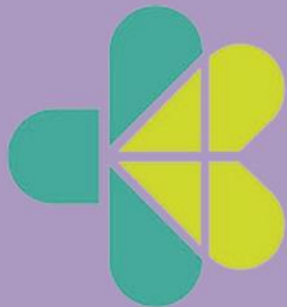


PEDOMAN NASIONAL  
PELAYANAN KEDOKTERAN



KEMENTERIAN  
KESEHATAN  
REPUBLIK  
INDONESIA

# KANKER PARU

KOMITE PENANGGULANGAN  
KANKER NASIONAL





KEMENTERIAN KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA

# **PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN KANKER PARU**

**Disetujui oleh:**

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI)

Perhimpunan Hematologi Onkologi Medik Penyakit Dalam Indonesia  
(PERHOMPEDIN)

Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia (PORI)

Ikatan Ahli Patologi Anatomi Indonesia (IAPI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Radiologi Indonesia (PDSRI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Fisik & Rehabilitasi Indonesia  
(PERDOSRI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Gizi Klinik (PDGKI)



## DAFTAR KONTRIBUTOR

- dr. Achmad Hudoyo, Sp.P(K)  
dr. Agung Wibawanto, Sp.BTKV(K)  
dr. Aida Lutfi, Sp.OnkRad  
dr. Ana Rima, Sp.P(K)  
dr. Andika C. Putra, PhD, Sp.P  
dr. Anita Ratnawati, Sp.RM  
dr. Anna Febriani, Sp.P  
Prof. dr. Anwar Jusuf, Sp.P(K)  
dr. Asrul Harsal, Sp.PD-KHOM  
dr. ATW Westi, Sp.Rad(K)OnkRad  
DR. dr. Aziza G. Icksan, Sp.Rad(K)  
dr. Bambang Heru, Sp.P  
dr. dr. Demak L. Tobing, Sp.PK  
dr. Dewi S. Soeis, Sp.Rad  
dr. Diana Paramita, Sp.PD-KHOM  
dr. Elisna Syahrudin, PhD, Sp.P(K)  
dr. Eric Daniel Tenda, Sp.PD  
dr. Eva S. Diana, Sp.P  
dr. Evelina Suzanna, Sp.PA  
dr. Fenny Lovitha Dewi, Sp.KFR  
DR. dr. Fielda Djuita, Sp.Rad(K)OnkRad  
dr. Gregorius Ben Prajogi, Sp.OnkRad  
dr. Harun Iskandar, Sp.P  
dr. Heriawaty Hidayat, Sp.PA  
dr. Indriani, Sp.KFR(K)  
dr. Isnu Pradjoko, Sp.P(K)  
dr. Jamal Zaini, PhD, Sp.P(K)  
dr. Juniarti, Sp.OnkRad  
dr. Johan Kurnianda, Sp.PD-KHOM  
dr. Kardinah, Sp.Rad  
dr. Kartika W. Rukmi  
dr. Kumara Bakti Hera Pratiwi, Sp.KFR(K)  
DR. dr. Laksmi Wulandari, Sp.P(K)  
dr. Lisnawati, Sp.PA  
dr. Maryastuti, Sp.Rad

dr. Nana Supriana, Sp.Rad(K)OnkRad  
dr. Netty Lubis, Sp.Rad(K)  
dr. Noni N. Soeroso, Sp.P(K)  
dr. Noorwati Soetandyo, Sp.PD-KHOM  
dr. Siti Annisa Nuhonni, Sp.KFR  
dr. Nurjati Siregar, PhD, Sp.PA  
dr. Pad Dilangga, Sp.P  
dr. Prasenohadi, PhD, Sp.P(K)  
dr. Puji Astuti, Sp.P  
dr. Ratih Pahlesia, Sp.P  
dr. Ruth E. Sembiring, Sp.PA  
dr. Sabrina Ermayanti, Sp.P  
dr. Selly C. Anggoro, Sp.KFR  
dr. Setia P. Tarigan, Sp.P  
dr. Sita L. Andarini, PhD, Sp.P(K)  
Prof. DR. Dr. Soehartati Gondhowiardjo, Sp.Rad(K)OnkRad  
dr. Sri M. Munir, Sp.P  
dr. Suryanti D. Pratiwi, Sp.P  
dr. R. Suryo Seto, Sp.Rad(K)OnkRad  
dr. Susan H. Mety, Sp.BTKV  
dr. Sutjahjo Endardjo, Sp.PA(K)  
DR. dr. Wahyu Aniwidyaningsih, Sp.P(K)  
dr. Wahyuningsih Soeharno, Sp.P  
DR. dr. Zulkifli Amin, Sp.PD(KP), FCCP

## **KATA PENGANTAR**

Sambutan

Ketua Komite Penanggulangan Kanker Nasional (KPKN)

Puji dan syukur kehadirat Allah SWT atas ridho dan karuniaNya, sehingga Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) dapat selesai disusun dan kami menyambut gembira diterbitkannya PNPK ini, yang kami harapkan dapat bermanfaat bagi seluruh institusi pelayanan kesehatan dan seluruh tenaga medis dalam upaya mendukung peningkatan kualitas pelayanan kedokteran terkait kanker di Indonesia.

Pedoman nasional ini merupakan cita-cita kita bersama untuk terwujudnya pelayanan kanker yang berkualitas dan terstandar sesuai dengan *Evidence Based Medicine*, sehingga dapat meningkatkan hasil pengobatan terhadap pasien kanker di Indonesia. Pedoman nasional ini dapat digunakan sebagai acuan dalam pembuatan Panduan Praktik Klinis (PPK) di fasilitas kesehatan, dengan menyesuaikan sarana prasarana dan SDM yang tersedia.

Kami mengucapkan terima kasih dan memberikan apresiasi setinggi-tingginya kepada para penyusun PNPK atas seluruh sumbangsuhnya sehingga pedoman ini dapat terselesaikan dengan baik.

Semoga buku Pedoman Nasional ini dapat digunakan sebaik-baiknya dan memberikan banyak manfaat dalam mendukung pengendalian kanker di Indonesia.

Jakarta, Juli 2017

Ketua Komite Penanggulangan Kanker Nasional

Prof. DR. Dr. Soehartati Gondhowiardjo, Sp.Rad(K). Onk.Rad

## **RINGKASAN EKSEKUTIF**

Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) untuk kanker paru adalah suatu pedoman yang dipublikasikan oleh Kementerian Kesehatan RI sebagai hasil diskusi dan masukan dari para ahli di berbagai profesi dan pusat yang memberikan layanan atas pasien kanker paru. Hasil diskusi dan masukan tersebut dirangkum oleh tim penyusun yang juga berasal dari berbagai disiplin ilmu dan pusat yang terkait.

PNPK Kanker Paru ini disusun sesuai dengan amanat Permenkes no. 1438/MENKES/Per/IX/2010 tentang STANDAR PELAYANAN KEDOKTERAN karena sampai saat ini kanker paru masih mempunyai angka kejadian dan prevalensi yang tinggi, beban psikis dan ekonomi yang besar, serta masih banyaknya variasi dalam penanganannya di institusi-institusi layanan kesehatan.

PNPK ini dimaksudkan sebagai arahan bagi para dokter di institusi layanan kesehatan, baik tingkat I, II dan III, untuk menyusun suatu Panduan Praktik Klinik (PPK) sesuai kemampuan tempatnya masing-masing. PNPK ini dapat juga secara langsung digunakan sebagai panduan dalam melayani pasien kanker paru dengan penyesuaian pasien secara individual dan kearifan setempat bila PPK belum dibuat.

Insiden kanker paru termasuk rendah pada usia di bawah 40 tahun, namun meningkat sampai dengan usia 70 tahun. Faktor risiko utama kanker paru adalah merokok. Faktor risiko kanker paru lainnya adalah paparan radiasi, paparan okupasi terhadap bahan kimia karsinogenik, riwayat kanker pada pasien atau keluarga pasien, dan riwayat penyakit paru seperti PPOK atau fibrosis paru.

Bronkoskopi adalah prosedur utama untuk mendiagnosis kanker paru. Prosedur ini dapat membantu menentukan lokasi lesi primer, pertumbuhan tumor intraluminal dan mendapatkan spesimen untuk pemeriksaan sitologi dan histopatologi, sehingga diagnosis dan stadium kanker paru dapat ditentukan.

*CT scan* toraks dengan kontras juga merupakan pemeriksaan yang penting untuk mendiagnosa, menentukan stadium penyakit, dan menentukan segmen paru yang terlibat secara tepat. *CT scan* toraks dapat diperluas hingga kelenjar adrenal untuk menilai kemungkinan metastasis hingga regio tersebut. *CT scan* kepala/MRI kepala dengan kontras diindikasikan bila penderita mengeluh nyeri kepala hebat untuk menilai kemungkinan adanya metastasis ke otak.

Manajemen terapi untuk kanker paru dibagi dua, untuk kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK = *non small cell carcinoma*) dan kanker paru jenis karsinoma sel kecil (KPKSK = *small cell carcinoma*). Untuk KPKBSK, modalitas utama adalah pembedahan. Bila pasien tidak dapat menjalani pembedahan, maka dapat diberikan terapi radiasi, kemoterapi, atau kombinasinya dengan tujuan pengobatan. Untuk KPKSK, pilihan modalitas terapinya adalah kombinasi dari kemoterapi berbasis platinum dan terapi radiasi toraks bagi stadium terbatas serta kemoterapi kombinasi dan radiasi paliatif untuk stadium lanjut.

Untuk evaluasi dan tindak lanjut, pasien akan menjalani pemeriksaan setiap 3-4 bulan selama 2 tahun pertama setelah terapi awal. Pasien kemudian dapat menjalani pemeriksaan setiap 6 bulan selama 3 tahun berikutnya.

## **EXECUTIVE SUMMARY**

The National Guideline of Medical Service (namely: *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran= PNPK*) for lung cancer is a guideline that was published by the Republic of Indonesia Ministry of Health as a result of discussions and recommendations from various professional experts and centres which provide medical services for lung cancer patients. The outcome of these discussions and recommendations was summarized by a drafting team that also comes from various related medical disciplines and centres.

PNPK of lung cancer is made in accordance with the Mandate of Ministry of Health (PERMENKES No “1438/MENKES/Per/IX/2010 about STANDAR PELAYANAN KEDOKTERAN) because to date, lung cancer still has a high incidence and prevalence rate, massive economical dan psychological burden, and there’s still a lot of variation in its treatment in various health institutions.

This guideline is aimed to serve as a reference for medical doctors in health institutions, either in level I, II or III, to create their own Clinical Practice Guidelines (namely: *Panduan Praktik Klinik = PPK*), according to their health institution’s capability. PNPK sometimes can also be used directly as a guideline in managing lung cancer patients with adjustment to individual patients and the local experience if the PPK hasn’t been made yet.

The incidence of lung cancer is low among under 40s, but increases until the age of 70 years. The main risk factor for lung cancer is smoking. Other risk factor including radiation exposure, occupational exposure to carcinogens, familial history of cancer, and history of lung disease such as COPD or lung fibrosis.

Bronchoscopy is the main procedure for diagnosing lung cancer. This procedure can help pinpoint the location of primary lesion, detect intraluminal tumor growth, and acquire the specimen for cytology and histopathology examination so that the diagnosis and staging of the lung cancer can be confirmed.



Thoracic CT scan with contrast is another important examination in lung cancer for diagnosing, staging, and determining the affected lung segment. The field of this examination can also be extended up to the adrenal gland to assess the possibility of metastasis up to that region. Brain CT scan/MRI with contrast is also indicated for lung cancer patients with severe headache to assess the possibility of metastasis to the brain.

Treatment of lung cancer is divided in two, for non-small cell and small cell carcinoma. For non-small cell carcinoma, the main treatment modality is surgery. If the patient unable to undergo surgery, definitive radiotherapy, definitive chemotherapy, or the combination of both can be used instead. For small cell carcinoma, the main treatment modality is the combination of platinum-based chemotherapy and thoracic radiotherapy for the limited stage and combined chemotherapy with palliative radiotherapy for the advanced stage.

For evaluation and follow-up, the patients will undergo examination every 3-4 months for the first two years after initial therapy, then every 6 months for the next 3 years.

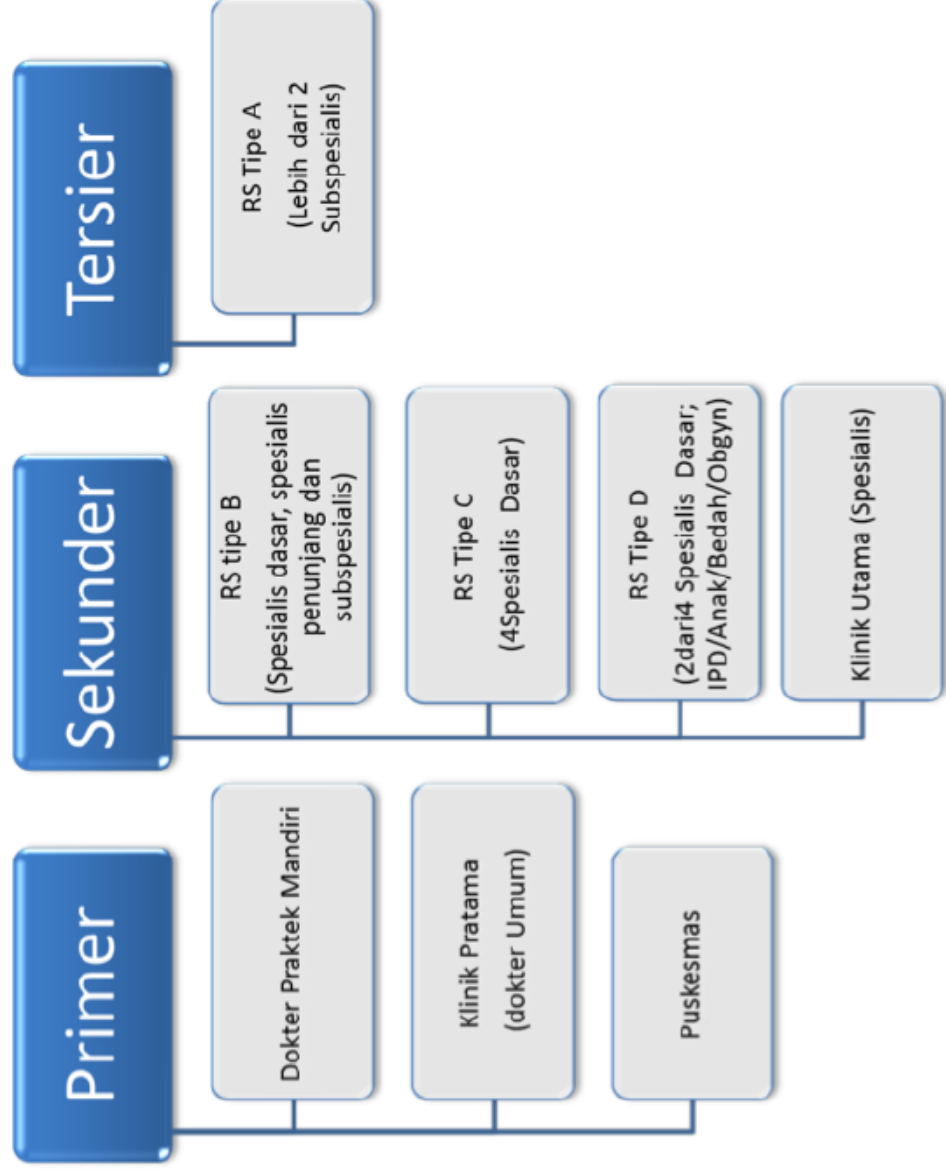
## **WEWANTI**

Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) ini merupakan pedoman yang dibuat berdasarkan data dan konsensus para kontributor terhadap tata laksana saat ini yang dapat diterima. PNPK ini secara spesifik dapat digunakan sebagai panduan pada pasien dengan keadaan pada umumnya, dengan asumsi penyakit tunggal (tanpa disertai adanya penyakit lainnya/penyulit) dan sebaiknya mempertimbangkan adanya variasi respon individual. Oleh karena itu PNPK ini bukan merupakan standar pelayanan medis yang baku. Para klinisi diharapkan tetap harus mengutamakan kondisi dan pilihan pasien dan keluarga dalam mengaplikasikan PNPK ini.

Apabila terdapat keraguan, para klinisi diharapkan tetap menggunakan penilaian klinis independen dalam kondisi keadaan klinis individual yang bervariasi dan bila diperlukan dapat melakukan konsultasi sebelum melakukan suatu tindakan perawatan terhadap pasien.

PNPK ini disusun dengan pertimbangan pelayanan kesehatan dengan fasilitas dan SDM sesuai kompetensi yang dibutuhkan tersedia. Bila fasilitas atau SDM dengan kompetensi yang dibutuhkan tidak terpenuhi, agar melaksanakan sistem rujukan.

## KLASIFIKASI TINGKAT PELAYANAN KESEHATAN



### Tingkat Pelayanan Primer {I}

Yang dimaksud dengan fasilitas pelayanan kesehatan dalam tingkatan pelayanan dasar (Primer) adalah:

- Dokter Praktek Mandiri,
- KlinikPratama (DokterUmum) dan
- Puskesmas.

### Tingkat PelayananSekunder {II}

Yang dimaksud dengan fasilitas pelayanan kesehatan dalam tingkatan pelayanan sekunder adalah:

- Klinik Utama (Spesialisistik),
- RS Tipe B, C, dan D.

### Tingkat PelayananTersier {III}

Yang dimaksud dengan fasilitas pelayanan kesehatan dalam tingkatan pelayanan tersieradalah: RS Tipe A.

Segala tindakतालaksana diagnosis dan terapi pada Panduan Praktek Klinis ini ditujukan untuk panduan penanganan di Tingkat PelayananTersier {III}. Namun demikian, tidak menutup kemungkinan bahwa hal tersebut dapat dilakukan di Tingkat Pelayanan Sekunder {II} bila kompetensi SDM dan fasilitas yang tersedia memenuhi persyaratan.

## DAFTAR ISI

Daftar Kontributor .....	ii
Kata Pengantar .....	iv
Ringkasan Eksekutif .....	v
Executive Summary .....	vii
Wewanti .....	ix
Klasifikasi Tingkat Pelayanan Kesehatan .....	x
Daftar Isi .....	xi
Daftar Tabel & Bagan .....	xii
Bab I. Pendahuluan .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Permasalahan .....	2
1.3 Tujuan .....	2
1.4 Sasaran .....	3
Bab II. Metodologi .....	5
2.1 Penelusuran Kepustakaan .....	5
2.2 Penilaian-Telaah Kritis Kepustakaan .....	5
2.3 Peringkat Bukti .....	5
2.4 Derajat Rekomendasi .....	5
Bab III. Hasil dan Diskusi .....	6
3.1 Definisi dan Epidemiologi .....	6
3.2 Deteksi Dini .....	7
3.3 Manifestasi Klinis .....	8
3.4 Diagnosis .....	9
3.5 Penatalaksanaan .....	18
3.6 Dukungan Nutrisi .....	28
3.7 Rehabilitasi Medik .....	39
3.8 Pengawasan ( <i>Follow-Up</i> ) .....	45
3.9 Algoritma Tatalaksana .....	46
Bab IV. Simpulan dan Rekomendasi .....	64
Lampiran 1. Prinsip Radioterapi pada KPKBSK .....	69
Lampiran 2. Prinsip Radioterapi pada KPKSK .....	72

## DAFTAR TABEL & BAGAN

Tabel 3.1	Pengelompokkan stadium .....	14
Tabel 3.2	Pembagian tampilan umum berdasarkan skor Karnofsky dan WHO .....	14
Tabel 3.3	Dosis radioterapi pada teknik <i>Stereotactic Body Radiation Therapy</i> (SBRT) .....	21
Tabel 3.4	Dosis yang Biasa Digunakan pada Fraksinasi Konvensional dan Radioterapi Paliatif .....	22
Tabel 3.5	Batasan dosis OAR pada SABR/SBRT .....	24
Bagan 1	Pemilihan jalur pemberian nutrisi .....	36
Tabel 3.6	Manajemen mual muntah berdasarkan penyebab .....	38

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang**

Kanker paru merupakan penyebab utama keganasan di dunia, mencapai hingga 13 persen dari semua diagnosis kanker. Selain itu, kanker paru juga menyebabkan 1/3 dari seluruh kematian akibat kanker pada laki-laki. Di Amerika Serikat, diperkirakan terdapat sekitar 213.380 kasus baru dan 160.390 kematian akibat kanker paru pada tahun 2007. Berdasarkan laporan profil kanker WHO, kanker paru merupakan penyumbang insidens kanker pada laki-laki tertinggi di Indonesia diikuti oleh kanker kolorektal, prostat, hati, dan nasofaring; dan merupakan penyumbang kasus ke-5 terbanyak pada perempuan setelah kanker payudara, serviks-uteri, kolorektal, dan ovarium. Kanker paru merupakan penyebab pertama kematian akibat kanker pada laki-laki (21.8%) dan penyebab kematian kedua akibat kanker pada perempuan (9.1%) setelah kanker payudara (21.4%).

