



Pneumonitis Radiasi pada Penderita Karsinoma Payudara yang Mendapat Terapi Kemoradiasi di RSUP Dr. Kariadi

Fatchoerochman *, Nasirun Zulqarnain **, Eko Kuntjoro **

ABSTRACT

Radiation pneumonitis in breast cancer patients who recieved chemoradiation therapy at Dr. Kariadi hospital

Background: The diagnosis of radiation pneumonitis relied on clinical symptoms and chest x-ray. Radiation pneumonitis will arise 6 to 12 week after external radiation therapy was completed, combination with chemotherapy will increase risk factor of radiation pneumonitis. The aim of this research is to find incidence of radiation pneumonitis among the breast cancer patient with chemoradiation therapy.

Method: This study was an analitic descriptive, with subjects were patients with stage II-III breast carcinoma that have finished chemoradiation therapy at Dr. Kariadi hospital from January 1st 2007 to March 31st 2009. They were contacted by telephone or came for control. Radiation was given with dosage of 50 Gy and booster 10 Gy on chest wall. Incidence data of radiation pneumonitis was analyzed.

Result: The mean age was 48.7 years. The incidence of radiation pneumonitis was 13 from 32 subjects (40.6%), with 69% was mild degree. As much as 31.3% used CAF regiment, 55.6% CAF-xeloda regiment, 20.0% CEF regiment, and xeloda + CEF-xeloda was 100%. There was no significant difference of radiation pneumonitis proportion based on age ($p=0.09$) and stadium ($p=0.15$). Most of the patients examined by chest x-ray with pulmonary symptoms, while no pulmonary symptom disapproved to be taken the chest x-ray. This caused the selection bias, thus the incidence of radiation pneumonitis tend to be high.

Conclusion: There were high tendency (40.6%) of radiation pneumonitis incidence at stage II-III breast cancer patient who get chemoradiation therapy at Dr. Kariadi General Hospital, but the most degree of radiation pneumonitis is mild.

Keyword: Radiation pneumonitis incidence, breast cancer

ABSTRAK

Latar belakang: Diagnosis pneumonitis radiasi didasarkan pada gejala klinis dan pemeriksaan x foto toraks. Pneumonitis radiasi akan timbul 6-12 minggu setelah terapi radiasi lengkap dan pemberian kemoterapi akan meningkatkan faktor risiko pneumonitis radiasi. Penelitian ini bertujuan mencari insidens pneumonitis radiasi pada penderita karsinoma payudara.

Metode: Penelitian ini adalah deskriptif analitik dengan subjek penderita karsinoma payudara stadium II-III yang telah menyelesaikan terapi kemoradiasi di RSUP Dr. Kariadi pada periode 1 Januari 2007 sampai dengan 31 Maret 2009 yang bisa dihubungi lewat telepon atau datang kontrol. Radioterapi diberikan dengan dosis 50 Gy dan booster 10 Gy pada dinding dada. Data insidens pneumonitis dianalisis secara deskriptif analitik.

Hasil: Rerata umur subjek 48,7 tahun. Insidens pneumonitis radiasi sebanyak 40,6%. Sebagian besar (69%) gambaran pnemonitis termasuk dalam kategori ringan. Sebanyak 31,3% menggunakan regimen CAF, 55,6% menggunakan CAF-xeloda, 20,0% menggunakan CEF. Xeloda dan CEF-xeloda masing-masing ditemukan 1 dari 1 subjek (100%). Tidak ada perbedaan bermakna proporsi kejadian pneumonitis radiasi berdasarkan kelompok umur ($p=0,09$) dan kelompok stadium ($p=0,15$). Sebagian besar pasien yang bersedia datang untuk dilakukan pemeriksaan x foto toraks PA adalah yang merasa ada kelainan pada paru-parunya, sedangkan yang merasa tidak ada kelainan pada paru-parunya tidak bersedia untuk diperiksa. Hal ini yang menyebabkan adanya selection bias pada subjek penelitian ini sehingga insiden pneumonitis radiasi cenderung tinggi.

Simpulan: Insiden pneumonitis radiasi pada penderita karsinoma payudara stadium II-III yang mendapat terapi kemoradiasi di RSUD Dr. Kariadi cenderung tinggi yakni 40,6%, dengan derajat pneumonitis radiasi mild yang terbanyak.

