



KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/1438/2023
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN
TATA LAKSANA KANKER PARU

DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

- Menimbang : a. bahwa penyelenggaraan praktik kedokteran harus dilakukan sesuai dengan standar pelayanan kedokteran yang disusun dalam bentuk Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran dan Standar Prosedur Operasional;
- b. bahwa untuk memberikan acuan bagi fasilitas pelayanan kesehatan dalam menyusun standar prosedur operasional, perlu mengesahkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran yang disusun oleh organisasi profesi;
- c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Paru;
- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 29 Tahun 2004 tentang Praktik Kedokteran (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2004 Nomor 116, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4431);

2. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2009 Nomor 144, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5063);
3. Undang-Undang Nomor 36 Tahun 2014 tentang Tenaga Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 298, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5607);
4. Peraturan Pemerintah Nomor 47 Tahun 2016 tentang Fasilitas Pelayanan Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2016 Nomor 229, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 5942);
5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 1438/MENKES/PER/IX/2010 tentang Standar Pelayanan Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2010 Nomor 464);
6. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 2052/MENKES/PER/IX/2011 tentang Izin Praktik dan Pelaksanaan Praktik Kedokteran (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2011 Nomor 671);
7. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 24 Tahun 2022 tentang Rekam Medis (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2022 Nomor 829);

Memperhatikan : Surat Pengurus Pusat Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, Nomor 316/PP-PDPI/XI/2022, tanggal 30 November 2022, Hal Penyampaian PNPk Tata Laksana Kanker Paru.

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA KANKER PARU.

KESATU : Mengesahkan dan memberlakukan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Paru.

- KEDUA : Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Kanker Paru yang selanjutnya disebut PNPK Kanker Paru merupakan pedoman bagi dokter sebagai pembuat keputusan klinis di fasilitas pelayanan kesehatan, institusi pendidikan, dan kelompok profesi terkait.
- KETIGA : PNPK Kanker Paru sebagaimana dimaksud dalam Diktum KEDUA tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.
- KEEMPAT : PNPK Kanker Paru sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA harus dijadikan acuan dalam penyusunan standar prosedur operasional di setiap fasilitas pelayanan kesehatan.
- KELIMA : Kepatuhan terhadap PNPK Kanker Paru sebagaimana dimaksud dalam Diktum KETIGA bertujuan memberikan pelayanan kesehatan dengan upaya terbaik.
- KEENAM : Penyesuaian terhadap pelaksanaan PNPK Kanker Paru dapat dilakukan oleh dokter hanya berdasarkan keadaan tertentu yang memaksa untuk kepentingan penderita dan dicatat dalam rekam medis.
- KETUJUH : Menteri Kesehatan, gubernur, dan bupati/wali kota melakukan pembinaan dan pengawasan terhadap pelaksanaan PNPK Kanker Paru dengan melibatkan organisasi profesi.
- KEDELAPAN : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 23 Juni 2023

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya
Kepala Biro Hukum
Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,

Indah Febrianti, S.H., M.H.
NIP 197802122003122003

LAMPIRAN
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/1438/2023
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN
KEDOKTERAN TATA LAKSANA KANKER
PARU

PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN
TATA LAKSANA KANKER PARU

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Berdasarkan data dari *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) 2020 yang diperoleh dari *International Agency for Research on Cancer*, didapatkan data bahwa kanker payudara menempati urutan pertama di dunia, dengan estimasi 2,3 juta kasus baru (11,7%), diikuti kanker paru (11,4%), kolorektal (10,0 %), prostat (7,3%), dan kanker lambung (5,6%). Kanker paru tetap menjadi penyebab utama kematian akibat kanker, dengan perkiraan 1,8 juta kasus kematian (18%), diikuti kanker kolorektal (9,4%), liver (8.3%), lambung (7,7%), dan kanker payudara (6,9%). Di Indonesia, berdasarkan data Globocan 2020, jumlah kasus baru kanker paru menempati urutan ke-3 (8,8%), setelah kanker payudara (16,6%), dan kanker serviks (9,2%). Kanker paru merupakan jenis kanker yang paling banyak yang terjadi pada laki-laki (14,1%).

Berdasarkan data hasil pemeriksaan di laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan Jakarta, lebih dari 80 persen kasus dari semua jenis kanker yang terdiagnosis adalah kasus kanker paru. Data registrasi kanker Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta tahun 2003-2007 menunjukkan bahwa kanker trakea, bronkus dan paru merupakan keganasan terbanyak kedua pada laki-laki (13,4%) setelah kanker nasofaring (13,63%) dan merupakan penyebab kematian akibat kanker terbanyak pada laki-laki (28,94%).

Berdasarkan data dari Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia - Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan Jakarta, angka kasus baru kanker paru meningkat lebih dari 5 kali lipat dalam waktu 10 tahun terakhir dan sebagian besar penderita datang pada *stage* lanjut (IIIB/IV). Penderita kasus baru kanker paru yang berobat di RSUP Persahabatan mencapai lebih dari 1.000 kasus per tahun.

Kanker paru memerlukan penanganan dan tindakan yang cepat dan terarah. Penegakan diagnosis penyakit ini membutuhkan keterampilan dan sarana yang tidak sederhana, serta memerlukan pendekatan yang erat dan kerja sama multidisiplin. Penemuan kanker paru pada *stage* dini akan sangat membantu penderita, dan penegakan diagnosis dalam waktu yang lebih cepat memungkinkan penderita memperoleh kualitas hidup yang lebih baik meskipun tidak dapat menyembuhkan penyakitnya. Deteksi kanker lebih awal memungkinkan pemberian tata laksana yang tepat dilakukan sedini mungkin.

B. Permasalahan

Tata laksana kanker paru tidak lepas mengikuti tatalaksana *multistep* kanker, yaitu upaya preventif kontrol kanker (*cancer control*), pengendalian faktor risiko, upaya skrining, deteksi dini, penegakan diagnosis definitif, tata laksana awal, evaluasi pengobatan, tatalaksana lini selanjutnya, dan mempersiapkan akhir hidup secara bermartabat. Keseluruhan upaya holistik dan komprehensif harus dapat diimplementasikan pada setiap langkah tata laksana kanker.

Perkembangan diagnosis dan tatalaksana kanker paru berjalan pesat dengan ditemukannya biomarker terbaru yang berguna untuk meningkatkan angka kesintasan kanker paru, sehingga diperlukan revisi Pedoman Nasional Penatalaksanaan Kanker Paru, agar tatalaksana tersebut sesuai dengan standar dan merata. Perbedaan fasilitas sumber daya manusia dan sumber daya alat/sistem di berbagai fasilitas atau institusi pelayanan kesehatan, baik untuk skrining, diagnostik maupun terapi, hendaknya tidak menjadi hambatan dalam upaya skrining, deteksi dini, penegakan diagnosis definitif dan tatalaksana kanker paru melalui sistem rujukan berjenjang. Oleh karena itu, diperlukan panduan yang profesional agar masing-masing fasilitas tersebut dapat berperan optimal dalam penanganan kanker paru di Indonesia.

C. Tujuan

1. Tujuan Umum

Mencapai pelayanan dan tata laksana kanker paru yang paripurna, komprehensif, dan holistik, mencakup upaya pencegahan, skrining, deteksi dini dan penanggulangan kanker paru serta tercapainya peningkatan seluruh aspek pengelolaan kanker paru, sehingga angka harapan hidup keseluruhan, angka kesintasan bebas penyakit dan kualitas hidup penderita kanker paru di Indonesia dapat meningkat.

2. Tujuan Khusus

- a. Mendukung usaha-usaha pencegahan kanker paru.
- b. Mendukung usaha-usaha pengurangan insidens, morbiditas, dan mortalitas kanker paru pada masyarakat umum dan pada kelompok risiko tinggi.
- c. Mendukung usaha skrining dan deteksi dini pada masyarakat umum dan pada kelompok risiko tinggi.
- d. Membuat pedoman berdasarkan *evidence-based medicine* untuk membantu tenaga medis dalam pengelolaan, pencegahan, skrining, deteksi dini, diagnosis dan tatalaksana kanker paru.
- e. 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.
- f. Meningkatkan usaha rujukan, rujuk balik, pencatatan dan pelaporan yang konsisten.

3. Sasaran

- a. 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.
- b. Pembuat kebijakan di seluruh tingkat layanan kesehatan, institusi pendidikan serta kelompok profesi terkait.

BAB II METODOLOGI

A. Penelusuran kepustakaan

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

B. Penilaian – telaah kritis kepustakaan

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

C. Peringkat bukti (*level of evidence*)

Dalam menetapkan rekomendasi untuk tata laksana, 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

D. Derajat Rekomendasi

Berdasarkan peringkat bukti tersebut, dapat dibuat rekomendasi sebagai berikut:

1. Rekomendasi A bila berdasar pada bukti level IA, IB atau IC

2. Rekomendasi B bila berdasar atas bukti level II
3. Rekomendasi C bila berdasar atas bukti level III
4. Rekomendasi D bila berdasar atas bukti level IV

BAB III HASIL DAN DISKUSI

A. Definisi dan Epidemiologi

1. Definisi

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

2. Epidemiologi

Berdasarkan data statistik dari *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) tahun 2020 angka kejadian kanker paru secara global berada pada peringkat kedua setelah kanker payudara (11,7%) yaitu 11,4%, sedangkan angka kasus baru kanker paru di Indonesia menduduki peringkat ketiga setelah kanker payudara dan kanker serviks yakni 8,8% dengan angka kematian pada posisi pertama sebesar 13,2% dari total 30.843 kasus. Selain itu, kanker paru juga menyumbang 1/3 dari seluruh kematian akibat kanker pada laki-laki. Kanker paru merupakan kanker tersering pada laki-laki, dan ke-5 tersering dari seluruh kanker pada perempuan.

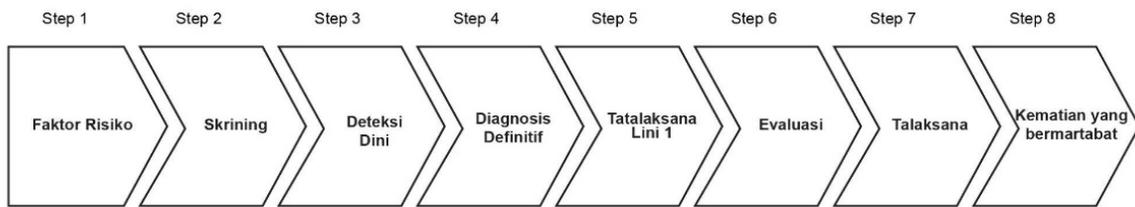
Hasil penelitian berbasis rumah sakit dari 100 rumah sakit di Jakarta menunjukkan bahwa kanker paru merupakan kanker terbanyak pada laki-laki dan menduduki peringkat keempat terbanyak pada perempuan. Kanker paru menjadi penyebab kematian utama baik pada laki-laki maupun perempuan. Berdasarkan data hasil pemeriksaan di laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan Jakarta, lebih dari 50% kasus dari semua jenis kanker yang terdiagnosis adalah kasus kanker paru. Data registrasi kanker Rumah Sakit Kanker Dharmas Jakarta pada 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%).

Meskipun angka kejadian kanker paru termasuk rendah di usia kurang dari 40 tahun, angka ini terus meningkat hingga kelompok 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 lainnya adalah kerentanan genetik (*genetic susceptibility*), polusi udara, pajanan radon, serta pajanan industri (asbestos, silika dan lain-lain).

B. Tahapan Untuk Kontrol Kanker

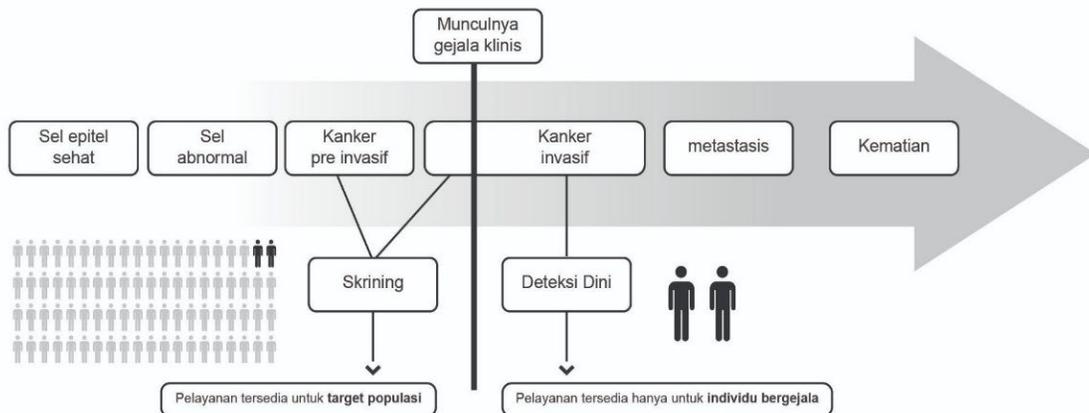
Gambar 1. Langkah-langkah Pada Kontrol Kanker Paru
Multistep pada Kontrol Kanker



C. Penapisan (Skrining) Kanker Paru

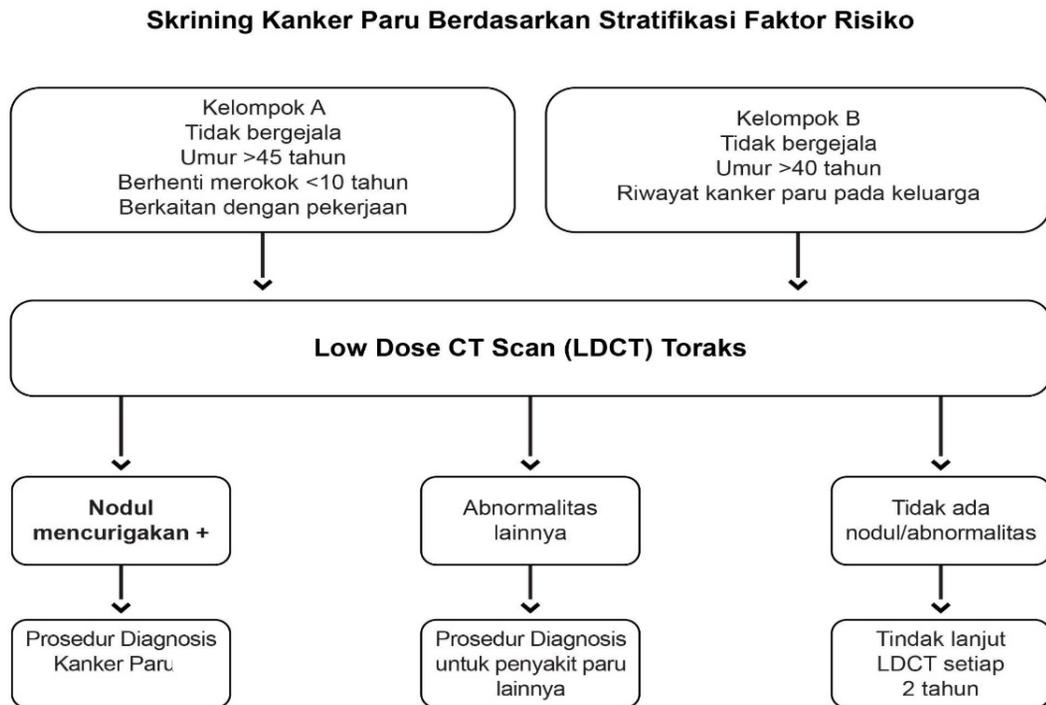
Penapisan kanker paru adalah kegiatan penemuan kasus pada kelompok risiko tinggi sebelum muncul gejala. Penapisan (skrining) kanker paru dilakukan secara sukarela, terbagi atas 2 kelompok, yaitu (1) berusia di atas 45 tahun dengan riwayat merokok atau berhenti merokok kurang dari 10 tahun, atau bekerja dengan pajanan dengan silika/bahan karsinogen, atau perokok pasif atau memiliki riwayat tuberkulosis paru, penyakit paru fibrosis atau lesi fibrotik; dan (2) usia di atas 40 tahun, memiliki risiko tinggi dan disertai dengan riwayat keganasan pada keluarga [rekomendasi A].

Gambar 2. Tahapan Skrining dan Diagnosis Dini pada Kanker Paru



WHO: Guide to Cancer Early Diagnosis 2017

Gambar 3. Upaya penapisan dan deteksi dini



Dikutip dari: J Respir Indo 2023 (*in press*)

Selain melalui radiografi toraks, penapisan juga dilakukan dengan *Low Dose Computed Tomography* (LDCT) toraks yang dilakukan setiap 2 tahun secara sukarela.

LDCT lebih dianjurkan untuk tujuan skrining dibandingkan radiografi toraks. Pada populasi berisiko, maka skrining dapat dilakukan menggunakan LDCT tanpa kontras media dan dapat dilakukan setiap 2 tahun secara sukarela.

Pemeriksaan LDCT untuk penapisan harus memenuhi kriteria berikut: minimal 16 *Multislice Computerized Tomography* (MSCT), waktu rotasi *gantry* ≤ 0.75 detik, radiasi yang diterima sebesar 3-5 mSv (BMI ≤ 30), *slice width* ≤ 2.5 mm (lebih baik apabila ≤ 1 mm), serta detektor *collimation* < 1.5 mm.

Pada pelaporan hasil skrining, apabila dijumpai nodul paru dan lesi fokal paru harus dilaporkan dengan lokasi anatominya (segmen dan lobus paru). Deskripsi nodul harus mencakup ukuran, atenuasi (jaringan lunak, tipe kalsifikasi, atau lemak), opasitas (solid, *ground-glass* [atau non-solid], atau sebagian-solid, terdiri atas komponen solid dan *ground-glass*), dan batas (tegas, berlobulasi atau berspikula). Hasil tersebut harus dilampirkan sebagai pembanding untuk pemeriksaan selanjutnya.

Temuan abnormal lain selain nodul harus dilakukan untuk pemeriksaan lebih lanjut.

D. Deteksi dini kanker paru

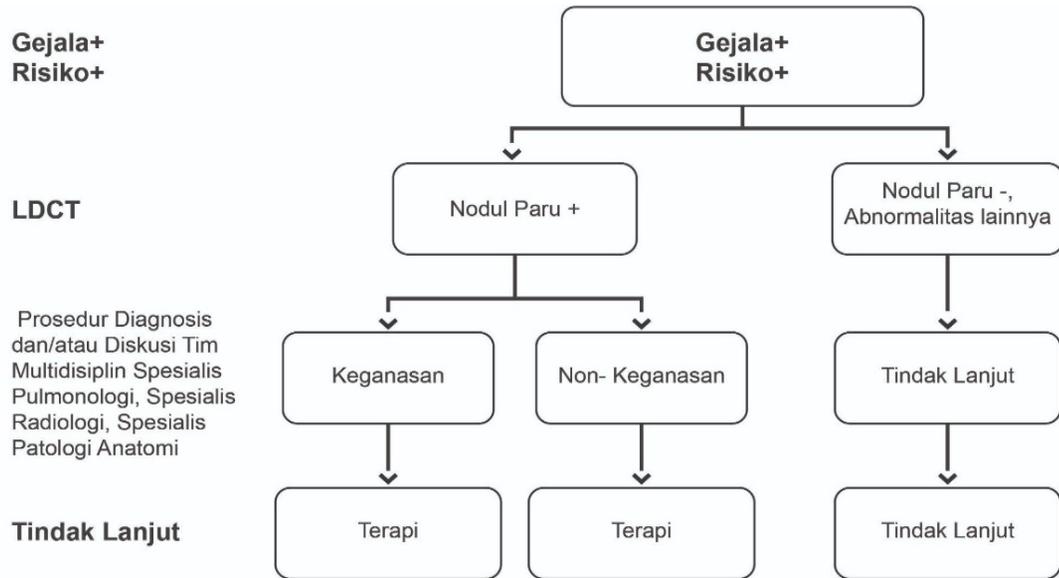
Deteksi dini adalah tindakan penemuan kasus pada kelompok dengan gejala dengan prosedur diagnostik yang sesuai dengan gejala yang ada. Gejala yang berkaitan dengan kanker paru di antaranya: batuk, batuk darah, nyeri dada, sesak napas, leher bengkak, benjolan pada leher, suara serak, berat badan turun dan gejala lainnya.

Faktor risiko kanker paru lainnya adalah pajanan radiasi, paparan okupasi terhadap bahan karsinogenik (sesuai dengan the *International Agency for Research on Cancer (IARC)*), riwayat kanker pada penderita atau keluarga penderita, dan riwayat penyakit paru seperti penyakit paru obstruksi kronik (PPOK), tuberkulosis atau penyakit fibrosis paru idiopatik.

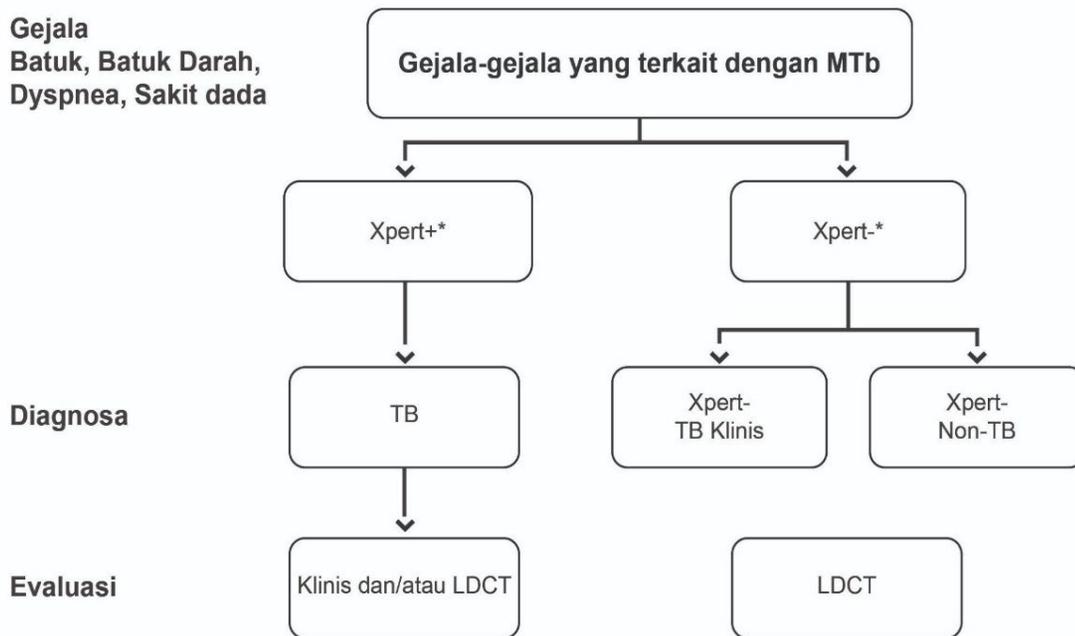
Pada kelompok risiko tinggi dibagi 2, yaitu kelompok A dengan usia >45 tahun, riwayat merokok aktif atau pasangannya, atau berhenti merokok kurang dari 10 tahun, riwayat pajanan karsinogen (pekerjaan, dll), dan kelompok B dengan usia >40 tahun apabila didapatkan riwayat keluarga kanker paru. Usia rerata kanker paru di Indonesia lebih muda (rerata 58 tahun) dibandingkan dengan data internasional (rerata 65 tahun), serta usia pemula perokok menjadi lebih muda, sehingga penapisan dan deteksi dini kanker paru dimulai pada usia yang lebih muda.