Hasil penelitian berbasis rumah sakit dari 100 RS di Jakarta menunjukkan bahwa kanker paru merupakan kasus terbanyak pada laki-laki dan nomor 4 terbanyak pada perempuan, dan merupakan penyebab kematian utama pada laki-laki dan perempuan. Berdasarkan data hasil pemeriksaan di laboratorium Patologi Anatomi RSUP Persahabatan, lebih dari 50 persen kasus dari semua jenis kanker yang didiagnosa adalah kasus kanker paru. Data registrasi kanker Rumah Sakit Dharmas tahun 2003-2007 menunjukkan bahwa kanker trakea, bronkus dan paru merupakan keganasan terbanyak kedua pada pria (13,4%) setelah kanker nasofaring (13,63%) dan merupakan penyebab kematian akibat kanker terbanyak pada pria (28,94%).

Berdasarkan data dari Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FKUI-RSUP Persahabatan, angka kasus baru kanker paru meningkat lebih dari 5 kali lipat dalam waktu 10 tahun terakhir dan sebagian besar penderita datang pada stadium lanjut (IIIB/IV). Penderita kasus baru kanker paru yang berobat di RSUP Persahabatan mencapai lebih dari 1000

kasus per tahun.

Kanker paru memerlukan penanganan dan tindakan yang cepat dan terarah. Penegakan diagnosis penyakit ini membutuhkan keterampilan dan sarana yang tidak sederhana dan memerlukan pendekatan yang erat dan kerja sama multidisiplin. Penemuan kanker paru pada stadium dini akan sangat membantu penderita, dan penemuan diagnosis dalam waktu yang lebih cepat memungkinkan penderita memperoleh kualitas hidup yang lebih baik dalam perjalanan penyakitnya meskipun tidak dapat menyembuhkan penyakitnya. Pilihan terapi harus dapat segera dilakukan.

## **1.2 Permasalahan**

Pendekatan tatalaksana kanker paru memerlukan penanganan multidisiplin, sementara saat ini belum terdapat keseragaman secara nasional dalam pendekatan terapi. Selain itu terdapat perbedaan fasilitas sumber daya manusia dan sumber daya alat/sistem dari berbagai fasilitas/institusi layanan kesehatan, baik untuk skrining, diagnostik, maupun terapi, sehingga diperlukan panduan yang profesional agar masing-masing fasilitas tersebut dapat berperan optimal dalam penanganan kanker paru di Indonesia.

## **1.3 Tujuan**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mencapai pelayanan kanker paru yang paripurna, berupa upaya pencegahan dan penanggulangan kanker paru serta tercapainya peningkatan seluruh aspek pengelolaan kanker paru, sehingga angka harapan hidup keseluruhan, angka kesintasan bebas penyakit, dan peningkatan kualitas hidup pasien kanker paru di Indonesia dapat meningkat.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mendukung usaha-usaha pencegahan kanker paru.
2. Mendukung usaha-usaha menurunkan insidensi, morbiditas, dan mortalitas kanker paru pada masyarakat umum dan pada kelompok risiko tinggi.
3. Mendukung usaha diagnosis dini pada masyarakat umum dan pada kelompok risiko tinggi.

4. Membuat pedoman berdasarkan *evidence-based medicine* untuk membantu tenaga medis dalam pengelolaan kanker paru.
5. Memberi rekomendasi bagi fasilitas pelayanan kesehatan primer sampai dengan tersier serta penentu kebijakan untuk penyusunan protokol setempat atau Panduan Praktik Klinis (PPK) dengan melakukan adaptasi terhadap Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) ini.
6. Meningkatkan usaha rujukan, rujuk balik, pencatatan dan pelaporan yang konsisten.

#### **1.4 Sasaran**

1. Seluruh jajaran tenaga kesehatan yang terlibat dalam pengelolaan kanker paru, sesuai dengan relevansi tugas, wewenang, serta kondisi sarana dan prasarana yang tersedia di pelayanan kesehatan masing-masing.
2. Pembuat kebijakan di seluruh tingkat layanan kesehatan, institusi pendidikan, serta kelompok profesi terkait.

#### **Daftar Pustaka**

1. Jusuf A, Haryanto A, Syahrudin E, Endart S, Mudjiantoro S, Sutantio N. Kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil di Indonesia. PDPI & POI, Jakarta. 2015.
2. Fact sheets by population, estimated age-standardised incidence and mortality rates: both sexes [World]. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization [Internet]. Diunduh dari: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx). Diakses tanggal 5 April 2015.
3. Fact sheets by population, incidence, mortality and 5-year prevalence: both sexes [Indonesia]. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization [Internet]. Diunduh dari: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx). Diakses tanggal 5 April 2015.
4. Laporan Tahunan 2014. Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FKUI-RSUP Persahabatan,
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65(1):5-29.
6. World Health Organization-Cancer Country Profiles, 2014. Diunduh dari:



[www.who.int/cancer/country-profiles/idn\\_en.pdf](http://www.who.int/cancer/country-profiles/idn_en.pdf). Diakses pada 9 Juni 2016.

7. Gaga M, Powell CA, Schraufnagel DE, Schonfeld N, Rabe K, Hill NS et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: the Role of the Pulmonologist in the Diagnosis and Management of Lung Cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:503-7

## **BAB II**

### **METODOLOGI**

#### **2.1 Penelusuran Kepustakaan**

Penelusuran pustaka dilakukan secara elektronik dan secara manual. Penelusuran bukti sekunder berupa uji klinis, metaanalisis, uji kontrol teracak samar (*randomised controlled trial*), telaah sistematis, ataupun pedoman berbasis bukti sistematis dilakukan pada situs *Cochrane Systematic Database Review*, dan termasuk semua istilah-istilah yang ada dalam *Medical Subject Heading (MeSH)*. Penelusuran bukti primer dilakukan pada mesin pencari *Pubmed*, *Medline*, dan *Tripdatabase* dengan kata kunci yang sesuai. Penelusuran secara manual dilakukan pada daftar pustaka artikel-artikel review serta buku-buku teks yang ditulis dalam 5 tahun terakhir.

#### **2.2 Penilaian – Telaah Kritis Kepustakaan**

Seluruh bukti yang diperoleh telah dilakukan telaah kritis oleh dokter spesialis/subspesialis yang kompeten sesuai dengan kepakaran dan keilmuan masing-masing.

#### **2.3 Peringkat Bukti (*Level of Evidence*)**

Dalam menetapkan rekomendasi untuk pengelolaan, sedapat mungkin dipakai tingkatan bukti ilmiah tertinggi. *Level of evidence* ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh *Oxford Centre for Evidence Based Medicine Levels of Evidence* yang dimodifikasi untuk keperluan praktis, sehingga didapat peringkat bukti sebagai berikut:

- IA metaanalisis, uji klinis
- IB uji klinis yang besar dengan validitas yang baik
- IC *all or none*
- II uji klinis tidak terandomisasi
- III studi observasional (kohort, kasus kontrol)
- IV konsensus dan pendapat ahli

#### **2.4 Derajat Rekomendasi**

Berdasarkan peringkat bukti tersebut, dapat dibuat rekomendasi sebagai berikut:

- Rekomendasi A bila berdasar pada bukti level IA, IB atau IC
- Rekomendasi B bila berdasar atas bukti level II
- Rekomendasi C bila berdasar atas bukti level III
- Rekomendasi D bila berdasar atas bukti level IV

### **Daftar Pustaka**

1. Sudigdo S. Telaah kritis makalah kedokteran. Dalam: Sudigdo S, Ismail S, editor. Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis. Edisi ke-2. Jakarta: CV Sagung Seto. 2002. Hal.341-364.

## **BAB III**

### **HASIL DAN DISKUSI**

#### **3.1 Definisi dan Epidemiologi**

##### **3.1.1 Definisi**

Kanker paru adalah semua penyakit keganasan di paru, mencakup keganasan yang berasal dari paru sendiri (primer). Dalam pengertian klinik yang dimaksud dengan kanker paru primer adalah tumor ganas yang berasal dari epitel bronkus (*karsinoma bronkus/ bronchogenic carcinoma*).

##### **3.1.2 Epidemiologi**

Kanker paru merupakan penyebab utama keganasan di dunia, mencapai hingga 13 persen dari semua diagnosis kanker. Selain itu, kanker paru juga menyebabkan 1/3 dari seluruh kematian akibat kanker pada laki-laki. Di Amerika Serikat, diperkirakan terdapat sekitar 213.380 kasus baru pada tahun 2007 dan 160.390 kematian akibat kanker paru pada tahun 2007. Berdasarkan data WHO, kanker paru merupakan jenis kanker terbanyak pada laki-laki di Indonesia, dan terbanyak kelima untuk semua jenis kanker pada perempuan. Kanker paru juga merupakan penyebab kematian akibat kanker terbanyak pada laki-laki dan kedua terbanyak pada perempuan.

Hasil penelitian berbasis rumah sakit dari 100 RS di Jakarta menunjukkan bahwa kanker paru merupakan kasus terbanyak pada laki-laki dan nomor 4 terbanyak pada perempuan, dan merupakan penyebab kematian utama pada laki-laki dan perempuan. Berdasarkan data hasil pemeriksaan di laboratorium Patologi Anatomi RSUP Persahabatan, lebih dari 50 persen kasus dari semua jenis kanker yang didiagnosa adalah kasus kanker paru. Data registrasi kanker Rumah Sakit Dharmas tahun 2003-2007 menunjukkan bahwa kanker trakea, bronkus dan paru merupakan keganasan terbanyak kedua pada pria (13,4%) setelah kanker nasofaring (13,63%) dan merupakan penyebab kematian akibat kanker terbanyak pada pria (28,94%).

Insiden kanker paru termasuk rendah pada usia di bawah 40 tahun, namun meningkat sampai dengan usia 70 tahun. Faktor risiko utama kanker paru adalah merokok. Secara umum, rokok menyebabkan 80% kasus kanker

paru pada laki-laki dan 50% kasus pada perempuan. Faktor lain adalah kerentanan genetik (*genetic susceptibility*), polusi udara, pajanan radon, dan pajanan industri (asbestos, silika, dan lain-lain).

### **3.2 Deteksi Dini pada Kelompok Risiko Tinggi**

Hingga saat ini belum ada metode skrining yang sesuai bagi kanker paru secara umum. Metode skrining yang telah direkomendasikan untuk deteksi dini kanker paru terbatas pada kelompok pasien risiko tinggi. Kelompok pasien dengan risiko tinggi mencakup pasien usia > 40 tahun dengan riwayat merokok  $\geq 30$  tahun dan berhenti merokok dalam kurun waktu 15 tahun sebelum pemeriksaan, atau pasien  $\geq 50$  tahun dengan riwayat merokok  $\geq 20$  tahun dan adanya minimal satu faktor risiko lainnya.

Faktor risiko kanker paru lainnya adalah pajanan radiasi, paparan okupasi terhadap bahan kimia karsinogenik, riwayat kanker pada pasien atau keluarga pasien, dan riwayat penyakit paru seperti PPOK atau fibrosis paru. Pada pasien berisiko tinggi, dengan anamnesis dan pemeriksaan fisik yang mendukung kecurigaan adanya keganasan pada paru-paru, dapat dilakukan pemeriksaan *low-dose CT Scan* untuk skrining kanker paru setiap tahun selama 3 tahun. Pemeriksaan ini tidak dilakukan pada pasien dengan komorbiditas berat lainnya dan dapat mengurangi mortalitas akibat kanker paru hingga 20%.

Pemeriksaan *low-dose CT Scan* tidak direkomendasikan pada pasien yang tidak memenuhi kriteria “kelompok risiko tinggi”. Selain itu, pemeriksaan ini juga tidak disarankan pada pasien yang tidak dapat menjalani terapi kanker paru akibat keterbatasan biaya atau memiliki kondisi kesehatan yang tidak memungkinkan.

#### **Rekomendasi Skrining**

Pemeriksaan *low-dose CT-Scan* dilakukan pada pasien risiko tinggi yaitu pasien berusia > 40 tahun dengan riwayat merokok  $\geq 30$  tahun dan berhenti merokok dalam kurun waktu 15 tahun sebelum pemeriksaan [rekomendasi A], atau pasien berusia  $\geq 50$  tahun dengan riwayat merokok  $\geq 20$  tahun dan adanya minimal satu faktor risiko lainnya [rekomendasi B].

### **3.3 Manifestasi Klinis**

Kanker paru tidak memiliki gejala klinis yang khas, tetapi batuk, sesak napas, atau nyeri dada (gejala respirasi) yang muncul lama atau tidak kunjung sembuh dengan pengobatan biasa pada pasien “kelompok risiko” harus ditindaklanjuti untuk prosedur diagnosis kanker paru.

Gejala yang berkaitan dengan pertumbuhan tumor langsung misalnya batuk, hemoptisis, nyeri dada dan sesak napas/stridor. Batuk merupakan gejala tersering (60-70%) pada kanker paru.

Gejala lain berkaitan dengan pertumbuhan regional, seperti efusi pleura, efusi perikard, sindrom vena kava superior, disfagia, sindrom Pancoast, dan paralisis diafragma. Sindrom Pancoast merupakan kumpulan gejala dari kanker paru yang tumbuh di sulkus superior, yang menyebabkan invasi pleksus brakhial sehingga menimbulkan nyeri pada lengan dan munculnya sindrom Horner (ptosis, miosis, *hemifacial anhidrosis*).

Keluhan suara serak menandakan telah terjadinya kelumpuhan saraf atau gangguan pada pita suara. Gejala klinis sistemik yang juga kadang menyertai yaitu penurunan berat badan dalam waktu yang singkat, nafsu makan menurun, dan demam hilang timbul. Gejala yang berkaitan dengan gangguan neurologis (sakit kepala, lemah/parese) sering terjadi jika terdapat penyebaran ke otak atau tulang belakang. Nyeri tulang sering menjadi gejala awal pada kanker yang telah menyebar ke tulang. Gejala lainnya yaitu gejala paraneoplastik, seperti nyeri muskuloskeletal, hematologi, vaskuler, neurologi, dan lain-lain.

Pada pemeriksaan fisik, tanda yang dapat ditemukan pada kanker paru dapat bervariasi tergantung pada letak, besar tumor, dan penyebarannya. Pembesaran kelenjar getah bening (KGB) supraklavikula, leher dan aksila menandakan telah terjadi penyebaran ke KGB atau tumor di dinding dada, kepala atau lokasi lain juga menjadi petanda penyebaran. Sesak napas dengan temuan suara napas yang abnormal pada pemeriksaan fisik didapat jika terdapat massa yang besar, efusi pleura atau atelektasis. Venektasi (pelebaran vena) di dinding dada dengan pembengkakan (edema) wajah, leher dan lengan berkaitan dengan bendungan pada vena kava superior (SVKS). Sindrom Horner sering terjadi pada tumor yang terletak di apeks

(*Pancoast tumor*). Thrombus pada vena ekstremitas, yang ditandai dengan edema disertai nyeri pada anggota gerak dan gangguan sistem hemostatis (peningkatan kadar D-dimer), menjadi gejala telah terjadinya bendungan vena dalam (DVT). Tanda-tanda patah tulang patologik dapat terjadi pada kanker yang bermetastasis ke tulang. Tanda-tanda gangguan neurologis akan didapat jika kanker sudah menyebar ke otak atau tulang belakang.

### **3.4 Diagnosis**

#### **3.4.1 Penegakkan Diagnosis**

Kanker paru ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang, dan pemeriksaan patologi anatomik.

##### **3.4.1.1 Anamnesis**

Batuk lama, batuk berdarah, sesak nafas, nyeri dada, suara serak, sulit/nyeri menelan yang tidak merespon dengan pengobatan atau penurunan berat badan dalam waktu singkat, nafsu makan menurun, demam hilang timbul, sakit kepala, nyeri di tulang atau parese, dan pembengkakan atau ditemukannya benjolan di leher, aksila atau dinding dada.

##### **3.4.1.2 Pemeriksaan Fisik**

Pemeriksaan fisik mencakup tampilan umum (*performance status*) penderita yang menurun, penemuan abnormal pada pemeriksaan fisik paru seperti suara napas yang abnormal, benjolan superfisial pada leher, ketiak atau dinding dada, tanda pembesaran hepar atau tanda asites, dan nyeri ketok di tulang.

##### **3.4.1.3 Pemeriksaan Patologi Anatomi**

Pemeriksaan patologi anatomi mencakup pemeriksaan sitologi dan histopatologi, pemeriksaan imunohistokimia untuk menentukan jenis tumor (mis. TTF-1 dan lain-lain), dan pemeriksaan petanda molekuler, seperti mutasi EFGR, yang dilakukan apabila fasilitasnya tersedia

##### **3.4.1.4 Pemeriksaan Laboratorium**

Pemeriksaan darah rutin, seperti Hb, leukosit, trombosit, serta fungsi hati, dan fungsi ginjal.

#### **3.4.1.5 Pemeriksaan Pencitraan**

Foto toraks AP/lateral merupakan pemeriksaan awal untuk menilai pasien dengan kecurigaan terkena kanker paru. Berdasarkan hasil pemeriksaan ini, lokasi lesi dan tindakan selanjutnya termasuk prosedur diagnosis penunjang dan penanganan dapat ditentukan. Jika pada foto toraks ditemukan lesi yang dicurigai sebagai keganasan, maka pemeriksaan *CT scan* toraks wajib dilakukan untuk mengevaluasi lesi tersebut.

*CT scan* toraks dengan kontras merupakan pemeriksaan yang penting untuk mendiagnosa, menentukan stadium penyakit, dan menentukan segmen paru yang terlibat secara tepat. *CT scan* toraks dapat diperluas hingga kelenjar adrenal untuk menilai kemungkinan metastasis hingga regio tersebut. *CT scan* kepala/MRI kepala dengan kontras diindikasikan bila penderita mengeluh nyeri kepala hebat untuk menilai kemungkinan adanya metastasis ke otak.

Pemeriksaan lainnya seperti USG abdomen dilakukan kecuali pada stadium IV, *bone scan* dilakukan untuk mendeteksi metastasis ke tulang-tulang, *bone survey* dilakukan jika fasilitas *bone scan* tidak ada, dan *PET Scan* dilakukan untuk mengevaluasi hasil pengobatan.

#### **3.4.1.5 Pemeriksaan Khusus**

Bronkoskopi adalah prosedur utama untuk mendiagnosis kanker paru. Prosedur ini dapat membantu menentukan lokasi lesi primer, pertumbuhan tumor intraluminal dan mendapatkan spesimen untuk pemeriksaan sitologi dan histopatologi, sehingga diagnosis dan stadium kanker paru dapat ditentukan. Salah satu metode terkini adalah bronkoskopi fleksibel yang dapat menilai paru hingga sebagian besar bronkus derajat ke-empat, dan kadang hingga derajat ke-enam. Spesimen untuk menghasilkan pemeriksaan sitologi dan histologi didapat melalui bilasan bronkus, sikatan bronkus dan biopsi bronkus. Prosedur ini dapat memberikan hingga >90% diagnosa kanker paru dengan tepat, terutama kanker paru dengan lesi pada regio sentral. Kontraindikasi prosedur bronkoskopi ini yaitu hipertensi pulmoner berat, instabilitas kardiovaskular, hipoksemia refrakter akibat pemberian oksigen tambahan, perdarahan yang tidak dapat berhenti, dan hiperkapnia akut. Komplikasi yang dapat terjadi antara lain pneumotoraks dan perdarahan.



Bila tersedia, pemeriksaan *Endobrachial Ultrasound* (EBUS) dapat dilakukan untuk membantu menilai kelenjar getah bening mediastinal, hilus, intrapulmoner juga untuk penilaian lesi perifer dan saluran pernapasan, serta mendapatkan jaringan sitologi dan histopatologi pada kelenjar getah bening yang terlihat pada *CT scan* toraks maupun *PET CT scan*.

Biopsi transtorakal (*transthoracal biopsy*/TTB) merupakan tindakan biopsi paru transtorakal yang dapat dilakukan tanpa tuntunan radiologic (*blinded TTB*) maupun dengan tuntunan USG (*USG-guided TTB*) atau *CT scan* toraks (*CT-guided TTB*) untuk mendapatkan sitologi atau histopatologi kanker paru.

Tindakan biopsi lain, seperti aspirasi jarum halus kelenjar untuk pembesaran kelenjar getah bening, maupun biopsi pleura dapat dilakukan bila diperlukan.

#### **3.4.1.6 Pemeriksaan Lainnya**

*Pleuroscopy* dilakukan untuk melihat masalah intrapleura dan menghasilkan spesimen intrapleura untuk mendeteksi adanya sel ganas pada cairan pleura yang dapat merubah stadium dan tatalaksana pasien kanker paru. Jika hasil sitologi tidak menunjukkan adanya sel ganas, maka penilaian ulang atau *CT scan* toraks dianjurkan.

Mediastinoskopi dengan VATS kadang dilakukan untuk mendapatkan spesimen, terutama penilaian kelenjar getah bening mediastinal, dan torakotomi eksplorasi dilakukan sebagai modalitas terakhir, jika dengan semua modalitas lainnya tidak ditemukan sel ganas.

