderita yang baik, diharapkan penderita tidak perlu kehilangan payudara sementara angka harapan hidup sama dengan mastektomi.

(B.I.Ked. Vol. 34, No. 1: 41-47, 2002)

PENGANTAR

Permasalahan penanganan kanker payudara sampai dewasa ini adalah mutilasi payudara karena mastektomi yang ditakutkan oleh para penderita. Hal ini sangat menimbulkan beban psikologis sehingga banyak penderita menghindari pengobatan medis dan selanjutnya menyebabkan penanganan yang terlambat. Dengan makin dipahaminya patobiologi kanker payudara, tindakan mastektomi radikal oleh William Halsted 100 tahun yang lalu mulai banyak mengalami perubahan sejak tahun 1970 an¹. Tindakan mutilasi makin berkurang dengan dilakukannya metode *breast conserving treatment*.

Terhadap kanker payudara stadium awal beberapa alternatif terapi masih dapat dilakukan. Mastektomi radikal modifikasi dengan atau tanpa rekonstruksi langsung masih banyak dilakukan saat ini. *Breast conserving treatment* (BCT), suatu tindakan terapi berupa kombinasi eksisi luas tumor, diseksi kelenjar aksila, dan radioterapi memungkinkan payudara penderita masih dipertahankan, dengan angka ketahanan hidup yang sama dengan penderita yang mengalami mastektomi^{1,2}. Tanpa adanya kontraindikasi medis, pemilihan terapi mastektomi, mastektomi dengan rekonstruksi atau *breast conserving treatment* terletak pada penderita sendiri. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa lebih dari 50% wanita di Amerika Serikat masih diterapi dengan mastektomi³.

Breast conserving treatment bisa dilakukan apabila ukuran tumor kurang dari 4 cm, dengan atau tanpa metastasis kelenjar aksila (stadium I dan II). Keberhasilan terapi ini bergantung kepada minimalisasi risiko kekambuhan lokal dengan menjaga hasil kosmetik yang baik. Dengan tujuan utama men-

dapatkan hasil kosmetik yang baik, faktor yang paling berpengaruh terhadap hasil kosmetik adalah banyaknya jaringan payudara yang direseksi, walaupun faktor lain ikut berpengaruh³. Karena itu seleksi penderita merupakan hal yang sangat penting. Empat kriteria pada seleksi penderita adalah: riwayat penyakit dan pemeriksaan fisik, evaluasi mamografik, penilaian histologik pada jaringan payudara yang telah direseksi dan penilaian dari keinginan dan harapan penderita¹. Jaringan payudara yang telah direseksi apabila mengandung komponen intraduktal ekstensif (EIC, *extensive intraductal component*) atau re-reseksi yang tidak bebas tumor akan mengubah seleksi penderita menjadi tindakan mutilasi yaitu mastektomi.

Tujuan penelitian ini adalah mengadakan evaluasi kasus *breast conserving treatment* yang dilakukan di dua rumah sakit di Yogyakarta, mengenai kondisi lokoregional, metastasis jauh, keadaan umum, dan kelangsungan hidup penderita waktu penelitian ini dilakukan.

BAHAN DAN CARA

Dilakukan penanganan 5 penderita kanker payudara stadium awal di rumah sakit Sardjito dan Panti Rapih Yogyakarta dengan metode *breast conserving treatment* mulai tahun 1996 sampai dengan 2001. Terapi terdiri dari eksisi luas (lumpektomi), diseksi kelenjar aksila (sampai level I dan II) dengan irisan yang terpisah, dilanjutkan dengan radioterapi eksterna sebanyak 5000 cGy. Berdasar stadium penderita, derajat diferensiasi histologik, dan status reseptor hormon tidak ada penderita yang mendapat kemoterapi ajuvan. Terapi hormon ajuvan dengan tamoxifen diberikan pada penderita sebanyak 20 mg/hari. Pada akhir tahun 2001

HASIL

Karakteristik penderita yang telah dilakukan *breast conserving treatment* dapat dilihat pada TABEL 1.