Pada setiap kesempatan penapisan maupun deteksi dini kanker paru, harus selalu disertai dengan upaya berhenti merokok (*smoking cessation*). Prosedur deteksi dini pada kelompok bergejala adalah dengan menggunakan *CT scan* toraks dengan kontras dengan potongan mulai dari supraklavikula hingga suprarenal. Bila tidak ditemukan kelainan, dilakukan deteksi dini ulang setiap 2 tahun. Deteksi dini kanker paru harus bersamaan dengan pencarian kasus tuberkulosis, khususnya pada risiko tinggi tersangka TB paru dengan sputum MTb negatif.

Gambar 4. Panduan Diagnosis Dini untuk Individu Berisiko Tinggi dengan Gejala Pernapasan



Gambar 5. Panduan Diagnosis Dini untuk Dewasa dengan Gejala Pernapasan dengan terkait tuberkulosis



*WAJIB sesuai dengan The International Standards of Tuberculosis Care (ISTC)
 Xpert: Tes Cepat Molekuler (TCM) sesuai dengan buku panduan TB

E. Manifestasi klinis

Kanker paru tidak memiliki gejala klinis yang khas. Akan tetapi, batuk, batuk darah, sesak napas, atau nyeri dada (gejala respirasi) yang muncul sejak lama atau tidak kunjung sembuh dengan pengobatan standar selama 2 minggu pada kelompok risiko tinggi harus ditindaklanjuti untuk dilakukan prosedur diagnosis kanker paru.

Beberapa gejala yang patut diperhatikan karena berkaitan dengan pertumbuhan tumor adalah batuk, hemoptisis, nyeri dada dan sesak napas/stridor. Batuk merupakan gejala tersering (60-70%) pada penderita kanker paru. Selain itu ada juga gejala yang berkaitan dengan pertumbuhan regional, seperti efusi pleura, efusi perikardium, sindrom vena kava superior, disfagia, sindrom Pancoast dan paralisis diafragma. Sindrom Pancoast merupakan kumpulan gejala akibat kanker paru yang tumbuh di sulkus superior, menyebabkan invasi pleksus brakhialis sehingga menimbulkan nyeri pada lengan dan sindrom Horner (ptosis, miosis dan anhidrosis hemifasial).

Ada keluhan suara serak menandakan telah terjadinya kelumpuhan saraf atau gangguan pada pita suara. Gejala klinis sistemik juga kadang menyertai, yaitu penurunan berat badan dalam waktu singkat, nafsu makan menurun, dan demam hilang timbul. Gejala yang berkaitan dengan gangguan neurologis (sakit kepala, lemah/paresis/paralisis) 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 yang dapat muncul yaitu gejala paraneoplastik, seperti nyeri muskuloskeletal, gejala hematologi, vaskular, atau neurologis.

Pada pemeriksaan fisik, tanda yang dapat ditemukan pada kanker paru sangat bervariasi karena bergantung pada letak, ukuran, dan penyebaran tumor. Pembesaran kelenjar getah bening (KGB) supraklavikula, leher dan aksila menandakan telah terjadi penyebaran ke KGB atau tumor di dinding dada. Gejala di kepala atau lokasi lain juga menjadi pertanda sudah terjadinya penyebaran ekstraparu. Sesak napas dengan temuan suara napas yang abnormal pada pemeriksaan fisis dapat ditemukan 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 (Sindrom Vena Kava Superior (SVKS)). Sindrom Horner juga sering terjadi pada tumor yang terletak di apeks paru (tumor Pancoast). Trombus pada vena ekstremitas, yang ditandai dengan edema disertai nyeri pada anggota gerak dan gangguan sistem hemostasis (peningkatan kadar D-dimer), menjadi tanda telah terjadinya trombosis vena dalam (*deep vein thrombosis* (DVT)). Tanda-tanda patah tulang patologis dapat ditemukan pada penderita dengan kanker yang telah bermetastasis ke

tulang. Sama halnya, abnormalitas neurologis akan didapat bila kanker sudah menyebar ke otak atau tulang belakang.

F. Diagnosis

1. Penegakan Diagnosis

Diagnosis kanker paru ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisis, pemeriksaan penunjang dan pemeriksaan patologi anatomi.

a. Anamnesis

Kumpulan gejala yang dapat mengarah ke kanker paru mencakup batuk, batuk darah, sesak nafas, nyeri dada, suara serak, leher bengkak, benjolan pada leher, hingga sulit atau nyeri menelan yang tidak membaik dengan pengobatan. Penurunan berat badan dalam waktu singkat, nafsu makan menurun, demam hilang timbul, sakit kepala, nyeri di tulang, parese/paralisis, dan pembengkakan atau benjolan di leher, aksila atau dinding dada juga dapat ditemukan. Riwayat merokok, pekerjaan, paparan karsinogen seperti silika, debu kayu, riwayat penyakit fibrosis paru, riwayat TB saat kecil, riwayat keganasan dalam keluarga merupakan risiko yang menunjang tindakan skrining kanker paru.

b. Pemeriksaan Fisis

Pada pemeriksaan fisis dapat ditemukan tampilan umum (*performance status*) penderita yang menurun, suara napas yang abnormal pada pemeriksaan fisis paru, benjolan superfisial pada leher, ketiak atau dinding dada, tanda pembesaran hepar atau tanda asites, dan nyeri ketok pada tulang.

c. Pemeriksaan Radiologi

Radiografi toraks Posteroanterior (PA) dan lateral merupakan pemeriksaan awal yang harus dilakukan. Apabila tidak memungkinkan posisi PA dapat dilakukan posisi Anteroposterior (AP). Pemeriksaan pencitraan ini akan memperlihatkan lokasi lesi dan menuntun tindakan selanjutnya, termasuk prosedur diagnosis penunjang tambahan dan tata laksana. Jika pada radiografi toraks ditemukan lesi yang dicurigai sebagai keganasan, maka pemeriksaan lanjutan dengan *Computed Tomography* (CT) scan toraks dengan kontras dilakukan untuk

mengevaluasi lesi tersebut. Radiografi toraks tidak dapat digunakan untuk penentuan *stage*.

CT scan toraks dengan kontras media merupakan pemeriksaan yang penting untuk dapat mendiagnosis serta menentukan *stage* penyakit (sistem TNM) dan segmen paru yang terlibat secara tepat. Cakupan CT scan toraks dilakukan mulai supraklavikula hingga suprarenal. Pemeriksaan ini berguna untuk menilai tumor primer pada paru, termasuk menilai tumor sentral dengan atelektasis, invasi dinding dada dan mediastinum, keterlibatan kelenjar limfonodi regional dan juga untuk menilai kemungkinan metastasis pada area scan tersebut, seperti pada paru sisi kontralateral, liver, kelenjar adrenal dan tulang vertebra torakal, juga mengidentifikasi efusi pleura dan efusi perikardium. CT scan toraks tanpa kontras juga dapat digunakan untuk memandu tindakan biopsi transtorakal. Penilaian respons terapi menggunakan CT scan toraks dengan kontras pascaterapi menggunakan sistem *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) 1.1. Pemeriksaan MRI toraks tanpa kontras dapat digunakan sebagai alternatif apabila CT scan toraks tidak bisa dilakukan dengan kontras.

Pemeriksaan Technetium-99-*bone scan scintigraphy* (bila tersedia) dilakukan untuk menilai metastasis pada tulang. Sebagai alternatif, dapat dilakukan radiografi *bone survey* dengan atau tanpa spot photo. Pemeriksaan CT scan atau MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) kepala dengan kontras dilakukan untuk melihat metastasis ke otak. Pemeriksaan MRI tulang belakang bisa dilakukan sebagai pemeriksaan tambahan untuk mengidentifikasi metastasis pada area tersebut. Apabila fasilitas tersedia, pemeriksaan *Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomograph-Computed Tomography* (FDG-PET-CT) scan dapat dilakukan untuk menilai penyebaran penyakit yang lebih luas, baik itu keterlibatan limfonodi maupun metastasis jauh, dengan penilaian berdasarkan peningkatan uptake FDG pada limfadenopati maupun lesi metastasis.

Pemeriksaan USG (*ultrasonography*) abdomen merupakan bagian dari pemeriksaan dasar penentuan *stage* kanker paru terutama untuk evaluasi adanya metastasis intraabdomen. USG toraks

bisa dilakukan untuk identifikasi adanya efusi pleura dan sebagai pemberi *marker* atau penuntun tindakan biopsi atau aspirasi cairan pleura. USG *doppler* vena tungkai bisa dilakukan untuk identifikasi kecurigaan adanya trombosis vena ekstremitas.

Semua modalitas pemeriksaan radiologi yang telah disebutkan di atas selain memiliki tujuan diagnostik, juga dapat digunakan untuk menilai respons terapi/pengobatan.

d. Pemeriksaan Patologi Anatomi (PA)

Diagnosis patologi anatomi merupakan diagnosis baku emas yang diperlukan untuk menentukan diagnosis dan penatalaksanaan kanker pada umumnya. Kanker paru secara garis besar dibagi dalam 2 kelompok, yaitu Karsinoma Paru jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) dan Karsinoma Paru jenis Karsinoma Sel Kecil (KPKSK). Perkembangan di bidang terapi yang sangat pesat terutama pada kelompok KPKBSK sangat memerlukan diagnosis patologi anatomi sampai tipe histologi dan pemeriksaan penanda molekuler sebagai faktor prediksi sebelum pemberian terapi target maupun imunoterapi. Penegakan kanker paru berdasarkan pemeriksaan patologi anatomi dapat berasal dari sediaan sitologi maupun histopatologi.

Pemeriksaan patologi anatomi mencakup pemeriksaan sitologi, histopatologi, imunohistokimia dan patologi molekuler. Bahan pemeriksaan sitologi maupun jaringan harus diperhatikan pada fase pra analitik, fase analitik maupun pasca analitik.

Fase pra analitik adalah fase ketika spesimen dikeluarkan dari tubuh sampai sebelum dikirim ke laboratorium patologi anatomi. Hal yang harus diperhatikan pada fase pra analitik adalah fiksasi spesimen dan juga pemberian identitas penderita. Fase analitik adalah ketika spesimen tersebut diterima di laboratorium PA untuk diproses. Fase pasca analitik adalah pada saat pembacaan slide dan pembuatan diagnosis sesuai dengan standar.

Kecukupan bahan untuk pemeriksaan patologi anatomi harus diperhatikan, karena selain untuk diagnosis bahan, juga diperlukan untuk pemeriksaan lanjutan, yaitu imunohistokimia

dan patologi molekuler. Diagnosis definitif kanker paru berdasarkan pemeriksaan mikroskopis dengan bahan yang dapat berasal dari tumor primer maupun tumor sekunder. Pemeriksaan molekuler dapat dilakukan dari sediaan sitologi, histopatologi maupun sediaan lain bila diperlukan. (Rekomendasi A)

1) Pemeriksaan Sitologi

Pemeriksaan sitologi merupakan pemeriksaan dengan bahan berupa sel, dapat berasal dari sputum, cairan pleura, sikatan dan bilasan bronkus, *Trans Thoracal Needle Aspration* (TTNA), *Endobronchial Ultra Sonography-Trans Bronchial Needle Aspiration* (EBUS-TBNA), dan mediastinoskopi.

Pemeriksaan sitologi dapat merupakan apusan langsung pada slide maupun dalam bentuk sel blok. Terdapat 2 macam fiksasi yang digunakan untuk spesimen sitologi apusan yaitu fiksasi basah dengan menggunakan alkohol 96% dan fiksasi kering dengan membiarkan mengering pada suhu kamar.

Untuk fiksasi basah, segera masukkan slide ke dalam larutan fiksasi alkohol 96% minimal selama 30 menit dan selanjutnya akan dipulas dengan Papanicolaou, untuk fiksasi kering segera dikeringkan di udara terbuka dan selanjutnya akan dipulas dengan Romanowsky Giemsa.

Pembuatan blok sel (*cellblock*) sangat bermanfaat selain untuk diagnostik juga dapat dimanfaatkan untuk pemeriksaan lanjutan seperti imunohistokimia dan pemeriksaan molekuler. Pembuatan sel blok prinsipnya sama dengan pembuatan blok parafin, dan dilakukan bila jumlah sel cukup banyak.

Pemeriksaan *Rapid On-Site Evaluation* (ROSE) merupakan prosedur yang sebaiknya dilakukan pada saat melakukan tindakan diagnostik onkologi kasus toraks, karena mempercepat *turn-around time* hasil pemeriksaan, dan efisiensi.

Apabila hanya terdapat sediaan sitologi atau sediaan histopatologi yang minimal, maka pemeriksaan mutasi

EGFR, atau pemeriksaan berbasis amplifikasi asam nukleat (seperti PCR, multiplex PCR, dd-PCR, digital PCR atau NGS) lebih diutamakan bila fasilitas tersedia. (Rekomendasi A)

2) Pemeriksaan Histopatologi

Pemeriksaan Histopatologi adalah pemeriksaan jaringan yang dapat berasal dari biopsi kecil dari tumor primer atau sekunder maupun operasi besar. Bahan biopsi dapat berasal dari tindakan *Endobronchial Ultrasound (EBUS)-guided biopsy*, *endoscopic ultrasound EUS-guided biopsy*, bronkoskopi navigasional, dan bronkoskopi robotik.

Fiksasi yang digunakan untuk pemeriksaan histopatologi adalah formalin buffer 10%, segera masukkan jaringan yang telah dikeluarkan dari tubuh maksimal 20 menit ke dalam larutan fiksasi selama minimal 6 jam dan maksimal selama 72 jam.

Bila pemeriksaan sitologi maupun histopatologi tidak menghasilkan tipe histologi, dapat dilanjutkan pemeriksaan imuhohistokimia.

3) Pemeriksaan Imunohistokimia (IHK)

Pemeriksaan imunostokimia adalah pemeriksaan berdasarkan reaksi antigen dan antibodi. Pemeriksaan imunohistokimia dapat dimanfaatkan untuk membantu diagnostik maupun untuk terapi target dan imunoterapi.

Untuk diagnostik dapat membantu menentukan tipe histologi dan juga membedakan lesi primer atau lesi metastasis.

Tabel 1. Panel IHK untuk membantu diagnosis tipe Karsinoma Paru

Diagnosis	Panel IHK	Keterangan
Karsinoma Paru	CK7 (+), CK 20 (-)	Penanda umum karsinoma yang berasal dari paru terutama KPKBSK
Adenokarsinoma	TTF-1(+), Napsin A(+)	Minimal salah satu penanda
Karsinoma sel skuamosa	P40 (+), P 63(+)	Minimal salah satu penanda

Diagnosis	Panel IHK	Keterangan
Karsinoma sel besar	TTF-1(-), Napsin A z(-), P40(-), P63(-)	
Tumor Neuroendokrin	Synaphtophysin (+), Chromogranin A (+), CD56 (+), INSM1 (+), TTF-1(+)	TTF-1 positif terutama pada kasus karsinoma sel kecil dan karsinoma sel besar neuroendokrin

Untuk jenis tumor paru lainnya dan untuk menyingkirkan kemungkinan metastasis atau perluasan dari mediastinum dapat dilakukan pulasan imunohistokimia dengan pilihan panel yang menyesuaikan dengan jenis histologi dan asal tumor yang dicurigai.

Pemeriksaan IHK untuk terapi target dan imunoterapi untuk kasus KPKBSK yaitu pemeriksaan ALK, ROS-1, PD-L1 dan pemeriksaan penanda lain bila fasilitas tersedia.

4) Pemeriksaan Patologi Molekuler

Dengan berkembangnya teknologi pengobatan kanker paru seperti target terapi dan imunoterapi, membutuhkan pemeriksaan molekuler sebagai faktor prediksi. Pemeriksaan tersebut adalah -20-utase *EGFR*, *ALK*, *ROS-1* dan pemeriksaan tambahan lain bila diperlukan, seperti pemeriksaan mutasi *RET*, *KRAS*, *PIK3CA*, *BRAFV600E*, *MAP2K1*, *MET*, *ERBB2*, *NRAS*, *TP53*, *NTRK*, dan lainnya sesuai indikasi dan tersedianya fasilitas. Pemeriksaan *PD-L1*, atau *Tumor Mutation Burden (TMB)* juga dapat dilakukan sesuai indikasi. Pemeriksaan molekuler dapat juga dilakukan dari spesimen *liquid biopsy* bila diperlukan setelah dilakukan prosedur diagnostik patologi anatomi.

e. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan darah rutin, seperti hemoglobin, leukosit, trombosit, fungsi hati dan ginjal, elektrolit, serta faal hemostasis dapat dilakukan bila dianggap perlu. Pemeriksaan kadar penanda hayati tumor juga dapat dilakukan.

f. Pemeriksaan Khusus

Bronkoskopi adalah prosedur utama untuk mendiagnosis kanker paru. Prosedur ini sebaiknya didahului dengan pemeriksaan CT-Scan toraks dengan toraks sebagai pemetaan lesi. Prosedur ini dapat membantu menentukan lokasi lesi primer, menilai pertumbuhan tumor intraluminal, dan mendapatkan spesimen untuk pemeriksaan sitologi dan histopatologi. Dengan demikian, diagnosis dan *stage* kanker paru dapat ditentukan, yang secara langsung menentukan langkah terapi selanjutnya. Salah satu metode yang digunakan adalah bronkoskopi fleksibel, baik untuk lesi sentral maupun perifer. Spesimen untuk pemeriksaan sitologi dan histologi didapat melalui bilasan bronkus, sikatan bronkus, atau biopsi bronkus. Prosedur ini memberikan ketepatan diagnosis kanker paru hingga >90%, terutama untuk kanker paru dengan lesi pada regio sentral. Komplikasi yang dapat terjadi antara lain pneumotoraks dan perdarahan dan lainnya.

Pemeriksaan *Endobronchial Ultrasound* (EBUS) dapat membantu menilai keterlibatan kelenjar getah bening mediastinal, hilar, atau intrapulmonal, serta lesi perifer dan saluran pernapasan, selain untuk mendapatkan spesimen untuk pemeriksaan sitologi dan histopatologi dari kelenjar getah bening yang terlihat pada *CT scan* toraks maupun *PET/CT scan* baik diagnostik maupun menentukan *staging* kanker.

Pemeriksaan EBUS linier dapat digunakan untuk diagnostik lesi-lesi yang letaknya sentral (pembesaran KGB mediastinum, hilus, dan tumor). EBUS radial dapat digunakan untuk lesi-lesi intrapulmonal yang letaknya di perifer. Pemeriksaan fluoroskopi dapat disertakan untuk meningkatkan cakupan diagnostik. Jenis pemeriksaan bronkoskopi lainnya seperti: *virtual bronchoscopic navigation*, *ultrathin bronchoscopy*, *electromagnetic guidance transthoracic needle aspiration*, *robotic bronchoscopy*, *confocal laser endomicroscopy*, elastography (CP-EBUS), dan *Optical Coherence Tomography* (OCT) dapat dilakukan bila fasilitas memadai.

Biopsi transtorakal (*Transthoracic Biopsy* (TTB)) merupakan tindakan biopsi paru transtorakal yang dapat dilakukan tanpa

tuntunan radiologi (*blinded* TTB), maupun dengan tuntunan USG (*USG-guided* TTB), atau CT scan (*CT-guided* TTB) untuk mendapatkan spesimen sitologi atau histopatologi tumor.

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

g. Pemeriksaan lainnya

Pleuroskopi atau torakoskopi diagnostik dilakukan untuk melihat masalah intrapleura dan mengambil spesimen intrapleura untuk mendeteksi apakah terdapat sel ganas di cairan pleura yang dapat mengubah *staging*.

Video Mediastinoskopi kadang juga dilakukan untuk mendapatkan spesimen, terutama dari kelenjar getah bening mediastinal. Untuk mendapatkan spesimen tumor juga dapat dilakukan torakotomi biopsi atau *Video Assisted Thoracoscopic Surgery* (VATS) sebagai modalitas terakhir, jika dengan semua modalitas lainnya tidak ditemukan sel ganas. Prosedur diagnostik kanker paru disarankan untuk dilakukan dalam waktu kurang dari 2 minggu, karena itu, prosedur rujukan berjenjang, dan antrian tindakan dapat dipersingkat agar diagnosis kanker paru dapat secara cepat dilakukan.

h. Tindakan pembedahan

Apabila tindakan diagnostik non-bedah belum mendapatkan diagnosis pasti, maka terdapat indikasi pembedahan dengan tujuan diagnostik. Pembedahan untuk biopsi tumor paru, dapat dilakukan pada tumor paru langsung, dengan operasi torakotomi biopsi atau *Video Assisted Thoracoscopic Surgery* (VATS) Biopsy.

Pembesaran kelenjar getah bening supraklavikular harus selalu dicari pada pemeriksaan fisik, dan bila terdapat pembesaran KGB supraklavikula pada kasus tumor paru, maka dapat dilakukan pembedahan biopsy terbuka. Ahli Bedah Toraks, Kardiak dan Vaskular (BTKV) juga dapat melakukan *core biopsy* transtorakal di kamar operasi, untuk penderita berisiko tinggi yang tidak dapat dilakukan biopsi jarum halus/jarum *core* dengan panduan CT atau panduan USG.

Mediastinoskopi adalah salah satu modalitas diagnostik pembedahan yang dapat dilakukan untuk mendapatkan diagnostik jaringan kelenjar mediastinal dan *staging* kelenjar, sebagai pilihan bila EBUS *bronchoscopy* tidak tersedia.

Tindakan biopsi paru terbuka (*open thoracotomy*) atau dengan VATS dilakukan bila tindakan diagnostik sebelumnya belum membuahkan hasil. Tindakan biopsi pleura dapat dilakukan untuk mengambil jaringan sampel biopsi.

