

Gambaran Radiologi Karsinoma Paru Sentral: Sebuah Laporan Kasus

Inda Kania Meilani^{1*}, Fransiskus Aryo Pratomo²

¹Konsultan Radiologi Toraks, Departemen Radiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Prima Indonesia

²Residen Radiologi, Departemen Radiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Prima Indonesia

*e-mail: indakania45@gmail.com

doi: 10.34012

Abstrak

Karsinoma paru merupakan keganasan yang berasal dari saluran pernapasan dan parenkim paru. Karsinoma paru sering berakibat fatal dengan angka kematian tinggi di seluruh dunia. Berdasarkan gambaran radiologi karsinoma paru dibagi tipe sentral dan tipe perifer. Pemahaman mengenai gambaran radiologi dari karsinoma paru akan memberikan kontribusi dalam menentukan terapi yang cepat dan tepat. Pada laporan kasus ini seorang pasien laki-laki berumur 46 tahun dengan riwayat merokok, keluhan sesak nafas dan batuk lama. Hasil CT Scan menunjukkan pasien menderita karsinoma paru yang berlokasi di sentral, sesuai karakteristik karsinoma paru tipe sentral, dimana terdapat lesi heterogen dengan ukuran lesi > 3 cm yang berlokasi di daerah hilum, batas sebagian tidak tegas, tepi irregular, adanya spikula, adanya *angiogram sign*, lumen bronchus utama kiri menyempit dan tertutup dan terdapat komponen atelaktasis di sekitarnya, pemberian kontras memberikan penyengatan. Hasil tersebut terkonfirmasi dengan pemeriksaan patologi anatomi. Kasus ini menunjukkan pentingnya peranan modalitas radiologi untuk skining dan penegakan diagnosis pada karsinoma paru.

Kata kunci: Karsinoma paru, Adenokarsinoma paru, Radiologi, CT Scan

Abstract

Lung carcinoma is a malignancy that originates in the respiratory tract and lung parenchyma. It is a type of lung malignancy that often leads to death, characterized by a high mortality rate globally. Based on radiological images, lung carcinoma is classified into central and peripheral types. Understanding the radiological characteristics of lung carcinoma will contribute to achieving swift and appropriate therapy. In this case study, a 46-year-old male patient with smoking history, complaints of breathlessness and a persistent cough is presented. The CT scan findings indicated that the patient had a centrally positioned lung carcinoma, in accordance with the attributes of the central type of lung carcinoma, the scan shows heterogeneous lesions larger than 3 cm situated in the hilum area. The boundaries are somewhat indistinct, displaying irregular edges, spicules, angiogram sign, narrowing and closure of the left main bronchus, the presence of surrounding atelectatic components, and is enhanced by contrast. These findings were corroborated by anatomical pathology examination. This case underscores the pivotal role of radiological modalities in both elucidating and establishing the diagnosis of lung carcinoma.

Keywords: Central lung carcinoma, Pulmonary Adenocarcinoma, Radiology, CT Scan

1. PENDAHULUAN

Karsinoma paru merupakan keganasan yang berasal dari saluran pernapasan (bronkus, bronkiolus, alveolus) dan parenkim paru. Karsinoma paru merupakan salah satu keganasan paru yang menyebabkan kematian atau berakibat fatal bagi pria dan wanita dengan angka kematian tertinggi di seluruh dunia. *World Cancer 2014, International Agency for Research on Cancer (IARC)* melaporkan angka kejadian karsinoma paru sebanyak 25.322 dari 60.000 kejadian karsinoma di dunia, dengan penambahan sekitar 14 juta kasus baru karsinoma, 13% merupakan kasus karsinoma paru, 11,9% karsinoma payudara dan 9% karsinoma kolorektal. Angka mortalitas tertinggi sebesar 21,8 % disebabkan oleh karsinoma paru.¹⁻²

Berdasarkan gambaran radiologi karsinoma paru dibagi tipe sentral dan tipe perifer. Karsinoma sel skuamosa dan sel kecil umumnya berlokasi di sentral, sedangkan adenokarsinoma dan karsinoma sel besar umumnya berlokasi diperifer.³⁻⁵ Penelitian Indira Narayanaswamy dkk tahun 2015

menyatakan dari 60 kasus karsinoma paru, adenokarsinoma berlokasi di perifer (85%) dan di sentral (15%).⁴