#### **Rekomendasi Pemeriksaan**

1. Foto toraks AP/lateral merupakan pemeriksaan awal untuk menilai pasien dengan kecurigaan terkena kanker paru [rekomendasi A].
2. *CT scan* toraks dilakukan sebagai evaluasi lanjut pada pasien dengan kecurigaan kanker paru, dan diperluas hingga kelenjar adrenal untuk menilai kemungkinan metastasis hingga regio tersebut [rekomendasi A].
3. Bronkoskopi adalah prosedur utama yang dapat menetapkan diagnosis kanker paru [rekomendasi A].

4. Spesimen untuk menghasilkan pemeriksaan sitologi dan histologi didapat terutama melalui biopsi bronkus [rekomendasi A].
5. Biopsi jarum halus (*fine needle aspiration biopsy*/FNAB) adalah metode utama mendapatkan spesimen untuk pemeriksaan sitologi [rekomendasi A].
6. Pemeriksaan *transthoracal biopsy* (TTB) dapat dilakukan untuk mendapatkan spesimen untuk pemeriksaan sitologi maupun histopatologi [rekomendasi A].
7. Bila tersedia, tuntunan *endobrachial ultrasound* (EBUS) juga dapat dilakukan sebagai pemeriksaan tambahan, terutama untuk evaluasi kelenjar mediastinal, dan mendapatkan spesimen histopatologi [rekomendasi A].
8. Tindakan biopsi pleura, *pleuroscopy* dapat dilakukan untuk mendapatkan spesimen pada pleura [rekomendasi A].
9. Jika hasil sitologi negatif, tetapi masih ada kecurigaan keganasan, maka penilaian ulang atau *CT scan* toraks dianjurkan [rekomendasi A].
10. Pemeriksaan molekul marker (gen EGFR, gen KRAS, fusi gen EML-ALK), digunakan untuk pemilihan obat sistemik berupa terapi target (*targeted therapy*) pada jenis adenokarsinoma, jika fasilitas dan bahan pemeriksaan memenuhi syarat [rekomendasi A].

### **3.4.2 Stadium dan Klasifikasi Histologik**

#### **3.4.2.1 Penentuan Stadium**

Penentuan stadium penyakit berdasarkan sistem TNM dari *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) versi 7 tahun 2010 untuk kanker paru (ICD-10 C33-34) adalah sebagai berikut:

#### **Tumor Primer (T)**

Tx	Tumor primer tidak dapat ditentukan dengan hasil radiologi dan bronkoskopi tetapi sitologi sputum atau bilasan bronkus positif (ditemukan sel ganas)
T0	Tidak tampak lesi atau tumor primer
Tis	Carcinoma in situ
T1	Ukuran terbesar tumor primer $\leq 3$ cm tanpa lesi invasi intra bronkus yang sampai ke proksimal bronkus lobaris

T1a	Ukuran tumor primer $\leq 2$ cm
T1b	Ukuran tumor primer $> 2$ cm tetapi $\leq 3$ cm
T2	Ukuran terbesar tumor primer $> 3$ cm tetapi $\leq 7$ cm, invasi intrabronkus dengan jarak lesi $\geq 2$ cm dari distal karina, berhubungan dengan atelektasis atau pneumonitis obstruktif pada daerah hilus atau invasi ke pleura visera
T2a	Ukuran tumor primer $> 3$ cm tetapi $\leq 5$ cm
T2b	Ukuran tumor primer $> 5$ cm tetapi $\leq 7$ cm
T3	Ukuran tumor primer $> 7$ cm atau tumor menginvasi dinding dada termasuk sulkus superior, diafragma, nervus phrenikus, menempel pleura mediastinum, pericardium. Lesi intrabronkus $\leq 2$ cm distal karina tanpa keterlibatan karina. Berhubungan dengan atelektasis atau pneumonitis obstruktif di paru. Lebih dari satu nodul dalam satu lobus yang sama dengan tumor primer.
T4	Ukuran tumor primer sembarang tetapi telah melibatkan atau invasi ke mediastinum, trakea, jantung, pembuluh darah besar, karina, nervus laring, esophagus, vertebral body. Lebih dari satu nodul berbeda lobus pada sisi yang sama dengan tumor (ipsilateral).

### **Kelenjar Getah Bening (KGB) regional (N)**

Nx	Metastasis ke KGB mediastinum sulit dinilai dari gambaran radiologi
N0	Tidak ditemukan metastasis ke KGB
N1	Metastasis ke KGB peribronkus (#10), hilus (#10), intrapulmonary (#10) ipsilateral
N2	Metastasis ke KGB mediastinum (#2) ipsilateral dan atau subkarina (#7)
N3	Metastasis ke KGB peribronkial, hilus, intrapulmoner, mediastinum kontralateral dan atau KGB supraklavikula

### **Metastasis (M)**

Mx	Metastasis sulit dinilai dari gambaran radiologi
M0	Tidak ditemukan metastasis
M1	Terdapat metastasis jauh
M1a	Metastasis ke paru kontralateral, nodul di pleura, efusi pleura ganas, efusi pericardium
M1b	Metastasis jauh ke organ lain (otak, tulang, hepar, atau KGB leher,

aksila, suprarenal, dll
-------------------------

Tabel 3.1. Pengelompokkan stadium

<i>Occult Carcinoma</i>	Tx	N0	M0
Stadium 0	Tis	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stadium IA	T1b	N0	M0
Stadium IB	T2a	N0	M0
Stadium IIA	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Stadium IIB	T2b	N1	M0
	T3 (>7cm)	N0	M0
Stadium IIIA	T1a	N2	M0
	T1a	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Stadium IIIB	T4	N2	M0
	Sembarang T	N3	M0
Stadium IVA	Sembarang T	Sembarang N	M1a (pleura, paru kontralateral)
Stadium IVB	Sembarang T	Sembarang N	M1b (metastasis jauh)

### 3.4.2.2 Tampilan Umum

Tampilan umum menjadi suatu parameter untuk menentukan prognosis penyakit, indikasi untuk menentukan jenis terapi, dan agresivitas pengobatan.

Tabel 3.2. Pembagian tampilan umum berdasarkan skor Karnofsky dan WHO

Skor Karnofsky	WHO	Batasan
90 – 100	0	Aktivitas normal

70 – 80	1	Ada keluhan, tapi masih aktif, dapat mengurus diri sendiri
50 – 60	2	Cukup aktif; namun kadang memerlukan bantuan
30 – 40	3	Kurang aktif, perlu perawatan
10 – 20	4	Tidak dapat meninggalkan tempat tidur, perlu di rawat di Rumah Sakit
0 – 10	-	Tidak sadar

### 3.4.2.3 Klasifikasi Tumor Paru Secara Histologis Menurut WHO Tahun 2015

#### Epithelial Tumours

<i>Adenocarcinoma</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lepidic adenocarcinoma</i></li> <li>• <i>Acinar adenocarcinoma</i></li> <li>• <i>Papillary adenocarcinoma</i></li> <li>• <i>Micropapillary adenocarcinoma</i></li> <li>• <i>Solid adenocarcinoma</i></li> <li>• <i>Invasive mucinous adenocarcinoma</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Mixed invasive mucinous and non-mucinous adenocarcinoma</i></li> </ul> </li> <li>• <i>Colloid adenocarcinoma</i></li> <li>• <i>Fetal adenocarcinoma</i></li> <li>• <i>Enteric adenocarcinoma</i></li> <li>• <i>Minimally invasive adenocarcinoma</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Non-mucinous</i></li> <li>• <i>Mucinous</i></li> </ul> </li> <li>• <i>Preinvasive lesions</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Atypical adenomatous hyperplasia</i></li> <li>• <i>Adenocarcinoma in situ</i></li> </ul> </li> </ul>
-----------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Nonmucinous</i></li> <li>• <i>Mucinous</i></li> </ul>
<i>Squamous cell carcinoma</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Keratinizing squamous cell carcinoma</i></li> <li>• <i>Non-keratinizing squamous cell carcinoma</i></li> <li>• <i>Basaloid squamous cell carcinoma</i></li> <li>• <i>Preinvasive lesion</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Squamous cell carcinoma in situ</i></li> </ul> </li> </ul>
<i>Neuroendocrine tumours</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Small cell carcinoma</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Combined small cell carcinoma</i></li> </ul> </li> <li>• <i>Large cell neuroendocrine carcinoma</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Combined large cell neuroendocrine carcinoma</i></li> </ul> </li> <li>• <i>Carcinoid tumours</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Typical carcinoid</i></li> <li>• <i>Atypical carcinoid</i></li> </ul> </li> <li>• <i>Preinvasive lesion</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia</i></li> </ul> </li> </ul>
<i>Large cell carcinoma</i>	
<i>Adenosquamous carcinoma</i>	
<i>Pleomorphic carcinoma</i>	
<i>Spindle cell carcinoma</i>	
<i>Giant cell carcinoma</i>	
<i>Carcinosarcoma</i>	
<i>Pulmonary blastoma</i>	
<i>Other and unclassified carcinomas</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lymphoepithelioma-like carcinoma</i></li> <li>• <i>NUT carcinoma</i></li> </ul>

<i>Salivary gland-type tumours</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Mucoepidermoid carcinoma</i></li> <li>• <i>Adenoid cystic carcinoma</i></li> <li>• <i>Epithelial-myoepithelial carcinoma</i></li> <li>• <i>Pleomorphic adenoma</i></li> </ul>
<i>Papillomas</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Squamous cell papilloma</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Exophytic</i></li> <li>• <i>Inverted</i></li> </ul> </li> <li>• <i>Glandular papilloma</i></li> <li>• <i>Mixed squamous cell and glandular papilloma</i></li> </ul>
<i>Adenomas</i>	

### **Mesenchymal tumours**

<i>Pulmonary hamartoma</i>	
<i>Chondroma</i>	
<i>PEComatous tumours</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lymphangiomyomatosis</i></li> <li>• <i>PEComa, benign</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Clear cell tumour</i></li> </ul> </li> <li>• <i>PEComa, malignant</i></li> </ul>
<i>Congenital peribronchial</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Myofibroblastic tumour</i></li> </ul>
<i>Diffuse pulmonary lymphangionatosis</i>	
<i>Inflammatory myofibroblastic tumour</i>	
<i>Epitheloid haemangioendothelioma</i>	
<i>Pleuropulmonary blastoma</i>	
<i>Synovial sarcoma</i>	
<i>Pulmonary artery intimal sarcoma</i>	
<i>Pulmonary myxoid sarcoma with EWSR1-CREB1 translocation</i>	
<i>Myoepithelial tumours</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Myoepithelioma</i></li> <li>• <i>Myoepithelial carcinoma</i></li> </ul>

### **Lymphohistiocytic tumours**

<i>Extranodal marginal zone lymphoma</i>	
------------------------------------------	--

<i>of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)</i>	
<i>Diffuse large B-cell lymphoma</i>	
<i>Lymphomatoid granulomatosis</i>	
<i>Intravascular large B-cell lymphoma</i>	
<i>Pulmonary Langerhans cell histiocytosis</i>	
<i>Erdheim-Chester disease</i>	

### **Tumours of ectopic origin**

<i>Germ cell tumours</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Teratoma, mature</i></li> <li>• <i>Teratoma, immature</i></li> </ul>
<i>Intrapulmonary thymoma</i>	
<i>Melanoma</i>	
<i>Meningioma, NOS</i>	

### **3.4.3 Diagnosis Banding**

Beberapa diagnosis banding dari kanker paru antara lain tumor mediastinum, metastasis tumor di paru, dan tuberculoma.

### **3.5 Penatalaksanaan**

Manajemen terapi untuk kanker paru dibagi dua, untuk kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK = *non small cell carcinoma*) dan kanker paru jenis karsinoma sel kecil (KPKSK = *small cell carcinoma*).

#### **3.5.1 Kanker Paru jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK)**

Kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil terdiri dari beberapa jenis, yaitu karsinoma sel skuamosa (KSS), adenokarsinoma, karsinoma sel besar (KSB), dan jenis lain yang jarang ditemukan.

##### **3.5.1.1 Kebijakan umum pengobatan KPKBSK**

Pilihan pengobatan sangat tergantung pada stadium penyakit, tampilan umum penderita, komorbiditas, tujuan pengobatan dan *cost-effectiveness*. Modalitas penanganan yang tersedia adalah bedah, radiasi, kemoterapi, dan terapi target. Pendekatan penanganan dilakukan secara integrasi



multidisiplin.

### **3.5.1.2 Bedah**

Modalitas ini adalah terapi utama untuk sebagian besar KPKBSK, terutama stadium I-II dan stadium IIIA yang masih dapat direseksi setelah kemoterapi neoadjuvan. Jenis pembedahan yang dapat dilakukan adalah lobektomi, segmentektomi dan reseksi sublobaris. Pilihan utama adalah lobektomi yang menghasilkan angka kehidupan yang paling tinggi. Namun, pada pasien dengan komorbiditas kardiovaskular atau kapasitas paru yang lebih rendah, dilakukan pembedahan segmentektomi dan reseksi sublobaris paru. Kini, reseksi sublobaris sering dilakukan bersamaan dengan VATS.

Intervensi menggunakan bronkoskopi berkembang dalam tahun-tahun terakhir, terutama untuk obstruksi saluran pernapasan sentral (trakea dan bronkus) akibat keganasan dengan saluran bronkial sehat dan parenkim distal dari stenosis yang berfungsi dengan baik. Penilaian sebab dan luas stenosis, dan permeabilitas saluran bronkial distal dari stenosis dapat dilakukan menggunakan bronkoskopi fleksibel. Fungsi permeabilitas dapat dinilai menggunakan pemeriksaan *CT scan*. Metode bronkoskopi intervensi yang paling sering digunakan adalah dengan bronkoskopi kaku (*rigid bronchoscopy*) dan pengeluaran massa secara mekanik, terutama untuk massa proksimal intralumen. Komplikasi paling sering intervensi ini adalah perdarahan.

Selain itu, bronkoskopi kaku juga dapat digunakan dengan terapi laser. Pada prosedur ini, berbagai tipe gas seperti CO<sub>2</sub> dan KTP digunakan untuk menimbulkan koagulasi dan merusak tumor intralumen. Komplikasi yang sering terjadi adalah perforasi, perdarahan dan fistula bronkovaskuler. Bronkoskopi kaku juga dapat digunakan dengan krioterapi untuk merusak jaringan maligna. Teknik ini dilakukan dengan cara memberikan suhu yang sangat rendah menggunakan ekspansi dari cairan gas kriogenik yang menyebabkan dehidrasi, kristalisasi sel, apoptosis, dan iskemia jaringan. Metode yang terakhir ini dianjurkan sebagai penanganan paliatif stenosis proksimal non-obstruktif tanpa gangguan pernapasan akut. Kadang, aspirasi bronkial harus dilakukan setelah 1-2 hari untuk mengeluarkan sisa jaringan tumor.

Teknik anestesi yang dapat digunakan adalah anestesi umum, dan dapat dikombinasikan dengan anestesi regional (epidural, blok paravertebral).

### **3.5.1.3 Radioterapi**

Radioterapi merupakan salah satu modalitas penting dalam tatalaksana kanker paru. Dalam tatalaksana Kanker Paru Bukan Sel Kecil (KPKBSK), radioterapi dapat berperan di semua stadium KPKBSK sebagai terapi kuratif definitif, kuratif neoajuvan, ajuvan maupun paliatif.

#### **3.5.1.3.1 Indikasi/Tujuan**

Berdasarkan panduan NCCN kategori 2A, radioterapi kuratif definitif sebagai modalitas terapi dapat diberikan pada KPKBSK stadium awal (stadium I) yang secara medis inoperabel atau yang menolak dilakukan operasi setelah evaluasi bedah thoraks dan pada stadium lokal lanjut (stadium II dan III) secara konkuren dengan kemoterapi. Pada pasien yang tidak bisa mentoleransi kemoradiasi konkuren, dapat juga diberikan kemoterapi sekuensial dan radiasi atau radiasi saja. Pada pasien stadium IIIA resektabel, kemoterapi preoperasi dan radiasi pasca operasi merupakan pilihannya. Pada pasien Stadium IV, radioterapi diberikan sebagai paliatif atau pencegahan gejala (nyeri, perdarahan, obstruksi).

#### **3.5.1.3.2 Teknik, Simulasi dan Target Radiasi**

*Computed Tomography (CT)-based planning* menggunakan teknik *Three-Dimensional Conformal Radiation (3D-CRT)* merupakan standar minimal radioterapi kuratif pada kanker paru, bila fasilitasnya tersedia. Teknologi lebih canggih seperti IMRT/VMAT dan IGRT dapat digunakan, dan baik untuk memberikan radioterapi kuratif dengan aman.

Dalam proses simulasi dengan *CT scan*, pasien diposisikan dengan menggunakan alat imobilisasi, diberikan kontras intravena dengan atau tanpa kontras oral, dan pasien berbaring dalam posisi supine dengan kedua tangan di atas kepala untuk memaksimalkan jumlah sinar yang dapat diberikan. Jika memungkinkan, simulasi 4 Dimensi (4D) sebaiknya dilakukan untuk mendeteksi pergerakan internal struktur intra torakal. Jika tidak memiliki alat simulasi 4D, dapat juga digunakan simulasi dengan *slow CT* atau lakukan pengambilan CT saat inspirasi maksimal dan minimal

Pengambilan gambar pre-kontras perlu dilakukan untuk membantu delineasi. PET/CT scan membantu meningkatkan akurasi penentuan target volume, terutama pada pasien dengan atelektasis signifikan dan jika kontras intravena dikontraindikasikan. PET/CT sebaiknya dilakukan dalam jangka waktu kurang dari 4 minggu sebelum perencanaan radiasi, dan apabila memungkinkan dilakukan dalam posisi yang sama dengan posisi saat simulasi radioterapi.

Energi foton yang direkomendasikan adalah 4 MV-10 MV karena dianggap cukup untuk menembus jaringan paru berdensitas rendah sebelum masuk ke tumor.

Pendefinisian target radiasi harus berdasarkan terminologi *International Commission on Radiation Units and Measurements* – 50,62,83; yaitu *gross tumor volume* (GTV), *clinical target volume* (CTV) dan *planning target volume* (PTV). PTV mencakup ITV (memasukan margin untuk pergerakan target) ditambah *margin setup* untuk mempertimbangkan variabilitas *positioning* dan mekanik.

Agar delineasi dapat dilakukan dengan akurat, perlu mempertimbangkan hasil pemeriksaan fisik, hasil CT scan dengan kontras, PET/CT Scan, mediastinoskopi atau ultrasonografi endobronkial (EBUS).

Standar margin dari GTV ke CTV adalah 0,6-0,8 cm. Margin dari CTV (atau ITV) ke PTV adalah 1-1,5 cm jika tidak ada fasilitas IGRT, seperti *cone beam CT* (CBCT) atau EPID harian (*kv imaging*); 0,5-1 cm untuk 4D CT planning atau CBCT; 0,5 cm jika 4D CT planning dan EPID harian; 0,3 cm 4D CT planning dan CBCT harian. Untuk fraksi konvensional, EPID harian dan CBCT mingguan sering digunakan untuk margin CTV ke PTV 0,5 cm.

Belum ada konsensus khusus untuk delineasi target KPKBSK pasca operasi. Beberapa pusat radioterapi ada yang memasukkan KGB yang terlibat, hilus ipsilateral, dan 1 stasiun KGB di atas dan di bawah KGB yang terlibat, berdasarkan Trial ART tahun 2009.

### **3.5.1.3.1 Dosis Radioterapi**

Tabel 3.3. Dosis radioterapi pada teknik *Stereotactic Body Radiation*

*Therapy (SBRT)*

<b>Dosis Total</b>	<b>Jumlah Fraksi</b>	<b>Contoh Indikasi</b>
25-34 Gy	1	Lesi perifer, kecil (<2cm), terutama jika jarak > 1 cm dari dinding dada
45-60 Gy	3	Tumor perifer, jarak > 1 cm dari dinding dada
48-50 Gy	4	Tumor sentral/perifer < 4-5 cm terutama jika jarak > 1 cm dari dinding dada
50-55 Gy	5	Tumor sentral/perifer terutama jika jarak >1 cm dari dinding dada
60-70 Gy	8-10	Tumor Sentral

Tabel 3.4. Dosis yang biasa digunakan pada Fraksinasi Konvensional dan radioterapi paliatif

<b>Tipe Terapi</b>	<b>Dosis Total</b>	<b>Dosis/Fraksi</b>	<b>Lama Terapi</b>
Radiasi definitive tanpa kemoterapi	50-70 Gy	2 Gy	6-7 minggu
Radiasi pre-op	45-54 Gy	1,8-2 Gy	5 minggu
Radiasi pasca-op			
1. Batas negatif	50-54 Gy	1,8-2 Gy	5-6 minggu
2. Ekstensi kapsular atau batas mikroskopis positif	54-60 Gy	1,8-2 Gy	6 minggu
3. Gross tumor	60-70 Gy	2 Gy	6-7 minggu
Radiasi paliatif			
1. SVKS	30-45 Gy	3 Gy	2-3 minggu
2. Metastasis tulang dengan	20-30 Gy	3-4 Gy	1-2 minggu

massa jaringan lunak 3. Metastasis tulang tanpa massa jaringan lunak 4. Metastasis Otak	8-30 Gy  (sesuai panduan tumor otak)	3-8 Gy  (sesuai panduan tumor otak)	1 hari-2 minggu  (sesuai panduan tumor otak)
-----------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------	-------------------------------------------	----------------------------------------------------

Selain persepsian dosis, perlu diperhatikan juga dosis pada jaringan sehat sekitarnya. Deliniasi organ sehat harus mengacu kepada pedoman dari *Radiation Therapy Oncology Grup (RTOG) 0618, 0813, 0915* untuk *SABR/SBRT Trials*.