Pada kasus yang sangat dicurigai (*strongly suspected*) sebagai kanker paru *stage* I secara klinis, faktor risiko, gambaran CT-scan toraks kontras, serta hasil diskusi tim multidisiplin; apabila diagnosis prabedah belum didapatkan, diagnosis intraoperatif (*wedge resection* atau biopsi jarum) dapat dilakukan sebelum tindakan bedah definitif (lobektomi, bilobektomi, atau pneumonektomi), untuk mempersingkat waktu tatalaksana kanker paru *stage* dini. Pada setiap tindakan pembedahan tersebut, maka *staging* patologi (pTNM dan batas sayat tumor) dilakukan, dan tatalaksana selanjutnya berdasarkan hasil *staging* patologi tersebut serta diskusi tim multidisiplin.

i. Rekomendasi Pemeriksaan

- 1) Radiografi toraks AP/PA/lateral merupakan pemeriksaan awal untuk menilai penderita dengan kecurigaan terkena kanker paru [rekomendasi A].
- 2) CT scan toraks dilakukan sebagai evaluasi awal pada penderita dengan kecurigaan kanker paru, dan cakupannya diperluas hingga kelenjar adrenal untuk menilai kemungkinan metastasis pada regio tersebut [rekomendasi A]. Pemeriksaan lanjutan seperti CT scan kepala/ MRI kepala, CT scan abdomen, *bone scan*, PET-CT scan dapat dilakukan bila diperlukan [rekomendasi A].
- 3) Bronkoskopi adalah prosedur utama dalam penegakan diagnosis kanker paru [rekomendasi A].
- 4) Spesimen untuk menghasilkan pemeriksaan sitologi dan histologi didapat terutama dengan biopsi bronkus (*transbronchial biopsy*) [rekomendasi A].

- 5) *Transbronchial needle aspiration (fine needle aspiration biopsy [FNAB])* adalah metode utama pengambilan spesimen untuk pemeriksaan sitologi [rekomendasi A].
- 6) Pemeriksaan *Transthoracic Biopsy (TTB)* dapat dilakukan untuk mendapatkan spesimen untuk pemeriksaan sitologi maupun histopatologi [rekomendasi A].
- 7) Bila tersedia, tuntunan *Endobronchial Ultrasound (EBUS)* atau tindakan intervensi canggih lainnya seperti *VBN* dan *ultrathin bronchoscopy* dapat dilakukan sebagai pemeriksaan tambahan, terutama untuk evaluasi kelenjar mediastinal dan pengambilan spesimen sitologi atau histopatologi dan dapat digunakan menilai *staging* [rekomendasi A].
- 8) Tindakan biopsi pleura dengan pleuroskopi dapat dilakukan untuk mendapatkan spesimen pada pleura untuk keganasan paru (kanker paru), keganasan rongga toraks lain, atau metastasis tumor di paru [rekomendasi A]. Tindakan mediastinoskopi, torakotomi biopsi dan VATS dapat dilakukan untuk mendapatkan spesimen bila diperlukan [rekomendasi A].
- 9) Penentuan jenis kanker paru dapat berdasarkan hasil pemeriksaan sitologi dan/atau histopatologi. Pemeriksaan imunohistokimia lanjutan dapat dilakukan bila perlu [rekomendasi A].
- 10) Diagnosis definitif kanker paru berdasarkan pemeriksaan mikroskopis dengan bahan yang dapat berasal dari tumor primer maupun tumor sekunder, baik berupa sediaan sitologi maupun histopatologi. Pemeriksaan molekuler dapat dilakukan dari sediaan sitologi, histopatologi maupun sediaan lain bila diperlukan [rekomendasi A].
- 11) Pemeriksaan molekul penanda atau mutasi gen (*EGFR, KRAS, ALK, ROS-1, MET, RET, ERBB2, BRAF, KRAS, PIK3CA, MAP2K1, NRAS, TP-53, NTRK TMB, PD-L1*) digunakan sebagai dasar pemilihan obat sistemik tertarget (*targeted therapy*) untuk Kanker Paru jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) jika fasilitas dan bahan pemeriksaan mencukupi. Pemeriksaan ini dapat berasal dari sediaan

sitologi, histopatologi maupun sampel lainnya sesuai standar [rekomendasi A].

- 12) Tindakan pembedahan diindikasikan pada KPKBSK *stage* I, II, III yang dapat direseksi. Pembedahan dapat berperan sebagai tatalaksana neoadjuvan maupun adjuvan, sesuai dengan hasil diskusi tim multidisiplin onkologi toraks.

2. Penentuan *Stage* dan Klasifikasi Histologi

a. Penentuan *Stage*

Penentuan *stage* penyakit berdasarkan sistem TNM dari *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) versi 8 tahun 2016 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 ≤ 3 cm tanpa lesi invasi intrabronkus yang sampai ke proksimal bronkus lobaris

T1mi Minimal invasive adenokarsinoma

T1a Ukuran tumor primer ≤ 1 cm

T1b Ukuran tumor primer > 1 cm tetapi ≤ 2 cm

T1c Ukuran terbesar tumor primer > 2 cm tetapi ≤ 3 cm

T2 Lesi > 3 tetapi ≤ 5 cm dengan tampakan

- Lesi invasi pada bronkus utama tapi tidak sampai karina
- Mengenai pleura viseralis
- Berhubungan dengan atelektasis atau pneumonitis obstruktif yang

T2a Ukuran tumor primer > 3 cm tetapi ≤ 4 cm

T2b Ukuran tumor primer > 4 cm tetapi ≤ 5 cm

T3 Ukuran tumor primer > 5 cm tetapi ≤ 7 cm atau tumor menginvasi hingga ke pleura parietalis, dinding dada termasuk sulkus superior, diafragma, nervus phrenikus,

menempel pleura mediastinum, perikardium atau lebih dari satu nodul dalam satu lobus dengan tumor primer.

T4 Ukuran tumor primer > 7 cm atau sebarang ukuran tumor primer sebarang tetapi telah melibatkan atau invasi ke mediastinal, diafragma, trakea, jantung, pembuluh darah besar, karina, nervus laring, esofagus, vertebral body. Atau Lebih dari satu nodul berbeda lobus pada sisi yang sama dengan tumor primer (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 ipsilateral (#10) dan/atau hilus ipsilateral (#10) dan *intrapulmonary* ipsilateral (#11, #12, #13, #14) termasuk sebaran langsung

N2 Metastasis ke KGB mediastinum ipsilateral (#2/#3/#4) dan/atau subkarina (#7), mediastinum bawah (7,8,9), sub aorta (#5), para-aorta (#6)

N3 Metastasis KGB mediastinum kontralateral (#2, #3, #4 kontralateral), hilus kontralateral (#10 kontralateral), ipsilateral atau kontralateral skalen atau 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 atau nodul perikardium atau efusi pleura ganas atau efusi perikardium

M1b Metastasis jauh ke satu organ luar paru (otak, tulang, hepar, ginjal atau KGB leher, aksila, suprarenal dll)

M1c Metastasis multipel ekstra toraks dalam 1 organ atau lebih

Tabel 2. Pengelompokan Stage Kanker Paru

T/M	Subkategori	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

Sumber: Dettlerbeck FC. *The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2018 Jan 1;155(1):356-9.

b. Tampilan Umum

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

Tabel 3. Pembagian tampilan umum berdasarkan skor Karnofsky dan WHO

Skor Karnofsky	WHO	Batasan
90-100	0	Normal s.d. keluhan/tanda minor, aktivitas biasa s.d. terbatas tidak dapat melakukan aktivitas berat
70-80	1	Ada keluhan, dapat melakukan aktivitas normal dengan upaya s.d. tidak dapat melakukan aktivitas normal tetapi masih dapat mengurus diri sendiri. Dapat beraktivitas lebih dari 50% waktu bangun tidur penderita.
50 - 60	2	Dapat melakukan perawatan diri

Skor Karnofsky	WHO	Batasan
		secara mandiri s.d. kadang memerlukan bantuan. Mulai dapat beraktivitas lebih dari 50% waktu bangun tidurnya s.d. terbatas di tempat tidur/kursi lebih dari 50% waktu bangun tidur penderita.
30 – 40	3	Tidak dapat beraktivitas, perawatan diri membutuhkan perawatan dan bantuan khusus s.d. sakit berat, dapat membutuhkan perawatan di rumah sakit s.d. terbatas di tempat tidur/kursi.
10 – 20	4	Sakit berat, terbatas di tempat tidur, perlu perawatan di rumah sakit, perlu bantuan aktif dari orang lain.
0	5	Meninggal dunia

c. Klasifikasi Tumor Paru Secara Histologi Menurut WHO Tahun 2021

1) Tumor Epitelial

a) Papiloma

- (1) Squamous cell papilloma, NOS
- (2) Squamous cell papilloma, inverted
- (3) Glandular papilloma
- (4) Mixed squamous cell and glandular papilloma

b) Adenoma

- (1) Sclerosing pneumocytoma
- (2) Alveolar adenoma
- (3) Papillary adenoma
- (4) Bronchiolar adenoma/ciliated muconodular papillary tumor
- (5) Mucinous cystadenoma
- (6) Mucous gland adenoma

c) Precursor glandular lesions

- (1) Precursor glandular lesions
- (2) Adenocarcinoma in situ

- (a) Adenocarcinoma in situ, nonmucinous
- (b) Adenocarcinoma in situ, mucinous
- d) Adenocarcinomas
 - (1) Minimally invasive adenocarcinoma
 - (a) Minimally invasive adenocarcinoma, nonmucinous
 - (b) Minimally invasive adenocarcinoma, mucinous
 - (2) Invasive nonmucinous Adenocarcinoma
 - (a) Lepidic adenocarcinoma
 - (b) Acinar adenocarcinoma
 - (c) Papillary adenocarcinoma
 - (d) Micropapillary adenocarcinoma
 - (e) Solid adenocarcinoma
 - (3) Invasive mucinous adenocarcinoma
Mixed invasive mucinous and nonmucinous adenocarcinoma
- e) Colloid adenocarcinoma
- f) Fetal adenocarcinoma
- g) Adenocarcinoma, enteric type
- h) Adenocarcinoma, enteric type
- i) Squamous precursor lesions
 - (1) Squamous cell carcinoma in situ
 - (2) Mild squamous dysplasia
 - (3) Moderate squamous dysplasia
 - (4) Severe squamous dysplasia
- j) Squamous cell carcinomas
Squamous cell carcinoma, NOS
 - (1) Squamous cell carcinoma, keratinizing
 - (2) Squamous cell carcinoma, nonkeratinizing
 - (3) Basaloid squamous cell carcinoma
- k) Lymphoepithelial carcinoma
- l) Large cell carcinomas
 - (1) Adenosquamous carcinomas
 - (2) Sarcomatoid carcinomas
- m) Pleomorphic carcinoma

- (1) Giant cell carcinoma
- (2) Spindle cell carcinoma
- n) Pulmonary blastoma
- o) Carcinosarcoma
- p) Other epithelial tumors
 - (1) NUT carcinoma
 - (2) Thoracic SMARCA4-deficient
 - (3) undifferentiated tumor
- q) Salivary gland-type tumors
 - (1) Pleomorphic adenoma
 - (2) Adenoid cystic carcinoma
 - (3) Epithelial-myoepithelial carcinoma
 - (4) Mucoepidermoid carcinoma
 - (5) Hyalinizing clear cell carcinoma
 - (6) Myoepithelioma
 - (7) Myoepithelial carcinoma
- 2) Tumor Epitelial
 - Lung neuroendocrine neoplasms
 - a) Precursor lesion
 - Diffuse idiopathic neuroendocrine cell hyperplasia
 - b) Neuroendocrine tumors
 - (1) Carcinoid tumor, NOS/neuroendocrine tumor, NOS
 - (2) Typical carcinoid/neuroendocrine tumor, grade 1
 - (3) Atypical carcinoid/neuroendocrine tumor, grade 2
 - c) Neuroendocrine carcinomas
 - (1) Small cell carcinoma
 - (2) Combined small cell carcinoma
 - (3) Large cell neuroendocrine carcinoma
 - (4) Combined large cell neuroendocrine carcinoma
- 3) Tumors of ectopic tissues
 - a) Melanoma
 - b) Meningioma
- 4) Mesenchymal tumors specific to the lung
 - a) Pulmonary hamartoma
 - b) Chondroma
 - c) Diffuse lymphangiomatosis

- d) Pleuropulmonary blastoma
- e) Intimal sarcoma
- f) Congenital peribronchial
- g) myofibroblastic tumor
- h) Pulmonary myxoid sarcoma with EWSR1-CREB1 fusion
- i) PEComatous tumors
 - (1) Lymphangioliomyomatosis
 - (2) PEComa, benign
 - (3) PEComa, malignant
- 5) Hematolymphoid tumors
 - a) MALT lymphoma
 - b) Diffuse large B-cell lymphoma, NOS
 - c) Lymphomatoid granulomatosis, NOS
 - (1) Lymphomatoid granulomatosis, grade 1
 - (2) Lymphomatoid granulomatosis, grade 2
 - (3) Lymphomatoid granulomatosis, grade 3
 - d) Intravascular large B-cell lymphoma
 - e) Langerhans cell histiocytosis
 - f) Erdheim–Chester disease

3. Diagnosis banding

Beberapa diagnosis banding dari kanker paru antara lain tumor mediastinum, metastasis tumor di paru dan tuberkulosis (tuberkuloma).

G. Tata Laksana

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

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.

a. Kebijakan umum tata laksana KPKBSK

Pilihan terapi sangat tergantung pada jenis kanker, penanda molekuler, *stage* penyakit, tampilan umum penderita, komorbid,

tujuan pengobatan (kuratif atau paliatif), dan *cost-effectiveness*. Modalitas penanganan yang tersedia adalah pembedahan, radioterapi, terapi sistemik yang terdiri dari kemoterapi, imunoterapi, kemo-imunoterapi kombinasi, terapi target dan lainnya. Pendekatan tatalaksana dilakukan secara integrasi multidisiplin onkologi toraks.

b. Pembedahan

Modalitas ini adalah terapi utama untuk sebagian besar KPKBSK, terutama *stage* I-II dan *stage* IIIA yang masih dapat direseksi setelah kemoterapi neoadjuvan, dan/atau dilanjutkan dengan terapi adjuvan yang dapat didasarkan hasil diskusi multidisiplin onkologi toraks. Ahli Bedah Toraks, Kardiak, dan Vaskular (BTKV) harus aktif berpartisipasi dalam diskusi multidisiplin onkologi toraks.

Penentuan resektabilitas, *surgical staging*, dan reseksi paru harus dilakukan oleh Ahli Bedah Toraks, Kardiak, dan Vaskular. CT Scan dan PET/CT yang digunakan sebagai dasar *staging* harus dalam 30 hari sebelum waktu pembedahan.

Setelah pembedahan, harus dilakukan *staging* patologi (*pathological staging*) berdasarkan hasil penemuan durante bedah, yaitu pTNM dan batas sayatan tumor. Tatalaksana pascabedah, mengikuti hasil *staging* patologi dan diskusi multidisiplin [rekomendasi A].

Untuk kasus yang secara medis *operable*, reseksi paru adalah modalitas terapi pilihan yang utama.

Apabila secara medis tidak dapat dibedah, seperti memiliki 1 kriteria mayor dan 2 atau lebih kriteria minor (kriteria mayor meliputi VEP1 atau DLCO $\leq 50\%$; kriteria minor meliputi VEP1 atau DLCO antara 51-60%, usia lanjut ≥ 75 tahun, hipertensi pulmonal, LVEF $\leq 40\%$, saat istirahat atau saat *exercise* PaO₂ < 55mmHg, dan pCO₂ > 45mmHg); maka pilihan modalitas terapi yang lain adalah SABR/SBRT, *thermal ablation* seperti *radiofrequency ablation*, *cryotherapy* (*image guided thermal ablation* [IGTA]) [rekomendasi B/2A]. Bila penderita dipertimbangkan untuk modalitas terapi yang lain tersebut, diperlukan evaluasi multidisiplin.

Jenis pembedahan pilihan untuk mayoritas penderita KPKBSK adalah reseksi paru anatomis. Jenis reseksi paru yang dapat dilakukan adalah lobektomi, dan reseksi sublobaris. Reseksi KGB N1 dan N2 (minimal 3 *station*) harus menjadi komponen rutin dalam operasi reseksi kanker paru.

Reseksi sublobar meliputi *segmentectomy* dan *wedge resection*, dan harus mencapai margin reseksi parenkim paru ≥ 2 cm atau \geq ukuran nodul. Bila dilakukan reseksi sublobaris, harus tetap dilakukan *sampling station* KGB N1 dan N2, kecuali bila secara teknis meningkatkan risiko pembedahan. *Segmentectomy* lebih diutamakan dibandingkan dengan *wedge resection*. Reseksi sublobaris dapat dilakukan pada penderita tertentu, dengan alasan-alasan berikut ini:

- 1) Fungsi paru yang buruk, atau komorbiditas mayor lain yang mengontraindikasikan lobektomi
- 2) Nodul perifer ≤ 2 cm dengan setidaknya salah satu:
 - a) Histologi AIS murni
 - b) Nodul memiliki $\geq 50\%$ GGO pada CT scan
 - c) *Surveilans radiologic* mengkonfirmasi *doubling time* yang panjang (≥ 400 hari)

Pilihan utama adalah lobektomi dan diseksi KGB mediastinal yang menghasilkan angka kehidupan yang paling tinggi.

Pembedahan reseksi paru lobektomi maupun *sublobar resection* dapat dilakukan dengan ancangan pembedahan terbuka atau *minimal invasive* (VATS atau *Robotic*). Pembedahan *minimal invasive* dengan VATS atau robotik dapat dilakukan untuk penderita tanpa kontraindikasi pembedahan atau anatomis, selama tidak terdapat kompromi standar dan prinsip onkologi, yaitu mencapai reseksi total. Pada senter yang berpengalaman, VATS lobektomi pada penderita tertentu menghasilkan hasil jadi yang lebih baik, dalam hal nyeri yang berkurang, lama rawat menurun, kembali fungsional lebih cepat, dan komplikasi lebih sedikit, tanpa mengorbankan hasil jadi kankernya sendiri. *Lung sparing anatomic resection* berupa *sleeve lobectomy* dan pneumonektomi terkadang dilakukan pada kondisi tertentu, bila anatomi memungkinkan dan harus dicapai margin reseksi yang negatif.

T3 dengan deskriptor invasi, dan T4 karena ekstensi lokal memerlukan reseksi *en-bloc* struktur yang terlibat, dengan margin yang negatif. Jika ahli BTKV atau senter tersebut tidak yakin dengan reseksi yang komplit, perlu dipertimbangkan menambahkan pendapat dari senter lain dengan volume yang tinggi.

Pada KPKBSK, tindakan pembedahan dapat didahului oleh terapi neoadjuvan atau dapat diikuti oleh terapi adjuvan. Terapi adjuvan pada kondisi margin positif R1 atau R2 pascareseksi, maka diperlukan adjuvan kemoradiasi/radiasi. Pada kondisi klinis yang memungkinkan, dapat pula dipertimbangkan re-reseksi untuk mencapai R0. Pada penderita KPKBSK *staging* IB-III A yang dapat direseksi, apabila pascareseksi didapatkan margin negatif R0 dan terdapat mutasi EGFR positif (delesi *exon* 19 dan mutasi *exon* 21 L858R), dapat diberikan osimertinib selama 3 tahun sebagai terapi adjuvan (boleh didahului dengan atau tanpa kemoterapi adjuvan). Penderita KPKBSK *staging* II-III A yang dapat direseksi dengan PD-L1>1%, dapat diberikan adjuvan kemoterapi diikuti dengan imunoterapi (seperti atezolizumab, atezolizumab atau imunoterapi lainnya), sesuai indikasi dan pembicaraan tim multidisiplin onkologi toraks.

Reseksi komplit membutuhkan batas sayatan bebas tumor, diseksi KGB mediastinal sistematis atau sampling, dan KGB mediastinal yang tertinggi negatif anak sebar tumor. Reseksi didefinisikan inkomplit bila terdapat batas sayatan tidak bebas tumor, KGB positif anak sebar tumor yang tidak terangkat, atau efusi pleura atau efusi perikardium yang positif. Reseksi komplit disebut R0, reseksi positif tumor secara mikroskopik adalah R1, dan tumor residual makroskopik sebagai R1.

Modalitas ini adalah terapi utama untuk sebagian besar KPKBSK, terutama *stage* I-II dan *stage* III A yang masih dapat direseksi setelah kemoterapi neoadjuvan, dan/atau dilanjutkan dengan terapi adjuvan.

Jenis pembedahan yang dapat dilakukan adalah lobektomi, segmentektomi dan reseksi sublobaris. Pilihan utama adalah lobektomi yang menghasilkan angka kehidupan yang paling tinggi. Namun, pada penderita dengan komorbiditas

kardiovaskular atau kapasitas paru yang lebih rendah, dilakukan pembedahan segmentektomi dan reseksi sublobaris paru. Kini, reseksi sublobaris sering dilakukan bersamaan dengan VATS. Tindakan *sleeve lobectomy* dan pneumonektomi terkadang dilakukan pada kondisi tertentu.

c. Tindakan pulmonologi intervensional lokal

Tindakan pulmonologi intervensional (*interventional pulmonology*) 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 intervensional yang paling sering digunakan adalah dengan bronkoskopi kaku (*rigid bronchoscopy*) atau bronkoskopi fleksibel terapeutik.

Tindakan terapeutik untuk kanker paru intralumen trakea/saluran napas besar/bronkus utama, biasanya adalah *debulking* massa intralumen pada karsinoma in situ, atau pada kanker paru yang memberikan potensiasi terjadinya kegawatan saluran napas. Pada prosedur ini, biasanya dilakukan tindakan mekanik pengeluaran massa intralumen yang dapat disertai kauterisasi, laser, berbagai tipe gas seperti CO₂, *cryosurgery*, ablasi radiofrekuensi digunakan untuk menimbulkan koagulasi dan merusak tumor intralumen. Setelah tindakan ini dapat dilanjutkan dengan pemasangan stent intraluminal saluran napas. Komplikasi yang sering terjadi adalah perforasi, perdarahan dan fistula bronkovaskular. 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 iskemik 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. Tindakan pembedahan berupa trakeoplasti atau bronkoplasti dapat sebagai pilihan.

Pada kasus efusi pleura para malignan persisten, dapat dilakukan tindakan pleurodesis (melalui torakoskopi, *video assisted thoracoscopy* [VATS], dll) dan atau pemasangan torakostomi [WSD], *indwelling pleural catheter*, *pigtail catheter* sebagai bagian dari terapi paliatif.