* Rumah Sakit Medika Cikarang Jakarta

** Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi, Jl. Dr. Sutomo 16-18 Semarang

PENDAHULUAN

Karsinoma payudara (KPD) merupakan keganasan yang sering dijumpai pada wanita dan menduduki peringkat kedua setelah karsinoma serviks uteri. Insiden KPD di dunia relatif tinggi, dilaporkan kejadian KPD adalah 20% dari seluruh keganasan. Angka kejadian di Indonesia berdasarkan pemeriksaan patologi kejadian KPD sejak tahun 1988 sampai dengan 1991 berkisar 17 sampai 19% dan insiden terbanyak di usia 40 sampai 49 tahun. Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa 70% penderita KPD ditemukan pada stadium lanjut.^{1,2,3,4}

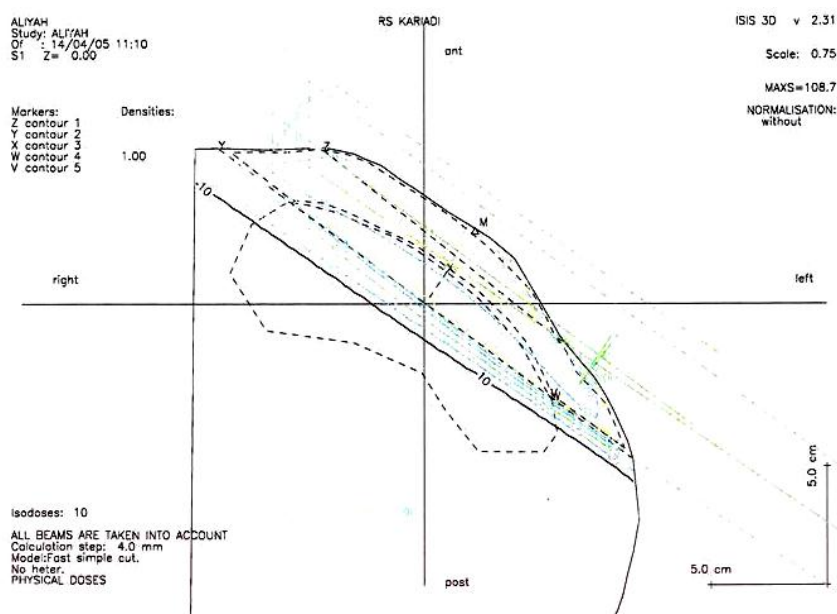
Dasar pengobatan KPD terdiri atas pembedahan, radio-terapi, hormonal, imunoterapi dan kemoterapi. Pengobatan biasanya tidak bentuk tunggal tapi kombinasi. Target volume teknik eksternal radiasi KPD stadium II dan III pada payudara, dinding dada dan nodul limfatis regional (lokoregional). Hal ini bisa menyebabkan efek samping pada paru-paru. Salah satu komplikasi yang paling mendapat perhatian adalah pneumonitis radiasi. Pneumonitis radiasi akan timbul 6 sampai 12 minggu setelah terapi radiasi lengkap, dan pemberian kemoterapi akan meningkatkan faktor risiko pneumonitis radiasi.^{5,6,7,8,9,10}

Sementara penelitian yang dilakukan oleh Kahan Z dan kawan-kawan (2006) di Hungaria pada penelitian prospektif menunjukkan insiden pneumonitis radiasi berkisar antara 4,5-63% dan pada penelitian retrospektif berkisar antara 0,9-30%.¹¹ Penelitian Kuan Yu T dan kawan-kawan (2004) di Texas menggunakan regimen cyclophosphamide, adriamycin, dengan 5-FU (CAF) berkisar antara 4,5-5,0%.¹² Sedangkan penelitian Dang TC dan kawan-kawan (2004) di New York menggunakan regimen cyclophosphamide, epirubicin, dan 5-FU