Karsinoma paru tipe sentral adalah lesi atau massa hilus atau perihilus yang berada dari bronkus utama, bronkus segmental dan bronkus subsegmental.¹¹

Lesi atau massa paru tipe sentral umumnya memberikan gejala klinis yang lebih cepat dan berat dibandingkan lesi atau massa paru perifer, yaitu dapat berupa batuk, hemoptisis, sesak nafas akibat obstruksi dan pneumonia yang berulang. Pertumbuhan lesi atau massa sentral akan menyebabkan kompresi dan invasi ke esofagus menimbulkan disfagia, suara serak karena penyebaran ke *nervus recurrent laryngeal*, sindrom vena kava superior akibat kompresi maupun oklusi pada vena kava superior.^{2,5,6}

Adenokarsinoma paru merupakan jenis terbanyak dari seluruh kasus karsinoma paru. Menurut data yang diambil dari tahun 2004 sampai 2008 oleh *The Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) didapatkan angka kejadian adenokarsinoma paru adalah 38,5% dari seluruh kasus karsinoma paru.¹²⁻¹³

Adenokarsinoma paru berasal dari sel-sel epitel alveolar dengan karakteristik diferensiasi glandular atau sekresi mukus. Adenokarsinoma sering terjadi pada perokok, namun merupakan jenis karsinoma paru yang sering ditemui pada bukan perokok. Adenokarsinoma lebih sering terjadi pada wanita dibandingkan laki-laki. Adenokarsinoma paru biasanya ditemukan secara tidak sengaja pada pemeriksaan foto toraks atau *Multidetector Computed Tomography* (MDCT) toraks karena tidak memiliki gejala atau memiliki gejala klinis bervariasi seperti batuk, sesak nafas, hemoptisis, penurunan berat badan, dan sindroma paraneoplastik.^{2,6, 14-18}

2. TINJAUAN PUSTAKA

Karsinoma paru dalam arti luas adalah semua penyakit keganasan di paru, mencakup keganasan yang berasal dari paru sendiri (primer) dan sebagai dampak penyebaran karsinoma dari bagian organ tubuh lainnya atau metastasis (sekunder). Karsinoma paru primer atau disebut juga karsinoma bronkogenik adalah karsinoma yang berasal dari epitel bronkus. karsinoma paru primer (90%) adalah karsinoma bronkhogenik.¹⁰

Karsinoma paru tipe sentral adalah lesi atau massa paru yang berada di bronkus utama, bronkus segmentalis dan bronkus subsegmental. Karsinoma paru tipe sentral memiliki karakteristik yaitu terdapatnya lesi atau massa di hilus atau perihilus, dengan atau tanpa konsolidasi, atelektasis disekitarnya, dapat disertai komponen morfologi dengan densitas heterogen, lobulasi, tepi irreguler-spikula, penyangatan ≥ 24 *Hounsfield Unit* (HU), *air bronchogram sign*, *angiogram sign*, *rigler's notch sign*, kavitas (ketebalan dinding kavitas > 16 mm disertai tepi yang irreguler), dan ukuran lesi > 3 cm.^{2,5-11}

Data GLOBOCAN IARC 2012, menyatakan terdapat 34,2% kasus karsinoma paru pada laki-laki dengan angka kematian 30% di seluruh dunia. *World Cancer* 2014, IARC melaporkan angka kejadian karsinoma paru sebanyak 25.322 dari 60.000 kejadian karsinoma di dunia, dengan penambahan sekitar 14 juta kasus baru karsinoma, 13% merupakan kasus karsinoma paru, 11,9% karsinoma payudara dan 9,7% karsinoma kolorektal. Angka mortalitas tertinggi sebesar 21,8 % disebabkan oleh karsinoma paru.¹

Karsinoma paru sebagian besar disebabkan oleh karsinogen yang terhirup saat merokok. Kebiasaan merokok merupakan penyebab utama karsinoma paru sekitar 85%. Risiko untuk terjadinya karsinoma paru meningkat berdasarkan waktu, intensitas dan kedalaman hisapan rokok. Perokok berat meningkatkan risiko karsinoma paru 20 sampai 30 kali dibandingkan bukan perokok. Perokok pasif juga dapat menyebabkan karsinoma paru meskipun tidak sebanyak perokok aktif. Rokok mengandung lebih dari 60 karsinogen yang menurut penelitian dapat menyebabkan karsinoma.^{2,19}