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

d. Radioterapi

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

Penentuan kebijakan terapi dilakukan secara menyeluruh melibatkan tim multidisiplin terutama ditujukan pada kasus yang tidak layak atau risiko terlalu tinggi jika menjalani operasi dan/atau menolak operasi. Teknik minimal yang digunakan *3D Conformal Radiotherapy* (3DCRT), namun sangat direkomendasikan sedapat mungkin untuk pemanfaatan teknologi mutakhir seperti 4D-CT atau PET-CT, *Intensity-Modulated Radiotherapy* (IMRT)/*Volumetric-Modulated Arc Therapy* (VMAT), *Image-Guided Radiation Therapy* (IGRT), alat imobilisasi dan *Active Breathing Control* (ABC) untuk meningkatkan keakuratan dan profil keamanan radioterapi. Penelitian RTOG 0617 menunjukkan IMRT secara bermakna menurunkan sampai dengan 60% efek samping pneumonitis radiasi dan meningkatkan kontrol tumor yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan 3DCRT. Sentra radioterapi yang menggunakan teknik mutakhir diwajibkan melakukan kontrol kualitas (QA) sesuai standar yang berlaku.

Prinsip Radioterapi pada KPKBSK

Radioterapi memiliki peran dalam tatalaksana KPKBSK pada berbagai stage, baik sebagai terapi definitif, adjuvan, maupun paliatif. Teknik radioterapi modern diharapkan dapat memaksimalkan kontrol tumor dan meminimalisir toksisitas terapi. Teknik minimal yang digunakan adalah *3D Conformal Radiotherapy* (3DCRT).

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

Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) direkomendasikan pada penderita 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 penderita kandidat operasi dengan risiko tinggi (dapat mentoleransi reseksi sublobar, namun tidak untuk lobektomi karena alasan usia tua atau fungsi paru yang buruk). SBRT dan reseksi sublobar memberikan luaran yang sebanding.

Analisis dari dua studi terandomisasi yang membandingkan SBRT dengan lobektomi pada penderita yang dapat dioperasi, mendapatkan luaran, profil toksisitas, dan kesintasan yang sebanding. Meskipun analisis ini tidak memberikan data yang cukup untuk mengubah standar pelayanan untuk penderita *stage* dini kandidat operasi, hal ini memperkuat indikasi SBRT pada penderita yang memiliki kontraindikasi relatif terhadap operasi. Pada institusi yang tidak dapat melakukan SBRT, maka 3DCRT dengan intensifikasi dosis dapat dipertimbangkan.

Radiasi pascaoperasi tidak direkomendasikan, kecuali pada kasus dengan batas sayatan tidak bebas tumor atau *upstaging* menjadi N2 (*stage* lokal lanjut).

Radioterapi pada KPKBSK Lokal Lanjut (*stage* II-III)

Kemoradiasi merupakan salah satu pilihan terapi KPKBSK *stage* II (KGB positif) dan *stage* III. Kemoterapi sekuensial atau radiasi saja dapat dilakukan pada penderita yang tidak dapat mentoleransi kemoterapi konkuren. Regimen *accelerated RT*

dapat dipertimbangkan pada kasus tersebut. Radioterapi juga memiliki peranan pada periode sebelum maupun sesudah operasi

Kemoradiasi praoperasi merupakan salah satu pilihan terapi untuk penderita *stage* IIIA yang dapat direseksi (minimal N2, dapat dilakukan lobektomi), dan direkomendasikan untuk tumor sulkus superior yang dapat direseksi. Kemoterapi praoperasi dan radiasi pascaoperasi merupakan terapi alternatif untuk *stage* IIIA yang dapat direseksi.

Penetapan resektabilitas harus dilakukan sebelum memulai terapi. Keputusan untuk pembedahan pada *stage* III sebaiknya dibicarakan dalam tim multidisiplin. Pada *stage* I/II pascaoperasi 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 pascaoperasi tidak direkomendasikan pada penderita dengan *stage* N0-1.

Radioterapi pada *stage* Lanjut/Metastatis (*stage* IV)

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

Teknik SBRT pada *stage* 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 berukuran sampai dengan 5 cm. Akan tetapi, 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 yang diberikan untuk radioterapi praoperasi adalah 45-54 Gy dalam 1,8-2 Gy per fraksi. Dosis umum yang diberikan untuk radioterapi pascaoperasi adalah 50-54 Gy dalam 1,8-2 Gy per fraksi. *Booster* dapat diberikan pada regio dengan risiko tinggi, termasuk pada kasus ekstensi ekstrakapsular atau batas sayatan positif. Pembatasan 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 performa penderita dan pertimbangan logistik.

Pada kondisi sindrom vena kava dengan kegawatan respirasi, dapat dilakukan tindakan radioterapi cito hingga dosis di mana terjadi perbaikan klinis, atau dianggap tumor tidak responsif terhadap radioterapi, tanpa didahului oleh prosedur diagnostik (tanpa ada hasil patologi anatomi). Apabila gejala telah perbaikan, maka tindakan diagnostik dapat dilakukan. Pada penderita KPKBSK *stage* lanjut, dengan massa tumor sentral yang berusia muda, yang tidak memiliki target terapi, maka dianjurkan untuk mendapatkan kemoradioterapi konkuren.

Radiasi paliatif dapat diberikan pada *unfavourable group*, yaitu:

- 1) Tampilan KPS < 70
- 2) Fungsi paru buruk
- 3) Nyeri kanker

- 1) Indikasi/ Tujuan

Berdasarkan panduan *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) kategori 2A, radioterapi kuratif definitif

sebagai modalitas terapi dapat diberikan pada KPKBSK *stage* awal (*stage* I) yang menolak dilakukan operasi atau secara medis inoperabel setelah evaluasi bedah toraks dan pada *stage* lokal lanjut (*stage* II dan III) secara konkuren dengan atau tanpa kemoterapi. Pada penderita yang tidak bisa mentoleransi kemoradiasi konkuren, dapat juga diberikan kemoterapi sekuensial dan radiasi atau radiasi saja. Pada penderita *stage* IIIA resektabel, kemoterapi preoperasi dan radiasi pascaoperasi merupakan pilihannya. Pada penderita *stage* IV, radioterapi diberikan sebagai paliatif atau pencegahan gejala (nyeri, perdarahan, obstruksi).

2) Teknik, Simulasi dan Target Radiasi

Computed Tomography (CT)-*based planning* menggunakan teknik minimal *Three-Dimensional Conformal Radiation* (3D-CRT) merupakan standar minimal radioterapi kuratif pada kanker paru, bila fasilitasnya tersedia. Teknologi lebih canggih seperti *Intensity Modulated Radiation Therapy* (IMRT)/*Volumetric Arc Radiation Therapy* (VMAT), *Stereotactic Body Radiation Therapy* (SBRT)/ *Stereotactic Ablative Body Radiation Therapy* (SABR), dan *Image Guided Radiation Therapy* (IGRT) dapat digunakan, dan baik untuk memberikan radioterapi kuratif dengan aman.

Dalam proses simulasi dengan CT scan, penderita diposisikan dengan menggunakan alat imobilisasi, diberikan kontras intravena dengan atau tanpa kontras oral dan penderita 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 intratorakal. 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 penderita 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), *Internal Target Volume* (ITV), *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-CTScan, mediastinoskopi atau Ultrasonografi Endobronkial (EBUS).

Standar margin dari GTV ke CTV adalah 0,5-0,8 cm. Margin dari CTV (atau ITV) ke PTV adalah 0,7-1,5 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. Margin PTV dapat juga ditentukan sesuai protokol tiap senter radioterapi.

Belum ada konsensus khusus untuk delineasi target KPKBSK pascabedah. 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) Dosis Radioterapi

Dosis radioterapi yang disajikan merupakan salah satu acuan, namun pilihan dosis secara tepat disesuaikan dengan kondisi penderita.

Tabel 3. Dosis radioterapi pada teknik *Stereotactic Body Radiation Therapy* (SBRT)

Sumber: NCCN *Guideline*, NSCLC, 2022

Dosis Total	Jumlah Fraksi	Contoh Indikasi
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 4. Dosis yang biasa digunakan pada Fraksinasi Konvensional dan Radioterapi Paliatif

Tipe Terapi	Dosis Total	Dosis/ Fraksi	Lama Terapi
Radiasi definitif 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	1. 50-54 Gy	1. 1,8-2 Gy	1. 5-6 minggu
2. Ekstensi kapsular atau batas mikroskopis positif	2. 54-60 Gy	2. 1,8-2 Gy	2. 6 minggu
3. <i>Gross tumor</i>	3. 60-70 Gy	3. 2 Gy	3. 6-7 minggu

Tipe Terapi	Dosis Total	Dosis/ Fraksi	Lama Terapi
Radiasi paliatif			
1. SVKS	1. 30-45 Gy	1. 3 Gy	1. 2-3 minggu
2. Metastasis tulang dengan massa jaringan lunak	2. 20-30 Gy	2. 3-4 Gy	2. 1-2 minggu
3. Metastasis tulang tanpa massa jaringan lunak	3. 8-30 Gy	3. 3-8 Gy	3. 1 hari-2 minggu
4. Metastasis Otak	4. Sesuai panduan tumor otak	4. Sesuai panduan tumor otak	4. Sesuai panduan tumor otak

Sumber: NCCN *Guideline Version 3.2022*, NSCLC

Selain persepsian dosis, perlu diperhatikan juga dosis pada jaringan sehat sekitarnya. Delineasi organ sehat harus mengacu kepada pedoman dari *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0618, 0813, 0915* untuk *SABR/SBRT Trials*. Khusus untuk metastasis otak, beberapa tindakan dapat dilakukan seperti *Whole Brain Radiation Therapy (WBRT)* yaitu maksimal dosis radioterapi 3000 cGy. Tindakan lain seperti *Stereotactic Radio Surgery (SRS)* atau *Stereotactic Radiation Therapy (SRT)*, dapat dilakukan sesuai indikasi.

Prinsip terapi radiasi pada *KPKBSK locally advanced (stage II-III)* adalah kemoterapi/radioterapi konkuren direkomendasikan untuk penderita dengan *stage II* (node-positif) dan *stage III* yang tidak dapat dioperasi. Interupsi radioterapi dan pengurangan dosis untuk menghindari toksisitas akut seharusnya dihindari dengan menggunakan perawatan suportif. Kemoterapi/radioterapi sekuensial atau radioterapi saja sesuai untuk penderita kondisinya lemah yang tidak dapat mentolerir terapi konkuren. Regimen *accelerated* radioterapi (dipercepat) mungkin bermanfaat, terutama jika kemoterapi konkuren tidak bisa ditoleransi.

Kemoterapi/radioterapi bersamaan saat prabedah adalah pilihan untuk penderita dengan *stage IIIA* yang dapat

direseksi (minimal N2 dan dapat dilakukan lobektomi) pada KPKBSK dan direkomendasikan untuk tumor pada sulkus superior yang dapat direseksi, berdasarkan hasil diskusi multidisplin. Radioterapi harus direncanakan terlebih dahulu agar tetap menggunakan dosis definitif tanpa interupsi jika penderita tidak bisa melanjutkan operasi seperti yang direncanakan sebelumnya.

Kemoterapi prabedah dan radioterapi pascabedah merupakan alternatif untuk penderita *stage* IIIA yang dapat direseksi. Waktu optimal untuk radioterapi dalam terapi trimodalitas (preoperatif dengan kemoterapi atau pascaoperatif) belum ditetapkan dan masih kontroversial. Penentuan *resectability* dalam terapi trimodalitas harus dilakukan sebelum memulai semua pengobatan sebaiknya dilakukan dalam diskusi multidisiplin tim onkologi toraks. Konsultasi multidisiplin di awal sangat penting ketika mempertimbangkan perawatan bedah pada penderita KPKBSK dengan *stage* III.

Pada penderita dengan *stage* klinis I/II yang *upstage surgically* menjadi N2+, penelitian menunjukkan bahwa pemberian radiasi pasca operasi memberikan peningkatan kelangsungan hidup secara signifikan bila ditambah dengan kemoterapi pascaoperasi. Meskipun urutannya secara optimal tidak ditetapkan, pemberian radiasi pasca operasi menyebutkan umumnya radioterapi diberikan setelah bedah dan bersamaan dengan kemoterapi untuk margin reseksi positif. Radiasi pasca operasi tidak direkomendasikan pada penderita dengan *stage* patologis N0-1 dan margin reseksi negatif, karena berhubungan dengan peningkatan mortalitas, minimal ketika menggunakan teknik radioterapi yang lama.

Dosis yang paling sering digunakan untuk radioterapi definitif adalah 60-70 Gy dalam fraksi 2 Gy. Dosis minimal 60 Gy harus diberikan. Pemberian dosis eskalasi dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang lebih baik hanya radioterapi, kemoterapi/radioterapi sekuensial, atau kemoterapi/radioterapi konkuren.

Tabel 5. Dosis yang Umum Digunakan untuk SABR

Total Dosis	# Fraksi	Contoh Indikasi
25 - 34 Gy	1	Perifer, kecil
45 - 60 Gy	3	Tumor perifer
48 - 50 Gy	4	Tumor perifer atau sentral < 4 - 5 cm
50 - 55 Gy	5	Tumor perifer atau sentral
60 - 70 Gy	8 - 10	Tumor sentral

Sumber: NCCN *Guideline Version 3.2022, NSCLC*

Tabel 6. Batasan Dosis *Organ at Risk* (OAR) pada SABR/SBRT

Rejimen OAR	1 Fraksi	3 Fraksi	4 Fraksi	5 Fraksi
Medula Spinalis	14 Gy	18 Gy (6 Gy/fx)	26 Gy (6.5 Gy/fx)	30 Gy (6 Gy/fx)
Esofagus	15.4 Gy	27 Gy (9 Gy/fx)	30 Gy (7.5 Gy/fx)	105% preskripsi PTV
Pleksus brakialis	17.5 Gy	24 Gy (8 Gy/fx)	27.2 Gy (6.8 Gy/fx)	32 Gy (6.4 Gy/fx)
Jantung/ perikardium	22 Gy	30 Gy (10 Gy/fx)	34 Gy (8.5 Gy/fx)	105% preskripsi PTV
Pembuluh darah besar	37 Gy	NS	49 Gy (12.25 Gy/fx)	105% preskripsi PTV
Trakea dan Bronkus proksimal	20.2 Gy	30 Gy (10 Gy/fx)	34.8 Gy (8.7 Gy/fx)	105% preskripsi PTV
Iga	30 Gy	30 Gy (10 Gy/fx)	40 Gy (10 Gy/fx)	NS
Kulit	26 Gy	24 Gy (8 Gy/fx)	32 Gy (9 Gy/fx)	32 Gy (6.4

Rejimen OAR	1 Fraksi	3 Fraksi	4 Fraksi	5 Fraksi
				Gy/fx)
Lambung	12.4 Gy	NS	2.2 Gy (6.8 Gy.fx)	NS

Sumber: NCCN *Guideline Version 3.2022, NSCLC*

Tabel 7. Dosis yang Umum Digunakan pada Fraksinasi Konvensional dan Radioterapi Paliatif

Tipe Terapi	Dosis Total	Dosis /Fraksi	Lama Terapi
Radiasi definitif tanpa kemoterapi	60 - 70 Gy	2 Gy	6 - 7 minggu
Radiasi Preoperasi	45 - 54 Gy	1.8 - 2 Gy	5 minggu
Radiasi Pascaoperasi			
Batas negatif	50 - 54 Gy	1.8 - 2 Gy	5 - 6 minggu
Ekstensi Ekstrakapsular atau positif margin mikroskopis	54 - 60 gy	1.8 - 2 Gy	6 - 7 minggu
<i>Gross residual tumor</i>	60 - 70 Gy	2 Gy	6 - 7 minggu
Radiasi paliatif			
Penyakit Obstruktif (SVKS atau pneumonia obstruktif)	30 - 45 Gy	3 Gy	2 - 3 minggu
Meta tulang dengan massa jaringan lunak	20 - 30 Gy	4 - 3 Gy	1 - 1 minggu
Meta tulang tanpa massa jaringan lunak	8 - 30 Gy	8 - 3 Gy	1 hari - 2 minggu

Tipe Terapi	Dosis Total	Dosis /Fraksi	Lama Terapi
Meta otak	Sesuai <i>guideline</i> tumor otak	Sesuai <i>guideline</i> tumor otak	Sesuai <i>guideline</i> tumor otak
Penyakit simtomatik di dada pada penderita dengan PS buruk	17 Gy**	8.5 Gy**	1 - 2 minggu**
Metastasis apapun pada penderita dengan PS buruk	8 - 20 Gy	8 - 4 Gy	1 hari - 1 minggu

Sumber: NCCN *Guideline Version 3.2022*, NSCLC

Tabel 8. Batasan Dosis - Volume Jaringan Normal untuk Terapi Radiasi Terfraksi Dilakukan secara Konvensional dengan Kemoterapi yang Bersamaan

OAR	Batasan dalam 30 - 35 Fraksi
Medula Spinalis	Max \leq 50 Gy \geq
Paru - paru	V20 \leq 35% - 40%;** MLD \leq Gy
Jantung	V50 \leq 25%; Rata - rata 20 \leq Gy
Esofagus	Rata - rata \leq 34 Gy; Max \leq 105% dari dosis preskripsi; V60 \leq 17%; diharapkan bagian kontralateral disisihkan
Pleksus brakial	Nilai tengah dosis \leq 69Gy

Sumber: NCCN *Guideline Version 3.2022*, NSCLC

Prinsip Radioterapi pada KPKSK

Radioterapi merupakan bagian dari terapi definitif maupun paliatif pada KPKSK.

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

Radioterapi dengan kemoterapi konkuren lebih disukai dibandingkan kemoterapi/radioterapi sekuensial. Target radiasi tergantung dari volume target berdasarkan hasil radiologi 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 per hari/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 *Stage* Ekstensif (*Extensive Stage*)

Radioterapi konsolidasi dapat dipertimbangkan pada penderita *stage* ekstensif yang respons terhadap kemoterapi. Studi randomisasi Dutch-CREST tentang radioterapi konsolidasi pada penderita *stage* ekstensif yang respons terhadap kemoterapi mendapatkan perbaikan kesintasan hingga 2 tahun. Radioterapi juga dapat diberikan sebagai terapi paliatif pada lesi primer atau lesi metastasis.

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

Pada *stage* terbatas yang respons terhadap terapi, PCI dapat menurunkan kejadian metastasis otak dan meningkatkan kesintasan. Studi EORTC menunjukkan perbaikan kesintasan pada penderita *stage* terbatas kemoresponsif yang diberikan PCI. Namun, studi randomisasi lain di Jepang tidak mendapatkan perbaikan angka kesintasan. Pada penderita yang tidak diberikan PCI, direkomendasikan pemantauan metastasis dengan radiologi otak. Dosis yang direkomendasikan untuk PCI adalah 25 Gy dalam 10 fraksi. PCI tidak direkomendasikan untuk penderita dengan status performa buruk atau dengan gangguan neurokognitif.

e. Kemoterapi

Kemoterapi dapat diberikan sebagai modalitas neoadjuvan pada *stage* dini, atau sebagai adjuvan pascapembedahan. Terapi adjuvan dapat diberikan pada KPKBSK *stage* IB, IIA, IIB dan IIIA.

Pada KPKBSK *stage* III *unresectable*, biasanya diberikan kemoradioterapi konkuren, dilanjutkan dengan pemberian

imunoterapi durvalumab *maintenance*. Pada kondisi tertentu pemberian kemoterapi dapat diberikan secara sekuensial atau *alternating radiotherapy*.

Pada KPKBSK *stage* lanjut, kemoterapi dapat diberikan dengan tujuan pengobatan jika tampilan umum penderita baik (Karnofsky >60%; WHO 0-2). Tujuan kemoterapi pada penderita *stage* lanjut adalah sebagai terapi paliatif.

Prinsip pemilihan jenis antikanker dan pemberian sebuah regimen kemoterapi adalah:

- 1) *Platinum-based therapy* (sisplatin atau karboplatin)
- 2) Respons objektif satu obat antikanker $\geq 15\%$
- 3) Toksisitas obat tidak melebihi *grade* 3 skala WHO
- 4) Harus dihentikan atau diganti bila setelah pemberian 3 siklus pada penilaian terjadi progresif tumor.

Ada beberapa jenis kemoterapi yang dapat diberikan. Lini pertama diberikan kepada penderita yang tidak pernah menerima pengobatan kemoterapi sebelumnya (*chemo-naïve*). Kelompok ini terdiri dari kemoterapi berbasis-platinum dan tidak mengandung platinum (obat generasi baru). Pilihan utama obat berbasis-platinum adalah karboplatin, pilihan lainnya dengan sisplatin, mengingat toksisitas sisplatin terutama nefrotoksitas yang lebih tinggi dibandingkan karboplatin dengan efikasi sama. Kemoterapi ini dapat ditoleransi dengan lebih baik oleh penderita usia lanjut atau dengan komorbiditas berat. Untuk karboplatin, efek samping yang paling sering berupa hematotoksitas. Obat kemoterapi lini pertama yang tidak berbasis platinum yang dapat diberikan adalah etoposid, gemitabin, paklitaksel dan vinorelbine.

Pada KPKBSK karboplatin atau sisplatin dapat diberikan dikombinasikan dengan paklitaksel, gemitabin, vinorelbine, dosetaksel, etoposid, pemetreksed (pemetreksed khusus KPKBSK non-skuamosa); kombinasi tersebut dapat diberikan bersamaan juga dengan anti-angiogenesis (bevacizumab atau ramucirumab; khusus non-skuamosa) atau dengan imunoterapi, seperti atezolizumab atau pembrolizumab. Imunoterapi (atezolizumab, dan pembrolizumab) dapat diberikan tunggal pada penderita kanker paru KPKBSK dengan PD-L1 $\geq 50\%$.

Pilihan kemoterapi bukan berbasis platinum seperti pemetreksed (pada KPKBSK non-skuamosa), paklitaksel, dosetaksel, vinorelbine, etoposid, gemsitabin, atau nab-paklitaksel dapat dikombinasikan dengan kemoterapi berbasis platinum.

Pemberian terapi rumatan baik dengan pemetreksed, pemetreksed+bevacizumab, imunoterapi dapat diberikan setelah terapi konsolidatif.

Bila diperlukan, dapat digunakan akses vena sentral dengan portal (*chemoport*).

Efek samping

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 penderita yang pernah mendapat kemoterapi lini pertama namun tidak memberikan respons setelah dua siklus, atau KPKBSK yang menjadi lebih progresif setelah kemoterapi selesai. Jenis kemoterapi lini kedua yang dapat diberikan yaitu dosetaksel, pemetreksed, paklitaksel, vinorelbine dan gemsitabine. Imunoterapi dapat diberikan sebagai lini kedua tanpa melihat ekspresi PD-L1 (untuk atezolizumab tunggal) atau pada PD-L1>1% untuk pembrolizumab tunggal, atau jenis imunoterapi lainnya yang telah melalui uji klinis fase III sesuai EBM. Selain itu, dapat diberikan juga kombinasi dari dua obat tidak berbasis platinum. Kemoterapi lini ketiga dan seterusnya sangat tergantung pada riwayat pengobatan sebelumnya.