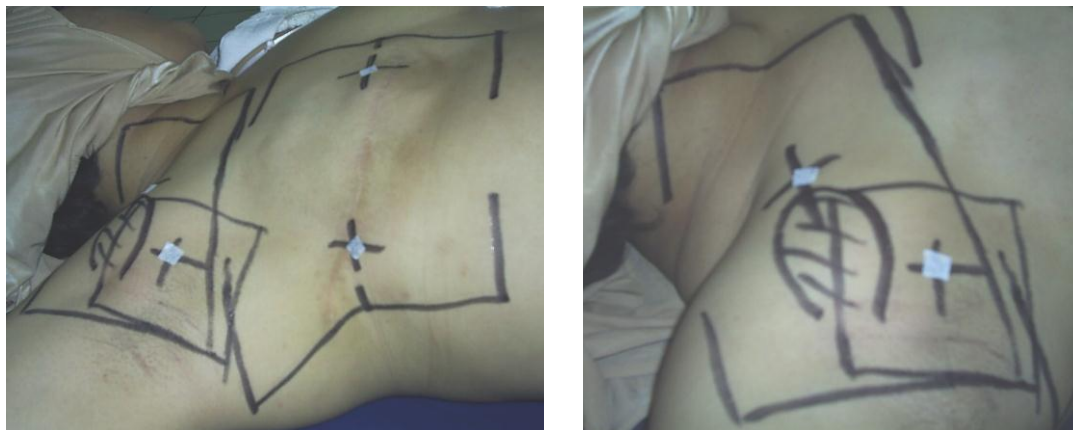
(CEF) sebanyak 9%¹³ dan yang menggunakan regimen xeloda belum ditemukan insiden secara pasti. Kemoterapi pada KPD yang sering digunakan di RSUP Dr. Kariadi adalah regimen CAF, CEF dan xeloda.

Diagnosis pneumonitis radiasi biasanya didasarkan pada gejala klinis dan pemeriksaan x-foto toraks. Beberapa penelitian telah menganalisis kapan terjadinya pneumonitis radiasi fase awal berdasarkan x-foto toraks yakni dalam kurun waktu 1-6 bulan (lebih sering dalam 3 bulan) dan fase lanjut menjadi fibrosis.¹⁰ Pneumonitis radiasi sulit didiagnosis secara klinis.¹⁴ Hal ini disebabkan karena sebagian besar penderita tidak menunjukkan gejala, padahal sudah ada perubahan pada x-foto toraks.^{15,16} Perubahan pada x-foto toraks ditandai dengan adanya peningkatan opasitas pada area yang terkena radiasi.¹⁷

Teknik radiasi proyeksi tangensial merupakan standar yang digunakan untuk mencegah terjadinya rekurensi dan dapat menghindarkan jaringan paru terkena dosis eksternal radiasi yang tinggi. (Gambar 1)^{18,19} Radio-terapi diberikan dengan target dinding dada, kelenjar supraklavikula dan aksilla. Tidak diberikan blok paru pada lapangan supraklavikula karena pada lapangan supraklavikula daerah paru yang terkena minimal. (Gambar 2) Pada TPS untuk lapangan tangensial dikerjakan, sehingga jaringan paru yang terkena radiasi minimal, tidak melebihi batas toleransi. Beberapa faktor yang meningkatkan risiko pneumonitis radiasi adalah volume paru yang terkena radiasi, dosis radiasi, *time-dose factor*/fraksinasi, penggunaan kemoterapi, penyakit-penyakit yang mendasari dan pemberian kortikosteroid.²⁰ Teori mekanisme terjadinya pneumonitis radiasi diduga disebabkan karena denaturasi protein intraseluler, perubahan DNA dan proses inflamasi.²¹



Gambar 1. Kurva isodosis lapangan tangensial



Gambar 2. Lapangan radiasi karsinoma mammae

Karena masih bervariasinya angka insiden pneumonitis radiasi dari beberapa peneliti di luar negeri dan belum ada data akurat di RSUP Dr. Kariadi, maka pada penelitian ini akan menganalisis insiden pneumonitis radiasi pada penderita KPD yang diberikan terapi kemoradiasi. Terapi eksternal radiasi yang diberikan adalah 50 Gy dengan fraksinasi 200 cgy x 5 dan booster 10-15 Gy yang menggunakan pesawat Cobalt.⁶⁰