Tabel 3.5 Batasan dosis OAR pada SABR/SBRT

<b>OAR</b>	<b>1 Fraksi</b>	<b>5 Fraksi</b>
Medulla spinalis	14 Gy	30 Gy
Esofagus	15,4 Gy	105% preskripsi PTV
Pleksus Brakhialis	17,5 Gy	32 Gy
Jantung/pericardium	22 Gy	105% preskripsi PTV
Pembuluh darah besar	37 Gy	105% preskripsi PTV
Trakea & bronkus proksimal	20,2 Gy	105% preskripsi PTV
Iga	30 Gy	
Kulit	26 Gy	32 Gy
Lambung	12,4 Gy	

### 3.5.1.3 Kemoterapi

Kemoterapi dapat diberikan sebagai modalitas neoadjuvan pada stadium dini, atau sebagai adjuvan pasca pembedahan. Terapi adjuvan dapat diberikan pada KPKBSK stadium IIA, IIB dan IIIA. Pada KPKBSK stadium lanjut, kemoterapi dapat diberikan dengan tujuan pengobatan jika tampilan

umum pasien baik (Karnofsky >60%; WHO 0-2). Namun, guna kemoterapi terbesar adalah sebagai terapi paliatif pada pasien dengan stadium lanjut.

Ada beberapa jenis kemoterapi yang dapat diberikan. Lini pertama diberikan kepada pasien yang tidak pernah menerima pengobatan kemoterapi sebelumnya (*chemo naïve*). Kelompok ini terdiri dari kemoterapi berbasis-platinum dan yang tidak mengandung platinum (obat generasi baru). Pilihan utama obat berbasis-platinum adalah sisplatin, pilihan lainnya dengan karboplatin.

Efek samping sisplatin yang paling sering ditemukan adalah toksisitas gastrointestinal. Pada pasien yang mengalami efek samping dengan sisplatin, dapat diberikan karboplatin. Kemoterapi ini dapat ditoleransi dengan lebih baik oleh pasien usia lanjut atau dengan komorbiditas berat. Untuk karboplatin, efek samping yang paling sering berupa hematotoksitas. Obat kemoterapi lini pertama tidak berbasis-platinum yang dapat diberikan adalah etoposid, gemitabin, paklitaksel, dan vinorelbin. Kombinasi sisplatin dengan gemitabin memberikan angka kehidupan paling tinggi, namun respon paling baik adalah terhadap regimen sisplatin dengan paklitaksel. Komplikasi yang paling sering ditemukan adalah demam neutropenia atau perdarahan akibat supresi sumsum tulang, hiponatremia atau hipomagnesemia, toksisitas ginjal, dan neuropati perifer.

Kemoterapi lini kedua diberikan kepada pasien yang pernah mendapat kemoterapi lini pertama namun tidak memberikan respon setelah 2 siklus, atau KPKBSK yang menjadi lebih progresif setelah kemoterapi selesai. Obat-obat kemoterapi lini kedua adalah dosetaksel dan pemetreksed. Selain itu, dapat diberikan juga kombinasi dari dua obat tidak-berbasis platinum. Kemoterapi lini ketiga dan seterusnya sangat tergantung pada riwayat pengobatan sebelumnya.

#### **3.5.1.4 Terapi Target**

Terapi target diberikan pada penderita dengan stadium IV KPKBSK mutasi EGFR positif yang sensitif terhadap EGFR-TKI. Terapi EGFR-TKI yang tersedia yaitu Gefitinib, Erlotinib atau Afatinib.

#### **3.5.1.5 Terapi Kombinasi**

Terapi radiasi dan kemoterapi dapat diberikan pada kasus-kasus tertentu, terutama yang tidak memenuhi syarat untuk menjalani pembedahan. Selain itu, terapi kombinasi dapat diberikan untuk tujuan pengobatan pada pasien dengan tampilan umum baik (Karnofsky >70%) dan penurunan berat badan minimal, serta pasien usia lanjut yang mempunyai komorbiditas berat atau kontraindikasi operasi. Regimen kemoterapi dan terapi radiasi dapat diberikan secara bersamaan (*concurrent therapy*), selang-seling (*alternating therapy*), atau secara sekuensial. Hasil paling baik didapat dari regimen *concurrent therapy*.

#### **3.5.1.6 Pilihan Terapi Berdasarkan Stadium**

Pada stadium 0, modalitas terapi pilihan adalah pembedahan atau *Photo Dynamic Therapy* (PDT). Untuk stadium I, modalitas terapi pilihannya adalah pembedahan yang dapat dilakukan bersamaan dengan VATS. Bila pasien tidak dapat menjalani pembedahan, maka dapat diberikan terapi radiasi atau kemoterapi dengan tujuan pengobatan. Selain itu, juga dapat diberikan kombinasi terapi radiasi dengan kemoterapi. Pada stadium IB, dapat diberikan kemoterapi adjuvan setelah reseksi bedah.

Untuk stadium II, terapi pilihan utama adalah reseksi bedah jika tidak ada kontraindikasi. Terapi radiasi atau kemoterapi adjuvan dapat dilakukan bila ada sisa tumor atau keterlibatan KGB intratoraks, terutama N2 atau N3. Bila pasien tidak dapat menjalani pembedahan, maka dapat diberikan terapi radiasi dengan tujuan pengobatan. Kombinasi terapi radiasi dengan kemoterapi dapat memberikan hasil yang lebih baik.

Pada stadium IIIA, dapat dilakukan pembedahan (bila tumor masih dapat dioperasi dan tidak terdapat *bulky lymphadenopathy*), terapi radiasi, kemoterapi, atau kombinasi dari ketiga modalitas tersebut. Reseksi bedah dapat dilakukan setelah kemoterapi neoadjuvan dan/atau dengan kemoterapi adjuvan, terutama pada pasien dengan lesi T3-4, N1. Pada pasien yang tidak dapat menjalani pembedahan, dapat dilakukan terapi radiasi sendiri dengan tujuan pengobatan. Kombinasi terapi radiasi dengan kemoterapi dapat memberikan hasil yang lebih baik. Jika ada keterlibatan kelenjar getah bening atau respon buruk terhadap operasi, maka pemberian kemoterapi sendiri dapat dipertimbangkan. Regimen ini terdiri dari 4-6 siklus pemberian obat kemoterapi. Pada pasien dengan adenokarsinoma

dan hasil uji mutasi gen EGFR positif, dapat diberikan obat golongan EGFR-TKI.

Untuk stadium IIIB, modalitas pengobatan yang menjadi pilihan utama bergantung pada kondisi klinis dan tampilan umum pasien. Terapi radiasi tunggal diberikan pada lesi primer, lesi metastasis ipsilateral, serta KGB supraklavikula. Kemoterapi tunggal dapat diberikan dengan regimen 4-6 siklus. Bila dikombinasi, terapi radiasi dan kemoterapi dapat memberikan hasil yang lebih baik. Obat golongan EGFR-TKI diberikan pada adenokarsinoma dengan hasil uji mutasi gen EGFR positif yang sensitif EGFR-TKI.

Pada stadium IV, tujuan utama terapi pada stadium ini bersifat paliatif. Pendekatan tata laksana KPKBSK stadium IV bersifat multimodalitas dengan pilihan terapi sistemik (kemoterapi, terapi target) dan modalitas lainnya (radioterapi, dan lain-lain)

Regimen kemoterapi lini pertama adalah kemoterapi berbasis platinum (sisplatin atau karboplatin) dengan salah satu obat generasi baru seperti Sisplatin/Karboplatin + etoposide, Sisplatin/Karboplatin + gemsitabin, Sisplatin/Karboplatin + paklitaksel, Sisplatin/Karboplatin + dosetaksel, Sisplatin/Karboplatin + vinorelbine, dan Sisplatin/Karboplatin + pemetreksed

Regimen kemoterapi lini kedua adalah monoterapi dosetaksel, monoterapi pemetreksed, atau kombinasi dari dua obat baru (regimen non-platinum). Pada kondisi tertentu, untuk lini pertama dapat diberikan kemoterapi berbasis platinum (doublet platinum lini pertama seperti di atas) ditambahkan anti- VEGF (bevacizumab). Pada rekurensi, pilihan terapi sesuai metastasis. Modalitas yang dapat digunakan termasuk radiasi paliatif, kemoterapi paliatif, atau bedah paliatif.

### **3.5.2 Kanker Paru jenis Karsinoma Sel Kecil (KPKSK)**

Secara umum, jenis kanker paru ini dapat dibagi menjadi dua kelompok, Stadium terbatas (*limited stage disease* = LD), dan stadium lanjut (*extensive stage disease* = ED). Berbeda dengan KPBSK, pasien dengan KPKSK tidak memberikan respon yang baik terhadap terapi target.



### **3.5.2.1 Stadium Terbatas**

Pilihan modalitas terapi pada stadium ini adalah kombinasi dari kemoterapi berbasis platinum dan terapi radiasi toraks. Kemoterapi dilakukan paling banyak 4-6 siklus, dengan peningkatan toksisitas yang signifikan jika diberikan lebih dari 6 siklus. Regimen terapi kombinasi yang memberikan hasil paling baik adalah *concurrent therapy*, dengan terapi radiasi dimulai dalam 30 hari setelah awal kemoterapi. Pada pasien usia lanjut dengan tampilan umum yang buruk (>2), dapat diberikan kemoterapi sisplatin, sedangkan pasien dengan tampilan umum baik (0-1) dapat diberikan kemoterapi dengan karboplatin. Setelah kemoterapi, pasien dapat menjalani iradiasi kranial profilaksis (*prophylaxis cranial irradiation/PCI*).

Regimen kemoterapi yang tersedia untuk stadium ini adalah EP, sisplatin/karboplatin dengan etoposid (pilihan utama), dan sisplatin/karboplatin dengan irinotecan. Reseksi bedah dapat dilakukan dengan kemoterapi adjuvan atau kombinasi kemoterapi dan radiasi terapi adjuvan pada TNM stadium dini, dengan/tanpa pembesaran kelenjar getah bening.

### **3.5.2.2 Stadium Lanjut**

Pilihan utama modalitas terapi stadium ini adalah kemoterapi kombinasi. Regimen kemoterapi yang dapat digunakan pada stadium ini adalah sisplatin/karboplatin dengan etoposid (pilihan utama) atau sisplatin/karboplatin dengan irinotecan. Pilihan lain adalah radiasi paliatif pada lesi primer dan lesi metastasis.

#### **Rekomendasi Tatalaksana**

1. Modalitas utama sebagian besar KPBSK (stadium I-II dan stadium IIIA yang masih dapat direseksi setelah kemoterapi neoadjuvan) adalah pembedahan [rekomendasi A].
2. Reseksi bedah dapat dilakukan setelah kemoterapi neoadjuvan dan/atau dengan kemoterapi adjuvant pada pasien stadium IB, II, IIIA, dan IIIB [rekomendasi A].
3. Pilihan utama pembedahan adalah lobektomi, tetapi pada pasien dengan komorbiditas kardiovaskular atau kapasitas paru yang lebih

rendah, pembedahan segmentektomi dan reseksi sublobaris paru dilakukan [rekomendasi A].

4. *Flexible bronchoscopy* dilakukan untuk menilai sebab dan luas stenosis saluran pernapasan, dan permeabilitas saluran bronchial distal dari stenosis [rekomendasi A].

5. Radiasi diberikan pada lesi primer dengan tujuan kuratif pada stadium IA, IB, IIA, dan IIIA, jika terdapat kontraindikasi pembedahan [rekomendasi A].

6. Regimen *Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy* (CHART) merupakan pilihan utama regimen terapi radiasi [rekomendasi A].

7. Pada pasien dengan KPBSK stadium IIB, diberikan terapi radiasi tunggal pada lesi primer dan lesi metastasis ipsilateral dan KGB supraklavikula [rekomendasi A].

8. Terapi kemoterapi adjuvan diberikan pada KPBSK stadium IIA, IIB dan IIIA, sedangkan pada stadium lanjut, kemoterapi dapat diberikan dengan tujuan pengobatan jika tampilan umum pasien baik (Karnofsky >60%; WHO 0-2) [rekomendasi A].

9. Pada terapi stadium IV, pasien dengan tampilan umum 0-1 dapat diberikan kombinasi 2 obat kemoterapi, sedangkan pada pasien dengan tampilan umum 2, dapat diberikan 1 obat kemoterapi [rekomendasi A].

10. Pada keganasan adenokarsinoma dengan hasil pemeriksaan uji mutasi gen EGFR positif, Geflitinib dan Erlotinib merupakan obat kemoterapi lini pertama sebagai monoterapi [rekomendasi A].

11. Terapi kombinasi, kemoterapi dan terapi radiasi, diberikan dengan tujuan pengobatan pada pasien dengan tampilan umum baik (Karnofsky >60%) dengan kontraindikasi bedah [rekomendasi A].

12. Regimen terapi kombinasi terbaik adalah *concurrent therapy* [rekomendasi A].

13. Pada KPBSK stadium terbatas, kombinasi dari kemoterapi berbasis-platinum dan terapi radiasi toraks adalah pilihan utama [rekomendasi A].

14. Regimen terapi kombinasi yang memberikan hasil paling baik adalah *concurrent therapy*, dengan terapi radiasi dimulai dalam 30 hari setelah awal kemoterapi [rekomendasi A].

15. Pada KPBSK stadium lanjut, modalitas utama adalah terapi kombinasi.

Alternatif lain adalah terapi radiasi paliatif pada lesi primer dan lesi metastasis [rekomendasi A].

### **3.6 Dukungan Nutrisi**

Malnutrisi pada pasien kanker paru terjadi sebesar 46%. Malnutrisi disebabkan oleh gangguan metabolisme terkait dengan adanya sel tumor, dengan gejala penurunan berat badan (BB) dan kesulitan makan atau minum akibat efek terapi antikanker.

#### **3.6.1 Skrining**

Status gizi merupakan salah satu faktor yang berperan penting pada kualitas

hidup pasien kanker. Masalah nutrisi perlu mendapat perhatian serius dalam

tatalaksana pasien kanker, sehingga perlu dilakukan skrining dan diagnosis lebih lanjut. *European Partnership for Action Against Cancer (EPAAC)* dan *The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)*

menyatakan bahwa pasien kanker perlu dilakukan skrining gizi untuk mendeteksi adanya gangguan nutrisi, gangguan asupan makanan, serta penurunan berat badan (BB) dan indeks massa tubuh (IMT) sejak dini, yaitu sejak pasien didiagnosis kanker dan diulang sesuai dengan kondisi klinis pasien. Perlu dilakukan penilaian objektif dan kuantitatif asupan nutrisi, kapasitas fungsional, dan derajat inflamasi sistemik pada pasien kanker dengan hasil skrining abnormal.

#### **Rekomendasi Dukungan Nutrisi**

Syarat pasien kanker yang membutuhkan tatalaksana nutrisi:

1. Skrining gizi dilakukan untuk mendeteksi gangguan nutrisi, gangguan asupan nutrisi, serta penurunan BB dan IMT sedini mungkin [rekomendasi A].
2. Skrining gizi dimulai sejak pasien didiagnosis kanker dan diulang sesuai dengan kondisi klinis pasien [rekomendasi A].
3. Pada pasien dengan hasil skrining abnormal, perlu dilakukan penilaian objektif dan kuantitatif dari asupan nutrisi, kapasitas fungsional, dan derajat inflamasi sistemik [rekomendasi A].
4. Disarankan untuk melakukan skrining rutin pada semua pasien

kanker lanjut, baik yang menerima maupun tidak menerima terapi antikanker, untuk menilai asupan nutrisi yang tidak adekuat, penurunan berat badan dan IMT yang rendah. Apabila pasien berisiko, maka akan dilanjutkan dengan assessmen gizi [rekomendasi A].

### 3.6.2 Diagnosis

Permasalahan nutrisi yang sering dijumpai pada pasien kanker adalah malnutrisi dan kaheksia. Secara umum, *World Health Organization* (WHO) mendefinisikan malnutrisi berdasarkan IMT  $<18,5 \text{ kg/m}^2$ . Namun, menurut ESPEN 2015, diagnosis malnutrisi dapat ditegakkan berdasarkan dua kriteria. Kriteria pertama yaitu bila IMT  $<18,5 \text{ kg/m}^2$ , dan kriteria kedua bila ada penurunan BB yang tidak direncanakan  $>10\%$  dalam kurun waktu tertentu atau penurunan berat badan  $>5\%$  dalam waktu 3 bulan, disertai dengan salah satu kondisi berikut: IMT  $<20 \text{ kg/m}^2$  pada usia  $<70$  tahun, IMT  $<22 \text{ kg/m}^2$  pada usia  $\geq 70$  tahun **ATAU** *fat free mass index* (FFMI)  $<15 \text{ kg/m}^2$  untuk perempuan dan FFMI  $<17 \text{ kg/m}^2$  untuk laki-laki.

Selain diagnosis malnutrisi, dapat ditegakkan diagnosis kakheksia apabila tersedia sarana dan prasarana yang memungkinkan. Kakheksia adalah suatu sindrom kehilangan massa otot, dengan ataupun tanpa lipolisis, yang tidak dapat dipulihkan dengan dukungan nutrisi konvensional, serta dapat menyebabkan gangguan fungsional progresif. Diagnosis kakheksia ditegakkan apabila terdapat penurunan BB  $\geq 5\%$  dalam waktu  $\leq 12$  bulan atau IMT  $<20 \text{ kg/m}^2$  disertai dengan 3 dari 5 kriteria: penurunan kekuatan otot, *fatigue* atau kelelahan, anoreksia, massa lemak tubuh rendah, dan abnormalitas biokimia berupa peningkatan petanda inflamasi (*C-Reactive Protein* (CRP)  $>5 \text{ mg/L}$  atau IL-6  $>4 \text{ pg/dL}$ ), anemia (Hb  $<12 \text{ g/dL}$ ), dan penurunan albumin serum ( $<3,2 \text{ g/dL}$ ).

#### **Kriteria Diagnosis Sindrom Kakheksia**

Adanya penurunan BB 5% dalam 12 bulan atau kurang (atau IMT  $< 20 \text{ kg/m}^2$ )

#### **ditambah**

3 dari 5 gejala berikut:

1. Berkurangnya kekuatan otot
2. *Fatigue*
3. Anoreksia
4. Indeks massa bebas lemak rendah
5. Laboratorium abnormal:
  - a. Peningkatan petanda inflamasi (IL-6>4pg/dL, CRP>5 mg/L)
  - b. Anemia (Hb < 12g/dL)
  - c. Hipoalbuminemia (<3,2g/dL)

Berdasarkan kriteria diagnosis tersebut, dapat disimpulkan bahwa: *fatigue* diartikan sebagai kelelahan fisik ataupun mental dan ketidakmampuan melakukan aktivitas fisik dengan intensitas dan performa sebaik sebelumnya, anoreksia diartikan sebagai asupan makanan yang kurang baik, ditunjukkan dengan asupan energi kurang dari 20 kkal/kgBB/hari atau kurang dari 70% dari asupan biasanya atau hilangnya selera makan pasien, dan indeks massa bebas lemak rendah menunjukkan penurunan massa otot, yang diketahui dari hasil pengukuran lingkaran lengan atas (LLA) kurang dari persentil 10 menurut umur dan jenis kelamin, atau bila memungkinkan, dilakukan pengukuran indeks otot skeletal dengan *dual-energy X-ray absorptiometry* (DEXA), dimana diperoleh hasil pada laki-laki <7,25 kg/m<sup>2</sup> dan perempuan <5,45 kg/m<sup>2</sup>.

Pasien kanker dapat mengalami kondisi-kondisi akibat dari pertumbuhan kanker ataupun terapi yang diterima oleh pasien, misalnya anoreksia, yaitu asupan makanan yang kurang baik, ditunjukkan dengan asupan energi kurang dari 20 kkal/kg BB/hari atau kurang dari 70% dari asupan biasanya atau hilangnya selera makan pasien. Anoreksia juga dapat diartikan sebagai gangguan asupan makan yang dikaitkan dengan perubahan sistem saraf pusat yang mengatur pusat makan, yang diikuti dengan satu dari gejala berikut, yaitu cepat kenyang, perubahan indera pengecap, perubahan indera penghidu, *meat aversion* (timbul rasa mual setelah konsumsi daging), dan mual muntah.

Kondisi lainnya yaitu mual dan muntah, yang disebabkan karena kemoterapi atau radiasi, maupun karena sebab lain (gastroparesis, gastritis, obstruksi usus, gangguan metabolik). Pengobatan mual dan muntah dilakukan berdasarkan penyebabnya.