Tabel 9. Regimen terapi sistemik yang diberikan beserta dosisnya

Regimen Terapi Sistemik	Dosis
Sisplatin	60-80 mg/m ²
Karboplatin	5-6 AUC
Pemetreksed	500 mg/m ²

Regimen Terapi Sistemik	Dosis
Paklitaksel	175 mg/m ²
Etoposid	100 mg/m ²
Gemsitabin	1.000-1.250 mg/m ²
Vinorelbine	25-30 mg/m ² atau sediaan oral 60 mg/m ² per minggu
Dosetaksel	60-80 mg/m ²
Nab-paklitaksel	100 mg/m ²
Bevacizumab	7,5-15 mg/kgbb
Ramucirumab	10 mg/kgbb
Pembrolizumab	200 mg (lini pertama)/3 minggu 2 mg/m ² (lini kedua)
Atezolizumab	1.200 mg/3 minggu
Durvalumab	10 mg/kgbb/ 2 minggu atau 1.500 mg/4 minggu (<i>Non-resectable</i> IIIA) 1.500 mg/3 minggu kombinasi kemo dan <i>maintenance</i> 1.500 mg/4 minggu (KPKSK)

f. Terapi Target

Terapi target *epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor* (EGFR-TKI) diberikan pada penderita KPKBSK mutasi EGFR positif yang sensitif terhadap EGFR-TKI. Terdapat 2 mutasi sensitif terhadap EGFR-TKI, yaitu: mutasi yang sering didapat (*common mutation*) yaitu delesi *exon* 19, mutasi titik *exon* 21 L858R; dan mutasi sensitif yang jarang didapat (*uncommon mutation*) lainnya seperti L861Q, S768I atau G719X. EGFR-TKI yang dapat digunakan untuk mutasi sensitif tersebut adalah gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, atau osimertinib. Osimertinib, sebagai EGFR-TKI generasi ketiga juga dapat diberikan pada penderita kanker paru setelah progresi dengan EGFR-TKI generasi pertama dan kedua, yang memiliki mutasi pada *exon* 20 T790M. Osimertinib dapat diberikan sebagai terapi adjuvan pada KPKBSK *stage* IB sampai IIIB pascabedah dengan mutasi EGFR positif delesi *exon* 19, mutasi titik *exon* 21 L858R.

Terapi target untuk penderita dengan fusi gen *ALK* adalah crizotinib, alectinib, brigatinib, ceritinib, lorlatinib, entrectinib dan lainnya. Terapi target yang menghambat fusi gen *ROS-1* antara lain crizotinib, entrectinib, ceritinib dan lorlatinib. Terapi target untuk mutasi *MET* yang dapat diberikan adalah crizotinib, capmatinib atau tepotinib. Terapi target untuk fusi gen *RET* adalah selpercatinib, pralsetinib dan cabozantinib. Terapi target untuk *NTRK*, bila tersedia adalah entrectinib dan larotrectinib. Pada penderita dengan *EGFR exon 20* insersi, dapat diberikan kemoterapi atau mobocertinib, atau amivantamab. Pada mutasi *KRAS G12C*, dapat diberikan sotorasib, adagrasib atau kemoterapi. Terapi target lain, sesuai indikasi dapat diberikan pada penderita yang memiliki *oncogene driver*. Pada penderita dengan *ERBB2 (HER2) mutation* dapat diberikan trastuzumab deruxtecan, atau ado-trastuzumab emtansine atau kemoterapi. Pada *BRAFV600E* dapat diberikan dabrafenib/trametinib atau vemurafenib.

Antibodi monoklonal untuk ErbB yang tersedia adalah cetuximab atau nimotuzumab. Pada *KPKBSK* jenis non-skumosa, bevacizumab atau ramucirumab sebagai anti-angiogenesis diberikan sebagai yang dikombinasi dengan kemoterapi atau kombinasi kemoterapi dan imunoterapi.

Regimen TKI dan dosisnya:

- 1) *EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI)*
 - a) Gefitinib (250 mg)
 - b) Erlotinib (150 mg)
 - c) Afatinib (40 mg)
 - d) Dacomitinib (45 mg)
 - e) Osimertinib (80 mg)
- 2) *ALK inhibitor*
 - a) Alectinib (2x600 mg)
 - b) Brigatinib (180 mg, 90mg)
 - c) Ceritinib (600 mg)
 - d) Crizotinib (2x250 mg)
 - e) Lorlatinib (100 mg)
- 3) *ROS-1 inhibitor*
 - a) Ceritinib (750 mg)

- b) Crizotinib (2x250 mg)
- c) Lorlatinib (100 mg)
- d) Entrectinib (600 mg)
- e) Praselatinib (400mg)
- 4) RET inhibitor
 - a) Pralsetinib (400 mg)
 - b) Cabozantinib (60 mg)
 - c) Selpercatinib (<50 kg: 120 mg BID; ≥50 kg: 160 mg BID)
- g. Imunoterapi

Imunoterapi yang tersedia saat ini adalah atezolizumab, pembrolizumab, durvalumab, serplulimab, cemiplimab, tremelimumab dan lainnya. Pembrolizumab, serplulimab menghambat reseptor PD-1 (PD-1 *inhibitor*) sedangkan atezolizumab dan durvalumab menghambat PD-L1 (PD-L1 *inhibitor*), dan monoklonal antibodi penghambat CTLA-4 seperti tremelimumab.

Sebagai terapi lini pertama KPKBSK *stage* lanjut, pembrolizumab atau atezolizumab dapat diberikan monoterapi pada KPKBSK dengan PD-L1≥50%, dengan mutasi *EGFR* dan *ALK* negatif.

Sebagai lini kedua, imunoterapi dengan pembrolizumab dapat diberikan pada KPKBSK pasca kemoterapi dengan PD-L1>1%. Atezolizumab dapat diberikan sebagai lini kedua pada KPKBSK setelah kemoterapi tanpa melihat ekspresi PD-L1.

Sesuai perkembangan ilmu dan *evidence-based medicine*, pada saat ini kombinasi kemoterapi ditambah dengan imunoterapi digunakan pada KPKBSK *stage* lanjut.

Pilihan kombinasi imunoterapi dan kemoterapi pada KPKBSK jenis non-skuamosa, yaitu kemoterapi platinum (karboplatin atau sisplatin) + pemetreksed + pembrolizumab, atau karboplatin + paklitaksel + bevacizumab + atezolizumab.

Pada KPKBSK jenis skuamosa, dapat diberikan kemoterapi berbasis platinum + paklitaksel + pembrolizumab.

Durvalumab dapat diberikan pada KPKBSK *stage* III *non-resectable* yang tidak mengalami progresivitas setelah kemoradioterapi konkuren. Imunoterapi dapat diberikan sebagai

adjuvan/neoadjuvan pada kasus KPKBSK pasca bedah, dengan *EGFR* mutasi negatif dan ekspresi PD-L1 >1%.

Pemeriksaan imunohistokimia sebelum pemberian imunoterapi dapat dilakukan bila alat pemeriksaan tersedia. Pemeriksaan imunohistokimia tersebut dapat dilakukan baik pada spesimen histopatologi maupun sitologi.

Beberapa regimen imunoterapi dan dosisnya:

- 1) Atezolizumab (1.200 mg/3 minggu)
- 2) Pembrolizumab (100 mg/m² atau 200 mg/3 minggu)
- 3) Durvalumab (10 mg/m²/2 minggu atau 1.500 mg IV/3-4 minggu untuk KPKSK)
- 4) Atau imunoterapi lainnya seperti serplulimab (4,5mg/kg) atau tremelimumab

h. Terapi kombinasi radiasi dan kemoterapi

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 penderita.

Pada penderita dengan tampilan umum baik (Karnofsky >70%) dan penurunan berat badan minimal, serta penderita 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*.

i. Pilihan Terapi Berdasarkan *stage*

Pada *stage* 0, modalitas terapi pilihan adalah pembedahan atau *photodynamic therapy* (PDT).

Penderita yang akan menjalani pembedahan, sebaiknya telah dibicarakan melalui diskusi tim multidisiplin (Tim MDT Onkologi Toraks) yang ada di Rumah sakit.

Untuk *stage* I, modalitas terapi pilihannya adalah pembedahan yang dapat dilakukan bersamaan dengan *Video-Assisted Thoracoscopic Surgery* (VATS). Bila penderita 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 *stage* IB, dapat diberikan kemoterapi adjuvan setelah reseksi bedah.

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

Pada penderita dengan *stage* IB, II, III yang telah dilakukan reseksi dengan *EGFR* delesi *exon* 19 dan mutasi *exon* 21 L858R, dapat diberikan osimertinib (*EGFR*-TKI) adjuvan.

Sedangkan pada kasus KPKBSK dengan *stage* II, III dan *Epidermal Growth Factor Receptor Wild Type (EGFR WT)*, dapat dilakukan kemoterapi dan dapat dilanjutkan dengan imunoterapi sesuai dengan diskusi multidisiplin.

Pada *stage* III, dapat dilakukan pembedahan sesuai dengan diskusi multidisiplin. Reseksi bedah dapat dilakukan setelah kemoterapi neoadjuvan dan/atau dengan kemoterapi adjuvan setelah bedah, terutama pada penderita dengan lesi T3-4, N1, dan dapat diikuti oleh imunoterapi.

Pada penderita yang tidak dapat menjalani pembedahan seperti keterlibatan T4 atau N2, kombinasi terapi radiasi dengan kemoterapi dan dilanjutkan durvalumab. Jika ada keterlibatan kelenjar getah bening atau respons buruk terhadap operasi, maka pemberian kemoterapi dapat dipertimbangkan. Regimen ini terdiri dari 4-6 siklus pemberian obat kemoterapi. Pada penderita dengan adenokarsinoma dan hasil uji mutasi gen *EGFR* positif, dapat diberikan obat golongan *EGFR*-TKI.

Pada penderita dengan *stage* IIIB, modalitas pengobatan yang menjadi pilihan utama bergantung pada kondisi klinis dan tampilan umum penderita. Terapi radiasi tunggal diberikan pada lesi primer, lesi metastasis ipsilateral, serta kelenjar getah bening 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 *stage* IV, tujuan utama terapi pada *stage* ini bersifat paliatif. Pendekatan tatalaksana KPKBSK *stage* IV bersifat multimodalitas dengan pilihan terapi sistemik (kemoterapi, terapi target) dan modalitas lainnya (radioterapi, dan lain-lain). Keterlibatan perawatan paliatif direkomendasikan sejak awal bersamaan dengan standar pengobatan kanker (merujuk kepada panduan perawatan paliatif).

Regimen kemoterapi lini pertama adalah kemoterapi berbasis platinum (sisplatin atau karboplatin) dengan salah satu obat generasi baru seperti:

Sisplatin/Karboplatin + Etoposid, Sisplatin/Karboplatin + Gemsitabin, Sisplatin/Karboplatin + Paklitaksel, Sisplatin/Karboplatin + Doksetaksel, Sisplatin/Karboplatin + Vinorelbine dan Sisplatin/Karboplatin + Pemetreksed

Regimen kemoterapi lini kedua adalah monoterapi Doksetaksel, 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 atau ramucirumab). Pada rekurensi, pilihan terapi sesuai metastasis. Modalitas yang dapat digunakan termasuk radiasi paliatif, kemoterapi paliatif atau bedah paliatif.

2. Kanker Paru jenis Karsinoma Sel Kecil (KPKSK)

Secara umum, jenis kanker paru jenis sel kecil ini *stage*-nya dapat dibagi menjadi dua kelompok, yaitu *stage* terbatas (*Limited Stage Disease*=LD) dan *stage* lanjut (*Extensive Stage Disease*=ED). Berbeda dengan KPBSK, penderita dengan KPKSK tidak memberikan respons yang baik terhadap terapi target, tetapi sensitif terhadap kemoterapi dan radioterapi. Walaupun demikian perjalanan KPKSK sangat progresif dan mudah sekali mengalami kekambuhan.

a. *Stage* Terbatas

Pilihan modalitas terapi pada *stage* ini adalah kombinasi dari kemoterapi berbasis platinum dan radioterapi 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 terapi konkuren, dengan radioterapi dimulai dalam 30 hari setelah awal kemoterapi. Pilihan pada penderita usia lanjut dengan tampilan umum yang buruk (>2), dapat diberikan kemoterapi berbasis karboplatin, sedangkan pilihan penderita dengan tampilan umum baik (0-1) dapat diberikan kemoterapi berbasis sisplatin atau karboplatin.

Setelah kemoterapi, penderita dapat menjalani iradiasi kranial profilaksis (*prophylaxis cranial irradiation* [PCI]). PCI menjadi opsi terapi pada KPKSK yang respons terhadap *initial* terapi.

Setelah diperkenalkan metode MRI kepala dan PET CT scan untuk menentukan *stage*, maka terdapat beberapa perubahan rekomendasi untuk iradiasi kranial profilaksis (*prophylaxis cranial irradiation* [PCI]). Manfaat PCI tidak jelas pada penderita yang telah menjalani terapi definitif pada KPKSK *stage* terbatas yang sangat awal (*stage* patologi I-IIA [T1-2, N0, M0]). Kelompok penderita di atas memiliki risiko yang lebih rendah terjadinya metastasis otak dibandingkan penderita KPKSK *stage* terbatas yang lebih lanjut. Surveilans dengan MRI kepala harus dilakukan pada penderita yang tidak menjalani PCI. Meskipun demikian, PCI mungkin mempunyai manfaat pada penderita yang didiagnosis KPKSK dengan *stage* patologi II B atau III yang telah menjalani reseksi komplis. Pada penderita KPKSK *stage* lanjut yang beresponss terhadap terapi sistemik, PCI dapat menurunkan kejadian metastasis otak dan memperbaiki kesintasan menyeluruh. Meskipun demikian, studi acak yang dilakukan pada orang Jepang mendapatkan pada penderita yang tidak terbukti ada metastasis pada pemeriksaan MRI awal diagnosis, PCI tidak memperbaiki kesintasan menyeluruh dibandingkan dengan surveilans MRI rutin dan pengobatan metastasis otak pada saat dideteksi.

Dosis radiasi yang digunakan PCI adalah 25 Gy dalam 10 fraksi harian atau 30 Gy dalam 15 fraksi. *Shorter course* 20 Gy dalam 5 fraksi pada penderita tertentu dengan *stage* lanjut. Terapi sistemik *concurrent* dan total dosis radioterapi yang tinggi (>30 Gy) harus dihindari pada penderita yang menerima PCI.

Regimen kemoterapi lini pertama yang tersedia untuk *stage* ini adalah EP, sisplatin/karboplatin dengan etoposid (pilihan utama) dan sisplatin/karboplatin dengan irinotecan. Untuk lini selanjutnya, dapat diberikan paclitaxel, gemcitabine, docetaxel atau kombinasi dengan imunoterapi. Reseksi bedah dapat dilakukan dengan kemoterapi adjuvan atau kombinasi kemoterapi dan radiasi terapi adjuvan pada TNM *stage* dini, dengan/tanpa pembesaran kelenjar getah bening.

Pada penderita KPKSK *stage* terbatas modalitas pembedahan bisa dilakukan pada penderita dengan T1-2, N0 yang memenuhi syarat operasi dan dilanjutkan dengan perencanaan terapi radiasi.

b. *Stage* Lanjut

Pilihan utama modalitas terapi *stage* ini adalah kemoterapi kombinasi. Regimen kemoterapi lini pertama yang dapat digunakan pada *stage* ini adalah karboplatin dengan etoposid (pilihan utama) atau karboplatin dengan irinotecan atau kombinasi dengan imunoterapi. Untuk lini selanjutnya dapat diberikan paclitaxel, gemcitabine, atau docetaxel. Radioterapi paliatif dapat diberikan pada lesi primer dan lesi metastasis bila ada indikasi. Kombinasi terapi dapat diberikan yaitu kombinasi karboplatin+etoposid+atezolizumab, atau kombinasi karboplatin/sisplatin+etoposid+durvalumab atau imunoterapi lainnya sesuai indikasi.

Kombinasi karboplatin/sisplatin+irinotecan dapat juga diberikan sebagai kombinasi lini pertama.

Sebagai lini kedua, dapat diberikan kemoterapi tunggal, yaitu dosetaksel, paklitaksel, atau kombinasi kemoterapi.

Karboplatin 5AUC/Sisplatin 60-80 mg/ BSA (H1) + Etoposid 100 mg/m² (H1,2,3)

Karboplatin 5AUC/Sisplatin + Etoposid 100 mg/m² + Atezolizumab 1200 mg

Karboplatin 5AUC/Sisplatin + Etoposid 100 mg/m² + Durvalumab 1500 mg

Karboplatin 5AUC (H1)/Sisplatin 60-80mg/BSA (H1) + irinotecan 50 mg/m² (H1,8,15) siklus diulang setiap 4 minggu

Penderita KPKSK yang berespons baik terhadap kemoterapi dapat dilanjutkan untuk terapi radiasi pada lesi primernya.

Penderita KPKSK yang mengalami *relapse* lebih dari 6 bulan setelah penghentian kemoterapi *initial* (awal) maka bisa menggunakan regimen obat yang sama seperti terapi *initial*, sedangkan bila *relapse* kurang dari 6 bulan maka menggunakan regimen lainnya.

3. Rekomendasi Tatalaksana

- a. Diagnosis definitif kanker paru berdasarkan pemeriksaan mikroskopik dengan bahan yang dapat berasal dari tumor primer maupun tumor sekunder. Pemeriksaan molekuler dapat dilakukan dari sediaan sitologi, histopatologi maupun sediaan lain bila diperlukan [rekomendasi A].
- b. Modalitas utama sebagian besar KPKBSK (*stage* I-II dan *stage* IIIA yang masih dapat direseksi setelah kemoterapi neoadjuvan) adalah pembedahan [rekomendasi A].
- c. Reseksi/pembedahan dapat dilakukan setelah kemoterapi neoadjuvan dan/atau dengan kemoterapi adjuvan pada penderita *stage* IB, II, IIIA dan IIIB [rekomendasi A].
- d. Pilihan utama pembedahan adalah lobektomi, tetapi pada penderita dengan komorbiditas kardiovaskular atau kapasitas paru yang lebih rendah, pembedahan segmentektomi dan reseksi sublobaris paru dilakukan reseksi kelenjar, dan penentuan *stage* patologi (*pathological staging* atau pTNM dan pemeriksaan batas sayatan bedah harus dilakukan pascabedah [rekomendasi A].
- e. Tindakan bronkoskopi (baik fleksibel maupun rigid) dapat dilakukan untuk diagnostik maupun tindakan terapeutik. Selain pengambilan sampel untuk diagnosis, tindakan bronkoskopi dapat dilakukan untuk menilai *stage*. Bronkoskopi juga dilakukan untuk menilai sebab dan luas stenosis saluran pernapasan, dan permeabilitas saluran bronchial distal dari stenosis, serta tindakan terapeutik seperti terapi untuk sumbatan lumen saluran napas. [rekomendasi A].

- f. Radiasi diberikan pada lesi primer dengan tujuan kuratif pada *stage* IA, IB, IIA dan IIIA, jika terdapat kontraindikasi pembedahan [rekomendasi A].
- g. Regimen *Continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy* (CHART) merupakan pilihan utama regimen terapi radiasi [rekomendasi A].
- h. Pada penderita dengan KPBSK *stage* IIIB, diberikan terapi radiasi tunggal pada lesi primer dan lesi metastasis ipsilateral dan KGB supraklavikula [rekomendasi A].
- i. Terapi kemoterapi adjuvan diberikan pada KPBSK *stage* IIA, IIB dan IIIA, sedangkan pada *stage* lanjut, kemoterapi dapat diberikan dengan tujuan pengobatan jika tampilan umum penderita baik (Karnofsky >60%; WHO 0-2) [rekomendasi A].
- j. Terapi adjuvan KPKBSK pascabedah *stage* IB-III A dengan mutasi EGFR positif dapat dilakukan pemberian terapi target osimertinib dengan hasil baik [rekomendasi A].
- k. Terapi adjuvan KPKBSK *stage* IIA-III pascabedah tanpa mutasi onkogen, dapat dilakukan pemberian kemoterapi disertai dengan imunoterapi rumatan [rekomendasi A].
- l. Pada KPKBSK *stage* III *non-resectable* (yang tidak dapat dibedah), terapi kemoradioterapi konkuren dilanjutkan dengan imunoterapi memberikan hasil yang baik [rekomendasi A].
- m. Tata laksana KPKBSK *stage* lanjut tergantung atas *stage*, jenis, *performance status* (PS), dan marker molekuler yang ada; tata laksana dapat berupa kemoterapi, imunoterapi, kemoterapi kombinasi imunoterapi atau anti VEGF, atau terapi target [rekomendasi A].
- n. Pada kanker paru jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) dengan hasil pemeriksaan uji mutasi gen sensitizing EGFR positif, gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib, osimertinib merupakan terapi target [rekomendasi A].
- o. Tata laksana KPKBSK dengan pemeriksaan ALK, dapat diberikan ALK inhibitor seperti crizotinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib, demikian juga dengan ROS-1 positif, dapat diberikan ROS-1 inhibitor. Terapi target lainnya dapat diberikan sesuai indikasi dan hasil penelitian yang ada (misal untuk RET inhibitor, MET inhibitor, HER-2 antibodi, atau terapi lainnya) [rekomendasi A].

- p. Imunoterapi tunggal dengan atezolizumab, pembrolizumab atau imunoterapi lainnya dapat diberikan pada KPKBSK dengan PD-L1 \geq 50% sebagai lini pertama. Kombinasi kemoterapi dan imunoterapi dapat diberikan sebagai lini pertama, atau sesuai indikasi [rekomendasi A].
- q. Terapi kombinasi, kemoterapi dan terapi radiasi, diberikan dengan tujuan pengobatan pada penderita dengan tampilan umum baik (Karnofsky $>$ 60%) dengan kontraindikasi bedah [rekomendasi A].
- r. Pada KPKSK stage terbatas, kombinasi dari kemoterapi berbasis-platinum dan terapi radiasi toraks adalah pilihan utama [rekomendasi A].
- s. Regimen terapi kombinasi yang memberikan hasil paling baik adalah *concurrent therapy*, dengan terapi radiasi dimulai dalam 30 hari setelah awal kemoterapi [rekomendasi A].
- t. Pada KPKSK *stage* lanjut, modalitas utama adalah multimodalitas sesuai dengan jenis, *stage* dan *performance status*. Kemoterapi kombinasi sisplatin atau karboplatin + etoposid dengan kombinasi imunoterapi (durvalumab atau atezolizumab atau lainnya), memberikan hasil yang baik [rekomendasi A].
- u. Alternatif lain adalah terapi radiasi paliatif pada lesi primer dan lesi metastasis [rekomendasi A].
- v. Seluruh tahapan diagnosis dan tatalaksana kanker paru disertai dengan tatalaksana paliatif untuk meningkatkan kualitas hidup penderita kanker paru [rekomendasi A].
- w. Seluruh tahapan diagnosis dan tatalaksana kanker paru, harus disertai dengan upaya berhenti merokok [rekomendasi A].