Faktor lingkungan dapat meningkatkan resiko karsinoma paru karena paparan zat kimia seperti arsenik, nikel, asbestos, berilium, kadmium, kromium, gas mustard, pestisida, radon, arsenik dan uranium serta polusi udara dapat meningkatkan terjadinya karsinoma paru. Faktor genetik dapat berperan dalam terjadinya karsinoma, beberapa enzim di sistem gen sitokrom p-450 diduga berperan dalam terjadinya karsinoma paru, salah satunya adalah gen CYP1A1 yang merupakan kode untuk *aryl hydrocarbon hydroxylase*.^{19,20}

Gejala klinis karsinoma paru tipe sentral umumnya berbeda dengan karsinoma paru tipe perifer pada saat stadium awal, karsinoma paru tipe sentral memberikan gejala klinis yang lebih cepat dan berat. Karsinoma paru ini mempunyai gejala klinis dari yang ringan sampai berat yaitu berupa batuk, hemoptisis, mengi, sesak nafas akibat obstruksi, pneumonia yang berulang dan sindrom paru paraneoplastik (secara sistemik misalnya anoreksia, penurunan berat badan, kaheksia dan demam), sindrom vena kava superior, sindrom horner (*facial anhidrosis*, ptosis, miosis), suara serak karena

penekanan *nervus laryngeal recurrent*, tamponade atau aritmia karena invasi ke perikardium, sehingga dapat menimbulkan kematian.^{2,5}

Secara umum karsinoma timbul disebabkan adanya perubahan dalam proses biologi yaitu terjadi perubahan dalam siklus sel, akibat mutasi gen. Sekitar 70% karsinoma paru akibat mutasi gen p53 yang merupakan tumor supresor gen dan tersering pada perokok. Rokok merupakan onkogen yang akan mengaktifkan protoonkogen. Sel normal berubah menjadi sel karsinoma karena kerusakan dari *deoxyribonucleic acid* (DNA). Sel karsinoma ketika dengan DNA yang rusak tidak dapat memperbaiki kerusakan atau mati, sel tersebut terus membentuk sel baru. DNA yang rusak ini dapat diturunkan. Reseptor faktor pertumbuhan (EGFR) merupakan protoonkogen mengatur proliferasi sel, apoptosis, angiogenesis dan invasi lesi/massa. Adanya aktivasi dari protoonkogen menjadi onkogen, yang disebabkan oleh paparan zat karsinogen, serta inaktivasi dari tumor supresor gen menyebabkan inisiasi terjadinya karsinoma paru. Onkogen yang teraktivasi akan meningkatkan kemungkinan perubahan sel normal menjadi ganas.^{21,22}

Berdasarkan gambaran radiologi karsinoma paru dibagi menjadi tipe sentral dan tipe perifer.^{2,5}

Karsinoma paru tipe sentral merupakan karsinoma paru yang berada di daerah bronkus utama, segmental dan subsegmental serta dapat tervisualisasi pada percabangan trakheobronkhial dengan menggunakan bronkoskopi serat optik.¹¹

Karsinoma paru tipe perifer merupakan karsinoma paru dengan lokasi distal dari bronkus subsegmental dengan jarak ≥ 2 cm dari percabangan bronkus proksimal dan tidak dapat tervisualisasi melalui bronkoskopi serat optik.¹¹

Karsinoma sel skuamosa dan karsinoma sel kecil umumnya memberikan gambaran lesi/massa sentral sedangkan adenokarsinoma dan karsinoma sel besar memberikan gambaran lesi/massa perifer.^{2,3,5}

Berdasarkan histopatologi *World Health organization* (WHO) membagi karsinoma paru menjadi 2 kategori dominan tipe sel yaitu karsinoma sel kecil dan bukan karsinoma sel kecil yang terdiri adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa dan karsinoma sel besar.^{2,3,5}