### **3.6.3 Tatalaksana Nutrisi Umum pada Kanker**

Sindrom kaheksia membutuhkan tatalaksana multidimensi yang melibatkan pemberian nutrisi optimal, farmakologi, dan aktifitas fisik. Pemberian nutrisi optimal pada pasien kaheksia perlu dilakukan secara individual sesuai dengan kondisi pasien.

#### **3.6.3.1 Kebutuhan Nutrisi Umum pada Pasien Kanker**

##### **3.6.3.1.1 Kebutuhan Energi**

Idealnya, perhitungan kebutuhan energi pada pasien kanker ditentukan dengan kalorimetri indirek. Namun, apabila tidak tersedia, penentuan kebutuhan energi pada pasien kanker dapat dilakukan dengan formula standar, misalnya rumus Harris-Benedict yang ditambahkan dengan faktor stres dan aktivitas, tergantung dari kondisi dan terapi yang diperoleh pasien saat itu. Perhitungan kebutuhan energi pada pasien kanker juga dapat dilakukan dengan rumus *rule of thumb*: untuk pasien *ambulatory* 30-35 kkal/kgBB/hari, pasien *bedridden* 20-25 kkal/kgBB/hari, dan pasien obesitas menggunakan berat badan ideal. Pemenuhan energi dapat ditingkatkan sesuai dengan kebutuhan dan toleransi pasien.

##### **Rekomendasi Kebutuhan Energi**

1. Direkomendasikan, untuk tujuan praktis, bahwa kebutuhan energi total pasien kanker, jika tidak diukur secara individual, diasumsikan menjadi agak mirip dengan subyek sehat dan berkisar antara 25-30 kkal/kg BB/hari [rekomendasi A].
2. Selama menjalani terapi kanker, perlu dipastikan bahwa pasien mendapat nutrisi adekuat [rekomendasi A].

##### **3.6.3.1.2 Makronutrien**

Untuk kebutuhan protein, dibutuhkan sebesar 1.2-2,0 gr/kgBB/hari. Pemberian protein perlu disesuaikan dengan fungsi ginjal dan hati. Kebutuhan lemak sebesar 25-30% dari kalori total, 35-50% dari energi total untuk pasien kanker stadium lanjut yang mengalami penurunan BB (Rekomendasi tingkat A). Sedangkan kebutuhan karbohidrat adalah sisa dari perhitungan protein dan lemak.

### **3.6.3.1.3 Mikronutrien**

Sampai saat ini, pemenuhan mikronutrien untuk pasien kanker hanya berdasarkan nilai empiris saja, karena belum diketahui jumlah pasti kebutuhan mikronutrien untuk pasien kanker. ESPEN menyatakan bahwa suplementasi vitamin dan mineral dapat diberikan sesuai dengan angka kecukupan gizi (AKG) dan mengutamakan dari bahan makanan sumber.

#### **Rekomendasi Mikronutrien**

Direkomendasikan pemberian vitamin dan mineral sebesar satu kali angka kecukupan gizi [rekomendasi A].

### **3.6.3.1.4 Cairan**

Kebutuhan cairan pada pasien kanker berbeda tergantung usianya. Umumnya untuk usia kurang dari 55 tahun butuh 30–40 mL/kgBB/hari, usia 55–65 tahun 30 mL/kgBB/hari, dan usia lebih dari 65 tahun 25 mL/kgBB/hari. Kebutuhan cairan pasien kanker perlu diperhatikan dengan baik, terutama pada pasien kanker yang menjalani radio- dan/atau kemo-terapi, karena pasien rentan mengalami dehidrasi. Dengan demikian, kebutuhan cairan dapat berubah, sesuai dengan kondisi klinis pasien.

### **3.6.3.1.5 Nutrien spesifik**

#### *a. Branched-chain amino acids (BCAA)*

BCAA juga sudah pernah diteliti manfaatnya untuk memperbaiki selera makan pada pasien kanker yang mengalami anoreksia, lewat sebuah penelitian acak berskala kecil dari Cangiano pada tahun 1996. Penelitian intervensi BCAA pada pasien kanker oleh Le Bricon menunjukkan bahwa suplementasi BCAA melalui oral sejumlah 4,8 gram, 3 kali sehari selama 7 hari dapat meningkatkan kadar BCAA plasma sebanyak 121% dan menurunkan insiden anoreksia pada kelompok BCAA dibandingkan plasebo. Selain dari suplementasi, BCAA dapat juga diperoleh dari bahan makanan sumber dan suplementasi. Bahan makanan sumber yang diketahui banyak mengandung BCAA antara lain putih telur, ikan, ayam, daging sapi, kacang kedelai, tahu, tempe, polong-polongan.

#### **Rekomendasi Suplementasi BCAA**

Pasien kanker stadium lanjut yang tidak merespon terapi nutrisi standar,

disarankan untuk mempertimbangkan suplementasi BCAA untuk meningkatkan massa otot [rekomen-dasi D].

b. Asam lemak omega-3

Suplementasi asam lemak omega-3 secara enteral terbukti mampu mempertahankan BB dan memperlambat kecepatan penurunan BB, meskipun tidak menambah BB pasien. Konsumsi harian asam lemak omega-3 yang dianjurkan untuk pasien kanker adalah setara dengan 2 gram asam eikosapentaenoat/*eicosapentaenoic acid* (EPA). Jika suplementasi tidak memungkinkan untuk diberikan, pasien dapat dianjurkan untuk meningkatkan asupan bahan makanan sumber asam lemak omega-3, yaitu minyak dari ikan salmon, tuna, kembung, makarel, ikan teri, dan ikan lele.

**Rekomendasi Suplementasi Omega-3**

Pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi dengan risiko mengalami penurunan BB, disarankan untuk menggunakan suplementasi asam lemak omega-3 atau minyak ikan untuk menstabilkan / meningkatkan selera makan, asupan makanan, massa otot, dan berat badan [rekomen-dasi D].

**3.6.3.2 Jalur Pemberian Nutrisi**

Pilihan pertama pemberian nutrisi melalui jalur oral. Apabila asupan belum adekuat dapat diberikan *oral nutritional supplementation* (ONS) hingga asupan optimal. Bila dalam 3-7 hari asupan tetap kurang dari 60% kebutuhannya, maka diindikasikan pemberian secara enteral. Pemberian enteral jangka pendek (<4-6 minggu) dapat menggunakan pipa nasogastrik (NGT). Pemberian enteral jangka panjang (>4-6 minggu) menggunakan *percutaneous endoscopic gastrostomy* (PEG). Penggunaan pipa nasogastrik tidak memberikan efek terhadap respons tumor maupun efek negatif berkaitan dengan kemoterapi. Pemasangan pipa nasogastrik tidak harus dilakukan rutin, kecuali apabila terdapat ancaman ileus atau asupan nutrisi yang tidak adekuat.

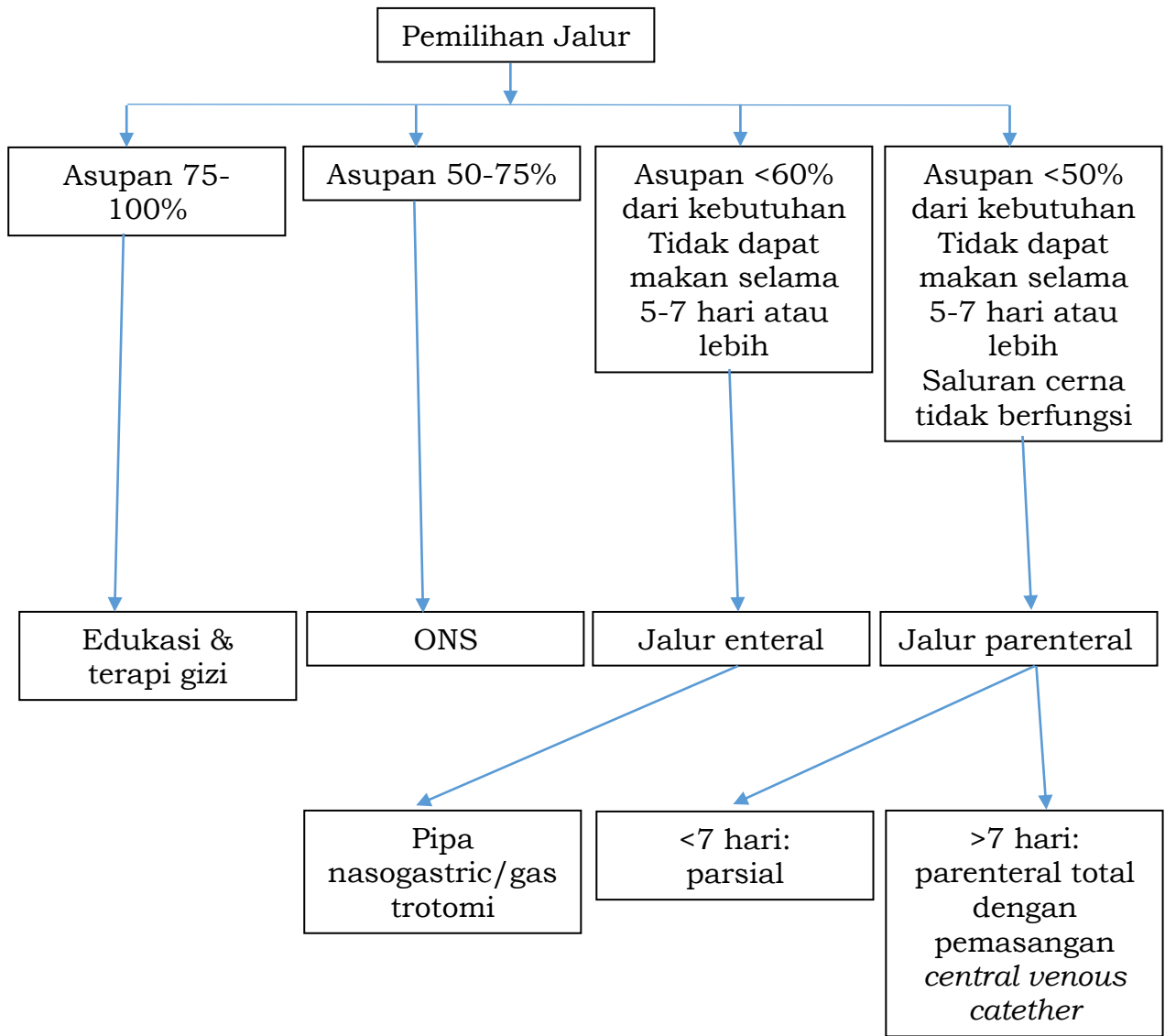
Nutrisi parenteral digunakan apabila nutrisi oral dan enteral tidak memenuhi kebutuhan nutrisi pasien, atau bila saluran cerna tidak berfungsi normal, misalnya pada perdarahan masif saluran cerna, diare



berat, obstruksi usus total atau mekanik, dan malabsorpsi berat. Pemberian edukasi nutrisi dapat meningkatkan kualitas hidup dan memperlambat toksisitas radiasi pada pasien kanker kolorektal dibandingkan pemberian diet biasa dengan atau tanpa suplemen nutrisi. Algoritma jalur pemberian nutrisi dapat dilihat pada bagan 1.

#### **Rekomendasi Pemberian Nutrisi**

1. Direkomendasikan intervensi gizi untuk meningkatkan asupan oral pada pasien kanker yang mampu makan tapi mengalami malnutrisi atau berisiko malnutrisi. Intervensi meliputi saran diet, pengobatan gejala dan gangguan yang menghambat asupan makanan, dan menawarkan ONS [rekomendasi A].
2. Direkomendasikan pemberian nutrisi enteral jika nutrisi oral tetap tidak memadai meskipun telah dilakukan intervensi gizi, dan pemberian nutrisi parenteral apabila nutrisi enteral tidak cukup atau memungkinkan [rekomendasi A].
3. Direkomendasikan untuk memberikan edukasi tentang bagaimana mempertahankan fungsi menelan kepada pasien yang menggunakan nutrisi enteral [rekomendasi A].
4. Nutrisi parenteral tidak dianjurkan secara umum untuk pasien radioterapi; nutrisi parenteral hanya diberikan apabila nutrisi oral dan enteral tidak adekuat atau tidak memungkinkan, misalnya enteritis parah RT, mukositis berat atau obstruksi oleh massa kanker kepala-leher/esophagus [rekomendasi A].



Bagan 1. Pemilihan Jalur Pemberian Nutrisi

*Oral nutritional support* (ONS) dinilai efektif dan efisien sebagai bagian dari manajemen malnutrisi, khususnya pada pasien dengan IMT <20 kg/m<sup>2</sup>. Pemberian ONS dilakukan dengan porsi kecil tetapi sering. Jika pasien sesak dan kesulitan minum, dapat diberikan ONS atau makanan cair yang densitas energinya ditingkatkan dengan volume hingga 125 ml/sajian.

### **3.6.3.3 Farmakoterapi**

Pasien kanker yang mengalami anoreksia memerlukan terapi multimodal

#### **a. Progestin**

Menurut studi meta-analisis, MPA bermanfaat dalam meningkatkan selera makan dan meningkatkan BB pada kanker kaheksia, namun tidak memberikan efek dalam peningkatan massa otot dan kualitas hidup pasien. Dosis optimal penggunaan MPA adalah sebesar 480–800 mg/hari. Penggunaan dimulai dengan dosis kecil, dan ditingkatkan bertahap apabila selama dua minggu tidak memberikan efek optimal.

#### **Rekomendasi Progestin**

Disarankan untuk mempertimbangkan menggunakan progestin untuk meningkatkan selera makan pasien kanker dengan anoreksia untuk jangka pendek, tetapi dengan mempertimbangkan potensi efek samping yang serius [rekomendasi A].

#### **b. Kortikosteroid**

Kortikosteroid merupakan zat oreksigenik yang paling banyak digunakan. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pemberian kortikosteroid pada pasien kaheksia dapat meningkatkan selera makan dan kualitas hidup pasien. Dosis deksametason yang digunakan adalah 2–8 mg per hari. Penggunaan kortikosteroid jangka panjang dapat menimbulkan berbagai efek samping, sehingga sebaiknya pemberian kortikosteroid tidak lebih dari dua minggu dan hanya untuk pasien kanker preterminal.

#### **Rekomendasi Kortikosteroid**

Direkomendasikan untuk mempertimbangkan menggunakan kortikosteroid untuk meningkatkan selera makan pasien kanker dengan anoreksia untuk jangka pendek, tetapi dengan mempertimbangkan potensi efek samping (misalnya *muscle wasting*) [rekomendasi A].

c. Siproheptadin

Siproheptadin merupakan antagonis reseptor 5-HT, yang dapat memperbaiki selera makan dan meningkatkan berat badan pasien dengan tumor karsinoid. Efek samping yang sering timbul adalah mengantuk dan pusing. Umumnya digunakan pada pasien anak dengan kakheksia kanker, dan tidak direkomendasikan pada pasien dewasa (rekomendasi tingkat E).

d. Antiemetik

Berikan anti emetik antagonis reseptor 5-HT<sub>3</sub> (ondansetron) 8 mg atau 0,15 mg/kg BB (i.v) atau 16 mg (p.o). Jika keluhan menetap, dapat ditambahkan deksametason. Pertimbangkan pemberian antiemetik intravena secara kontinyu jika keluhan masih berlanjut. Penanganan antiemetik berdasarkan penyebabnya dapat dilihat di tabel 3.6

Tabel 3.6 Manajemen mual muntah berdasarkan penyebab

Penyebab	Manajemen
Gastroparesis	Metokloperamid 4x5–10 mg (p.o), diberikan 30 menit sebelum makan
Obstruksi Usus	Pembedahan, pemasangan NGT atau PEG, nutrisi parenteral total
Gangguan di susunan saraf pusat	Terapi radiasi paliatif serta kortikosteroid (deksametason 4–8 mg, dua hingga tiga kali per hari)
Obstruksi karena tumor intra abdomen, metastasis hati	Dekompresi, <i>endoscopic stenting</i> , atau pemberian medikamentosa seperti kortikosteroid, metokloperamid, atau penghambat pompa proton
Gastritis	Penghambat pompa proton atau antagonis H <sub>2</sub>

**3.6.3.4 Aktivitas Fisik**

Direkomendasikan untuk mempertahankan atau meningkatkan aktivitas fisik pada pasien kanker selama dan setelah pengobatan untuk membantu pembentukan massa otot, fungsi fisik dan metabolisme tubuh (Rekomendasi tingkat A).

### **3.6.4 Nutrisi bagi Penyintas Kanker**

Para penyintas kanker sebaiknya memiliki berat badan yang sehat (ideal) dan menerapkan pola makan yang sehat (terutama berbasis tanaman), tinggi buah, sayur, dan biji-bijian serta rendah dalam lemak, daging merah, dan alkohol.

#### **Rekomendasi Nutrisi Penyintas Kanker**

1. Penyintas kanker sebaiknya memiliki BB ideal dan menerapkan pola makan yang sehat, tinggi buah, sayur dan biji-bijian, serta rendah lemak, daging merah, dan alcohol [rekomendasi A].
2. Direkomendasikan bagi para penyintas kanker untuk terus melakukan aktivitas fisik sesuai kemampuan secara teratur dan menghindari sedentary [rekomendasi A].

### **3.6.5 Nutrisi untuk pencegahan kanker paru**

Beberapa studi menunjukkan bahwa suplementasi mikronutrien justru tidak menurunkan atau dapat meningkatkan risiko kanker paru. Suplementasi seperti vitamin E, selenium, beta karoten, lutein dan retinol dapat meningkatkan risiko kanker paru jenis karsinoma sel kecil pada individu tanpa risiko kanker paru (rekomendasi tingkat B). Peningkatan risiko kanker paru jenis karsinoma sel kecil dapat terjadi pada individu dengan risiko kanker (merokok atau paparan asbestos) yang mendapat suplementasi vitamin A (beta-karoten atau retinol) dan vitamin C. Asupan tomat atau likopen juga tidak menurunkan risiko kanker paru.

Studi lainnya juga membahas asupan makanan yang dapat menurunkan risiko terjadinya kanker paru. Asupan kedelai selama 9 tahun dan peningkatan asupan fitoestrogen dapat menurunkan risiko kanker paru (Rekomendasi tingkat B). Konsumsi sayuran jenis krusiferus (kubis, brokoli, dan kembang kol) juga dapat menurunkan risiko kanker paru pada perempuan (Rekomendasi tingkat B).

## **3.7 Rehabilitasi Medik**

Rehabilitasi medik bertujuan untuk mengoptimalkan pengembalian gangguan kemampuan fungsi dan aktivitas kehidupan sehari-hari serta meningkatkan kualitas hidup pasien dengan cara aman & efektif, sesuai

dengan kemampuan yang ada.

Pendekatan rehabilitasi medik dapat diberikan sedini mungkin sejak sebelum pengobatan definitif diberikan dan dapat dilakukan pada berbagai tahapan & pengobatan penyakit yang disesuaikan dengan tujuan penanganan rehabilitasi kanker: preventif, restoratif, suportif atau paliatif.

### **3.7.1 Disabilitas pada Pasien Kanker Paru**

Kedokteran fisik dan rehabilitasi memerlukan konsep fungsi dan keterbatasan dalam penanganan pasien. Pada kanker paru, penyakit dan penanganannya dapat menimbulkan gangguan fungsi pada manusia sebagai makhluk hidup seperti gangguan fisiologis, psikologis ataupun perilaku yang berpotensi mengakibatkan terjadinya keterbatasan dalam melakukan aktivitas (disabilitas) dan partisipasi sosial dalam kehidupan sehari-hari.

### **3.7.2 Keterbatasan Aktifitas**

Keterbatasan aktifitas pada pasien kanker paru dapat disebabkan oleh hal-hal berikut: gangguan mobilitas dinding dada akibat nyeri dan pascaoperasi torakotomi atau paru; gangguan fungsi kardiorespirasi akibat lesi kanker, hendaya paru & rongga toraks, atau efek tindakan; gangguan fungsi respirasi akibat retensi sputum, gangguan ekspektorasi sputum, gangguan pengembangan paru, gangguan pernapasan (dispnea dan kelemahan bernapas/*breathlessness*); gangguan penurunan kebugaran pada kardiomiopati pascakemoterapi; nyeri pada pascaoperasi, metastasis tulang, penekanan pleksus brachialis pada tumor pancoast, atau sindrom vena kava superior (SVKS) dengan limfedema lengan; gangguan mobilisasi pada kasus pasca tindakan, nyeri, metastasis tulang dan otak, cedera medula spinalis dan tirah baring lama serta *fatigue*; gangguan mobilitas lengan pada gangguan drainase limfatik/limfedema lengan pada SVKS; *impending*/sindrom dekondisi pada tirah baring lama; kesulitan makan akibat nyeri menelan pada radiasi area trunkus atas; gangguan fungsi otak akibat metastasis dan hendaya otak; gangguan fungsi berkemih dan defekasi pada cedera medula spinalis dan hendaya otak; gangguan pemrosesan sensoris pada pascatindakan operasi, polineuropati akibat kemoterapi/*Chemotherapy Induced Polyneuropathy* (CIPN), hendaya otak, dan cedera medula spinalis; gangguan fungsi psiko-sosial-spiritual.