Tabel 1. - Karakteristik penderita dengan terapi BCT

Kasus	I	II	III	IV	V
Umur	51 tahun	35 tahun	28 tahun	30 tahun	49 tahun
Status menopause	Premenop	Premenop	Premenop	Premenop	Premenop
Ukuran tumor	1,5 cm	1 cm	1 cm	1 cm	1 cm
Stadium (TNM)	1 (T1N0M0)	1 (T1N0M0)	1 (T1N0M0)	1 (T1N0M0)	1 (T1N0M0)
Tgl. Operasi	Mei 1996	Nop. 1997	Des. 1998	Okt. 1999	Apr. 2001
Operasi	EL+D	EL_D	EL+D	EL+D	EL+D+SLNB
Radioterapi	5000 cGy	5000 cGy	5000 cGy	5000 cGy	5000 cGy
Kemo ajuvan	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak
Hormon ajuvan	Tamoxifen	Tamoxifen	Tamoxifen	Tamoxifen	Tamoxifen
Patologi	Kars. Musinosa	Kars. Dukt. Inv.	Kars. Dukt. Inv.	Kars. Dukt. Inv.	Kars. Dukt. Inv.
Reseptor hormon	ER+PR+	ER+PR+	ER+PR+	ER+PR+	ER+PR+
C-erbB-2	2+	1+	2+	2+	2+
Foll.akhir 2001	66 bulan	49 bulan	36 bulan	26 bulan	8 bulan
Kosmetik	Baik	Baik	Baik	Baik	Baik
Rekurensi LR	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
Metastasis jauh	Negatif	Positif (pulmo)	Negatif	Negatif	Negatif
Kedaaan umum	Baik	Baik	Baik	Baik	Baik
WHO.PSS	Grade 0	Grade 0	Grade 0	Grade 0	Grade 0

Keterangan :

EL : eksisi luas (lumpektomi), D : diseksi aksila, SLNB : sentinel lymph node biopsy, ER : reseptor estrogen
PR : reseptor progesterone, LR : lokoregional WHO, PSS : WHO Performance Status Scale) grade 0 : dapat menunjukkan semua aktifitas normal tanpa restriksi)

dievaluasi hasil kosmetik, adanya rekurensi lokoregional, metastasis jauh, dan keadaan umum penderita

Umur penderita termuda 28 tahun, tertua 49 tahun, semua penderita premenopause. Ukuran tumor terbesar 1,5 cm, setelah operasi mendapat radioterapi 5000cGy. Kemoterapi ajuvan tidak diberikan tetapi kelima penderita mendapat terapi hormon ajuvan tamoxifen 20 mg perhari. Histopatologis sebagian besar adalah karsinoma duktal invasif dengan reseptor hormon positif, kecuali penderita V.

Kelima penderita kondisi lokoregional baik, tidak ada rekurensi, satu penderita dengan metastasis jauh (pulmo). Secara umum kosmetik baik (sekuele terlihat tetapi tidak mengganggu). Keadaan umum penderita semua baik, tidak ada restriksi dalam aktivitas sehari-hari dan masih hidup waktu penelitian ini berlangsung.

PEMBAHASAN

Breast conserving treatment (BCT), terapi kanker payudara tanpa mastektomi, memungkinkan penderita masih memiliki kedua payudara, bila dilakukan dengan seleksi yang baik. Seleksi ini antara lain : riwayat penyakit dan pemeriksaan fisik, evaluasi mamografi, penilaian histologi pada jaringan payudara yang direseksi, dan penilaian dari kebutuhan dan harapan penderita¹.

Breast conserving treatment hanya dilakukan pada 5 penderita, walaupun sebetulnya banyak penderita yang memenuhi kriteria untuk terapi tersebut. BCT dapat dikerjakan pada tumor stadium I atau II dengan ukuran tumor kurang dari 4 cm^{1,4}. Pada tumor yang lebih besar, usaha mengecilkan tumor dengan kemoterapi preoperatif telah dilakukan, sehingga terapi BCT bisa dikerjakan. Pada penelitian Aryandono *et al*⁵, dari 60 penderita

kanker payudara di Yogyakarta, 38 penderita (63,33%) adalah stadium I dan II. Dalam kenyataannya, hanya sedikit penderita yang menghendaki cara terapi ini karena faktor kekhawatiran akan kekambuhan yang besar. Menurut Winchester dan Cox⁴, kekambuhan lokoregional setelah BCT adalah sebesar 3 - 19%, sedangkan sesudah mastektomi antara 4 - 14%. Dalam kenyataannya pula kurang dari 50% penderita kanker payudara stadium I dan II di Amerika Serikat dikerjakan BCT. Hal ini disebabkan oleh banyaknya penderita dengan kontraindikasi BCT, pilihan penderita pada mastektomi, dan kriteria seleksi yang tidak tepat oleh dokter¹.