H. Terapi Medik Gizi pada Kanker Paru

Malnutrisi pada penderita kanker paru ditemukan sebesar 30-85%. Keadaan tersebut akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas serta menurunkan kualitas hidup penderita, sehingga memerlukan terapi medik gizi yang tepat sebagai bagian dari terapi penderita kanker. Kaheksia ditemukan pada kanker paru 45,6% dan menjadi penyebab kematian sekitar 22%.

Patofisiologi malnutrisi pada kanker disebabkan ada perubahan metabolisme. Beberapa mekanisme yang berperan adalah ada respons sistemik yang diperantarai oleh *tumor-induced distant hormonal factor* (aksis neuroendokrin), ada respons non spesifik terhadap faktor-faktor yang dilepaskan oleh tumor, dan ada respons inflamasi sistemik yang diperantarai oleh sitokin yang diproduksi oleh makrofag.

Patogenesis kanker paru berhubungan dengan anoreksia, sitokin, dan abnormalitas metabolik dan energi. Sitokin adalah kelompok berbagai *soluble glycoprotein* dan *low molecular weight peptides* yang mengatur interaksi antar sel serta fungsi sel dan jaringan. Dalam kaitannya dengan kaheksia yang terjadi pada kanker paru, sitokin mengatur motilitas dan pengosongan lambung melalui saluran gastrointestinal atau susunan saraf pusat dengan cara mengganggu sinyal eferen yang mengatur rangsangan lapar dan nafsu makan. Skrining gizi adalah suatu proses untuk mengidentifikasi seseorang yang malnutrisi atau yang berisiko mengalami malnutrisi, untuk menentukan ada tidaknya indikasi malnutrisi dilakukan asesmen gizi secara lengkap (ASPEN). Skrining gizi bertujuan mengidentifikasi status gizi penderita yang masuk ke dalam kategori malnutrisi atau risiko malnutrisi, membutuhkan kajian gizi yang lebih mendalam. Berbagai metode skrining pada penderita di rumah sakit telah dikembangkan dan dilakukan *review* di beberapa negara. Metode skrining gizi yang paling banyak digunakan adalah *Malnutrition Screening Tool* (MST) dan *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST). Penelitian metaanalisis telah membuktikan MST dan MUST merupakan alat yang valid dalam penentuan malnutrisi penderita di rumah sakit dan dapat memprediksi lama masa rawat (LOS) dan mortalitas baik pada penderita dewasa maupun penderita lanjut usia. *The European Partnership for Action Against Cancer* (EPAAC) dan *The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) menyatakan penderita kanker perlu dilakukan skrining gizi untuk mendeteksi ada gangguan nutrisi, gangguan asupan makanan, serta penurunan berat badan (BB) dan indeks massa tubuh (IMT) sejak dini, yaitu sejak penderita didiagnosis kanker dan diulang sesuai dengan kondisi klinis penderita. Perlu dilakukan penilaian objektif dan kuantitatif asupan nutrisi, kapasitas fungsional, dan derajat inflamasi sistemik pada penderita kanker dengan hasil skrining abnormal.

Rekomendasi Terapi Medik Gizi

Syarat pasien kanker yang membutuhkan terapi medik gizi:

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

1. Diagnosis

Permasalahan nutrisi yang sering dijumpai pada penderita kanker adalah malnutrisi dan kaheksia. Secara umum, *World Health Organization* (WHO) mendefinisikan malnutrisi berdasarkan IMT <18,5 kg/m². Berdasarkan PNPk Malnutrisi (2019), diagnosis malnutrisi dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan antropometri, klinis dan laboratorium. Kriteria antropometri yang paling mudah digunakan adalah IMT <18,5 kg/m², dan LLA <23 cm, sedangkan kriteria klinis bila ada penurunan BB yang tidak direncanakan >10% dalam kurun waktu tertentu atau penurunan berat badan >5% dalam waktu 1 bulan. Untuk kriteria laboratorium, digunakan beberapa parameter, yaitu albumin, prealbumin, transferrin, *Retinol Binding Protein* (RBP), dan *Total Lymphocyte Count* (TLC).

Diagnosis Malnutrisi ditegakkan apabila pasien memenuhi kriteria pada pemeriksaan antropometri atau pemeriksaan klinis, dan atau pemeriksaan laboratorium [rekomendasi C].

Selain diagnosis malnutrisi, dapat ditegakkan diagnosis kaheksia apabila tersedia sarana dan prasarana yang memungkinkan. Kaheksia 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 kaheksia ditegakkan apabila terdapat

penurunan BB $\geq 5\%$ dalam waktu ≤ 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 ($< 3,2 \text{ g/dL}$).

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. Penderita kanker dapat mengalami kondisi-kondisi akibat dari pertumbuhan kanker ataupun terapi yang diterima oleh penderita.

Anoreksia diartikan sebagai asupan makanan yang kurang baik, ditunjukkan dengan asupan energi kurang dari $20 \text{ kkal/kgBB/hari}$ atau kurang dari 70% dari asupan biasanya atau hilangnya selera makan penderita, dan indeks massa bebas lemak rendah menunjukkan penurunan massa otot, yang diketahui dari hasil pengukuran lingkaran lengan atas (LLA) kurang $23,5 \text{ cm}$, atau bila memungkinkan, dilakukan pengukuran indeks otot skeletal dengan *dual-energy X-ray absorptiometry* (DEXA), di mana diperoleh hasil pada laki-laki $< 7,25 \text{ kg/m}^2$ dan perempuan $< 5,45 \text{ kg/m}^2$. 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.

Kriteria Diagnosis Sindrom Kaheksia

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)

2. Terapi Medik Gizi pada Kanker Paru

Tujuan penatalaksanaan malnutrisi pada kanker adalah untuk mempertahankan atau meningkatkan status nutrisi sehingga penderita mampu menghadapi stres metabolik yang akan dihadapi (pembedahan, radioterapi, kemoterapi) dan meminimalkan efek samping terapi serta memperbaiki kualitas hidupnya.

a. Kebutuhan Nutrisi pada Penderita Kanker

1) Kebutuhan Energi

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

2) Makronutrien

Untuk kebutuhan protein, dibutuhkan sebesar 1.0-1,5 gr/kgBB/hari. Pemberian protein perlu disesuaikan dengan fungsi ginjal dan hati. Kebutuhan lemak sebesar 35-50% dari energi total untuk penderita kanker stage lanjut yang mengalami penurunan BB [rekomendasi B]. Sedangkan kebutuhan karbohidrat adalah sisa dari perhitungan protein dan lemak, dan disesuaikan kondisi klinis penderita dengan beban glikemik yang rendah [rekomendasi B].

3) Mikronutrien

Pemberian vitamin dan mineral disesuaikan dengan Angka Kecukupan Gizi (AKG) dan tidak disarankan pemberian mikronutrien dalam dosis besar jika tidak terbukti ada defisiensi spesifik mikronutrien tertentu. *The European Society of Enteral and Parenteral Nutrition (ESPEN)* menyatakan bahwa selain kebutuhan mikronutrien sesuai AKG, juga diutamakan dari bahan makanan sumber.

Rekomendasi Mikronutrien

Direkomendasikan pemberian vitamin dan mineral sesuai angka kecukupan gizi [rekomendasi B].

4) Cairan

Kebutuhan cairan pada penderita kanker berbeda tergantung usianya. Umumnya untuk usia kurang dari 55 tahun sekitar 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 penderita kanker perlu diperhatikan dengan baik, terutama pada penderita kanker yang menjalani radioterapi dan/atau kemoterapi, karena penderita rentan mengalami dehidrasi. Dengan demikian, kebutuhan cairan dapat berubah, sesuai dengan kondisi klinis penderita.

5) Nutrien spesifik

a) Asam lemak omega-3

Penggunaan EPA sebagai agen untuk menekan laju sitokin inflamasi memberikan bukti yang inkonsisten. Penelitian metaanalisis Cochrane menyimpulkan tidak cukup data penelitian untuk mendukung manfaat penggunaan EPA pada kanker kaheksia. Pemberian EPA 1.4-2.0 gram/hari selama satu bulan dapat diberikan (*Evidence Based Practice Guidelines on Cancer Cachexia*, 2005). ESPEN menyatakan pemberian EPA dapat digunakan untuk meningkatkan nafsu makan, asupan makanan, massa otot, dan berat badan. Jika suplementasi tidak memungkinkan untuk diberikan, penderita 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 [rekomendasi B].

b) *Branched-Chain Amino Acids (BCAA)*

BCAA sudah pernah diteliti manfaatnya untuk memperbaiki selera makan pada penderita kanker yang mengalami anoreksia, lewat sebuah penelitian acak berskala kecil dari Cangiano pada tahun 1996. Penelitian intervensi BCAA pada penderita 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, dan polong-polongan.

Rekomendasi Suplementasi BCAA

Pasien kanker stage lanjut yang tidak merespons terapi nutrisi standar, disarankan untuk mempertimbangkan suplementasi BCAA untuk meningkatkan massa otot [rekomendasi B].

c) Glutamin

Data yang berkaitan dengan pemberian glutamin tidak konsisten, terhadap rekomendasi pemberian glutamin untuk mencegah enteritis/diare yang diinduksi radiasi, stomatitis, esofagitis atau toksisitas kulit, namun terdapat beberapa bukti untuk efek yang potensial dari glutamin terhadap mukositis yang diinduksi radiasi dan toksisitas kulit.

Dilaporkan dalam RCT, obat kumur mengandung glutamin (16 g/hari; 17 penderita) atau glutamin intravena (0,3 g/kg/hari; 29 penderita) lebih menguntungkan jika dibandingkan dengan plasebo (natrium klorida) terhadap penurunan insiden, keparahan, dan durasi mukositis yang diinduksi radiasi. Glutamin telah dikaitkan dengan tingkat kekambuhan tumor yang lebih tinggi pada penderita transplantasi sel sumsum tulang.

Rekomendasi Suplementasi Glutamin

Pasien kanker *stage* lanjut yang mendapat radio-kemoterapi dan mendapat nutrisi standar, disarankan untuk mempertimbangkan suplementasi glutamin untuk mencegah mukositis atau enteritis/diare yang diinduksi oleh radiasi dan toksisitas kulit [rekomendasi C].

b. Jalur Pemberian Nutrisi

Pemilihan jalur pemberian nutrisi ditentukan pada awal penderita masuk rumah sakit. Jika asupan penderita per oral dalam 48 jam dapat mencapai 75–100% dari target kebutuhan kalori yang akan diberikan, maka pemberian diet per oral baik dengan makanan biasa atau dengan makanan lunak dapat dilanjutkan. Jika asupan per oral hanya mencapai 50-75% dari target kebutuhan kalori, maka diperlukan tambahan suplemen nutrisi oral (ONS) atau penambahan dengan formula enteral. Jika asupan per oral kurang dari 50% dan saluran cerna berfungsi baik, maka penderita dianjurkan pemberian diet melalui *nasogastric tube* (NGT) atau nutrisi enteral.

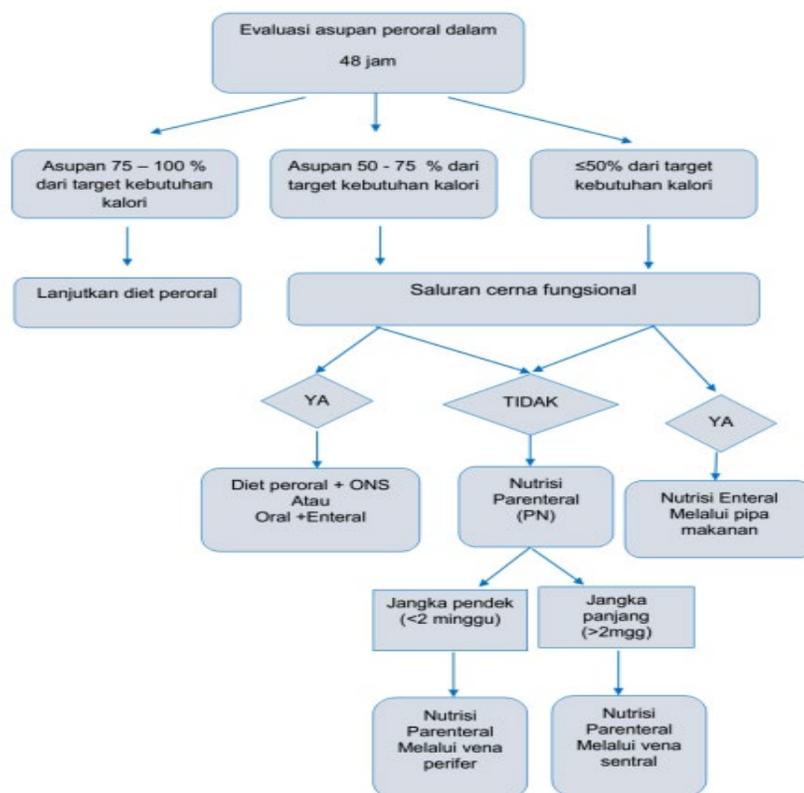
Pemberian enteral jangka panjang (>4-6 minggu) menggunakan *percutaneous endoscopic gastrostomy* (PEG). Penggunaan pipa nasogastrik tidak memberikan efek terhadap respons tumor maupun efek negatif berkaitan dengan kemoterapi. Pemasangan pipa nasogastrik tidak harus dilakukan rutin, kecuali apabila terdapat ancaman ileus atau asupan nutrisi yang tidak adekuat. Jika saluran cerna tidak fungsional baik anatomis maupun fisiologis, maka nutrisi diberikan melalui jalur parenteral. Nutrisi parenteral perifer diberikan melalui vena perifer jika rencana pemberian nutrisi/perawatan kurang dari 2 minggu. Jika

rencana pemberian nutrisi/perawatan lebih dari 2 minggu, maka nutrisi diberikan melalui vena sentral (nutrisi parenteral sentral).

Oral Nutritional Support (ONS) dinilai efektif dan efisien sebagai bagian dari manajemen malnutrisi, khususnya pada penderita dengan IMT <20 kg/m². Pemberian ONS dilakukan dengan porsi kecil tetapi sering.

Rekomendasi Terapi Medik Gizi

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 B].
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 B].
3. Direkomendasikan untuk memberikan edukasi tentang bagaimana mempertahankan fungsi menelan kepada pasien yang menggunakan nutrisi enteral [rekomendasi C].
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, mukositis berat atau obstruksi oleh massa kanker kepala-leher/esofagus [rekomendasi C].



Bagan 1. Pemilihan Jalur Pemberian Nutrisi

c. Farmakoterapi

Penderita kanker yang mengalami anoreksia memerlukan terapi multimodal

1) Progestin

Menurut studi metaanalisis, progestin bermanfaat dalam meningkatkan selera makan dan meningkatkan BB pada kanker kaheksia, namun tidak memberikan efek dalam peningkatan massa otot dan kualitas hidup penderita. Dosis optimal penggunaannya adalah sebesar 160 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 B].

2) Kortikosteroid

Kortikosteroid merupakan zat oreksigenik yang paling banyak digunakan. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pemberian kortikosteroid pada penderita kaheksia dapat meningkatkan selera makan dan kualitas hidup penderita. 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 penderita 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].

3) Antiemetik

Pemberian anti emetik antagonis reseptor 5-HT₃ (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 kontinu jika keluhan masih berlanjut.

Tabel 3.6 Manajemen mual muntah berdasarkan penyebab

Penyebab	Manajemen
Gastroparesis	Metokloperamid 4x5–10mg (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 H2

d. **Aktivitas Fisik**

Direkomendasikan untuk mempertahankan atau meningkatkan aktivitas fisik pada penderita kanker selama dan setelah pengobatan untuk membantu pembentukan massa otot, fungsi fisik dan metabolisme tubuh [rekomendasi B].

e. **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 lemak jenuh dan daging merah.

Rekomendasi Nutrisi Penyintas Kanker

1. Penyintas kanker sebaiknya memiliki BB ideal (IMT 18,5-25 kg/m²) dan menerapkan pola makan yang sehat, tinggi buah, sayur dan biji-bijian, serta rendah lemak jenuh dan daging merah [rekomendasi C].
2. Direkomendasikan bagi para penyintas kanker untuk terus melakukan aktivitas fisik sesuai kemampuan secara teratur dan menghindari *sedentary* [rekomendasi C].

f. **Nutrisi untuk pencegahan kanker paru**

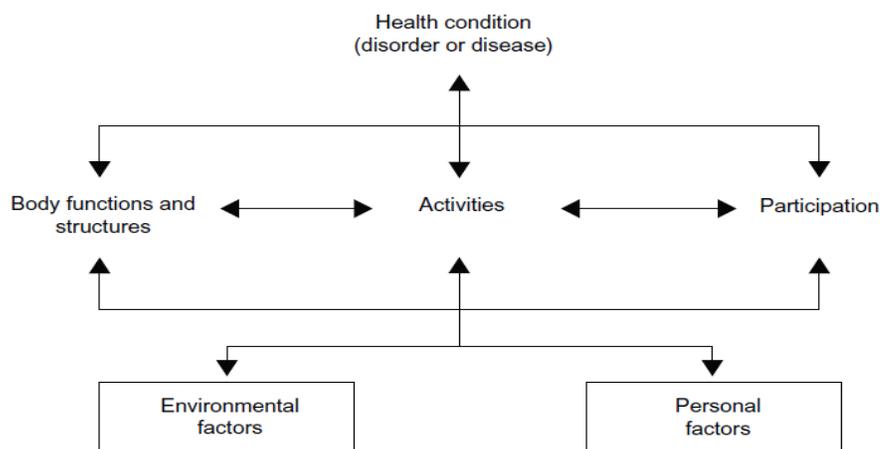
Beberapa studi menunjukkan bahwa suplementasi mikronutrien justru tidak menurunkan atau dapat meningkatkan risiko

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. Peningkatan risiko kanker paru jenis karsinoma sel kecil dapat terjadi pada individu dengan risiko kanker (merokok atau paparan asbes) 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. Konsumsi sayuran jenis krusiferus (kubis, brokoli, dan kembang kol) juga dapat menurunkan risiko kanker paru pada perempuan.

I. Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi

World Health Organization (WHO) telah mengembangkan suatu sistem klasifikasi yang dirancang untuk menggambarkan kesehatan dan status yang berhubungan dengan kesehatan seseorang melalui perspektif biologis, personal dan sosial yakni *International Classification of Functioning, Disability and Health* (ICF).

ICF mendefinisikan tiga domain fungsi manusia yakni struktur dan fungsi tubuh, aktivitas dan partisipasi. Domain struktur dan fungsi tubuh mengacu pada fungsi anatomi dan fisiologi sistem tubuh yang bila mengalami gangguan disebut *impairment*. Domain aktivitas menggambarkan kemampuan individu untuk menjalankan tugas spesifik dan bila terjadi gangguan akan terjadi limitasi aktivitas. Sedangkan domain partisipasi menggambarkan kemampuan individu untuk terlibat dalam sebuah situasi kehidupan, menjalankan perannya secara normal dan berinteraksi dengan lingkungan sosial. Dengan demikian, kondisi kesehatan, faktor individu dan lingkungan saling berinteraksi secara dinamis di antara tiga domain tersebut.



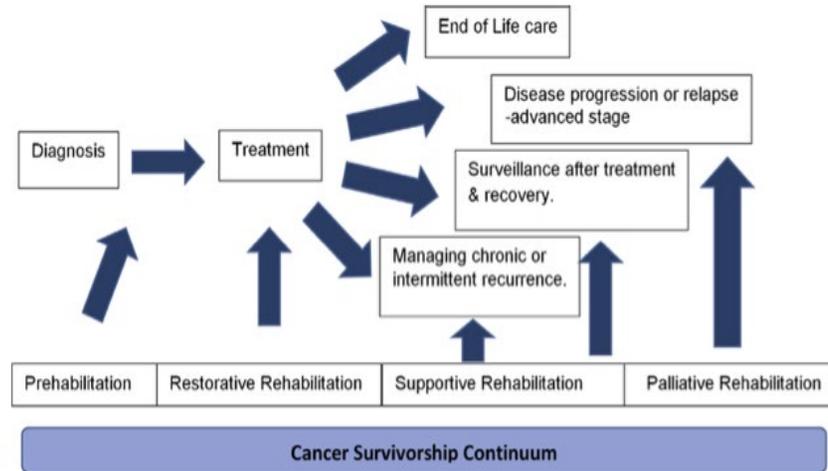
Gambar 6. Klasifikasi ICF (*The International Classification of Functioning, Disability, and Health*)

Dalam ranah onkologi, ICF mempunyai berbagai tujuan di antaranya, mengevaluasi kemampuan fungsional penderita kanker, memandu asesmen rehabilitasi onkologi, melakukan asesmen terhadap keluaran komprehensif yang juga berguna pada penelitian onkologi, melakukan seleksi terhadap instrumen kualitas hidup yang akan digunakan dan menilai fokus utama profesional kesehatan dan penderita kanker yang sedang ditanganinya.

1. Rehabilitasi Kanker Paru

Pendekatan kedokteran fisik dan rehabilitasi bertujuan untuk mengoptimalkan pengembalian kemampuan fungsi dan aktivitas kehidupan sehari-hari, serta meningkatkan kualitas hidup penderita dengan cara aman dan efektif, sesuai dengan kemampuan penderita. Intervensi rehabilitasi dapat diberikan sedini mungkin sebelum pengobatan definitif, pada berbagai tahapan pengobatan penyakit yang meliputi upaya rehabilitasi preventif, restoratif, suportif atau paliatif. Sebagaimana Dietz (1969) telah menyusun suatu sistem klasifikasi rehabilitasi kanker sepanjang lintasan perjalanan seorang penderita kanker (Gambar 7 dan Tabel 11).