METODE

Penelitian ini bersifat deskriptif dengan rancang bangun historikal kohort. Pada penelitian ini dilakukan pengamatan kejadian pneumonitis radiasi pada penderita KPD yang sudah mendapat terapi kemoradiasi pada kurun waktu 3 bulan atau lebih. Populasi penelitian adalah semua penderita KPD yang mendapat terapi kemoradiasi di RSUP Dr. Kariadi mulai 1 Januari 2007 sampai 31 Maret 2009 yang bisa dihubungi atau datang kontrol dan memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi adalah penderita KPD stadium II dan III, sudah dilakukan foto toraks sebelum eksternal radiasi, telah dilakukan eksternal radiasi dalam jangka waktu lebih 3 bulan atau lebih, telah diberikan kemoterapi regimen CAF, CEF atau xeloda dan setuju untuk mengikuti penelitian. Sedangkan kriteria eksklusi adalah ditemukan adanya infiltrat, garis-garis fibrosis dan gambaran metastasis paru pada foto toraks PA sebelum eksternal radiasi.

Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *consecutive sampling* yaitu semua penderita yang datang kontrol diikutkan dalam penelitian sampai didapatkan jumlah sampel sesuai besar sampel yang telah ditentukan yaitu sebanyak 32 orang.

Penelitian ini dilakukan dengan cara menghubungi semua penderita KPD stadium II-III yang tercantum nomor telepon pada rekam medis untuk dijadikan sebagai **subjek** penelitian. Penderita yang bisa dihubungi atau datang kontrol serta yang memenuhi kriteria inklusi

diberi penjelasan mengenai penelitian yang akan dilakukan.

Data mengenai penderita yang diambil adalah umur, stadium, jenis kemoterapi dan hasil x-foto toraks PA sebelum eksternal radiasi. Kemudian dilakukan foto toraks PA. Data yang diambil adalah ditemukannya gambaran bercak kesuraman, konsolidasi homogen dengan air bronchogram, fibrosis, atelektasis dan efusi pleura. Seluruh data dikumpulkan, diolah dan dilakukan uji statistik.

HASIL

Hasil dari pengumpulan data rekam medis didapatkan sebanyak 441 penderita KPD stadium 1-4. Sebanyak 336 penderita merupakan stadium 2-3. Dari 256 penderita KPD stadium 2-3 yang dilakukan kemoradiasi, hanya 68 yang dapat dihubungi dan sebanyak 32 diantaranya bersedia dilakukan x-foto toraks PA.

Penderita KPD didapatkan rata-rata berumur 48,7 (7,2) tahun dengan umur termuda 30 tahun dan tertua 69 tahun. Pada Tabel 1 ditampilkan data distribusi penderita KPD.

Data pada Tabel 1 menunjukkan bahwa dari keseluruhan **subjek** penelitian, ditemukan terbanyak pada umur ≤ 50 tahun yaitu 18 **subjek** (56,3%). Menurut stadium klinik, KPD ditemukan terbanyak adalah stadium III pada 17 **subjek** (53,1%), diikuti stadium II sebanyak 15 **subjek** (46,9%). Enam belas **subjek** (50,0%) mendapat kemoterapi regimen CAF, 9 **subjek** (28,1%) regimen CAF-xeloda dan 5 **subjek** (15,6%) regimen CEF. Efek samping pneumonitis radiasi ditemukan pada 13 dari 32 **subjek** penelitian (40,6 %).

Pada Tabel 2 disajikan kejadian pneumonitis radiasi berdasarkan kelompok umur, stadium dan pemberian kemoterapi. Pada 16 **subjek** yang mendapat regimen CAF, kejadian pneumonitis radiasi ditemukan pada 5 **subjek** (31,3%). Sembilan **subjek** yang diberikan CAF-xeloda, 5 diantaranya ditemukan pneumonitis radiasi

(55,6%). Meskipun masing-masing hanya 1 **subjek** pada pemberian xeloda dan CEF-xeloda, namun kesemuanya ditemukan pneumonitis radiasi. Dan pada 5 **subjek** yang diberikan CEF, hanya 1 **subjek** ditemukan pneumonitis radiasi (20,0%).

