

**TINJAUAN PUSTAKA****Dampak Rehabilitasi Paru pada Pasien Kanker Paru Stage Lanjut yang Menerima Kemoterapi atau Radioterapi : Systematic Review dan Meta Analisis**Yelsa Yulanda Putri<sup>1</sup>, Suyastri<sup>2</sup>, Siti Maryani<sup>3</sup>

1. RSUD DR Achmad Mochtar Bukittinggi;
2. Bagian Pulmonologi RSUD DR Achmad Mochtar Bukittinggi;
3. Bagian Rehabilitasi Medik RSUD DR Achmad Mochtar Bukittinggi

**Korespondensi:** Yelsa Yulanda Putri; Email: [yelsa08.putri@gmail.com](mailto:yelsa08.putri@gmail.com); 085266923003**Abstrak**

**Tujuan:** Untuk menganalisis dampak latihan rehabilitasi paru pada kanker paru stage lanjut yang menerima kemoterapi atau radioterapi terhadap kapasitas latihan, fungsi paru dan kualitas hidup. **Metode:** *Systematic Review* dan meta analisis ini dibuat berdasarkan artikel *Randomized Clinical Trial* dan *Prospective* dari jurnal yang diperoleh melalui pencarian PubMed, *Google Scholar*, *Europe PMC*, dan *Cochrane Library* dan mengacu pada topik yang telah ditentukan. Kualitas studi dinilai dengan *Jadad scale* untuk RCT dan *Newcastle Ottawa Scale* untuk *Cohort*. Analisis statistik menggunakan perangkat lunak *Review Manager 5.4*. **Hasil:** Terdapat 6 studi RCT dengan 251 partisipan yang diikutsertakan dalam studi meta analisis. Pasien kanker paru yang menerima kemoterapi dan atau radioterapi yang menjalankan program rehabilitasi paru memiliki dampak yang signifikan terhadap kapasitas latihan *The Six Minute Walk Test* (MD=72.06 [95%CI 25.45, 118.67], p=0.002), *Forced Expiratory Volume %* (MD=13.03 [95% CI 0.18,25.89], p= 0.05), *Forced Vital Capacity %* (MD=12.44 [95% CI 0.58, 24.30], p= 0.04) dan kualitas hidup yang dinilai dengan *Functional Assesment of Cancer Therapy-Lung Cancer Subscale* (MD=1.64 [95% CI 0.07,3.21], p=0.04). **Kesimpulan:** Program rehabilitasi paru memberikan dampak yang signifikan terhadap kapasitas latihan pada tes 6MWT, perbaikan fungsi paru dan kualitas hidup pasien.

**Kata kunci:** Kanker paru; Rehabilitasi Paru; Kemoterapi; Radioterapi**Abstract**

**Objective:** This study aims to analyze the efficacy of pulmonary rehabilitation on exercise capacity, lung function, and quality of life (QoL) in advanced lung cancer. **Method:** This Systematic Review and meta-analysis were conducted based on Randomized Clinical Trials and Prospective articles obtained through searches in PubMed, Google Scholar, Europe PMC, and Cochrane Library. The review focuses on the predetermined topic. The quality of the study was assessed by the Jadad scale for clinical trial studies and Newcastle Ottawa Scale for Cohort. Statistical analysis was done using Review Manager 5.4 software. **Result:** A total of 6 RCT studies with 251 participants were included in this meta-analysis. Patients with lung cancer who have received chemotherapy and or radiation therapy and undergo pulmonary rehabilitation programs have a significant impact on exercise capacity *The Six Minute Walk Test* (MD=72.06 [95% CI 25.45, 118.67], p=0.002), *Forced Expiratory Volume* (MD=13.03 [95% CI 0.18,25.89], p= 0.05), *Forced Vital Capacity* (MD=12.44 [95% CI 0.58, 24.30], p= 0.04) dan HRQoL *Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung Cancer Subscale* (MD=1.64 [95% CI 0.07,3.21], p=

0.04). **Conclusion:** Our study suggests that pulmonary rehabilitation impact exercise capacity (6MWT), improvement in lung function, and quality of life.