Gambar 7. Rehabilitasi Kanker dalam Rangkaian Penanganan Kanker (Dietz)



Tabel 11. Klasifikasi Rehabilitasi Kanker oleh Dietz

Rehabilitasi Preventif	Rehabilitasi Restoratif	Rehabilitasi Suportif	Rehabilitasi Paliatif
Disebut juga prehabilitasi atau <i>prospective surveillance</i> . Intervensi dan latihan dini untuk mengidentifikasi potensi hendaya dan mencegah komplikasi terkait kanker dan tatalaksananya.	Untuk penderita kanker dengan potensi pemulihan fungsional penuh. Terapi komprehensif untuk mencapai fungsi kembali ke tempat kerja/sekolah (<i>return to work or school</i>).	Untuk penderita dengan defisit sementara atau permanen akibat kanker dan/atau tatalaksananya, penderita dengan kanker kronik atau progresif lambat. Dapat memberi kesempatan untuk mencapai kembali atau menjaga kemandirian fungsional.	Untuk penderita kanker yang refrakter terhadap terapi atau tahap lanjut (<i>advanced disease</i>) Berperan dalam membantu penderita dan keluarga untuk memaksimalkan kenyamanan penderita serta mengurangi beban pelaku rawat.

Pada kanker paru, baik penyakit dan pengobatannya dapat menimbulkan gangguan fungsi seperti gangguan fisiologis, psikologis, ataupun perilaku yang berpotensi mengakibatkan terjadinya keterbatasan dalam melakukan aktivitas (disabilitas). Keterbatasan ini akan menyebabkan hambatan partisipasi sosial seperti gangguan

dalam aktivitas sehari-hari, gangguan prevokasional dan okupasi, gangguan *leisure*, serta gangguan seksual.

Menurut *American Thoracic Society* (ATS) dan *European Respiratory Society* (ERS), rehabilitasi respirasi pada penderita dengan penyakit paru kronik merupakan suatu intervensi komprehensif yang bersifat individual berdasarkan asesmen penderita dan di antaranya meliputi terapi latihan, edukasi dan perubahan perilaku yang dirancang untuk memperbaiki kondisi fisik dan emosional serta melakukan promosi gaya hidup sehat.

Selain asesmen umum, pemeriksaan uji fungsi KFR komprehensif juga diberikan sesuai kondisi penderita untuk menilai ada gangguan yang menyebabkan keterbatasan, di antaranya adalah uji fleksibilitas dinding/rongga dada, lingkup gerak sendi, uji fungsi kardiorespirasi, dan asesmen nyeri. Asesmen KFR lainnya adalah uji kemampuan fungsional dan perawatan (Indeks Barthel, Skala Performa Karnofsky), evaluasi ortosis dan alat bantu jalan, serta asesmen psiko-sosio-spiritual.

Tujuan dari tata laksana untuk penderita dengan gangguan keterbatasan ini adalah:

- a. Persiapan operasi (torakotomi dan paru)
- b. Meningkatkan dan memelihara fleksibilitas dinding dada sebelum dan sesudah operasi
- c. Meningkatkan dan memelihara kebersihan saluran napas
- d. Meningkatkan dan memelihara fungsi respirasi (ventilasi dan pernapasan)
- e. Meningkatkan dan memelihara kebugaran kardiorespirasi
- f. Pengendalian nyeri
- g. Minimalisasi edema lengan pada SVKS
- h. Proteksi dari fraktur yang mengancam (*impending fracture*) dan cedera medula spinalis
- i. Memperbaiki fungsi sensoris
- j. Mengembalikan kemampuan mobilisasi dengan prinsip konservasi energi dan modifikasi aktivitas
- k. Memaksimalkan pengembalian fungsi otak sesuai kondisi
- l. Mengatasi kesulitan makan akibat radiasi trunkus atas
- m. Memperbaiki fungsi berkemih pada cedera medula spinalis dan hendaya otak

- n. Memelihara dan atau meningkatkan fungsi psikososial-spiritual
 - o. Meningkatkan kualitas hidup dengan mengoptimalkan kemampuan aktivitas fungsional.
2. Keterbatasan Aktivitas/Disabilitas dan Tata laksana Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Penderita Kanker Paru
- Rekomendasi Tata laksana
- a. Semua penderita yang didiagnosis kanker paru sebaiknya mendapatkan penanganan yang diberikan oleh tim multidisiplin.
 - b. Penanganan rehabilitasi kanker yang terintegrasi di dalam *continuum of care* perawatan onkologi dapat memberikan perbaikan yang signifikan baik secara klinis maupun fungsional.
 - c. Latihan yang dilakukan oleh penderita kanker dapat memberikan perbaikan keluaran penyintas serta direkomendasikan pada seluruh jenis kanker, baik sebelum, selama dan setelah pengobatan kanker.
- a. Tata Laksana KFR Sebelum Tindakan (Operasi, Kemoterapi, dan Radioterapi)
- Promotif untuk persiapan praoperasi paru [*level of evidence I*] dan usaha peningkatan dan pemeliharaan fungsi psikososial serta kualitas hidup.
- Preventif untuk pencegahan keterbatasan fungsi dan aktivitas, serta hambatan partisipasi yang dapat timbul, berupa latihan pernapasan, teknik relaksasi dan peregangan, serta latihan ketahanan. Dilakukan juga penanganan terhadap keterbatasan atau gangguan fungsi yang sudah ada.
- b. Tata Laksana KFR Segera Pasca Tindakan (Operasi, Kemoterapi dan Radioterapi)
- 1) Nyeri: pasca tindakan, metastasis tulang, penekanan pleksus brakialis pada tumor pancoast, limfedema lengan pada Sindroma Vena Kava Superior (SVKS).
Tata laksana nyeri: edukasi, farmakoterapi, dan modalitas KFR.
 - a) Penderita yang diedukasi untuk ikut serta dalam penanganan nyeri dapat memberikan efek baik pada pengontrolan nyerinya [*level of evidence I*].

- b) Terapi medikamentosa sesuai prinsip tatalaksana nyeri WHO [*level of evidence* IV] & WHO *analgesic ladder* [*level of evidence* II].
- c) Terapi nonmedikamentosa/modalitas KFR :
 - (1) *Trans Electrical Nerve Stimulation* (TENS) [*level of evidence* I]
 - (2) Pengembalian mobilisasi secara optimal dengan modifikasi aktivitas aman dan nyaman (nyeri terkontrol), dengan atau tanpa alat bantu jalan dan/atau alat fiksasi eksternal
 - (3) Pendekatan psikososial-spiritual.
- 2) Gangguan fungsi paru: retensi sputum, gangguan ekspektorasi sputum, gangguan pengembangan paru/dada, gangguan pernapasan (*dyspnea, breathlessness*)
Tata laksana: terapi inhalasi, ekspektorasi sputum & drainase postural, edukasi batuk efektif dengan memegang/fiksasi area insisi operasi; latihan pernapasan sesuai gangguan fungsi [*level of evidence* I] dengan atau tanpa insentif spirometri dan terapi latihan koreksi postur.
- 3) Gangguan mobilitas dinding dada dan lengan pascaoperasi torakotomi dan paru atau pada kondisi tanpa pembedahan (radiasi)
Tata laksana: latihan pernapasan, latihan fleksibilitas dinding dada dan lingkup gerak sendi lengan, koreksi postur, dan latihan penguatan otot dada serta punggung.
- 4) Gangguan mobilisasi pada kasus: pascatindakan, tirah baring lama/sindrom imobilisasi lama
Tata laksana: latihan pernapasan, latihan lingkup gerak sendi, penguatan otot, ketahanan kardiopulmonal, mobilisasi/ambulasi dan keseimbangan
- 5) Gangguan fungsi psiko-sosio-spiritual
Evaluasi dan tatalaksana kondisi psiko-sosio-spiritual
- c. Tata Laksana KFR pada Fase Kronik/Rehabilitasi Suportif
 - 1) Gangguan mobilisasi pada kasus: pascatindakan, tirah baring lama, kelemahan umum dan *fatigue*, polineuropati akibat kemoterapi/*Chemotherapy induced polyneuropathy* (CIPN).

Tata laksana lihat poin b(4) di atas. Untuk kelemahan umum dan *fatigue*, tatalaksana dapat ditambah dengan pemberian *Electrical Stimulation* (ES/NMES), pemeliharaan kestabilan emosi dengan *Cognitive Behavioral Therapy* (CBT), dan pemeliharaan kemampuan beraktivitas dengan modifikasi aktivitas hidup. Penilaian dan tatalaksana *fatigue* sebaiknya dilakukan secara multidisiplin [rekomendasi A].

- 2) Gangguan fungsi paru dengan berbagai penyebab, termasuk gangguan fungsi pada fibrosis paru pasca kemoradiasi. Tatalaksana lihat poin b(2).
- 3) Gangguan penurunan kebugaran akibat: kardiomiopati pasca kemoterapi, kelemahan umum, tirah baring lama, sindrom dekondisi. Tatalaksana sesuai gangguan yang ada [*level of evidence* II]: latihan ketahanan kardiopulmonal pada gangguan penurunan kebugaran [*level of evidence* I]. Sedangkan gangguan fungsi kardiovaskular akibat kardiomiopati pasca kemoterapi, tatalaksana berupa adaptasi aktivitas kehidupan sehari-hari dengan modifikasi aktivitas aman dan konservasi energi.
- 4) Gangguan somatosensorik pada kasus: pascatindakan/pascakemoterapi (polineuropati akibat kemoterapi), cedera medula spinalis, tatalaksana sesuai hendaya yang ada: latihan penguatan otot ekstremitas atas/bawah, pemberian *Electrical Stimulation* (ES/NMES), latihan ambulasi dan keseimbangan, adaptasi aktivitas kehidupan sehari-hari.
- 5) Kesulitan makan berupa gangguan nyeri menelan pascaradiasi trunkus atas ditatalaksana dengan pemberian medikamentosa dan mengoptimalkan proses makan/fungsi menelan sesuai gangguan yang terjadi serta modifikasi makanan (menjadi lunak dan bumbu minimal).
- 6) Gangguan gerak lengan akibat edema lengan/limfedema pada SVKS tatalaksana 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 pernapasan sesuai kondisi.

- 7) Gangguan fungsi pada otak dan akibat metastasis ke otak ditatalaksana sesuai terapi untuk *stroke-like syndrome*.
- 8) Gangguan mobilisasi karena nyeri pada kasus metastasis tulang dan cedera medula spinalis, diberikan tatalaksana medikamentosa dan non-medikamentosa [lihat poin c(1)]. Sedangkan gangguan mobilisasi karena metastasis tulang dengan fraktur mengancam (*impending fracture*) atau dengan fraktur patologis dan cedera medula spinalis, tatalaksana dengan edukasi pencegahan fraktur patologis dan mobilisasi aman menggunakan alat fiksasi eksternal dan/dengan alat bantu jalan dengan pembebanan bertahap. Pemilihan alat disesuaikan dengan lokasi metastasis tulang.
- 9) Gangguan fungsi psiko-sosio-spiritual
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.

Asuhan rehabilitasi paliatif mendukung penderita-penderita dengan penyakit yang mengancam jiwa dan rendahnya angka harapan hidup, untuk menjalani peran dalam kehidupannya seoptimal mungkin, mandiri secara fisik hingga akhir kehidupannya.

Intervensi rehabilitasi melengkapi perawatan paliatif melalui upaya mengontrol gejala, pemahaman prognosis, mendiskusikan target pengobatan yang ingin dicapai dan memfasilitasi rujukan layanan hospis bila dibutuhkan. Latihan kemandirian dalam melakukan aktivitas sehari-hari dan mobilisasi aktif merupakan intervensi yang meningkatkan kualitas hidup yang signifikan.

Manfaat program rehabilitasi paliatif bukan hanya terhadap dimensi fisik penderita, namun juga terhadap keluarga, seperti halnya kurangnya beban dari pelaku rawat dan juga keluarga, perbaikan *distress* pelaku rawat (ENABLE). Ini sesuai dengan adanya peningkatan persepsi kondisi fisik dan psikososial

penderita (*The Active Palliative Rehabilitation in Lung Cancer (APRIL) Study*).

Kanker paru dengan metastasis merupakan diagnosis terminal yang memiliki estimasi angka harapan hidup dalam hitungan bulan, meskipun terdapat perbaikan prognosis pada beberapa penderita karena ada perkembangan tatalaksana terkini.

Secara umum, seluruh penderita kanker paru selayaknya mendapatkan rujukan tatalaksana rehabilitasi paliatif sejak awal terdiagnosis untuk meningkatkan kualitas hidup penderita. Rekomendasi rujukan penderita kanker paru tahap lanjut antara lain untuk tatalaksana rehabilitasi paliatif:

- 1) Penderita yang diduga akan meninggal dalam kurun waktu satu tahun
- 2) Status atau performa fungsional buruk (asesmen dengan *Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]* status III atau lebih)
- 3) Mengalami gejala fisik atau emosional berat

Tata laksana Rehabilitasi Paliatif

- 1) Nyeri kanker dengan berbagai penyebab
Tata laksana : lihat poin b(1)
- 2) Gangguan respirasi : sesak
Tata laksana sesuai kondisi penderita : *positioning*, relaksasi, kontrol pernapasan, masase, distraksi, latihan pernafasan, koreksi postur, teknik konservasi energi
- 3) Gangguan mobilisasi pada kasus : tirah baring lama, kelemahan umum, *fatigue*
Tata laksana : lihat poin c(1)
- 4) Gangguan fungsi pada metastasis dan hendaya otak
Tata laksana : lihat poin c(7)
- 5) Gangguan mobilisasi pada kasus metastasis tulang dan cedera medula spinalis
Tata laksana : lihat poin c(8)
- 6) Gangguan psiko-sosio-spiritual
Tata laksana : kondisi sosial dan perilaku rawat
- 7) Penurunan kualitas hidup

Terdapat banyak studi yang menunjukkan besarnya manfaat perawatan paliatif, diantaranya studi Temel *et al.* (2010) pada penderita kanker paru karsinoma bukan sel kecil tahap lanjut yang memperoleh layanan paliatif lebih awal, didapatkan ada perbaikan yang signifikan pada kualitas hidup dan suasana hati penderita, serta meminimalkan perawatan agresif pada akhir kehidupan namun memiliki harapan hidup yang lebih besar.

Advance Care Planning (ACP) perlu dilakukan untuk mendapatkan pelayanan yang optimal dan efisien. ACP mengacu pada proses di mana penderita, keluarga, dan profesional kesehatan mendiskusikan dan menyusun rencana tujuan perawatan yang disesuaikan dengan nilai-nilai dan pilihan penderita, yang akan dilakukan terutama pada saat menjelang akhir kehidupannya.

J. *Complementary Paliatif*

Pada kasus kanker paru *stage* 3B dan 4 (*inoperable*), maka terapi komplementer yang bertujuan paliatif dapat dipertimbangkan seperti modalitas *laser surgery* dan *microwave ablation*. Tindakan tersebut di atas tidak bertujuan untuk menggantikan terapi utama kanker paru, tetapi sebagai bagian dari terapi paliatif.

K. Evaluasi dan Tindak Lanjut (*Follow-Up*)

Setelah terapi awal dan penilaian respons lengkap atau parsial atau tetap, penderita akan menjalani pemeriksaan setiap 3-4 bulan selama 2 tahun pertama. Penderita kemudian dapat menjalani pemeriksaan setiap 6 bulan untuk 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 penderita yang mengalami rekurensi dapat dilakukan radioterapi atau kemoterapi lini kedua.

Penilaian hasil terapi meliputi gambaran klinis subjektif, semi subjektif dan objektif. Penilaian subjektif meliputi berkurang atau bertambahnya keluhan penderita melalui sistem skoring. Penilaian semi subjektif melalui naik/turunnya berat badan, frekuensi napas, sesak napas dan respons objektif berupa evaluasi respons pengobatan berdasarkan sistem RECIST 1.1.

Evaluasi lesi target berdasarkan CT Scan Toraks dengan kontras:

1. *Complete response* (CR): semua lesi target menghilang. Kelenjar getah bening (target maupun non-target) harus mengalami pengecilan pada sumbu pendek ke <10 mm.
2. *Partial response* (PR): setidaknya ada 30% pengurangan pada total diameter dari lesi-lesi target.
3. *Progressive disease* (PD): setidaknya ada 20% penambahan pada total diameter dari lesi-lesi target. Selain penambahan relatif sebanyak 20%, total tersebut juga harus menunjukkan penambahan absolut setidaknya 5 mm. Munculnya 1 lesi baru atau lebih juga dapat dipertimbangkan sebagai progresi.
4. *Stable Disease* (SD): pengurangan diameter lesi target tidak cukup untuk dapat dikatakan sebagai PR dan penambahan diameter lesi target tidak cukup untuk dapat dikatakan sebagai PD, dengan mengambil jumlah terkecil diameter sebagai referensi.

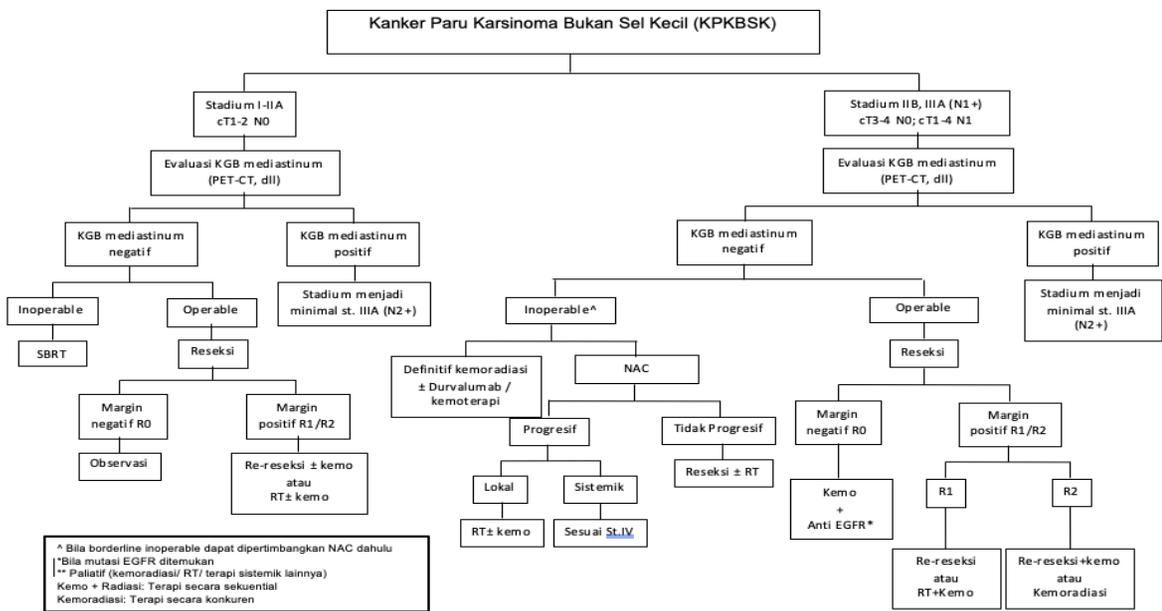
L. Pencegahan Infeksi

Pasien kanker paru memiliki risiko tinggi mendapatkan pneumonia berat yang disebabkan oleh infeksi virus, bakteri, jamur atau parasit yang mempengaruhi kualitas hidup bahkan mengakibatkan kematian. Upaya preventif, seperti perilaku hidup sehat dan bersih, masker, mencuci tangan, dan mendapatkan vaksinasi sangat dianjurkan. Vaksinasi COVID-19 dianjurkan pada seluruh penderita kanker paru sesuai dengan indikasi. Vaksinasi influenza dan pneumonia, seperti vaksin konjugat atau polivalen dianjurkan sesuai indikasi.

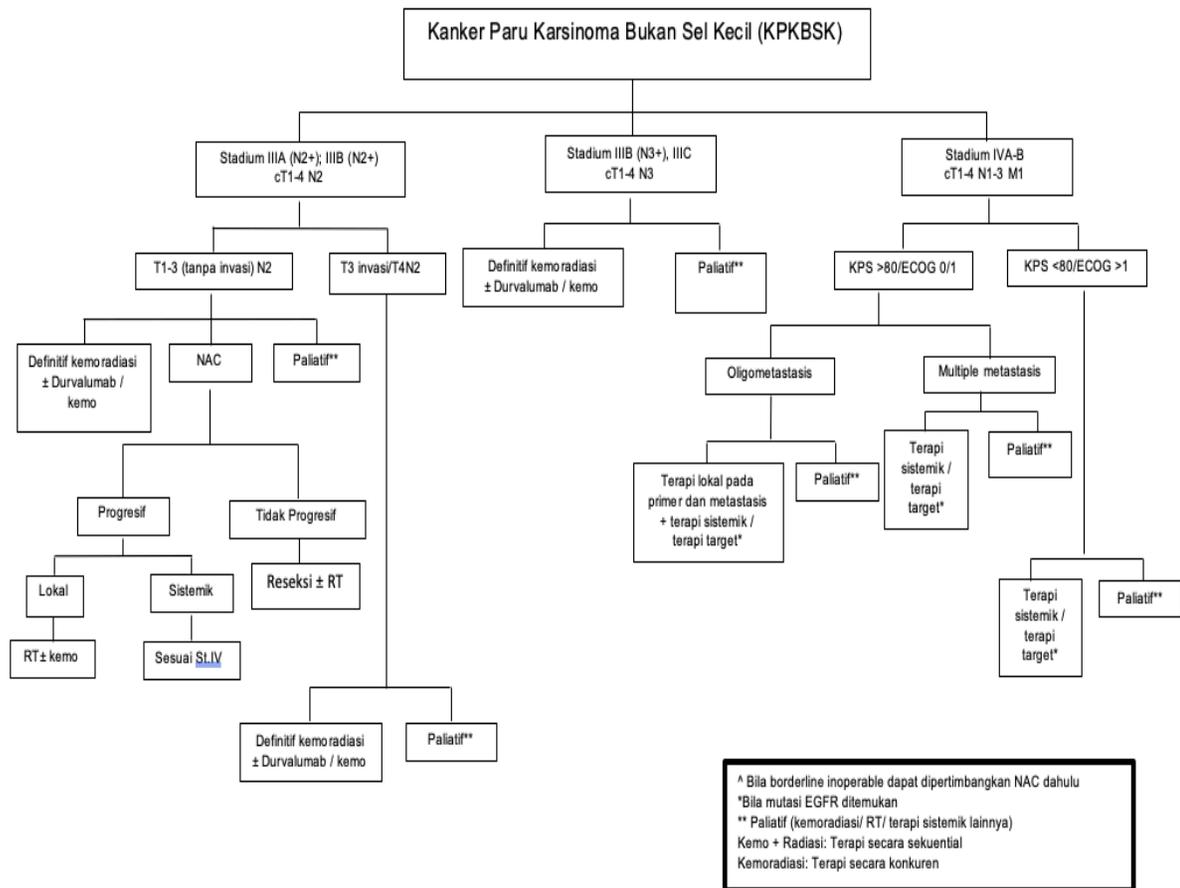
M. Algoritma Tata Laksana

Tata laksana kanker paru dapat dilihat sesuai algoritma pada gambar 8 sampai dengan gambar 13 sebagai berikut.