Tabel 1. Distribusi pasien KPD menurut karakteristik klinik

Karakteristik klinik	n	%
Umur		
≤50 tahun	18	56,3
>50 tahun	14	43,8
Stadium klinik		
II	15	46,9
III	17	53,1
Regimen kemoterapi		
CAF	16	50,0
CEF	5	15,6
Xeloda	1	3,1
CAF dan xeloda	9	28,1
CEF dan xeloda	1	3,1
Pneumonitis radiasi		
Ya	13	40,6
Tidak	19	59,4

Tabel 2. Karakteristik pneumonitis radiasi berdasarkan kelompok umur, stadium dan pemberian kemoterapi

	Kejadian pneumonitis radiasi				p*
	Ya		Tidak		
	n	%	n	%	
Regimen					
CAF	5	31,3	11	68,8	
CEF	1	20,0	4	80,0	
Xeloda	1	100,0	0	0,0	
CAF dan xeloda	5	55,6	4	44,4	
CEF dan xeloda	1	100,0	0	0,0	
Stadium					0,15
II (n=15)	4	26,7	11	73,3	
III (n=17)	9	52,9	8	47,1	
Umur					0,09
≤50 (n=18)	5	27,7	13	72,3	
>50 (n=14)	8	57,1	6	42,9	

* Uji Chi square

Pada Tabel 2 juga ditampilkan sebanyak 4 **subjek** dari 15 **subjek** (26,7%) KPD stadium II, dan 9 **subjek** dari 17 **subjek** (52,9%) KPD stadium III ditemukan pneumonitis radiasi. Hasil penelitian ini menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna proporsi kejadian pneumonitis radiasi berdasarkan kelompok usia (p=0,09) dan stadium (p=0,15).

Pada Tabel 3 ditampilkan karakteristik toksisitas paru berdasarkan RTOG. Sebanyak 9 dari 13 **subjek** (69,2%) tidak didapatkan keluhan (Grade RTOG=0) meskipun ditemukan pneumonitis radiasi dari x-foto toraks. Tidak ada satu **subjek** pun yang sesuai dengan grade RTOG lebih dari dua.

Tabel 3. Karakteristik toksisitas paru

Grade RTOG	n	%
0	9	69,2
1/2	4	30,8
3	0	0
4	0	0

Pada Tabel 4 ditampilkan karakteristik derajat pneumonitis berdasarkan *severity scale* pada x-foto toraks. Sebanyak 9 dari 13 **subjek** (69,2%) menunjukkan derajat *mild* dan 3 dari 13 **subjek** (23,1%) menunjukkan derajat *moderat* sedangkan derajat *marked* sebanyak 1 dari 13 **subjek** (7,7%).

Tabel 4. Karakteristik *severity scale* pada x-foto toraks

Severity Scale	n	%
<i>Mild</i>	9	69,2
<i>Moderate</i>	3	23,1
<i>Marked</i>	1	7,7

Pada Tabel 5 disajikan karakteristik klinik dan gambaran x-foto toraks dari masing-masing **subjek** yang terkena pneumonitis radiasi. Empat **subjek** yang sesuai dengan grade 1/2 RTOG ditemukan efusi dari gambaran x-foto toraks. Dua **subjek** diantaranya diberikan kemoterapi CEF.

PEMBAHASAN

Angka insiden pneumonitis radiasi dari beberapa peneliti sebelumnya baik di luar negeri maupun di Indonesia yang bervariasi serta belum adanya data di RSUP Dr. Kariadi yang menjadi latar belakang penelitian ini.

Pada penelitian ini rerata umur pasien KPD stadium II dan III adalah 48,7 tahun, pada stadium II sebanyak 46,9% dan stadium III sebanyak 53,1%. Hasil penelitian ini menunjukkan **subjek** terbanyak pada usia ≤50 tahun sebanyak 56,3%, namun insiden pneumonitis radiasi terbanyak ditemukan sebanyak 57,1% pada usia >50 tahun yaitu 8 dari 14 **subjek**. Pada penelitian Kahan Z dan kawan-kawan (2006) di Hungaria, insiden pneumonitis radiasi ditemukan pada usia >50 tahun yakni sebanyak 67,9%,¹¹ dan hasil penelitian Christensen dan kawan-kawan (2008) di USA sebanyak 80,1%.¹⁴

Tabel 5. Karakteristik klinik, gambaran x-foto toraks, kemoterapi dan jenis operasi pada **subjek** pneumonitis radiasi