Karsinoma paru merupakan keganasan paru primer yang berasal dari saluran nafas atau epitel bronkus. Terjadinya karsinoma paru ditandai dengan perubahan sel yang tidak normal dan merusak sel jaringan yang normal. Proses keganasan pada epitel bronkus didahului oleh masa pra kanker. Perubahan pertama yang terjadi hiperplasia, metaplasia, displasia, yang ditandai dengan perubahan bentuk epitel dan menghilangnya silia.²³

1. Adenokarsinoma merupakan tipe yang paling banyak ditemukan dan merupakan karsinoma yang tumbuh dari sel epitel alveolar tipe 2 dan membentuk kelenjar yang mensekresikan musin. Karsinoma jenis ini pada umumnya terletak di perifer paru. Adenokarsinoma dihubungkan dengan kebiasaan merokok, namun dapat juga ditemukan pada bukan perokok dan lebih sering pada wanita.^{2,5,24,25}
2. Karsinoma sel skuamosa merupakan epitel yang menunjukkan keratinisasi atau jembatan antar sel. Gambaran khas sel ganas ini adalah terdapat pleomorfik yang jelas dalam bentuk dan luasnya. Karsinoma sel skuamosa biasanya lebih banyak berlokasi di bagian sentral sekitar 75 % sedangkan 25% berlokasi di perifer. Karsinoma ini berhubungan kuat dengan kebiasaan merokok dan berasal dari epitel saluran nafas besar, memiliki kecenderungan untuk menyebabkan obstruksi dan atelektasis di periferinya.^{2, 23-25}
3. Karsinoma sel besar. Karsinoma paru ini mempunyai inti besar, anak inti menonjol dengan sitoplasma berukuran menengah. Karsinoma sel besar cenderung berlokasi di perifer, mirip seperti adenokarsinoma akan tetapi massa yang terbentuk biasanya lebih besar.^{24,25}
4. Karsinoma sel kecil merupakan keganasan epitel yang terdiri dari sel kecil dengan sitoplasma sedikit, batas sel tidak tegas, kromatin inti granular halus dan anak inti tidak ada atau tidak nyata. Karsinoma ini berhubungan erat dengan kebiasaan merokok dan cenderung terletak di sentral.^{24,25}

Modalitas radiologi memegang peranan penting untuk skining dan penegakan diagnosis pada karsinoma paru, diantaranya foto toraks, *Multidetector Computed Tomography* (MDCT), *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) serta *Positron Emission Tomography-Computed Tomography* (PET-CT). Foto toraks konvensional merupakan pemeriksaan radiologi untuk mendeteksi dini dan membantu penegakan diagnosis adanya karsinoma paru karena tersedia luas, biaya lebih murah dan tingkat radiasi relatif lebih rendah, tetapi pada foto konvensional tidak sensitif dibandingkan MDCT. Miller menyatakan sebesar 12-30% diagnosis karsinoma paru terlewatkan oleh foto toraks konvensional sehingga belum dapat menurunkan angka mortalitas secara signifikan. MDCT dapat mendeteksi lesi paru lebih banyak dibandingkan foto toraks konvensional dan dapat menggambarkan hubungan karsinoma paru dengan dinding toraks, bronkus serta pembuluh darah besar dengan jelas, serta dapat menentukan stadium karsinoma paru berdasarkan sistem TNM (Tumor, Nodul, Metastasis). Hal

tersebut menjadikan MDCT sebagai salah satu modalitas utama dalam mendiagnosis karsinoma paru.^{2,9,15,26,27}

Pemahaman yang baik dari seorang ahli radiologi mengenai gambaran radiologi dari karsinoma paru dan menentukan stadiumnya akan memberikan kontribusi kepada klinisi dalam menentukan terapi yang cepat dan tepat sehingga dapat berdampak pada prognosis.²⁸

Kasus

Pasien laki-laki berumur 46 tahun datang ke rumah sakit dengan diagnosis rujukan TB paru dan tumor paru, dengan keluhan yang dirasakan sesak nafas dan batuk lama.

Hasil anamnesis menunjukkan pasien mengeluh batuk lama sejak kurang lebih 5 bulan sebelumnya, batuk terus menerus, batuk berdahak, batuk darah, disertai sesak nafas yang semakin lama semakin bertambah, demam hilang timbul, adanya keringat malam, berat badan menurun 7 kg, nafsu makan berkurang dan badan terasa lemas.