Keterbatasan ini akan menyebabkan hambatan partisipasi pada pasien dalam beraktifitas, seperti gangguan dalam aktivitasnya sehari-hari, gangguan prevokasional dan okupasi, gangguan *leisure*, dan gangguan seksual pada disabilitas

Pemeriksaan/asesmen yang dapat dilakukan untuk menilai adanya gangguan yang dapat menyebabkan keterbatasan yaitu uji fleksibilitas dinding/rongga dada dan lingkup gerak sendi, uji fungsi kardiorespirasi, dan asesmen nyeri. Selain itu, asesmen lain yang dilakukan untuk menilai derajat keterbatasan pasien yaitu uji kemampuan fungsional dan perawatan (*Barthel Index, Karnofsky Performance Scale*), evaluasi ortosis dan alat bantu jalan, asesmen psikososial dan spiritual, dan pemeriksaan kedokteran fisik dan rehabilitasi komprehensif

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan dalam menilai keterbatasan pada pasien yaitu pemeriksaan darah, rontgen toraks, *Bone scan, Spot photo, CT scan/MRI* (sesuai indikasi), dan *USG Doppler* (sesuai indikasi).

Tujuan dari tatalaksana untuk pasien dengan gangguan keterbatasan ini adalah: untuk persiapan operasi (torakotomi dan paru); meningkatkan dan memelihara fleksibilitas dinding dada sebelum dan sesudah operasi; meningkatkan dan memelihara kebersihan saluran napas; meningkatkan dan memelihara fungsi respirasi (ventilasi dan pernapasan); meningkatkan dan memelihara kebugaran kardiorespirasi; pengontrolan nyeri; minimalisasi edema lengan pada SVKS/sindrom vena kava superior; proteksi dari fraktur yang mengancam (*impending fracture*) dan cedera medula spinalis; memperbaiki fungsi sensoris; mengembalikan kemampuan mobilisasi dengan prinsip konservasi energi dan modifikasi aktivitas; memaksimalkan pengembalian fungsi otak sesuai kondisi; mengatasi kesulitan makan akibat radiasi trunkus atas; memperbaiki fungsi berkemih pada cedera medula spinalis dan hendaya otak; memelihara dan atau meningkatkan fungsi psiko-sosial-spiritual; meningkatkan kualitas hidup dengan mengoptimalkan kemampuan aktivitas fungsional.

### **3.7.3 Tatalaksana Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Pasien Kanker Paru**

### **3.7.3.1 Sebelum Tindakan (Operasi, Kemoterapi, dan Radioterapi)**

Dalam hal promotif, perlu dilakukan persiapan preoperasi paru (*level of evidence I*) dan usaha peningkatan dan pemeliharaan fungsi psikososial dan kualitas hidup. Usaha pencegahan berupa latihan pernapasan, teknik relaksasi dan peregangan, serta latihan ketahanan juga dilakukan terhadap keterbatasan fungsi dan aktifitas serta hambatan partisipasi yang dapat timbul. Dilakukan juga penanganan terhadap keterbatasan/ gangguan fungsi yang sudah ada.

#### **Rekomendasi Tatalaksana**

Semua pasien yang didiagnosis kanker paru sebaiknya mendapatkan penanganan yang diberikan oleh tim multidisiplin [rekomendasi D].

### **3.7.3.2 Pasca Tindakan (Operasi, Kemoterapi dan Radioterapi)**

Penanggulangan keluhan nyeri perlu diberikan karena nyeri yang tidak diatasi dengan baik dan benar dapat menimbulkan disabilitas. Penanggulangan dilakukan lewat edukasi, farmakoterapi, dan modalitas kedokteran fisik dan rehabilitasi. Pasien yang diedukasi untuk ikut serta dalam penanganan nyeri dapat memberi efek baik pada pengontrolan nyerinya (*Level of Evidence I*). Terapi medikamentosa diberikan sesuai prinsip tatalaksana nyeri *World Health Organization* (WHO) (*Level of Evidence IV*) & *WHO analgesic ladder* (*Level of Evidence II*). Terapi non-medikamentosa yang diberikan berupa modalitas kedokteran fisik dan rehabilitasi seperti *Trans Electrical Nerve Stimulation* (TENS) (*Level of Evidence I*), serta pengembalian mobilisasi secara optimal dengan modifikasi aktifitas aman dan nyaman (nyeri terkontrol), dengan atau tanpa alat bantu jalan dan atau dengan alat fiksasi eksternal, serta dengan pendekatan psikososial-spiritual. Penanganan gangguan fungsi/ disabilitas ini tidak hanya diberikan untuk gangguan pasca tindakan, namun juga pada gangguan yang sudah ada sebelumnya.

Usaha preventif terhadap gangguan fungsi perlu dilakukan karena adanya risiko gangguan yang dapat timbul pascatindakan. Pascaoperasi, gangguan yang dapat muncul yaitu gangguan respirasi, gangguan mobilitas dinding dada, gangguan sensasi, dan nyeri. Pascakemoterapi, terdapat risiko gangguan fungsi mobilisasi, kardiorespirasi, dan sensasi (CIPN/*Chemotherapy Induced Polyneuropathy*). Radioterapi juga berisiko



menimbulkan nyeri di area radiasi, kesulitan makan dan fibrosis pascaradiasi. Selain itu, sindrom dekondisi dapat timbul pada pasien tirah baring lama.

### **3.7.3.3 Tatalaksana Gangguan Fungsi/ Disabilitas**

Untuk gangguan mobilitas dinding dada pada pasien pascaoperasi torakotomi dan paru atau pada kondisi tanpa pembedahan, dapat dilakukan tatalaksana berupa latihan pernapasan, latihan fleksibilitas dinding dada dan lingkup gerak sendi lengan, koreksi postur, dan latihan penguatan otot dada serta punggung.

Gangguan fungsi kardiorespirasi dapat dibagi berdasarkan penyebab dan gangguan yang muncul. Tiap gangguan memiliki tatalaksana masing-masing. Pada gangguan fungsi respirasi pascaoperasi torakotomi & hendaya paru yang menyebabkan retensi sputum, gangguan pengeluaran sputum dan disfungsi lain, tatalaksana yang diberikan: terapi inhalasi; ekspektorasi sputum & *postural drainage*; edukasi batuk efektif dengan memegang/fiksasi area insisi operasi; latihan pernapasan sesuai hendaya (*Level of Evidence I*) dengan atau tanpa insentif spirometri; terapi latihan koreksi postur. Untuk gangguan fungsi respirasi pada fibrosis paru pascakemoradiasi dengan retensi sputum, batuk, dan gangguan pengeluaran sputum, tatalaksana sama dengan gangguan respirasi pasca torakotomi diatas.

Gangguan penurunan kebugaran pascaoperasi torakotomi, hendaya paru, dan imobilisasi lama diberikan tatalaksana sesuai gangguan yang ada (*Level of Evidence II*). Latihan ketahanan kardiopulmonar juga diperlukan pada gangguan penurunan kebugaran tersebut (*Level of Evidence I*). Sedangkan gangguan fungsi kardiovaskular pada kardiomiopati pascakemoterapi ditatalaksana dengan adaptasi aktivitas kehidupan sehari-hari, dengan modifikasi aktifitas aman, dan konservasi energi.

Gangguan mobilisasi dapat disebabkan oleh beberapa penyebab dan memiliki tatalaksana tergantung kasusnya masing-masing. Untuk gangguan mobilisasi karena nyeri pada kasus metastasis tulang dan medula spinalis, Diberikan tatalaksana medikamentosa & non-medikamentosa (sesuai subbagian 3.7.3.2 diatas). Gangguan mobilisasi karena metastasis tulang

dengan fraktur mengancam (*impending fracture*) dan/dengan fraktur patologis serta cedera medula spinalis ditatalaksana dengan edukasi pencegahan fraktur patologis dan mobilisasi aman dengan alat fiksasi eksternal dan/dengan alat bantu jalan dengan pembebanan bertahap. Pemilihan alat disesuaikan dengan lokasi metastasis tulang.

Pasien tirah baring lama dengan sindrom dekondisi diberikan tatalaksana sesuai gangguan fungsi & hendaya yang terjadi. Pencegahan sindrom dekondisi dilakukan dengan latihan pernapasan, lingkup gerak sendi, penguatan otot, ketahanan kardiopulmonar, ambulasi dan keseimbangan, dan *Electrical Stimulation* (ES / NMES).

Untuk kelemahan umum dan *fatigue*, Tatalaksananya berupa pemeliharaan kemampuan fisik dengan latihan aerobik bertahap sesuai dengan kemampuan fisik yang ada, pemeliharaan kestabilan emosi dengan *cognitive behavioral therapy* (CBT), dan pemeliharaan kemampuan beraktivitas dengan modifikasi aktivitas hidup.

Gangguan somatosensoris pascatindakan, seperti pascaoperasi atau pasca kemoterapi (polineuropati akibat kemoterapi), cedera medula spinalis, dan gangguan kekuatan otot pada gangguan fungsi otak, ditatalaksana sesuai hendaya yang ada.

### **Rekomendasi Tatalaksana**

Penilaian dan tatalaksana *fatigue* sebaiknya dilakukan secara multidisiplin [rekomendasi A].

Kesulitan makan pascaradiasi trunkus atas ditatalaksana dengan mengoptimalkan proses makan/fungsi menelan sesuai hendaya yang terjadi.

Edema lengan/limfedema pada sindrom vena kava superior ditatalaksana untuk mengontrol lengan yang bengkak melalui edukasi hal yang boleh dan tidak boleh dilakukan, reduksi edema dengan *manual lymphatic drainage* (MLD), kompresi garmen dengan balutan/stocking, dan latihan gerak lengan dan pernafasan sesuai kondisi.

Gangguan fungsi pada metastasis dan hendaya otak ditatalaksana sesuai terapi untuk *stroke-like syndrome*. Gangguan fungsi berkemih pada hendaya otak dan cedera medula spinalis

Selain tatalaksana untuk tiap gangguan diatas, dapat juga dilakukan tindakan penunjang lain untuk pasien dengan gangguan fungsi diatas sesuai kebutuhannya seperti evaluasi dan tatalaksana kondisi sosial dan perilaku rawat, mengatasi dan menyelesaikan masalah psikospiritual yang ada, adaptasi aktivitas kehidupan sehari-hari, rehabilitasi prevokasional dan rehabilitasi okupasi, serta rehabilitasi medik paliatif.

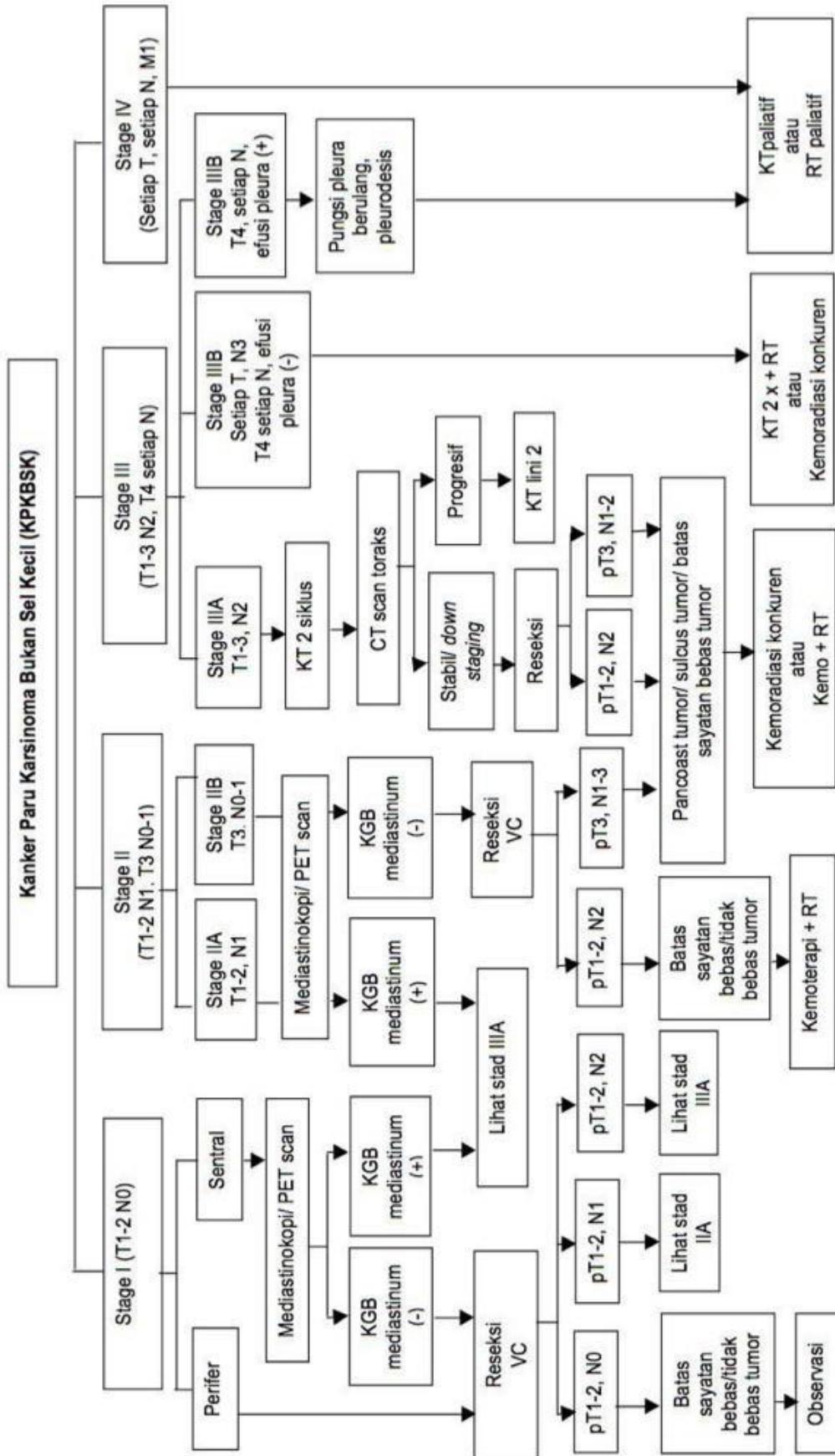
#### **3.7.4 Sistem Rujukan**

Pasien akan dirujuk sesuai indikasi di dalam Tim Kerja dan sesuai dengan tingkat pemberi pelayanan kesehatan.

#### **3.8 Evaluasi dan Tindak Lanjut (Follow-Up)**

Setelah terapi awal (setelah penilaian respon lengkap atau respon parsial), pasien menjalani pemeriksaan setiap 3-4 bulan selama 2 tahun pertama. Pasien kemudian dapat menjalani pemeriksaan setiap 6 bulan selama 3 tahun berikutnya. Pemeriksaan yang dilakukan termasuk anamnesis, pemeriksaan fisik, *CT Scan*, pemeriksaan laboratorium, dan pemeriksaan lainnya sesuai kebutuhan. Jika ditemukan lesi baru, dilakukan pemeriksaan lebih lanjut. Pada pasien yang mengalami rekurensi dapat dilakukan radiasi terapi atau kemoterapi lini kedua.

### 3.9 Algoritma Tatalaksana



## Daftar Pustaka

1. Jusuf A, Haryanto A, Syahrudin E, Endart S, Mudjiantoro S, Sutantio N. Kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil di Indonesia. PDPI & POI, Jakarta. 2015.
2. Fact sheets by population, estimated age-standardised incidence and mortality rates: both sexes [World]. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization [Internet]. Diunduh dari: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx). Diakses tanggal 5 April 2015.
3. Fact sheets by population, incidence, mortality and 5-year prevalence: both sexes [Indonesia]. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization [Internet]. Diunduh dari: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx). Diakses tanggal 5 April 2015.
4. Horn L, Araujo LHdL, Nana-Sinkam P, Otterson GA, Williams TM, Carbone DP. Molecular biology of lung cancer. In. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology 10th ed. LWW, 2015. 482-535.
5. Fennel DA, Jablons DM. Stem cells and lung cancer: in vitro and in vivo studies. In: Pass HI, Ball D, Scaglioti GV: The IASLC Multidisciplinary Approach to Thoracic Oncology. IASCL 2014.
6. Jett JR, Horeweg N, de Koning HJ. Screening for lung cancer. In: Pass HI, Ball D, Scaglioti GV: the IASLC Multidisciplinary Approach to Thoracic Oncology. IASCL 2014.
7. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for lung cancer. CMAJ 2016 Apr 5;188(6):425-32
8. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013 May;143(Suppl 5):e78S-92S
9. Jaklitsch MT, Jacobson FL, Austin JH, et al. The American Association for Thoracic Surgery guidelines for lung cancer screening using low-dose computed tomography scans for lung cancer survivors and other high-risk groups. J Thorac Cardiovasc Surg 2012 Jul;144(1):33-8
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Lung Cancer Screening. Version 2.2016

11. Mazzone P, Powell CA, Arenberg D, et al. Components necessary for high-quality lung cancer screening: American College of Chest Physicians and American Thoracic Society Policy Statement. *Chest* 2015; 147(2): 295 – 303
12. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014 Mar 4;160(5):330-8
13. Wender R, Fontham ET, Barrera E Jr, et al. American Cancer Society lung cancer screening guidelines. *CA Cancer J Clin.* 2013 Mar-Apr;63(2):107- 17
14. Nackaerts K, Park K, Sun J, Fong K. Clinical presentation and prognostic factors in lung cancer. In: Pass HI, Ball D, Scaglioti GV: the IASLC Multidisciplinary Approach to Thoracic Oncology. IASCL 2014.
15. Goldstraw P, Asamura H, Bunn P, Crowley J, Jett J, Rami-Porta, et al. 7th edition of TNM for lung and pleural tumor. In: Staging manual in thoracic oncology. International Association for the Study of Lung Cancer: ed. Editorial Rx Press. Orange Park, 2009.
16. Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Anatomi Indonesia. Pedoman penanganan bahan pemeriksaan untuk histopatologi. IAPI, Jakarta, 2008. WHO histological classification of the tumours of the lung. In: tumor of the lung-WHO classification 2004.
17. McKee BJ, Regis SM, McKee AB, Flacke S, Wald C. Performance of ACR Lung- RADS in a Clinical CT Lung Screening Program. *J Am Coll Radiol* 2015;12:273-276.
18. Seidelman JL, Myers JL, Quint LE. Incidental, subsolid pulmonary nodules at CT: etiology and management. *Cancer Imaging* 2013;13:365-373.
19. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e142S-165S
20. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, Ishikawa Y, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:668-684.