Umur penderita berkisar antara 28 dan 51 tahun, semua adalah penderita premenopause. Semua penderita stadium satu, dengan ukuran tumor antara 1 sampai 1,5 cm, tanpa metastasis kelenjar aksila dan metastasis jauh. Menurut Small dan Morrow³, penderita umur muda (di bawah 40 tahun) mempunyai kecenderungan kenaikan risiko kekambuhan lokoregional lebih besar dibanding penderita tua. Hal ini kemungkinan karena tumor pada penderita muda mempunyai sifat agresivitas yang tinggi. Walaupun demikian penelitian di M.D. Anderson Cancer Center mendapatkan bahwa tidak ada perbedaan kekambuhan penderita muda yang menjalani BCT atau mastektomi¹.

Terapi yang dikerjakan adalah eksisi luas dengan batas 1-2 cm dari tumor dan diseksi kelenjar aksila sampai level I dan II. Eksisi bisa diperluas sampai satu kuadran (*quadrantectomy*), seperti penelitian Milan II, dengan angka kekambuhan yang lebih kecil, namun demikian kosmetik menjadi buruk¹. Penderita I, III dan IV telah mengalami lumpektomi di rumah sakit lain, sehingga perlu dikerjakan re-eksisi untuk mendapatkan batas yang bebas tumor. Pada penderita II dan V, diagnosis ditegakkan atas dasar klinis, mamografi, dan aspirasi jarum halus sehingga terapi sudah dapat ditegakkan pra bedah. Pada penderita V dikerjakan juga biopsi kelenjar sentinel (SLNB), dengan tujuan *learning curve* sebelum diseksi aksila dapat diabaikan pada penderita dengan klinis kelenjar aksila negatif.

Pada semua penderita dikerjakan radioterapi pasca bedah sebesar 5000 cGy. Radioterapi bisa diberikan antara 4500 sampai 5000 cGy^{1,4}. Booster sebesar 1000 cGy bisa ditambahkan apabila batas irisan tidak bebas tumor 1 atau pada penderita

muda, kurang dari 40 tahun⁶. *Booster* bisa diberikan dengan *teletherapy* atau *brachytherapy*, dengan hasil yang lebih baik pada cara yang kedua⁷. Pemberian booster masih merupakan kontroversi untuk irisan yang bebas tumor, dengan kemungkinan memburuknya kosmetik. Walaupun demikian penelitian awal di Lyon mendapatkan rekurensi lokal dalam 5 tahun sebesar 3,6% pada penderita yang mendapatkan *booster*, sedangkan tanpa *booster* terjadi rekurensi lokal sebesar 4,5%¹

Jenis histopatologi terbanyak adalah karsinoma duktal invasif, sedangkan satu penderita dengan karsinoma musinosa, suatu karsinoma dengan prognosis lebih baik. Ini sesuai dengan banyak penelitian yang lain bahwa jenis histopatologi terbanyak adalah karsinoma duktal invasif^{5,8}. Jenis histopatologi ini tidak merupakan pertimbangan untuk tidak dilakukan BCT, kecuali jika terdapat komponen intraduktal ekstensif (EIC), maka BCT sebaiknya dihindari dan dikerjakan mastektomi⁴.

Kemoterapi ajuvan maupun terapi hormonal ajuvan dikatakan memperpanjang angka ketahanan hidup pada penderita dengan BCT 1. Penelitian NSABP No. B-13 mendapatkan bahwa pada penderita dengan kelenjar negatif dan ER negatif, rekurensi 8 tahun pada penderita yang mendapat kemoterapi ajuvan sebesar 2,6%, sedangkan tanpa kemoterapi sebesar 13,4%¹. Dengan pertimbangan bahwa sebagian besar tumor kecil (kurang dari 1,5 cm), kelenjar aksila negatif, reseptor estrogen (ER) dan progesteron (PR) positif, di samping penolakan penderita pada kemoterapi ajuvan (kasus V), maka kepada penderita diberikan tamoxifen 20 mg/ hari, yang bisa diberikan selama 5 tahun. Pada penelitian NSABP No. B-14, rekurensi pada penderita ER positif dengan tamoxifen sebesar 4,3%, sedangkan tanpa tamoxifen 14,7%.¹ Pada kasus I, karena reaksi alergi tamoxifen dihentikan setelah tahun pertama.