Pasien telah mengalami riwayat pengobatan TB paru 3 hari (bulan 1), memiliki riwayat merokok kurang lebih 1-2 bungkus perhari, dan memiliki pekerjaan sebagai pekerja pabrik di mana banyak debu menurut pasien.

Pada pemeriksaan foto rontgen toraks yang dilakukan pertama kali saat pasien datang didapatkan penampakan perselubungan opak homogen di seluruh hemithorak sinistra disertai retraksi mediastinum ipsilateral (Gambar 1). Kesan radiologis pada saat tersebut adalah kolaps paru sinistra (Atelektasis Total Paru Sinistra) dengan saran observasi tanda – tanda massa endobronchial.



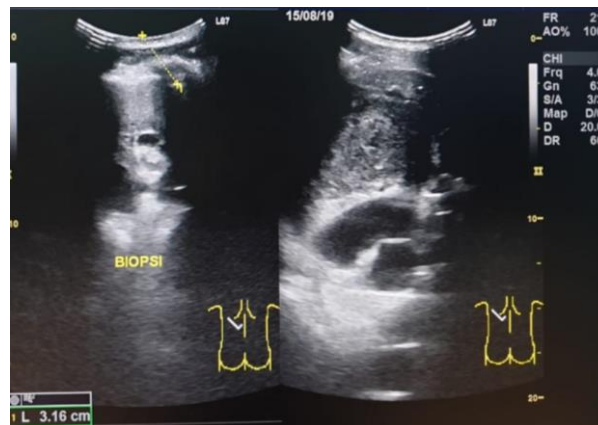
Gambar 1. Foto rontgen toraks

Pada pemeriksaan Computed Tomography (CT) Scan toraks dengan kontras yang dilakukan setelahnya didapatkan penampakan lesi hipodens heterogen yang menyangat heterogen pasca pemberian kontras di paru kiri, dengan ukuran kurang lebih 6,6 x 11,7 x 8,7 cm, komponen atelektasis paru kiri disertai efusi pleura kiri, trakhea deviasi kiri, lumen trakhea bronchus utama kanan terbuka, lumen bronkus utama kiri menyempit dan tertutup dengan gambaran cutt off, tampak kelenjar getah bening (KGB) multiple di daerah aortopulmonary window, dengan salah satu diameternya 1,2 cm (Gambar 2).



Gambar 2. CT Scan toraks

Pada pemeriksaan Ultrasonografi yang dilakukan untuk guiding Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB) didapatkan penampakan lesi hipoekoik inhomogen di rongga hemithorak kiri, sebagian batas tidak tegas, kemudian dilakukan guiding FNAB pada lesi tersebut dari sisi posterior sejauh lebih kurang 3-4 cm dari permukaan kulit (Gambar 3).



Gambar 3. USG toraks

Pada pemeriksaan Patologi Anatomi dari hasil FNAB didapatkan gambaran mikroskopik menunjukkan kelompok sel-sel epitelial inti besar, pleimorfik, hiperkromatik, sitoplasma luas, memberi gambaran struktur kelenjar, dengan latar belakang nekrotik. Kesimpulan patologis adalah Tumor paru dengan kesan adenocarcinoma.

3. PEMBAHASAN

Pada kasus ini, pasien laki-laki berumur 46 tahun datang dengan keluhan sesak nafas dan batuk lama. Batuk dirasakan semenjak lebih kurang 5 bulan yang lalu, batuk terus menerus, batuk berdahak, batuk darah, batuk disertai sesak nafas yang semakin lama sesaknya semakin bertambah, demam yang dirasakan hilang timbul, adanya keringat malam, berat badan menurun 7 kg, nafsu makan berkurang dan badan terasa lemas. Pasien sebelumnya telah mendapatkan pengobatan TB paru (bulan 1) selama 3 hari, riwayat perokok aktif (merokok 1-2 bungkus perhari) dan sebagai pekerja pabrik.