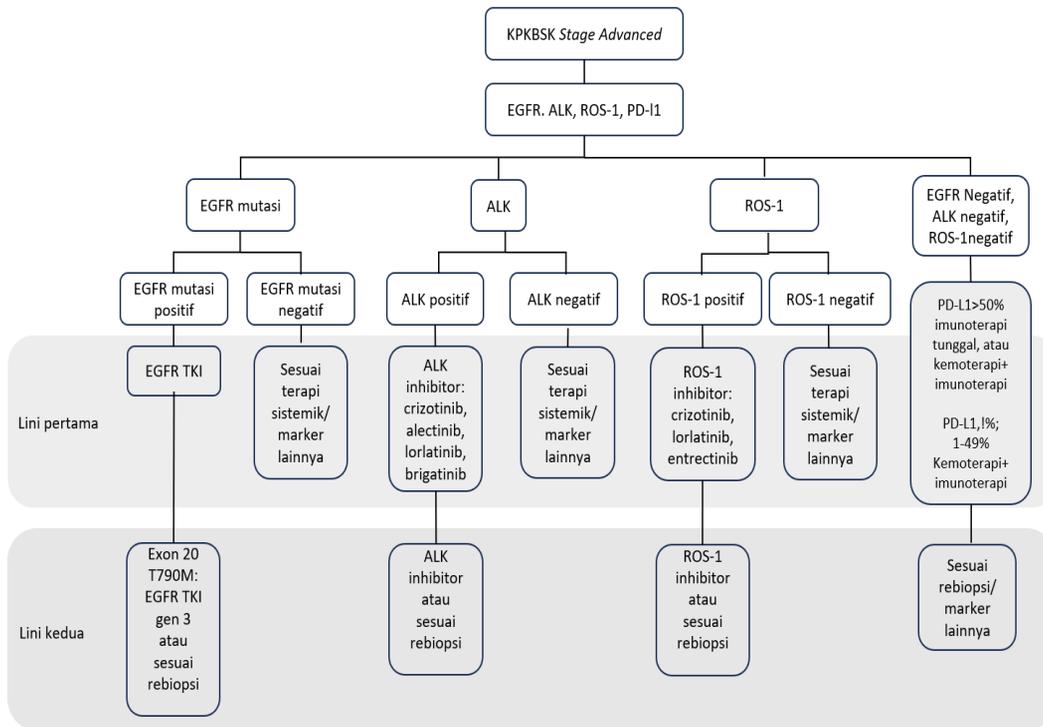
Gambar 8. Algoritma Tata Laksana Pada KPKBSK *Stage Lokal dan Local Advanced*



Gambar 9. Tatalaksana KPKBSK *Stage Lanjut (Advanced)*



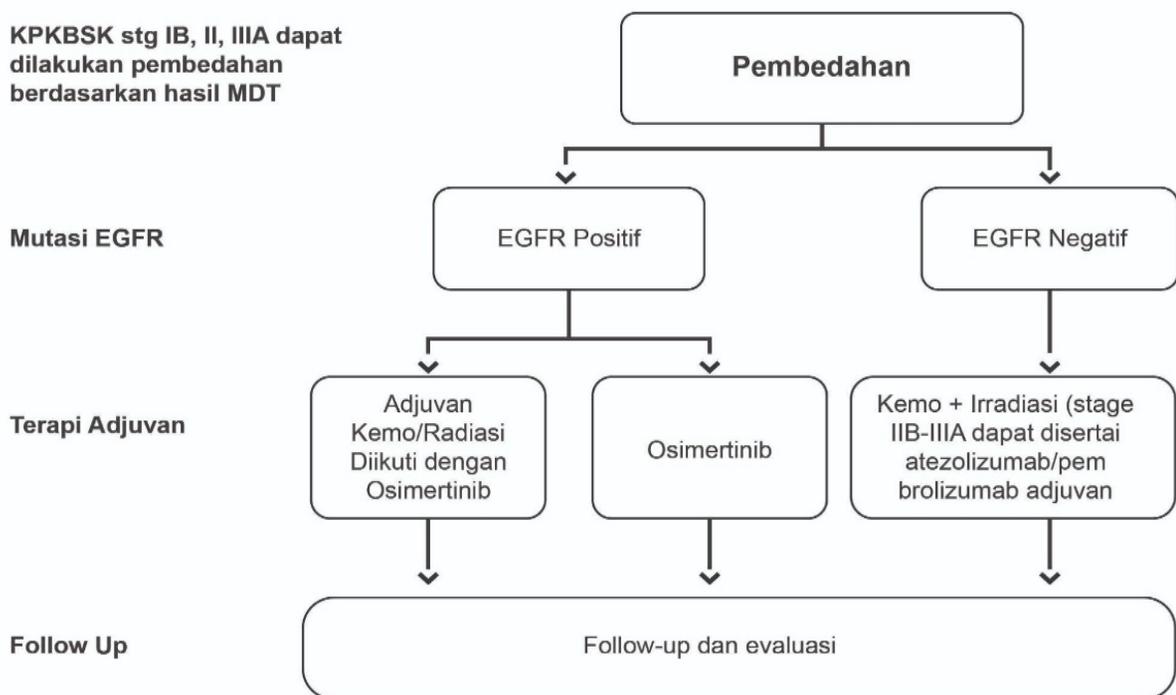
Gambar 10. Algoritma Tatalaksana Pada KPKBSK Dengan Mutasi EGFR Positif, ALK Positif dan ROS-1 Positif



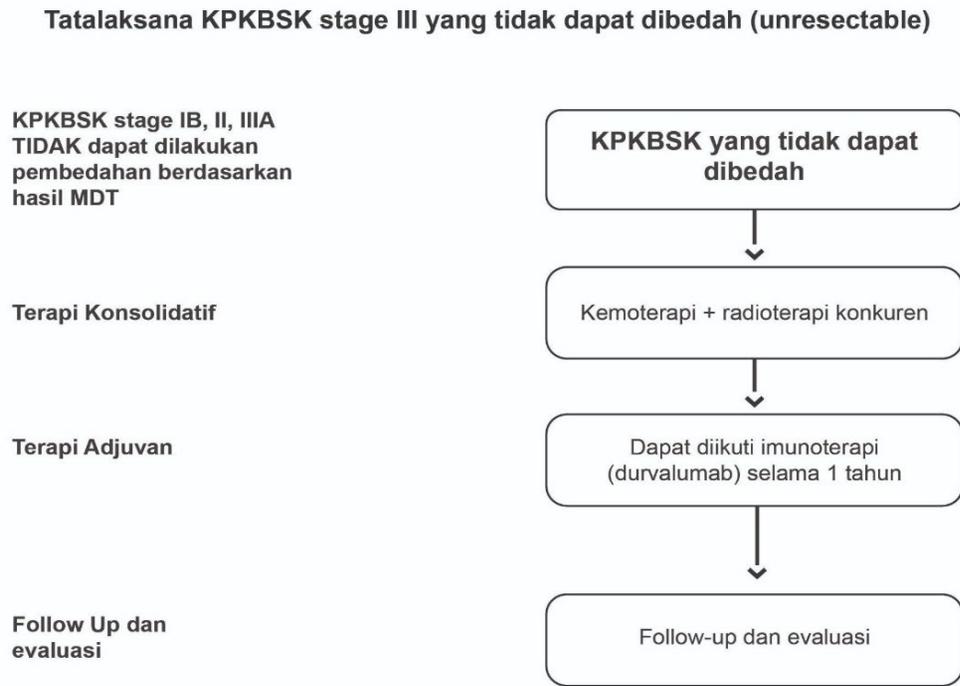
Gambar 11. Algoritma Tatalaksana Pada KPKBSK Stage IB, II dan IIIA Yang Dapat Dibedah

Tatalaksana KPKBSK stg IB, II, IIIA yang dapat dibedah (resectable)

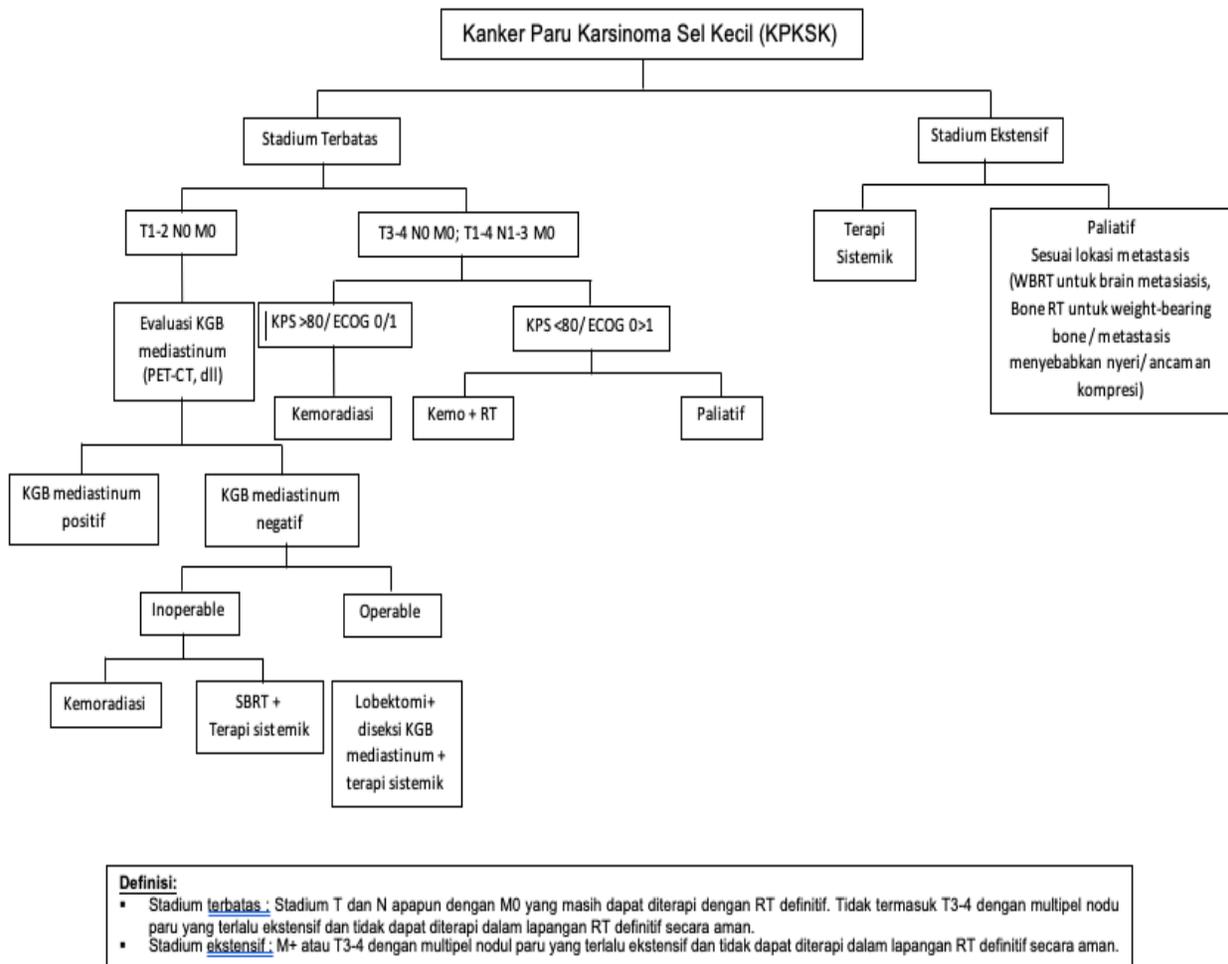
KPKBSK stg IB, II, IIIA dapat dilakukan pembedahan berdasarkan hasil MDT



Gambar 12. Algoritma Tata Laksana Pada KPKBSK Stage (Stage) III Yang Tidak Dapat Dibedah



Gambar 13. Algoritma Tatalaksana Pada KPKSK



BAB IV SIMPULAN DAN REKOMENDASI

Pemeriksaan *low-dose CT scan* dilakukan pada penderita berisiko tinggi, yaitu penderita usia >45 tahun dengan riwayat merokok ≥ 30 tahun dan telah berhenti merokok dalam kurun waktu 15 tahun sebelum pemeriksaan [rekomendasi A], atau penderita ≥ 40 tahun dengan riwayat merokok ≥ 10 tahun dengan ada minimal satu faktor risiko lainnya [rekomendasi B]. Upaya skrining dan deteksi dini kanker paru harus selalu disertai dengan upaya berhenti merokok dan pencegahan faktor risiko.

Diagnosis kanker paru ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan patologi anatomi serta pemeriksaan lainnya. Foto toraks PA/lateral merupakan pemeriksaan awal untuk menilai penderita dengan kecurigaan kanker paru. *CT scan* toraks dilakukan sebagai evaluasi lanjut pada penderita dengan kecurigaan kanker paru, dan area pindaianya diperluas hingga kelenjar adrenal untuk menilai kemungkinan metastasis hingga regio tersebut [rekomendasi A]. Kanker paru primer adalah kanker yang berasal dari epitel saluran napas (epitel bronkoalveolar). Penegakan diagnosis kanker paru berdasarkan hasil patologi anatomi berupa sediaan sitologi atau histopatologi baik yang berasal dari lesi primer paru maupun lesi metastasisnya. Bronkoskopi adalah prosedur utama yang dapat menetapkan diagnosis kanker paru [rekomendasi A]. Spesimen yang diperlukan untuk pemeriksaan patologi anatomi dapat berasal dari sediaan pemeriksaan sitologi atau histologi didapat terutama melalui biopsi bronkus [rekomendasi A]. Biopsi jarum halus (*fine needle aspiration biopsy* [FNAB]) adalah metode utama mendapatkan spesimen untuk pemeriksaan patologi anatomi. Pemeriksaan *transthoracic biopsy* (TTB) dapat dilakukan untuk mendapatkan spesimen pemeriksaan sitologi maupun histopatologi. Faktor yang dipertimbangkan pada pemilihan tahap diagnostik meliputi sensitivitas, akurasi (spesifisitas), besaran sampel, tingkat invasif dan risiko prosedur, efisiensi (*turn-around-time*), teknologi yang tersedia dan kemampuan layanan [rekomendasi A].

Bila tersedia, tuntunan *endobronchial ultrasound* (EBUS) juga dapat dimanfaatkan sebagai pemeriksaan tambahan, terutama untuk evaluasi kelenjar mediastinum dan mendapatkan spesimen histopatologi [rekomendasi A]. Tindakan biopsi pleura atau pleuroskopi dapat dilakukan untuk mendapatkan spesimen dari pleura [rekomendasi A]. Jika hasil sitologi negatif, namun masih terdapat kecurigaan terhadap keganasan, dianjurkan dilakukan

penilaian ulang dan biopsi lainnya [rekomendasi A]. Pemeriksaan penanda molekuler seperti mutasi *EGFR*, *KRAS*, *ALK*, *ROS-1*, *PD-L1* dan penanda molekuler lainnya digunakan untuk pemilihan obat sistemik berupa terapi tertarget (*targeted therapy*), imunoterapi atau terapi sistemik lainnya pada KPKBSK, jika fasilitas memungkinkan dan bahan pemeriksaan tersedia [rekomendasi A].

Modalitas utama sebagian besar KPKBSK (*stage* I-II dan *stage* IIIA yang masih dapat direseksi setelah terapi neoadjuvan) adalah pembedahan [rekomendasi A]. Reseksi bedah dapat dilakukan setelah terapi neoadjuvan dan/atau dengan terapi adjuvan pada penderita *stage* IB, II, IIIA, dan IIIB. Pilihan utama reseksi adalah lobektomi, tetapi pada penderita dengan komorbiditas kardiovaskular atau kapasitas paru yang lebih rendah, dilakukan pembedahan segmentektomi dan reseksi sublobaris paru [rekomendasi A].

Bronkoskopi fleksibel dilakukan untuk menilai sebab dan luas dari stenosis saluran pernapasan, dan permeabilitas saluran bronkus distal dari stenosis. Bronkoskopi fleksibel terapeutik dan bronkoskopi rigid dapat digunakan untuk terapi, terutama lesi yang berpotensi menutup saluran napas sentral, terapi dapat dilakukan *debulking* manual, atau melalui *cryotherapy*, laser maupun kauterisasi [rekomendasi A].

Radiasi diberikan pada lesi primer dengan tujuan kuratif pada *stage* IA, IB, IIA, dan IIIA jika terdapat kontraindikasi pembedahan [rekomendasi A]. Regimen *continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy* (CHART) merupakan pilihan utama regimen terapi radiasi [rekomendasi A].

Terapi kemoterapi adjuvan atau *EGFR*-TKI adjuvan diberikan pada KPKBSK *stage* IIA, IIB dan IIIA. Sedangkan pada *stage* lanjut, kemoterapi dapat diberikan dengan tujuan pengobatan bila tampilan umum penderita baik (skor Karnofsky >60; WHO 0-2) [rekomendasi A].

Untuk terapi *stage* IV, penderita dengan tampilan umum 0-2 dapat diberikan kombinasi 2 obat kemoterapi, sedangkan pada penderita dengan tampilan umum 3, dapat diberikan 1 obat kemoterapi [rekomendasi A]. Terapi tertarget diberikan pada KPKBSK yang memiliki penanda molekuler positif, seperti yang telah tertera dalam pedoman [rekomendasi A].

Terapi kombinasi, kemoterapi dan terapi radiasi, diberikan dengan tujuan pengobatan pada penderita dengan tampilan umum baik (Karnofsky >60) yang memiliki kontraindikasi dilakukan pembedahan [rekomendasi A]. Regimen terapi kombinasi terbaik adalah *concurrent therapy* [rekomendasi A].

Diskusi multidisiplin merupakan tahapan penting dalam menentukan diagnosis dan tatalaksana pada penderita kanker paru, khususnya yang memerlukan tatalaksana kombinasi seperti kemoterapi, radioterapi, atau pembedahan.

Pada KPKBSK *stage* I-III yang tidak dapat dibedah, diberikan kombinasi kemoradioterapi konkuren yang dapat dilanjutkan dengan imunoterapi [rekomen-dasi A]. KPKBSK *stage* I-III yang telah menjalani pembedahan dengan mutasi *EGFR* positif dapat diberikan osimertinib adjuvan [rekomen-dasi A]. Pada KPKBSK *stage* II-III yang telah menjalani pembedahan dengan mutasi *EGFR* negatif, dapat diberikan kemoterapi atau radioterapi adjuvan yang dilanjutkan dengan imunoterapi anti PD-L1. [rekomen-dasi A].

Pada KPKBSK *stage* lanjut dengan PD-L1 \geq 50%, dapat diberikan monoterapi imunoterapi anti PD-1 atau anti PD-L1 (pembrolizumab atau atezolizumab atau lainnya), atau pemberian kemoterapi dan imunoterapi kombinasi [rekomen-dasi A].

Pada KPKSK *stage* terbatas, kombinasi dari kemoterapi berbasis platinum dan terapi radiasi toraks merupakan pilihan utama [rekomen-dasi A]. Regimen terapi kombinasi yang memberikan hasil terbaik adalah *concurrent therapy*, dengan terapi radiasi dimulai dalam 30 hari setelah awal kemoterapi [rekomen-dasi A]. Pada KPKSK *stage* lanjut, modalitas utama adalah terapi kombinasi kemoradioterapi atau imunoterapi Anti-PDL1 (atezolizumab) dengan kemoterapi. Alternatif lain adalah terapi radiasi paliatif pada lesi primer dan lesi metastasis [rekomen-dasi A].

Syarat penderita 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 penderita didiagnosis kanker dan sesuai dengan kondisi klinis penderita [rekomen-dasi A].

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

Untuk kebutuhan nutrisi penderita kanker, direkomendasikan agar kebutuhan energi total penderita kanker, jika tidak diukur secara individual,

diasumsikan agak mirip dengan subjek sehat, yaitu berkisar antara 25-30 kkal/kg BB/hari. Selama menjalani terapi kanker, perlu dipastikan bahwa penderita mendapat nutrisi adekuat [rekomendasi A].

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

Penderita kanker lanjut yang tidak merespons terapi nutrisi standar, disarankan untuk mempertimbangkan suplementasi BCAA untuk meningkatkan massa otot [rekomendasi D].

Pada penderita 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 penderita kanker yang mampu makan namun mengalami malnutrisi atau berisiko malnutrisi. Intervensi meliputi saran diet, pengobatan gejala dan gangguan yang menghambat asupan makan, serta 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 penderita yang mendapatkan nutrisi enteral. Nutrisi parenteral tidak dianjurkan secara umum untuk penderita radioterapi; nutrisi parenteral hanya diberikan apabila nutrisi oral dan enteral tidak adekuat atau tidak memungkinkan [rekomendasi A].

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

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

Penyintas kanker sebaiknya memiliki berat badan ideal dan menerapkan pola makan yang sehat, tinggi buah, sayur, dan biji-bijian, serta rendah lemak, daging merah, dan alkohol. Direkomendasikan bagi para penyintas kanker untuk terus melakukan aktivitas fisik sesuai kemampuan secara teratur dan menghindari gaya hidup sedenter [rekomendasi A].

Penderita sebaiknya segera diambulasi. Rehabilitasi dini efektif meningkatkan kualitas hidup penderita kanker paru pascaoperasi. Penanganan optimal penderita nyeri kanker memerlukan pendekatan multidisiplin [rekomendasi A].

Sejak terduga kanker paru, terdiagnosis dan sampai seluruh perjalanan penyakitnya, penderita kanker paru harus mendapatkan asuhan paliatif, untuk meningkatkan kualitas hidup [rekomendasi A].

Penderita sebaiknya diberi informasi dan instruksi tentang nyeri dan penanganannya, serta didorong berperan aktif dalam penanganan nyeri. Asesmen nyeri kronik secara komprehensif mencakup skrining psikologis rutin. Penggunaan *WHO Analgesic Ladder* pada penderita kanker dengan nyeri digunakan sesuai dengan tingkat nyeri penderita [rekomendasi B].

Penyintas kanker adalah seorang yang terdiagnosis, hidup dengan kanker, dan yang telah sembuh dari kanker. Secara umum, pasien kanker paru memiliki kualitas hidup yang lebih rendah dibandingkan populasi normal, karena penyakitnya, terapi, biaya dan sistem penunjang sosial. Promosi, prevensi, skrining, deteksi dini, kemudahan akses terhadap diagnosis dan terapi serta akses yang adil dan merata untuk pelayanan kesehatan serta sistem penunjang sosial yang terjangkau, diperlukan untuk meningkatkan kualitas hidup penderita kanker paru [rekomendasi A].

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya
Kepala Biro Hukum
Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,

Indah Febrianti, S.H., M.H.
NIP 197802122003122003