**Keywords:** Lung cancer; Pulmonary Rehabilitation; Chemotherapy; Radiotherapy

## PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan kanker dengan tingkat mortalitas tertinggi yaitu 1.79 juta dan kanker dengan kasus tertinggi kedua (2.21 juta) pada tahun 2020 setelah kanker payudara.<sup>1</sup> Berdasarkan GLOBOCAN 2020 kematian akibat kanker paru di Indonesia menempati urutan pertama yaitu sebesar 30.843 jiwa pada tahun 2020.<sup>2</sup> Data *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)* 57% kanker paru didiagnosis pada stage lanjut di USA dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun sebesar 5.4 % dan pada stadium III sebesar 31.7%.<sup>3</sup>

Terdapat 2 tipe histopatologi utama kanker paru primer yaitu *Small Cell Lung Carcinoma (SCLC)* dan *Non Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC)*. Sub tipe NSCLC yaitu adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa dan karsinoma sel besar.<sup>4</sup> Kanker paru primer 85% adalah NSCLC, namun yang paling agresif adalah SCLC dengan rerata 65.4 % menerima kemoterapi dan tren ini terus meningkat.<sup>5</sup> Pasien NSCLC stage lanjut menerima kemoterapi, begitu juga dengan NSCLC stage III yang inoperable dengan performa status bagus akan menjalankan radioterapi dan atau kemoterapi sebaiknya diberikan bersamaan.<sup>6</sup>

Pasien NSCLC stage lanjut menerima pengobatan simptomatik dan kemoterapi diharapkan dapat memperpanjang harapan hidup dan meningkatkan kualitas hidup, namun pemberian sitostatika memiliki efek samping yang banyak mempengaruhi aspek fungsi termasuk kualitas hidup.<sup>7</sup> Efek samping kemoterapi dapat berupa sesak nafas, penurunan

berat badan, nyeri, kelemahan, gangguan tidur dan depresi sehingga keterbatasan ini mengganggu kualitas hidup selama kemoterapi dan diperlukan langkah yang tepat untuk mengatasi gejala tersebut.<sup>8</sup> Keterbatasan pada pasien kanker paru yang menerima kemoterapi dan radioterapi merupakan kandidat yang tepat untuk menerima rehabilitasi paru.<sup>9</sup>

Rehabilitasi paru merupakan komponen integral dari terapi medis komprehensif untuk pasien dengan penyakit paru yang kronis. Rehabilitasi paru memperbaiki gejala sesak dan kualitas hidup pada pasien *Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)*, rekomendasi 1A.<sup>9</sup> Dampak rehabilitasi paru di luar pasien COPD juga ada termasuk pada pasien kanker paru, namun masih sedikit studi yang membahas mengenai dampak rehabilitasi paru pada pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi dan atau radioterapi.<sup>10</sup>

Dengan adanya rehabilitasi paru keluhan tersebut dapat membaik sehingga akan memperbaiki kualitas hidup pasien. Latihan fisik dapat meningkatkan kekuatan, kualitas hidup, dan mengurangi kelelahan pasien yang menjalankan kemoterapi dan radioterapi.<sup>11</sup>

Tujuan dari *systematic review* dan metanalisis ini adalah untuk mengetahui dampak atau efektifitas intervensi rehabilitasi paru pada pasien yang menjalani kemoterapi dan atau radioterapi kanker paru terhadap kapasitas latihan, fungsi paru dan kualitas hidup pasien serta jenis latihan yang disarankan.

## METODE

### Kriteria Kelayakan

Protokol studi sudah terdaftar di PROSPERO (CRD42023446538). Kriteria inklusi diseleksi berdasarkan format PICO. (Population: pasien kanker paru stage lanjut yang menerima kemoterapi dan atau radioterapi, Intervention: rehabilitasi paru, Comparison: kelompok yang tidak mendapatkan rehabilitasi paru, Outcome: 6WMT, fungsi paru, kualitas hidup. Artikel berupa *Randomized Controlled Trial* atau *Prospective cohort*. Kriteria eksklusi adalah artikel selain bahasa inggris.

### Strategi Pencarian dan Seleksi studi

Pencarian sistematis diperoleh dari *PubMed*, *Googlescholar*, *Europe PMC* dan *Cochrane Library*. Terminology pencarian menggunakan 'Lung cancer' OR 'lung neoplasms' OR 'pulmonary cancer' OR 'NSCLC' OR 'SCLC' AND 'Rehabilitation' OR 'Exercise' OR 'Physiotherapy' dalam rentang waktu Januari sampai Juni 2023. Publikasi artikel yang diambil antara tahun 2013-2023. Rincian mengenai strategi pencarian yang digunakan dalam studi ini dijelaskan dalam tabel 1.