Menurut literatur, dimana karsinoma sel skuamosa dan sel kecil umumnya berlokasi di sentral, sedangkan adenokarsinoma dan karsinoma sel besar umumnya berlokasi diperifer,³⁻⁵ menurut penelitian menyatakan dari 60 kasus karsinoma paru, adenokarsinoma berlokasi di perifer (85%) dan di sentral (15%). Pada kasus ini karsinoma parunya berlokasi di sentral (karsinoma paru tipe sentral) dengan jenis adenokarsinoma.⁴

Pada kasus ini, pasien menderita karsinoma paru yang berlokasi di sentral, sesuai karakteristik karsinoma paru tipe sentral, dimana terdapat lesi heterogen dengan ukuran lesi > 3 cm yang berlokasi di daerah hilus, batas sebagian tidak tegas, tepi irregular, adanya spikula, adanya *angiogram sign*, lumen bronchus utama kiri menyempit dan tertutup dan terdapat komponen atelaktasis di sekitarnya, pemberian kontras memberikan penyengatan.^{2,5-11} Pada pemeriksaan Patologi Anatomi (PA) hasil menunjukkan terkonfirmasi tumor paru (Adenokarsinoma). Hal ini juga sesuai dengan gejala klinis pasien di mana pasien memberat dengan cepat dalam 5 bulan dan riwayat pasien sebagai perokok dengan literatur menyebutkan bahwa karsinoma paru tipe sentral umumnya memberikan gejala klinis yang lebih cepat dan berat daripada karsinoma paru tipe perifer^{2,5} dan penyebab utama karsinoma paru adalah karsinogen dari rokok.^{2,19}

Kasus ini menunjukkan bahwa modalitas radiologi memegang peranan penting untuk skining dan penegakan diagnosis pada karsinoma paru, dan dapat menentukan stadium yang akan memberikan kontribusi kepada klinisi dalam menentukan terapi yang cepat dan tepat sehingga dapat berdampak pada prognosis.

4. KESIMPULAN

1. Karsinoma paru merupakan keganasan yang berasal dari saluran pernapasan (bronkus, bronkiolus, alveolus) dan parenkim paru, serta merupakan keganasan paru yang menyebabkan kematian atau berakibat fatal dengan angka kematian tertinggi di seluruh dunia.
2. Berdasarkan gambaran radiologi karsinoma paru dibagi tipe sentral dan tipe perifer.
3. Karsinoma sel skuamosa dan sel kecil umumnya berlokasi di sentral, sedangkan adenokarsinoma dan karsinoma sel besar umumnya berlokasi diperifer.
4. Karsinoma paru tipe sentral umumnya memberikan gejala klinis yang lebih cepat dan berat daripada karsinoma paru tipe perifer.
5. Modalitas radiologi memegang peranan penting untuk skining dan penegakan diagnosis pada karsinoma paru, dan dapat menentukan stadium yang akan memberikan kontribusi kepada klinisi dalam menentukan terapi yang cepat dan tepat sehingga dapat berdampak pada prognosis.