Pasien	Stadium	Grade RTOG	Gambaran x-foto toraks	Kemoterapi	Operasi
1	3	grade 1/2	efusi	CEF dan Xeloda	Mastektomi
2	2	grade 1/2	efusi	CEF	Mastektomi
3	3	grade 0	infiltrat	CAF dan Xeloda	Mastektomi
4	3	grade 0	fibrosis	Xeloda	Mastektomi
5	2	grade 0	infiltrat	CAF	BCT
6	3	grade 0	infiltrat	CAF dan Xeloda	Mastektomi
7	3	grade 1/2	fibrosis dan efusi	CAF	Mastektomi
8	2	grade 0	infiltrat	CAF	Mastektomi
9	3	grade 0	infiltrat	CAF dan Xeloda	Mastektomi
10	3	grade 0	infiltrat	CAF dan Xeloda	Mastektomi
11	3	grade 0	fibrosis	CAF dan Xeloda	Mastektomi
12	3	grade 1/2	efusi	CAF	Mastektomi
13	2	grade 0	infiltrat	CAF	Mastektomi

Hasil penelitian ini menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara proporsi kejadian pneumonitis radiasi berdasarkan kelompok usia dan stadium. Belum ada penelitian yang membandingkan kedua hal tersebut sebelumnya.

Sebagian besar pasien yang bersedia datang untuk dilakukan pemeriksaan x-foto toraks PA adalah yang merasa ada kelainan pada paru-parunya, sedangkan yang merasa tidak ada kelainan pada paru-parunya tidak bersedia untuk diperiksa. Hal ini yang menyebabkan adanya *selection bias* pada **subjek** penelitian ini sehingga hasil penelitian ini cenderung tinggi yaitu ditemukan adanya pneumonitis radiasi pada 13 dari 32 **subjek** penelitian (40,6%). Hasil penelitian ini, 5 dari 16 **subjek** (31,3%) menggunakan regimen CAF, 1 dari 5 **subjek** (20,0%) menggunakan regimen CEF dan 1 **subjek** (100%) yang menggunakan xeloda ditemukan pneumonitis radiasi. Sedangkan pada penggunaan regimen CAF-xeloda ditemukan 5 dari 9 **subjek** (55,6%) dan 1 **subjek** (100%) yang menggunakan CEF-xeloda ditemukan pneumonitis radiasi.

Karakteristik derajat pneumonitis berdasarkan *severity scale* pada x-foto toraks menunjukkan bahwa sebanyak 9 dari 13 **subjek** (69,2%) berderajat ringan, 3 dari 13 **subjek** (23,1%) sedang dan 1 dari 13 **subjek** (7,7%) jelas. Hasil ini seperti pada penelitian oleh Kuan Yu T dan kawan-kawan (2004) di Texas yang didominasi dengan derajat ringan (75-77%). Pada penelitian tersebut juga mengemukakan hasil bahwa 85 dari 89 **subjek** penelitian yang menderita pneumonitis radiasi sesuai dengan grade 0 RTOG.¹² Hal ini sesuai dengan hasil penelitian ini yakni sebanyak 8 dari 12 **subjek** sesuai dengan grade 0 RTOG. Oleh karena itu diperlukan pemeriksaan x-foto toraks PA paska terapi radiasi karena pneumonitis radiasi hampir tidak menimbulkan gejala, hal ini yang membuat pasien tidak datang untuk kontrol.

Pada **subjek** penelitian yang ditemukan adanya pneumonitis radiasi dilakukan terapi oleh bagian bedah onkologi. Pembacaan hasil pemeriksaan X-foto toraks pada penelitian ini sangatlah **subjektif**, hal ini sangat mempengaruhi dalam menentukan diagnosis di samping adanya kemiripan gambaran pneumonitis radiasi dengan gambaran penyakit paru-paru yang lain, seperti fibrosis pada tuberkulosa, infiltrat pada bronkopneumonia. Namun dengan adanya riwayat telah dilakukannya eksternal radiasi dan telah dilakukan pemeriksaan x-foto toraks sebelumnya tidak menunjukkan kelainan pada paru-paru, maka kecurigaan diagnosis pneumonitis radiasi bisa ditegakkan.

Karena ditemukannya efek samping pneumonitis radiasi pada penderita KPD sebanyak 13 **subjek** dari 32 **subjek** (40,6%), maka perlu dipertimbangkan atau dikaji ulang tentang penanganan penderita KPD terutama pada terapi eksternal radiasi tentang pemberian dosis, fraksinasi, teknik penyinaran dan penggunaan alat yang lebih baik (*Linac*).