21. Schwartz AM, Rezaei MK. Diagnostic surgical pathology in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e251S-262S
22. Kim HY, Shim YM, Lee KS, Han J, Yi CA, Kim YK. Persistent pulmonary nodular ground-glass opacity at thin-section CT: histopathologic comparisons. *Radiology* 2007;245:267-275.
23. Cooper WA, O'Toole S, Boyer M, Horvart L, Mahar A. What's new in non-small cell lung cancer for pathologists: the importance of accurate subtyping, EGFR mutations and ALK rearrangements. *Pathology* 2011;43:103- 115.
24. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, Goddard AD, Heidens SL, Herber RS, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol* 2005;23:5900-5909.
25. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart, World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, France: IARC Press; 2004.
26. Travis WD, Rekhtman N. Pathological diagnosis and classification of lung cancer in small biopsies and cytology: strategic management of tissue for molecular testing. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32:22-31.
27. Rekhtman N, Ang DC, Sima CS, Travis WD, Moreira AL. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. *Mod Pathol* 2011;24:1348-1359. 80. Cameron SE, Andrade RS, Pambuccian SE.
28. Cameron SE, Andrade RS, Pambuccian SE. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration cytology: a state of the art review. *Cytopathology* 2010;21:6-26.
29. Terry J, Leung S, Laskin J, leslie KO, Gown AM, Ionescu DN. Optimal immunohistochemical markers for distinguishing lung adenocarcinomas from squamous cell carcinomas in small tumor samples. *Am J Surg Pathol* 2010;34(12):1805-11.
30. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung

- cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol* 2013;31:992-1001.
31. Kerr KM, Bubendorf L, Edelman MJ, Marchetti A, Mok T, Novello S, et al. Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2014;25:1681- 1690.
  32. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol* 2013;8:823- 859.
  33. Dong X, Qiu X, Liu Q, Jia J. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2013; 96: 1502–1507.
  34. Micames CG, McCrory DC, Pavey DA, Jowell PS, Gress FG. Endoscopic ultrasound-guided fineneedle aspiration for non-small cell lung cancer staging\*: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2007; 131: 539–548.
  35. Annema JT, van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Dooms C, Deschepper E, Dekkers OM, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2010; 304: 2245–2252.
  36. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer. Version 2.2012. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2012.
  37. Jusuf A. Kontribusi pengembangan pelayanan, penelitian, dan pendidikan di bidang onkologi paru untuk menghadapi tantangan kesehatan respirasi di masa depan. Pidato pada upacara pengukuhan sebagai guru besar tetap dalam bidang Pulmonologi dan ilmu kedokteran Respirasi pada Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta, 2004.
  38. Arif N. Peran pulmonology intervensi dalam diagnosis dan terapi berbagai gangguan respirasi. Pidato pada upacara pengukuhan sebagai guru besar tetap dalam bidang Pulmonologi dan ilmu kedokteran Respirasi pada Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta,



- 2005.
39. Busroh IDI. Pembedahan pada penyakit saluran pernapasan. Pidato pada upacara pengukuhan sebagai guru besar tetap dalam bidang Pulmonologi dan ilmu kedokteran Respirasi pada Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta, 2003.
  40. Schiller JH, Harrington D, belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy for advanced stage non-small cell lung cancer. *N Eng J Med* 2002;346:92-8.
  41. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, nakagawa K, Negoro S. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan, cisplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced stage non-small cell lung cancer; Four arm cooperative study in Japan. *Annal Oncol* 2007;18(2):317-23.
  42. Jusuf A, Mariono SA, Tambunan KL, Reksodiputro AA, Soetantio N, Hukom R, et al. Experience of treatment of lung cancer patients using paclitaxel and carboplatin. *Med J Ind* 2000;9:43-8.
  43. Syahrudin E, Hudoyo A, Jusuf A. Respond dan toleransi pasien adenokarsinoma paru stage III dan IV untuk pemberian kemoterapi dengan regimen paclitaxel (PAXUS) plus carboplatin. *J Respir Indo* 2010;30(2):105-111.
  44. Syahrudin E, Kosasih A, Hudoyo A, Jusuf A, Juniarty. Kemoradioterapi konkuren dengan regimen karboplatin+etoposide pada pasien kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil stage lanjut di RS Persahabatan. *J Respir Indo* 2008;28(2):81-7.
  45. Syahrudin E, Oguri T, Takahasi T, Isobe T, Fujiwara Y, Yamakido M. Differential expression of DNA topoisomerase II $\alpha$  dan II $\beta$  genes between small cell and non-small cell lung cancer. *Jpn J Cancer Res* 1998;89(8):855-61.
  46. Syahrudin E, marlina N, hudoyo A. Efikasi dan toksisitas regimen sisplatin+etoposide untuk kemoterapi kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) stage lanjut. *J Respir Indo* 2012;32(1):25-35.
  47. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicenter, open-label, randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12:735-42.
  48. Syahrudin E, Nazarrudin A, Zaini J. Frequency of thrombocytopenia

- due to gemcitabine and carboplatine regimen in non-small-cell lung cancer patients. APSR 2013 proceeding books.
49. Danawati D, Syahrudin E, Hudoyo A, Hubungan klinis, radiologis, dan seromarker pada pasien kanker paru metastasis ke tulang. Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI-RSUP Persahabatan. 2010[Tesis].
  50. Mok TS, Wu YL, Thongpraset S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Eng J Med* 2009;361:947-57.
  51. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Eng J med* 2006;355:2542-50.
  52. Hanna A, Sheperd FA, Fosella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Powel J, et al. Randomized phase III trial of premetrexed versus docetaxel in patients with non-small lung cancer previousl treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;1589-97.
  53. Groen HJM, Steijfer DT, de Vries EGE, Positron emission tomography, computerized tomography and endoscopic ultrasound with needle aspiration for lung cancer. ASCO educational book, Orlando, 2005. p:578-86.
  54. Martini T, Hudoyo A, Arief N, Jusuf A, Endardjo S, Hupudio H. perbandingan kepositivan pemeriksaan sitology sputum setelah inhalasi NaCl 3% caralangsung dengan cara modifikasi Saccomanno untuk diagnosis kanker paru. *J Respiro Indo* 2002;22:109-17.
  55. Liam CK, Andarini S, Lee P, Ho JC, Chau NQ, Tscheikuna J. Lung cancer staging now and in the future. *Respirology* 2015;20(4):526-34.
  56. Putra ACTK, Syahrudin E, Andarini S, Hososi Y, Hiyama K. A step forward into respiratory genetics: overview contribution of genetics in respiratory diseases. *Asian Biomedicine* 2012;6(5):639-51.
  57. Jaffe RA, Schmiesing CA, Golianu B. Lobectomy, Pneumonectomy. *Anesthesiologist's Manual of Surgical Procedures*, ed. 5. Wolters Kluwer Health. Philadelphia. 2014
  58. Rivera PM, Mehta AC, Wahidi MM. Diagnosis and management of lung cancer, 3rded: American college of physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2014; 143(5): 142 – 165
  59. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and

- management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May;143(Suppl 5):e278S-313S
60. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May;143(Suppl 5):e314S-40S.
  61. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May;143(Suppl 5):e400S-19S.
  62. Vansteenkiste J, Crino L, Doms C, Douillard JY, Faivre-Finn C, Lim E, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24 (Suppl 6): vi89-vi98.
  63. Eberhardt W, De Ruysscher D, Weder W. ESMO consensus guidelines: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC). Ann of Oncol 2015; 26 (8): 1573-1588.
  64. Reck M, Popat S, Reinmuth N, De Ruysscher D, Kerr KM, Peters S, et al. Clinical practice guidelines: metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2014; 25 (suppl 3): iii27-iii39.
  65. Früh M, De Ruysscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E. ESMO Guidelines Working Group. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013 Oct;24 (Suppl 6):vi99-105.
  66. Guibert N, Mazieres J, Marquette CH, Rouviere D, Didier A, Hermant C. Integration of interventional bronchoscopy in the management of lung cancer. Eur Respir Rev 2015; 24: 378-391.
  67. Zaric B, Stojsic V, Sarcev T, Stojanovic G, Carapic V, Perin B, et al. Advanced bronchoscopic techniques in diagnosis and staging of lung cancer. J Thoracic Dis 2014; 5(S4):S359-S370
  68. Farjah F, Flum DR, Varghese TK Jr, Symons RG, Wood DE. Surgeon specialty and long-term survival after pulmonary resection for lung cancer. Ann Thorac Surg 2009;87:995-1006.
  69. Decaluwé H, De Leyn P, Vansteenkiste J, Doms C, Van Raemdonck D,

- Natfeux P, et al. Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36:433-439.
70. Hancock JG, Rosen JE, Antonicelli A, Moreno A, Kim AW, Detterbeck FC, et al. Impact of adjuvant treatment for microscopic residual disease after non-small cell lung cancer surgery. *Ann Thorac Surg* 2015;99:406-416.
71. Kelsey CR, Light KL, Marks LB. Patterns of failure after resection of non-small-cell lung cancer: implications for postoperative radiation therapy volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1097-1105.
72. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalsky J, Staube W, Bradley J, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for Inoperable Early Stage Lung Cancer. *JAMA* 2010;303:1070-1076.
73. Sher DJ, Fidler MJ, Liptay MJ, & Koshy M. Comparative effectiveness of neoadjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy alone followed by surgery for patients with stage IIIA non-small cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2015;88:267-274.
74. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1352-1358.
75. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, Haffty BG, Detterbeck FC, Wilson LD. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol* 2006;24:2998-3006.
76. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, Chmielewski G, McInerney E, Martin S, et al. Outcomes After Stereotactic Lung Radiotherapy or Wedge Resection for Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:928-935.
77. Crabtree TD, Denlinger CE, Meyers BF, El Naga I, Zoole J, Krupnick AS, Kreisel D, et al. Stereotactic body radiation therapy versus surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:377-386.
78. Chang JY, Senan S, Paul MA, mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomized trials.

- Lancet Oncol 2015;16:630-637.
79. Burdett S, Stewart L, Group PM. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: update of an individual patient data meta-analysis. *Lung Cancer* 2005;47:81-83.
  80. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2181-2190.
  81. O'Rourke N, Roqué I Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD002140. 18
  82. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1452-1460.
  83. Baumann M, Herrmann T, Koch R, Matthiesen W, appold S, Wahlers B, et al. Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Radiother Oncol* 2011;100:76-85.
  84. Mauguen A, Le Péchoux C, Saunders MI, Schild SE, Turrisi AT, baumann M, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:2788-2797. 23.
  85. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, Turrisi AT, Sepherd FA, Smith C, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:379-386.
  86. Kunitoh H, Kato H, Tsuboi M, Shibata T, Asamara H, Ichonose Y, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiotherapy followed by surgical resection in patients with superior sulcus non-small-cell lung cancers: report of Japan Clinical Oncology Group trial 9806. *J Clin Oncol* 2008;26:644-649.
  87. Shah AA, Berry MF, Tzao C, Gandhi M, worni M, Pietrobon R, et al. Induction chemoradiation is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1807-1812.
  88. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al.

- Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study. *J Thorac Oncol* 2007; 2:S94-100.
89. Lagerwaard FJ, Haasbeek CJA, Smit EF, Slotman BJ, Senan S. Outcomes of risk-adapted fractionated stereotactic radiotherapy for stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:685-692.
  90. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:187-199.
  91. Fakiris AJ, McGarry RC, Yiannoutsos CT, Papiez L, William M, Henderson MA, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small-cell lung carcinoma: four-year results of a prospective phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:677-682.
  92. Woody NM, Stephans KL, Marwaha G, Djemil T, Videtic GM. Stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer tumors greater than 5 cm: safety and efficacy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:325-331.
  93. Sher DJ, Fidler MJ, Seder CW, Liptay MJ, Koshy M. Relationship between radiation therapy dose and outcome in patients treated with neoadjuvant chemoradiation therapy and surgery for stage IIIA non-small cell lung cancer: a population-based, comparative effectiveness analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;92:307-316.
  94. Cerfolio RJ, Bryant AS, Jones VL, Cerfolio RM. Pulmonary resection after concurrent chemotherapy and high dose (60Gy) radiation for non-small cell lung cancer is safe and may provide increased survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35:718-723; discussion 723.
  95. Liu MB, Eclov NC, Trakul N, et al. Clinical impact of dose overestimation by effective path length calculation in stereotactic ablative radiation therapy of lung tumors. *Practical Radiation Oncology* 2012 In press.
  96. Kwong KF, Edelman MJ, Suntharalingam M, Cooper LB, Gamliel Z, Burrows W, et al. High-dose radiotherapy in trimodality treatment of Pancoast tumors results in high pathologic complete response rates and

- excellent long-term survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:1250-1257.
97. Belderbos JS, Kepka L, Kong FM, Martel MK, Videtic GM, Jmeremic B. Report from the International Atomic Energy Agency (IAEA) consultants' meeting on elective nodal irradiation in lung cancer: non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:335-342.
98. Sonett JR, Suntharalingam M, Edelman MJ, Patel AB, Gamliel Z, Doyle A, et al. Pulmonary resection after curative intent radiotherapy (>59 Gy) and concurrent chemotherapy in non-small-cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1200-1205.
99. Bradley J, Bae K, Choi N, Forster K, Siegel BA, Bruetti J, et al. A phase II comparative study of gross tumor volume definition with or without PET/CT fusion in dosimetric planning for non-small-cell lung cancer (NSCLC): primary analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) 0515. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:435-441.
100. Suntharalingam M, Paulus R, Edelman MJ, Krasna M, Burrows W, Gore E, et al. Radiation therapy oncology group protocol 02-29: a phase II trial of neoadjuvant therapy with concurrent chemotherapy and full-dose radiation therapy followed by surgical resection and consolidative therapy for locally advanced non-small cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:456-463.
101. Sanuki-Fujimoto N, Sumi M, Ito Y, Imai A, Kagami Y, Sekine I, et al. Relation between elective nodal failure and irradiated volume in non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with radiotherapy using conventional fields and doses. *Radiother Oncol* 2009; 91:433-437.
102. Corso CD, Rutter CE, Wilson LD, Kim AW, Decker RH, Husain ZA. Re-evaluation of the role of postoperative radiotherapy and the impact of radiation dose for non-small-cell lung cancer using the National Cancer Database. *J Thorac Oncol* 2015;10:148-155.
103. Rosenzweig KE, Sura S, Jackson A, Yorke E. Involved-field radiation therapy for inoperable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5557-5561.
104. Yuan S, Sun X, Li M, Ren R, Yu Y, Li J, et al. A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2007;30:239-244.
105. Spoelstra FOB, Senan S, Le Péchoux C, Ishikura S, Casas F, Ball D, et

- al. Variations in target volume definition for postoperative radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: analysis of an international contouring study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:1106-1113.
106. Gomez DR, Liao Z. Chapter 12: Non Small Cell Lung Cancer and Small Cell Lung Cancer. In : Target Volume Delineation and Field Setup. Lee N, Lu JJ (ed).2013; New York: Springer.p 87-103
107. Chen M, Bao Y, Ma HL, Hu X, Wang J, Wang Y, et al. Involved-field radiotherapy versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. *Biomed Res Int* 2013;3711819.
108. Pilkington G, Boland A, Brown T, James O, Bagust A, Dickson R. A systematic review of the clinical effectiveness of first-line chemotherapy for adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Thorax* 2015;70:359-367.
109. Santos FN, de Castria TB, Cruz MR, Riera R. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the elderly population. *Cochrane Database Syst Rev* 2015
110. Soon YY, Stockler MR, Askie LM, Boyer MJ. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2009;27:3277-3283.
111. Coate LE, Shepherd FA. Maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer: evolution, tolerability and outcomes. *Ther Adv Med Oncol* 2011;3:139-157.
112. Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, Herman P, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-1500.
113. Becker K, Xu Y. Management of tyrosine kinase inhibitor resistance in lung cancer with EGFR mutation. *World J Clin Oncol* 2014;5:560-567
114. Amarasena IU, Chatterjee S, Waktors JA. Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Aug 2;8:CD006849
115. Pelayo Alvarez M, Westeel V, Cortes-Jofre M. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Nov 27;11:CD001990
116. Kong FM, Lally BE, Chang JY, Chetty IJ, Decker RH, Ginsburg ME, et al. ACR Appropriateness Criteria Radiation Therapy for Small-Cell Lung Cancer. *Am J Clin Oncol* 2013;36(2):206-13



117. Yee D, Butts C, Reiman A, Joy A, Smylie M, Fenton D, et al. Clinical trial of post-chemotherapy consolidation thoracic radiotherapy for extensive-stage small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 2012;102:234-238
118. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Kneijens JL, El Sharouni S, Hatton M, et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015 Jan 3;385(9962):36-42
119. Le Péchoux C, Dunant A, Senan S, Wolfson A, Quoix E, Faivre-Finn C, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *The Lancet Oncology* 2009;10:467-474
120. Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2007;357:664-672
121. Chow E, Harris K, Fan G.. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25:1423-1436.
122. Lutz S, Berk L, Chang E, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:965-976.
123. Son CH, Jimenez R, Niemierko A, et al. Outcomes after whole brain reirradiation in patients with brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e167-172
124. ESMO Guidelines Working Group. Clinical practice guidelines, Management of cancer pain: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology* 23 (supplement 7): vii139-vii154, 2012.
125. Colt HG, Murgu SD, Korst RJ, Slatore CG, Unger M, Quadrelli S. Follow-up and surveillance of the patient with lung cancer after curative- intent therapy: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May;143(5 Suppl):e437S-54S.
126. Bozzetti F. Nutritional support of the oncology patient. *Critical Reviews in Oncology* 2013;87:172-200.
127. Ashby C, Baldock E, Donald M, Richardson R, Simmons F, Thomson M. *A Practical Guide for Lung Cancer Nutritional Care*. 2014

128. August DA, Huhmann MB, American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. ASPEN clinical guidelines: Nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *J Parent Ent Nutr* 2009; 33(5): 472-500.
129. Arends J. ESPEN Guidelines: nutrition support in Cancer. 36th ESPEN Congress 2014
130. Caderholm T, Bosaeus I, Barrazoni R, Bauer J, Van Gossum A, Sleek S, et al. Diagnostic criteria for malnutrition-An ESPEN consensus statement. *Clin Nutr* 2015;34:335-40
131. Evan WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, et al. Cachexia: A new definition. *Clin Nutr* 2008;27:793-799.
132. Laviano A, Meguid MM, Inui A, Muscaritoli M, Rossi-Fanelli F. Therapy Insight: cancer anorexia-cachexia syndrome. When all you can eat is yourself. *Nature Clinical Practice Oncology* 2005;2: 158–65
133. National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Version 1.2016. Palliative Care. 2015.
134. Fearon K, Strasser F, Anker S, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12:489- 95
135. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, Fearon K, Muscaritoli M, Selga G, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition : Non Surgical Oncology. *Clin Nutr* 2006;25:245–59.
136. Cohen DA, Sucher KP. Neoplastic disease. In: Nelms M, Sucher KP, Lacey K, Roth SL, eds. *Nutrition therapy and pathophysiology*. 12 ed. Belmont: Wadsworth; 2011:702-74.
137. Grant BL, Hamilton KK. Medical nutrition therapy for cancer prevention, treatment, and recovery. In: Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL, eds. *Krause's food & nutrition therapy*. 13 ed. Missouri: Saunders Elsevier; 2013:832-56
138. Cangiano C, Laviano A, Meguid MM, Mulieri M, Conversano L, Preziosa I, et al. Effects of administration of oral branched-chain amino acids on anorexia and caloric intake in cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:550-2.
139. T. Le Bricon. Effects of administration of oral branched-chain amino acids on anorexia and caloric intake in cancer patients. *Clin Nutr Edinb Scotl* 1996;15:337.

140. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo M. Individualized nutrition intervention is of major benefit of colorectal cancer patients: long-term follow-up of randomized controlled trial of nutritional therapy. *Am J Clin Nutr* 2012;96: 1346–53.
141. Ashby C, Baldock E, Donald M, Richardson R, Simmons F, Thomson M. *A Practical Guide for Lung Cancer Nutritional Care*. 2014
142. Ruiz GV, Lopez-Briz E, Corbonell Sanchis R, Gonzavez Parales JL, Bort-Marti S. Megesterol acetate for treatment of cancer-cachexia syndrome (review). *The Cochrane Library* 2013, issue 3
143. Arends J. *Nutritional Support in Cancer: Pharmacologic Therapy*. ESPEN Long Life Learning Programme. Available from: [lllnutrition.com/mod\\_111/TOPIC26/m\\_264.pdf](http://lllnutrition.com/mod_111/TOPIC26/m_264.pdf)
144. Satia JA, Littman A, Slatore CG, Galanko JA, White A. Long-term use of beta-carotene, retinol, lycopene, and luteins supplements and lung cancer risk: results from the VITamins And Lifestyle (VITAL) Study. *Am J Epidemiol* 2009 Apr 1;169(7):815–28.
145. Cortes-Jofre M, Rueda JR, Corsini-Munoz G, Fonseca-Cortes C, Caraballoso M, Bonfill C. Drugs for preventing lung cancer in healthy people. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Oct 17;(10):CD002141
146. Kavanough CJ, Trumbo PR, Ellwood KC. The U.S Food and Drug Administration’s Evidence-Based Review for qualified health claims: tomatoes, lycopene and cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007 Jul 18;99(14):1074–85
147. Yang G, Shou XO, Chow W, Zhang S, Li H, Ji B, et al. Soy food intake and risk of lung cancer: evidence from the Shanghai Women’s Health Study and a Meta-analysis. *Systematic reviews and meta- and pooled analysis*. *Am J Epidemiol* 2012;176 (10): 846–55.
148. Schabath MB, Hernandez SM, Wu X, Pillow PC, Spitz MR. Dietary phytoestrogens and lung cancer. *JAMA* 2005 Sep 28;294(12):1493–1504
149. Tulaar ABM, Wahyuni L.K, Nuhonni S.A., et al. *Pedoman Pelayanan Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi pada Disabilitas*. Jakarta: Perdosri; 2015.
150. Wahyuni LK, Tulaar ABM. *Pedoman Standar Pengelolaan Disabilitas Berdasarkan Kewenangan Pemberi Pelayanan Kesehatan*. Jakarta: Perdosri; 2014. p. 5-54, 118-143, 148-150
151. Nuhonni, S.A, Indriani, et.al. *Panduan Pelayanan Klinis Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi: Disabilitas Pada Kanker*. Jakarta: Perdosri;

2014. p. 9- 17, 35-46
152. Vargo MM, Riuta JC, Franklin DJ. Rehabilitation for patients with cancer diagnosis. In : Frontera W, DeLisa JA, Gans BM, Walsh NE, Robinson LR, et al, editors. *Delisa's Physical Medicine and Rehabilitation, Principal & Practice*. 5th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 1171.
  153. Bartels MN, Kim H, Whiteson JH, Alba AS. Pulmonary rehabilitation for patients undergoing lung volume reduction surgery. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87(3Suppl1):84-8.
  154. Larson DA, Rubenstein JL, Mc.Dermott MW, Barani I. Metastatic cancer to the brain. In: DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer : principles & practice of oncology*. 9th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p.2153-2164.
  155. Granger CL, McDonald CF, Berney S, Chao C, Denehy L. Exercise intervention to improve exercise capacity and health related quality of life for patients with non-small cell lung cancer: A systematic review. *Lung Cancer*. 2011;72:139–153.
  156. Scottish Intercollegiate Guideline Network. *Management of lung cancer. A National Clinical Guideline*. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guideline Network; 2014. p. 33-35
  157. Charloux A. Fitness for radical treatment of lung cancer patients. *Breathe*. 2011;7(3):221-8.
  158. Morano MT, Araujo AS, Nascimento FB, da Silva GF, Mesquita R, Pinto JS, et al. Preoperative pulmonary rehabilitation versus chest physical therapy in patients undergoing lung cancer resection: A pilot randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2013;94:53-8
  159. Tanaka k, Tatsuo A, Okuyama T, et al. Impact of dyspnea, pain, fatigue on daily life activities in ambulatory patients with advanced lung cancer. *J Pain Symptom Manage* 2002;23(5):417.
  160. Simoff MJ, Lally B, Slase MG, Goldberg WG, Lee P, Michaud GC, et al. Symptom management in patients with lung cancer. *Diagnosis and management of lung cancer*, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2013;143(5):455-97.
  161. The British Pain Society. *Cancer pain management*. London: The British Pain Society; 2010. p. 7-8.