Sebagian besar penderita menunjukkan ekspresi onkoprotein c-erb-B2 positif (2+). Hal ini secara teoretis menunjukkan adanya resistensi terhadap kemoterapi CMF, dan berhubungan dengan faktor prognosis yang buruk, walaupun hal ini perlu penelitian lebih lanjut^{9,10}.

Follow up penderita berkisar antara 8 dan 66 bulan, dengan median *follow up* 37 bulan. Hasil kosmetik baik, tidak ada deformitas yang mencolok.

Penilaian kosmetik berdasarkan skoring oleh American College of Surgeons and Radiology bersama dengan College of American Pathologists and the Society of Surgical Oncology menetapkan : sangat baik (tidak ada sekuele yang terlihat), baik (sekuele terlihat tetapi tidak mengganggu), cukup (sekuele yang bermakna), dan buruk (sekuele yang tidak dapat diterima), dan dengan membandingkan payudara sisi lainnya^{1,4}. Faktor yang mempengaruhi kosmetik terutama banyaknya jaringan payudara yang direseksi, di samping ukuran payudara penderita, ukuran tumor, kedalaman tumor, dan lokasi pada kuadran dimana tumor terletak¹. Efek

radioterapi sendiri tidak perlu dikhawatirkan memperburuk hasil kosmetik¹¹.

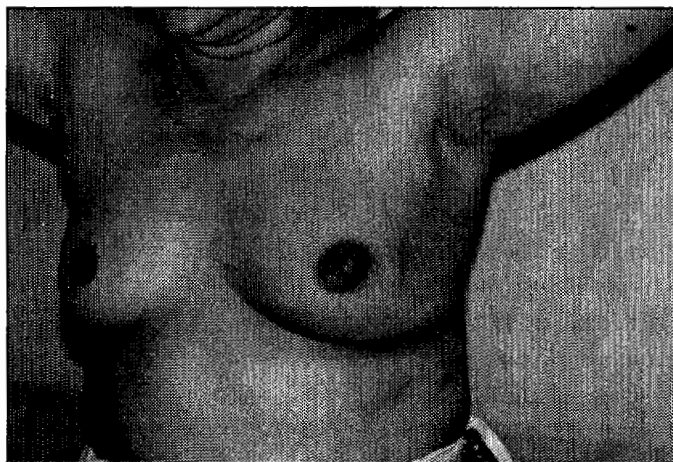
Hasil kosmetik yang baik pada kasus I dapat dilihat pada GAMBAR 1 dan 2.

Pada penderita II,III,IV dan V juga didapatkan hasil kosmetik baik pada saat penelitian ini berlangsung (sekuele terlihat tetapi tidak mengganggu).

Selama *follow up*, tidak terdapat rekurensi lokoregional pada penderita. Morrow and Harris¹ membagi faktor risiko rekurensi menjadi faktor penderita (umur muda), faktor tumor (jenis histopatologi) dan faktor terapi (pemberian kemoterapi ajuvan). Beberapa peneliti lain



GAMBAR 1. Penderita I, dua minggu pasca bedah



GAMBAR 2. Penderita I, enam bulan pasca bedah. Kosmetik baik, tidak ada deformitas menyolok dengan payudara sisi lain.

menambahkan derajat diferensiasi buruk, adanya invasi pembuluh limfe, adanya komponen intraduktal ekstensif dan reseptor estrogen negatif sebagai faktor yang berpengaruh buruk terhadap rekurensi³. Ikeda *et al*¹² menyatakan bahwa status radikalitas irisan operasi berpengaruh terhadap rekurensi, dengan kenaikan angka rekurensi apabila batas irisan masih mengandung tumor.

Metastasis jauh pada pulmo terjadi pada kasus II setelah 43 bulan pasca bedah. Walaupun ukuran tumor kecil (1 cm), tumor ini mempunyai derajat diferensiasi buruk (grade III). Pemeriksaan invasi limfovaskular dan *cathepsin-D* secara immunohistokimia tidak dikerjakan sehingga kecenderungan metastasis tidak dapat diprediksi. Walaupun demikian pada konsensus St. Gallen 2001 dinyatakan bahwa kemoterapi ajuvan mungkin sudah diperlukan pada tumor dengan derajat diferensiasi buruk walaupun tumor masih kecil pada penderita muda karena mempunyai sifat agresivitas tinggi. Keadaan umum penderita ini baik, tak ada keluhan, dan mendapat kemoterapi lanjutan (adriamycin dan cyclophosphamide).