Penggunaan regimen kemoterapi hendaklah disesuaikan dengan kebutuhan dan dipilih yang paling sedikit meningkatkan faktor risiko pneumonitis radiasi.

Dari hasil penelitian ini didapatkan angka yang cenderung tinggi yaitu sebesar 40,6%, maka diharapkan semua pasien KPD yang telah dilakukan eksternal radiasi dan kemoterapi hendaklah secara rutin untuk kontrol dan dilakukan pemeriksaan x-foto toraks baik yang mempunyai keluhan maupun yang tidak mempunyai keluhan pada paru-parunya.

SIMPULAN

Insiden pneumonitis radiasi pada penderita karsinoma payudara stadium II-III yang mendapat terapi kemoradiasi di RSUD Dr. Kariadi cenderung tinggi yakni 40,6%, dengan derajat pneumonitis radiasi *mild* yang

terbanyak, disusul derajat *moderate* dan *marked*. Insidens pneumonitis radiasi banyak ditemukan pada pemakaian regimen xeloda, CEF-xeloda, CAF-Xeloda, kemudian regimen CAF dan terendah pada pemakaian regimen CEF.

Tidak ada perbedaan bermakna proporsi kejadian pneumonitis radiasi berdasarkan kelompok umur dan stadium.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pane M. Aspek klinis dan epidemiologis penyakit kanker payudara. Available from: <http://www.tempo.co.id/medika/arsip/082002/pus-3.htm>.
2. Tjindarbumi D, Mangunkusumo R. Cancer in Indonesia, present and future. *Jpn J Clin Oncol*. 2002; 32 Suppl 1:17-21.
3. Russo J, HU Y, Yang X, Russo IH. Developmental, Cellular, and molecular basis of human breast cancer. *J Natl Cancer Inst. Monogr* 2000;27:17-37.
4. Moningkey SI. Epidemiologi kanker payudara. *Medika*. 2000;5:326-9.
5. Peraboi. Protokol penanganan kanker payudara, hasil seminar I dan II payudara. *Ropanasuri*;1999:18-2.
6. Prosedur tetap radioterapi. Instalasi Radioterapi, SMF/Bagian Radiologi, RSUP Dr. Kariadi/Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Semarang; 2001.
7. PORI. Standart pelayanan profesi radioterapi. Jakarta: 2000.
8. Kotloff RM. Radiation Pneumonitis in pulmonary disease and disorder hand book. 2nd ed. Philadelphia: Mc Graw Hill; 1994:78-84.
9. Mark Ch, Robert D. Radiation Pneumonitis. Available from: <http://www.emedicine.com>.
10. Holli K, Pitkanen M, Jarvenpaa R, Rajala J, Lahtela S, et al. Early skin and lung reactions in breast cancer patients after radiotherapy: prospective study. *J. Radiat Oncol*. 2002;64:163-9.
11. Kahán Z, Csenki M, Varga Z, Szil E Cserhati A, et al. The risk of early and late lung sequelae after conformal radiotherapy in breast cancer patients. *J. Radiat Oncol*. 2007;68:673-81.
12. Kuan Yu T, Whitman GJ, Thames HD, Buzdar AU, Strom EA, et al. Clinically relevant pneumonitis after sequential paclitaxel-based chemotherapy and radiotherapy in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1676-81.
13. Dang CT, D'Andrea G, Moynahan ME, et al. Phase II study of feasibility of dose-dense FEC followed by alternating weekly taxanes in high-risk, four or more node-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10:5754-61.
14. Christensen S, Pedersen L, Grijota M, Kornum JB, Beiderbeck A, et al. Incidence of interstitial pneumonitis among breast cancer patients: a 10-year Danish population-based cohort study. *Br J Cancer*. 2008;98:1870-5.
15. Galietti F, Giorgis GE, Oliaro A, Boidi-Trotti A, Ardizzi A, Barberis S. Post-actinic pulmonary fibrosis. Longitudinal study of 279 cases. *Min Med*. 1988;40:533-38.
16. Van Haecke P, Vansteenkiste J, Paridaens R, Van der Schueren E, Demedts M. Chronic lymphocytic alveolitis with migrating pulmonary infiltrates after localized chest wall irradiation. *Acta Clin Belg*. 1998;53:39-43.
17. Lingos TI, Recht A, Vicini F, Abner A, Silver B, Harris JR. Radiation pneumonitis in breast cancer patients treated with conservative surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:355-60.
18. Holland R, Veling SHJ, Mravunac M, Hendriks JHCL. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. Implications for clinical trials of breast-conserving surgery. *Cancer*. 1985;56:979-90.
19. Kutcher GJ, Smith AR, Fowble BL, et al. Treatment planning for primary breast cancer: a patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36:731-7.
20. Travis E. Lung morbidity of radiotherapy. Complications of cancer management. Oxford (U.K.): Butterworth-Heinemann; 1991:232-49.
21. Wiebe E, Rodrigues G. Radiation induced lung injury. *Oncol exch*. 2006;2:29-33.
22. Emily K. Robinson, Kelly K. Hunt, Noninvasive Breast Cancer, The M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook. 2nd ed. Texas: Williams & Wilkins; 1999:1:1-12.
23. Paul M. Ahearne, Steven D. Leach, Barry W. Feig. Invasive breast cancer. The M.D. Anderson surgical oncology handbook 2nd Ed. Houston. Texas: Williams & Wilkins; 1999:13-37.
24. AJCC Cancer Staging Handbook 6th ed. Chicago: Springer; 2002.
25. Jardines L, Haffty BG, Doroshow JH, Fisher P, Weitzel. Breast cancer management, A multidisciplinary approach. New York: The Oncology Group; 2003:163-235.
26. Morrow M and Harris JR. Local management of invasive breast cancer. 2nd ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2000:515-60.
27. Solorzano CC, Ahearne PM, Leach SD, Feigh BW. Invasive breast cancer. The MD Anderson surgical oncology handbook. 3rd ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2003:14-40.
28. Lichter AS and Pierce PM. Techniques of radiation therapy. *Diseases of the Breast*. 2nd ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2000:589-98.
29. Skubitz KM, Skubitz APN. Mechanism of transient dyspnea induced by pegylated-liposomal doxorubicin (Doxil). *Anti Cancer Drugs*. 1998;9:45-50.
30. Tsao YT, Dai MS, Chang H, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia presenting as hemoptysis in a patient of Hodgkin's lymphoma undergoing chemotherapy. *J Med Sci*. 2006;26:115-8.
31. Jacobs C, Slade M, Lavery B. Doxorubicin and BOOP: a possible near fatal association. *Clin Oncol*. 2002;14:262.