REFERENSI

1. GLOBOCAN. Database Descriptive Epidemiology Group, IARC 2002. Diunduh tanggal : 13 Oktober 2015. Tersedia di : http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN_frame.htm.
2. Hansel DH, Lynch DA, McAdam HP, Bankier AA. *Imaging of Disease of The Chest*. Edisi ke-5. Elsevier;2010. hlm. 787-864.
3. Christenson RD, Abbott, Martinez, Jimenez. *Diagnostic Imaging Chest*. Edisi ke-2. Mirst. hlm. 529-571.
4. Narayanaswamy I, Jayaram N, Ashwathappa S. Multidetector Row Computed Tomography (MDCT) Evaluation of Bronchogenic Carcinoma and Histopathological Correlation. *International Journal of Medical Imaging*. 2015;3(4):82-8.
5. Thulker S, Hari S, Gupto KA. Lung Malignancies. Dalam Chowdhury V (ed). *Diagnostic Radiology Chest and Cardiovascular Imaging*. Jaypee Brother Medical. 2010 : hlm. 79 – 235.
6. Christenson R D, Abbott, Martinez, Jimenez. *Diagnostic Imaging Chest*. Second editions. Amirst : hlm. 529-571.
7. Holling N, Shaw P. *Diagnostic Imaging of Lung Cancer*. *Eur Respir J* 2002; 19 : hlm. 722–742.
8. Swensen S J, Brown L R, Colby T V, Weaver L A, Midthun E D. Lung Nodule Enhancement at CT : Prospective findings. November 1996 ; Volume 201, issue 2. 194 : hlm. 399 - 455.
9. Lungs and Airways. Diunduh tanggal 18 November 2015. Tersedia di : <http://www.radiologytutorials.com/main.cgi?tut=/main.cgi&frame=main&tt=1&t=14&s=2>.
10. Ichsan A, Faisal R M, Elisna, Astowo P, Hidayat H, Prihartono J. Kriteria Diagnosis Kanker Paru Primer berdasarkan Gambaran Morfologi pada CT scan Toraks dibandingkan dengan Sitologi. *Indonesian Jurnal of cancer*, 2008 ; 1: hlm. 3-8.
11. Restinawati N M, Soehardiman D, Andarini L S. Modalitas Diagnostik Tumor Paru Perifer. *J Respir Indo* 2012; 31(3) : hlm. 178-187.
12. Ramadhaniah F, Mulawarman A, Suzanna E, Andalucia LR. Gambaran Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil dengan Efusi Pleura. *J Respir Indo*. 2016; 36:60-6.
13. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med*. 2011 Dec;32(4):605-44.
14. Society AC. *Lung Cancer (Non-Small Cell)*. 2016.
15. Webb WR, Higgins CB. *Thoracic Imaging Pulmonary and Cardiovascular Radiology*. Edisi ke-2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2011. hlm. 407-410.
16. Lange S, Walsh G. *Radiology of Chest Diseases*. Edisi ke-3. New York: Thieme 2007. hlm. 149-182.
17. Lee KS, Kim Y, Han J, Ko E, Park Ci-K, Primack SL. Bronchioloalveolar Carcinoma: Clinical, Histopathologic, and Radiologic Findings. *RadioGraphics*. 1997;17:1345-57.
18. Christenson RD, Abbott, Martinez, Jimenez. *Diagnostic Imaging Chest*. Edisi ke-2. Mirst. hlm. 529-571.
19. Panduan Nasional penanganan kanker. Kanker Paru. Komite Nasional Penanggulangan Kanker (KPKN). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Versi 1.0 2015 : hlm. 1-13.
20. Takashima S. Lung Cancer Screening CT : From a Radiological Point of View. *Recent Res. Devel. Radiol.*, 1 (2003): ISBN: 81-7895-074-X.
21. Haberst R, Heymach J V, Lippman S M. Molecular Origin of Cancer. *Lung Cancer. The New Journal of Medicine* 359;13. September 25, 2008 : hlm. 1367-1380.
22. Miller Y E. Pathogenesis of Lung Cancer. *Am J Respir Cell Mol Biol*. Vol 33. 2005 : hlm. 216-223.
23. Greenberg A K, Yee H, Room W N. Preneoplastic lesions of the lung. *Respiratory research*. 2002; 3(1):20 : hlm 1-10.
24. Gimenez A, Tomas F, Prats R, Pilar Estrada, Villalba J, Bague S. Unusual Primary Lung Tumors : A Radiologic-Pathologic Overview. *RSNA Radiographic*. Vol.22, Issue 3. May 2002: hlm.601-619.
25. Rosando-de-Christenson M L, Templeton P A, Moran C A. Bronchogenic Carcinoma: Radiologic Pathologic Correlation. *Radiographic*. 1994 Mar ; 14(2): hlm. 429-446.
26. Armstrong P. Pulmonary Neoplasma. In: Grainger and Allison's (editor). *Diagnostic Radiology, a textbook of Medical Imaging*. 3rd ed. Churchill Livingstone. 1997 : hlm. 82-375.
27. Saba O I, Chon D, Beck K, McLennan G, Sieren J, Reinhardt J, et al. Static VS Prospective Gated, Non Breath Hold Volumetric MDCT Imaging of The Lungs. *Academic Radiology* 12(11) : hlm. 1371-1384.
28. Uybcico S J, Wu C C, Suh R D, Le N H, Brown K, Krishnam M S. Lung Cancer Staging Essentials: The New TNM Staging System and Potential Imaging Pitfalls. *Radiographics Journals. RSNA* 2010 ; 30 : hlm : 1163-11