162. Scottish Intercollegiate Guideline Network. Control of pain in adult with cancer. A National Clinical Guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guideline Network; 2008. p. 14.
163. Silver JK. Nonpharmacologic pain management in the patient with cancer. In: Stubblefield DM, O'dell MW. Cancer Rehabilitation, Principles and Practice. New York: Demos Medical Publishing; 2009. p. 479-83.
164. Hately J, Laurence V, Scott A, et al. Breathlessness clinics within specialist palliative care setting can improve the quality of life and functional capacity of patients with lung cancer. *Palliat Med* 2003;17:410.
165. Cameron RB. Malignancies of the lung. In: a Lange Clinical Manual Practical Oncology. Connecticut: Appleton&Lange; 1994. p. 189-203.
166. National Cancer Institute. SEER stat fact sheets: Lung and bronchus cancer. 2014. [cited 2014 October 15]. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>.
167. American Cancer Society. Lung cancer (Non-Small Cell). Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2013.
168. Lipton A. Pathophysiology of Bone metastases: how this knowledge may lead to therapeutic intervention. *J Support Oncol*. 2004;2:205-220.
169. National Health Service. Physiotherapy for Thoracotomy Patients. Royal Devon and Exeter NHS Foundation Trust; 2011
170. Vargo MM, Smith RG, Stubblefield MD. Rehabilitation of the cancer patient. In: DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer : principles & practice of oncology. 8th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p. 2878-9.
171. Liu W, Pan YL, Gao CX, Shang Z, Ning LJ, Liu X. Breathing exercises improve postoperative pulmonary function and quality of life in patients with lung cancer: A metaanalysis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2013;5:1194-200.
172. Li XH, Zhu JL, Hong C, Zeng L, Deng LM, Jin LY. Effects of systematic rehabilitation programs on quality of life in patients undergoing lung resection. *Molecular and Clinical Oncology*. 2013;1:200-208.
173. Cesario A, Ferri L, Galetta D, Pasqua F, Bonassi S, Clini E, et al. Post-operative respiratory rehabilitation after lung resection for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2007;57:175-180.
174. Jones LW, Eves ND, Kraus WE, Potti A, Crawford J, Blumenthal JA, et

- al. Therlung cancer exercise training study: a randomized trial of aerobic training, resistance training, or both in postsurgical lung cancer patients: rationale and design. *BMC Cancer*. 2010;10:155.
175. Sterzi S, Cesario A, Cusumano G, Dall'Armi V, Lapenna LM, Cardaci V, et al. Post-operative rehabilitation for surgically resected non-small cell lung cancer patients: Serial pulmonary functional analysis. *J Rehabil Med*. 2013;45:911-5.
176. National Health Service. Chronic fatigue syndrome. 2013. [cited 2015 January 07]. Available from <http://www.nhs.uk/Conditions/Chronic-fatigue-syndrome/Pages/Treatment.aspx>

## **BAB IV**

### **SIMPULAN DAN REKOMENDASI**

Pemeriksaan *low-dose CT scan* dilakukan pada pasien risiko tinggi yaitu pasien usia > 40 tahun dengan riwayat merokok  $\geq 30$  tahun dan berhenti merokok dalam kurun waktu 15 tahun sebelum pemeriksaan [rekomendasi A], atau pasien  $\geq 50$  tahun dengan riwayat merokok  $\geq 20$  tahun dan adanya minimal satu faktor risiko lainnya [rekomendasi B]

Kanker paru ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Foto toraks AP/lateral merupakan pemeriksaan awal untuk menilai pasien dengan kecurigaan terkena kanker paru [rekomendasi A]. *CT scan* toraks dilakukan sebagai evaluasi lanjut pada pasien dengan kecurigaan kanker paru, dan diperluas hingga kelenjar adrenal untuk menilai kemungkinan metastasis hingga regio tersebut [rekomendasi A]. Bronkoskopi adalah prosedur utama yang dapat menetapkan diagnosis kanker paru [rekomendasi A]. Spesimen untuk menghasilkan pemeriksaan sitologi dan histologi didapat terutama melalui biopsi bronkus [rekomendasi A]. Biopsi jarum halus (*fine needle aspiration biopsy/FNAB*) adalah metode utama untuk mendapatkan spesimen untuk pemeriksaan sitologi [rekomendasi A]. Pemeriksaan *transthoracic biopsy* (TTB) dapat dilakukan untuk mendapatkan spesimen untuk pemeriksaan sitologi maupun histopatologi

Bila tersedia, tuntunan *endobrachial ultrasound* (EBUS) juga dapat dilakukan sebagai pemeriksaan tambahan, terutama untuk evaluasi kelenjar mediastinal, dan mendapatkan spesimen histopatologi. [rekomendasi A]. Tindakan biopsi pleura atau *pleuroscopy* dapat dilakukan untuk mendapatkan spesimen pada pleura [rekomendasi A]. Jika hasil sitologi negatif, tetapi masih ada kecurigaan keganasan, dianjurkan dilakukan penilaian ulang atau *CT scan* toraks [rekomendasi A]. Pemeriksaan molekul marker (gen EGFR, gen KRAS, fusigen EML-ALK) digunakan untuk pemilihan obat sistemik berupa terapi target (*targeted therapy*) pada jenis adenokarsinoma, jika fasilitas dan bahan pemeriksaan memenuhi syarat [rekomendasi A].

Modalitas utama sebagian besar KPKBSK (stadium I-II dan stadium IIIA yang masih dapat direseksi setelah kemoterapi neoadjuvan) adalah pembedahan [rekomen-dasi A]. Reseksi bedah dapat dilakukan setelah kemoterapi neoadjuvan dan/atau dengan kemoterapi adjuvant pada pasien stadium IB, II, IIIA, dan IIIB. Pilihan utama reseksi adalah lobektomi, tetapi pada pasien dengan komorbiditas kardiovaskular atau kapasitas paru yang lebih rendah, dilakukan pembedahan segmentektomi dan reseksi sublobaris paru [rekomen-dasi A].

*Flexible bronchoscopy* dilakukan untuk menilai sebab dan luas stenosis saluran pernapasan, dan permeabilitas saluran bronchial distal dari stenosis [rekomen-dasi A].

Radiasi diberikan pada lesi primer dengan tujuan kuratif pada stadium IA, IB, IIA, dan IIIA, jika terdapat kontraindikasi pembedahan [rekomen-dasi A]. Regimen *Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy* (CHART) merupakan pilihan utama regimen terapi radiasi [rekomen-dasi A]. Pada pasien dengan KPKBSK stadium IIB, diberikan terapi radiasi sendiri pada lesi primer dan lesi metastasis ipsilateral dan KGB supraklavikula [rekomen-dasi A].

Terapi kemoterapi adjuvan diberikan pada KPKBSK stadium IIA, IIB dan IIIA, sedangkan pada stadium lanjut, kemoterapi dapat diberikan dengan tujuan pengobatan jika tampilan umum pasien baik (Karnofsky >60; WHO 0-2) [rekomen-dasi A].

Pada terapi stadium IV, pasien dengan tampilan umum 0-1 dapat diberikan kombinasi 2 obat kemoterapi, sedangkan pada pasien dengan tampilan umum 2, dapat diberikan 1 obat kemoterapi [rekomen-dasi A]. Pada keganasan adenokarsinoma dengan hasil pemeriksaan uji mutasi gen EGFR positif, Geflitinib dan Erlotinib merupakan obat kemoterapi lini pertama sebagai monoterapi [rekomen-dasi A].

Terapi kombinasi, kemoterapi dan terapi radiasi, diberikan dengan tujuan pengobatan pada pasien dengan tampilan umum baik (Karnofsky >60) dengan kontraindikasi bedah [rekomen-dasi A].



Regimen terapi kombinasi terbaik adalah *concurrent therapy* [rekomendasi A].

Pada KPKSK stadium terbatas, kombinasi dari kemoterapi berbasis-platinum dan terapi radiasi toraks adalah pilihan utama [rekomendasi A]. Regimen terapi kombinasi yang memberikan hasil paling baik adalah *concurrent therapy*, dengan terapi radiasi dimulai dalam 30 hari setelah awal kemoterapi [rekomendasi A]. Pada KPKSK stadium lanjut, modalitas utama adalah terapi kombinasi. Alternatif lain adalah terapi radiasi paliatif pada lesi primer dan lesi metastasis [rekomendasi A].

Syarat pasien kanker yang membutuhkan tatalaksana nutrisi: skrining gizi dilakukan untuk mendeteksi gangguan nutrisi, gangguan asupan nutrisi, serta penurunan BB dan IMT sedini mungkin; skrining gizi dimulai sejak pasien didiagnosis kanker dan dilang sesuai dengan kondisi klinis pasien [rekomendasi A].

Pada pasien dengan hasil skrining abnormal, perlu dilakukan penilaian objektif dan kuantitatif asupan nutrisi, kapasitas fungsional, dan derajat inflamasi sistemik. Disarankan untuk melakukan skrining rutin pada semua pasien kanker lanjut, baik yang menerima maupun tidak menerima terapi antikanker, untuk menilai asupan nutrisi yang tidak adekuat, penurunan berat dan IMT yang rendah, dan dilanjutkan dengan assesmen gizi apabila berisiko.

Untuk kebutuhan nutrisi pasien kanker, direkomendasikan agar kebutuhan energi total pasien kanker, jika tidak diukur secara individual, diasumsikan menjadi agak mirip dengan subyek sehat dan berkisar antara 25-30 kkal/kg BB/hari. Selama menjalani terapi kanker, perlu dipastikan bahwa pasien mendapat nutrisi adekuat [rekomendasi A].

Direkomendasikan pemberian vitamin dan mineral sebesar satu kali angka kecukupan gizi [rekomendasi A].

Pasien kanker lanjut yang tidak merespon terapi nutrisi standar, disarankan untuk mempertimbangkan suplementasi BCAA untuk

meningkatkan massa otot [rekomendasi D].

Pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi dan berisiko mengalami penurunan BB, disarankan untuk menggunakan suplementasi asam lemak omega-3 atau minyak ikan untuk menstabilkan/meningkatkan selera makan, asupan makan, massa otot, dan berat badan. [rekomendasi D]

Dalam penentuan jalur pemberian nutrisi, direkomendasikan intervensi gizi untuk meningkatkan asupan oral pada pasien kanker yang mampu makan tapi malnutrisi atau berisiko malnutrisi. Intervensi meliputi saran diet, pengobatan gejala dan gangguan yang menghambat asupan makan, dan menawarkan ONS.

Direkomendasikan pemberian nutrisi enteral jika nutrisi oral tetap tidak memadai meskipun telah dilakukan intervensi gizi, dan pemberian nutrisi parenteral apabila nutrisi enteral tidak cukup atau memungkinkan.

Direkomendasikan untuk memberikan edukasi tentang bagaimana mempertahankan fungsi menelan kepada pasien yang menggunakan nutrisi enteral. Nutrisi parenteral tidak dianjurkan secara umum untuk pasien radioterapi; nutrisi parenteral hanya diberikan apabila nutrisi oral dan enteral tidak adekuat atau tidak memungkinkan [rekomendasi A].

Disarankan untuk menggunakan progestin untuk meningkatkan selera makan pasien kanker untuk jangka pendek, tetapi dengan mempertimbangkan potensi efek samping serius. [rekomendasi D].

Direkomendasikan untuk mempertimbangkan menggunakan kortikosteroid untuk meningkatkan selera makan pasien kanker untuk jangka pendek, tetapi dengan mempertimbangkan potensi efek samping (misalnya *muscle wasting*). [rekomendasi D]

Penyintas kanker sebaiknya memiliki BB ideal dan menerapkan pola makan yang sehat, tinggi buah, sayur, dan biji-bijian, serta rendah

lemak, daging merah, dan alcohol. Direkomendasikan bagi para penyintas kanker untuk terus melakukan aktivitas fisik sesuai kemampuan secara teratur dan menghindari gaya hidup sedentari [rekomendasi A].

Pasien sebaiknya segera diambulasi. Rehabilitasi dini efektif meningkatkan kualitas hidup pasien kanker paru pascaoperasi. Penanganan optimal pasien nyeri kanker perlu pendekatan multidisiplin. [rekomendasi A].

Pasien sebaiknya diberi informasi dan instruksi tentang nyeri dan penanganan serta didorong berperan aktif dalam penanganan nyeri. Asesmen nyeri kronis secara komprehensif termasuk skriing rutin psikologis. Penggunaan WHO *Analgesic ladder* pada pasien kanker dengan nyeri digunakan sesuai dengan tingkat nyeri pasien. [rekomendasi B].

## **Lampiran 1**

### **Prinsip Radioterapi pada KPKBSK**

#### **Prinsip Umum**

Radioterapi memiliki peran dalam tatalaksana KPKBSK dalam berbagai stadium, baik sebagai terapi definitif, ajuvan, maupun paliatif. Teknik radioterapi modern diharapkan dapat memaksimalkan control tumor dan meminimalisir toksisitas terapi. Teknik minimal yang digunakan adalah 3DCRT.

#### **Radioterapi pada KPKBSK Stadium Dini (Stadium I, IIA dengan KGB Positif)**

SBRT direkomendasikan untuk pasien yang secara medis tidak dapat dioperasi atau menolak operasi. SBRT memberikan hasil yang sebanding dengan lobektomi dalam hal kontrol tumor dan kesintasan, dan lebih baik dibandingkan 3DCRT. SBRT juga merupakan pilihan terapi untuk pasien kandidat operasi dengan risiko tinggi (dapat mentoleransi reseksi sublobar, namun tidak untuk lobektomi karena alasan usia tua atau fungsi paru buruk). SBRT dan reseksi sublobar memberikan keluaran yang sebanding.

Analisis dari dua studi terandomisasi perbandingan SBRT vs lobektomi pada pasien yang dapat dioperasi, didapatkan keluaran, profil toksisitas, dan kesintasan yang sebanding. Meskipun analisis ini tidak memberikan data yang cukup untuk mengubah standar pelayanan untuk pasien stadium dini kandidat operasi, hal ini memperkuat indikasi SBRT pada pasien yang memiliki kontraindikasi relatif terhadap operasi. Pada insitusi yang tidak dapat melakukan SBRT, maka 3DCRT dengan intensifikasi dosis dapat dipertimbangkan.

Radiasi pasca operasi tidak direkomendasikan, kecuali pada kasus dengan batas sayatan tidak bebas tumor atau *upstaging* menjadi N2 (stadium lokal lanjut)

#### **Radioterapi pada KPKBSK Lokal Lanjut (Stadium II-III)**

Kemoradiasi merupakan salah satu pilihan terapi KPKBSK stadium II (KGB positif) dan stadium III. Kemoterapi sekuensial atau radiasi saja

dapat dilakukan untuk pasien yang tidak dapat mentoleransi kemoterapi konkuren. Regimen *accelerated RT* dapat dipertimbangkan pada kasus tersebut. Radioterapi juga memiliki peranan sebelum maupun sesudah operasi

Kemoradiasi pre-operasi merupakan salah satu pilihan terapi untuk pasien stadium IIIA yang dapat direseksi (minimal N2, dapat dilakukan lobektomi), dan direkomendasikan untuk tumor sulkus superior yang dapat direseksi. Kemoterapi pre operasi dan radiasi pasca operasi merupakan terapi alternative untuk stadium IIIA yang dapat direseksi.

Penetapan resektabilitas harus dilakukan sebelum memulai terapi. Keputusan untuk pembedahan pada stadium III sebaiknya dibicarakan dalam tim multidisiplin. Pada stadium I/II pasca operasi yang mengalami *upstaging* menjadi N2+, maka kemoterapi dan radiasi pascaoperasi dapat memperbaiki kesintasan. Meskipun belum diketahui sekuens yang optimal, biasanya radiasi diberikan setelah kemoterapi. Kemoradiasi direkomendasikan pada kasus dengan batas sayatan positif. Radiasi pasca operasi tidak direkomendasikan pada pasien dengan stadium N0-1.

#### **Radioterapi pada Stadium Lanjut/Metastatik (Stadium IV)**

Radioterapi dipilih sebagai terapi paliatif untuk mengurangi gejala nyeri, perdarahan, dan obstruksi. Radioterapi diberikan pada metastasis otak dan tulang. Terapi lokal definitif lesi metastasis terbatas (oligometastasis) tampak dapat memperpanjang median kesintasan pada subset pasien tertentu dengan status performans yang baik dan mendapatkan terapi radikal pada lesi intrathoraks. Teknik yang digunakan adalah SBRT.

#### **Teknik SBRT pada Stadium Dini dengan KGB Negatif**

SBRT dengan BED lebih dari 100 Gy dikaitkan dengan kontrol lokal dan kesintasan yang lebih baik. Untuk tumor lokasi sentral, 4-10 fraksi tampaknya masih aman diberikan, sementara pemberian dosis hingga 54-60 Gy (3 fraksi) sebaiknya dihindari. SBRT umumnya digunakan untuk tumor sampai dengan 5 cm, namun pada ukuran tumor lebih besar dari 5 cm dan terlokalisir, SBRT tetap dapat dipertimbangkan

selama masih dalam batas toleransi jaringan sehat.

### **Radioterapi Fraksinasi Konvensional**

Dosis yang diberikan untuk radioterapi definitif adalah 60-70 Gy dalam 1,8-2 Gy per fraksi. Eskalasi dosis sampai 74 Gy dapat diberikan selama masih tidak melewati batas toleransi jaringan sehat. Dosis umum diberikan untuk radioterapi pre operasi adalah 45-54 Gy dalam 1,8-2 Gy per fraksi. Dosis umum diberikan untuk radioterapi pasca operasi adalah 50-54 Gy dalam 1,8-2 Gy per fraksi. *Booster* dapat diberikan pada daerah risiko tinggi, termasuk ekstensi ekstrakapsular atau batas sayatan positif. Limitasi dosis paru sebaiknya lebih konservatif mengingat berkurangnya toleransi paru setelah operasi.

### **Radioterapi Paliatif**

Dosis dan fraksinasi radioterapi paliatif bersifat individual, bergantung pada tujuan terapi, gejala, status performans pasien, dan pertimbangan logistik.

## **Lampiran 2**

### **Prinsip Radioterapi pada KPKSK**

#### **Prinsip Umum**

Radioterapi merupakan bagian dari terapi definitif maupun paliatif pada KPKSK.

#### **Radioterapi pada Stadium Terbatas (*Limited Stage*)**

Radioterapi dengan kemoterapi konkuren lebih disukai dibandingkan kemoterapi/radioterapi sekuensial. Target radiasi yaitu volume target berdasarkan pencitraan *PET scan* sebelum terapi dan *CT scan* saat *CT planning*. Dosis paling optimal masih belum ditentukan. Dari penelitian yang ada, dosis hiperfraksinasi 45 Gy (1,5 Gy diberikan 2 kali perhari/BID) lebih superior dibandingkan 45 Gy dengan fraksinasi konvensional (1,8 Gy). Interval antar fraksi adalah 6 jam jika diberikan fraksinasi BID untuk memberikan kesempatan perbaikan jaringan sehat. Jika diberikan dengan fraksinasi konvensional, maka diberikan dosis yang lebih tinggi (60-70 Gy). Saat ini masih berlangsung studi RTOG 0538 yang membandingkan 45 Gy BID dengan 70 Gy dalam 7 minggu.

#### **Radioterapi pada Stadium Ekstensif (*Extensive stage*)**

Radioterapi konsolidasi dapat dipertimbangkan pada pasien stadium ekstensif yang respon terhadap kemoterapi. Studi randomisasi Dutch-CREST tentang radioterapi konsolidasi pada pasien stadium ekstensif yang respon kemoterapi, didapatkan perbaikan kesintasan 2 tahun. Radioterapi juga dapat diberikan sebagai terapi paliatif pada lesi primer atau lesi metastasis.

#### **Radiasi Kranial Profilaksis/*Prophylactic Cranial Irradiation (PCI)***

Pada stadium terbatas yang respon terhadap terapi, PCI dapat menurunkan kejadian metastasis otak dan meningkatkan kesintasan.

Studi EORTC menunjukkan perbaikan kesintasan pada pasien stadium terbatas kemoresponsif yang diberikan PCI. Namun, studi randomisasi lain di Jepang tidak mendapatkan perbaikan angka kesintasan. Pada

pasien yang tidak diberikan PCI, maka direkomendasikan pemantauan metastasis dengan pencitraan otak. Dosis yang direkomendasikan untuk PCI adalah 25 Gy dalam 10 fraksi. PCI tidak direkomendasikan untuk pasien dengan status performans buruk atau dengan gangguan neurokognitif.