32. Murtala B. Dasar-dasar radiologi. Fakultas Kedokteran Universitas Hasanudin Makasar; 2001:2-6.
33. Perez CA, Brady LW. Principles and practice of radiation oncology. 3rd ed, Philadelphia: Lippincott Company; 1997.
34. Soerodiwirio S. Radiologi traktus respiratorius. Lab Radiologi FK Padjajaran Bandung; 1984:1-46.
35. Choi YW, Munden RF, Erasmus JJ, Pork KJ, Chung WK et al. Effects of radiation therapy on the lung: radiologic appearances and differential diagnosis. Radiographic. 2004;24:985-98.
36. Logan PM. Thoracic manifestations of external beam radiotherapy. AJR. 1998;171:569-77.
37. Kong FM, Ten Haken R, Eisbruch A, et al. Non-small cell lung cancer therapy-related pulmonary toxicity: an update on radiation pneumonitis and fibrosis. Semin Oncol. 2005 ; 32 (2 suppl 3):42-54.
38. Marks LB, Yu X, Vujaskovic Z, et al. Radiation-induced lung injury. Semin Radiat Oncol. 2003;13:333-45.
39. Fleckenstein K, Gauter-Fleckenstein B, Jackson IL, et al. Using biological markers to predict risk of radiation injury. Semin Radiat Oncol. 2007;17:89-98.
40. Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2001;345:517-25.
41. Phillips RJ, Burdick MD, Hong K, et al. Circulating fibrocytes traffic to the lungs in response to CXCL12 and mediate fibrosis. J Clin Invest. 2004;114:438-46.
42. Stanley MP, Carl ER, Leonard RP. Pulmonary changes after primary irradiation for early breast carcinoma. J America Radio. 1980;134:101-5.