Follow up yang lebih lama diperlukan untuk mengetahui angka rekurensi dan metastasis jauh pada kelompok penderita ini.

Rekurensi dan metastasis jauh merupakan faktor independen, dan tidak harus terjadi secara berturutan¹. Untuk mendapatkan perbedaan yang bermakna dengan mastektomi perlu dibandingkan kedua tindakan ini dengan jumlah sample yang cukup banyak.

Kelima penderita pada akhir tahun 2001 dalam keadaan umum yang baik, dengan WHO Performance Status Scale 0, artinya dapat mengerjakan semua aktivitas normal tanpa restriksi.

SIMPULAN DAN SARAN

Telah dilakukan penanganan kanker payudara stadium awal dengan *breast conserving treatment*, dengan hasil kosmetik baik dan tidak terjadi rekurensi pada median *follow up* 37 bulan. Satu penderita mengalami metastasis jauh (pulmo), tetapi keadaan umum baik, dan mendapat lanjutan kemoterapi.

Dengan seleksi penderita yang baik, dengan mempertimbangkan kebutuhan dan harapan pende-

rita, terapi ini dapat lebih banyak dilakukan apabila fasilitas bedah, patologi, radiologi, radioterapi, dan terapi ajuvan lain memungkinkan.

Semakin maju deteksi dini pada masyarakat, diharapkan penderita kanker payudara lebih banyak dijumpai pada stadium awal. Dan dengan terapi ini penderita kanker payudara tidak harus kehilangan payudara, dengan harapan hidup yang sama bila dibandingkan dengan terapi mastektomi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih disampaikan kepada Bagian Ilmu Bedah dan Patologi Anatomi FKUGM, RSUP Dr. Sardjito dan RS Panti Rapih Yogyakarta yang telah menyediakan fasilitas untuk pelaksanaan penelitian ini.

KEPUSTAKAAN

1. Morrow M and Harris JR. Local Management of Invasive Breast Cancer. In : Harris JR, Lippmann ME, Morrow M, Osborne CK, editors. Diseases of the Breast. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 515-60.
2. Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, *et al*. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10810 trial. J Natl Cancer Inst 2000; 92(14): 1143-50.
3. Small W and Morrow M. Local management of primary breast cancer. <http://www.moffitt.usf.edu/pubs/ccj/v4n3/article1.html>.
4. Winchester DP and Cox JD. Standards for diagnosis and management of invasive breast carcinoma. CA Cancer J Clin 1998; 48: 83-107.
5. Aryandono T, Harijadi, Ghozali A. Correlation of clinical, pathological status, hormone receptor and C-erbB-2 oncoprotein in breast cancer patients. Jpn.J.Cancer Chemother 2000; 27: Supl. II: 600-6.
6. Kurtz JM. Which patients don't need a tumor-bed boost after whole-breast radiotherapy?. Strahlenther Onkol 2001; 177(1): 33-6.
7. Berberich W, Schnabel K, Berg D, Lamprecht E. Boost irradiation of breast carcinoma: teletherapy vs. brachytherapy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 94(2): 276-82.
8. Rosen PP. Invasive mammary carcinoma. In: Harris JR, Lippmann ME, Morrow M, Hellman S, editors. Disease of the Breast. Philadelphia: Lippincott Raven 1996: 393-444.
9. Leong A S-Y, Lee AKC. Biological indices in the assessment of breast cancer. J Clin Pathol 1995; 48: 221-38.

10. Moss HB, Thor AD, Berry DA, Kute T, Liu ET, Koerner F, *et al.* C-erbB-2 Expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *N Engl J Med* 1994; 330: 1260-6.
11. Ikushima H, Takegawa Y, Yasuda H, Makimoto Y, Matsuzaki K, Kasl Ueno J, *et al.* Radiation complications following breast conserving therapy. *Breast Cancer* 1998; 25: 5(4): 395-400.
12. Ikeda T, Akiyama F, Hiraoka M, Inaji H, Ohuchi N, Takatsuka Y. Surgical Margin Status as a cause of local failure after breast conserving therapy. *Breast Cancer* 1999; 25; 6(2): 93-7.