**Tabel 1. Strategi Pencarian Literatur**

Database	Kata Kunci	Hasil
PubMed	Lung cancer OR lung neoplasms OR pulmonary cancer OR NSCLC OR SCLC OR ( "Lung Neoplasms/complications"[Mesh] OR "Lung Neoplasms/drug therapy"[Mesh] OR "Lung Neoplasms/radiotherapy"[Mesh] OR "Lung Neoplasms/rehabilitation"[Mesh]) AND Rehabilitation OR ( "Rehabilitation/classification"[Mesh] OR "Rehabilitation/instrumentation"[Mesh] OR "Rehabilitation/methods"[Mesh] OR "Rehabilitation/psychology"[Mesh] OR "Rehabilitation/standards"[Mesh]) OR Exercise OR ( "Exercise/classification"[Mesh] OR "Exercise/physiology"[Mesh] OR "Exercise/standards"[Mesh] ) AND Lung Function OR Pulmonary Function OR ( "Respiratory Function Tests/instrumentation"[Mesh] OR "Respiratory Function Tests/methods"[Mesh] OR "Respiratory Function Tests/standards"[Mesh] ) AND "Quality of Life/psychology"[Mesh]	344
Europe PMC	'Lung cancer' OR 'lung neoplasms' OR 'pulmonary cancer' OR 'NSCLC' OR 'SCLC' AND 'Rehabilitation' OR 'Exercise' OR 'Physiotherapy'	82
Google Scholar	'Lung cancer' OR 'lung neoplasms' OR 'pulmonary cancer' OR 'NSCLC' OR 'SCLC' AND 'Rehabilitation' OR 'Exercise' OR 'Physiotherapy'	156
Cochrane Library.	'Lung cancer' OR 'lung neoplasms' OR 'pulmonary cancer' OR 'NSCLC' OR 'SCLC' AND 'Rehabilitation' OR 'Exercise' OR 'Physiotherapy'	105

Strategi pencarian dicantumkan dalam diagram *Preffred Reporting Item for Systamatic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Kriteria inklusi meta analisis adalah artikel yang melaporkan nilai *Mean* dan *SD*.

### Ekstraksi Data dan Penilaian Kualitas

Berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, dua penulis menentukan artikel yang dimasukkan ke dalam penelitian untuk dilakukan ekstraksi data. Ekstraksi data dikembangkan berdasarkan informasi penting tentang studi, seperti penulis, tahun publikasi, design studi, karakteristik populasi, jumlah populasi intervensi dan kontrol, jenis rehabilitasi paru, outcome, hasil dan kesimpulannya. Outcome studi ini terdiri dari *The Six Minute Walk Test* (6MWT), fungsi paru (*Forced Expiratory Volume in One second /FEV1*), *FEV1 %*, *Forced Vital Capacity/ FVC%* dan dan penilaian kualitas hidup melalui *Functional Assesment of Cancer Therapy-Lung* (FACT-L).

6MWT untuk menilai kapasitas fungsi (latihan) sesuai guidelines ATS 2002, satuannya berupa meter. Tes dilakukan

degan cara mengukur jarak yang dapat ditempuh oleh pasien dengan berjalan cepat di permukaan datar dan keras dalam waktu 6 menit.<sup>12</sup>

FEV<sub>1</sub> adalah volume maksimal udara yang dikeluarkan dalam 1 detik pertama pada ekspirasi paksa setelah inspirasi penuh, diukur dalam liter, FVC merupakan volume maksimal udara yang dikeluarkan dengan upaya maksimal pada ekspirasi paksa setelah inspirasi maksimal, Pengukuran menggunakan spirometri sesuai guideline.<sup>13</sup>

Instrumen (FACT-L) menggambarkan fungsi pasien yang menjalani terapi kanker paru, jadi menilai kualitas hidup pasien terkait kesehatan. Kuisisioner menilai *physical well-being* (PWB), *emotional well-being* (EWB), *social well-being* (SWB), *functional well-being* (FWB) dan *lung cancer subscale* (LCS) dan *FACT general*.<sup>14</sup>

Penilaian kualitas studi RCT menggunakan penilaian *Jadad Scale*. Kriteria penilaian terdiri dari *Randomization*, *Concealment*, *Blinded* dan *Withdrawal/Drop Out* dengan total nilai antara 0-7. Studi dianggap berkualitas tinggi (high quality) jika total nilai >4.<sup>15</sup> Penilaian kualitas Studi *Cohort* menggunakan Kriteria *Newcastle Ottawa Scale*.

### Analisis Statistik

Analisis statistik menggunakan perangkat lunak *Review Manager 5.4* (*Cochrane Collaboration*) untuk meta analisis. Pengolahan data menghitung nilai *effect size*, bobot dan heterogenitas *effect size* untuk menentukan model penggabungan penelitian dan membentuk hasil meta analisis berupa *forest plot*. Dalam studi ini *Formula Inverse Variance* digunakan untuk

mendapatkan perbedaan rata rata (MD) dan Standar Deviasi (SD). Jika data yang tersedia dalam Q1, Q2 dan Q3 maka dikonversi menjadi *mean* dan SD.<sup>16</sup>

Heterogenitas dinilai menggunakan *statistic I<sup>2</sup>* dengan hasil <25% : heterogenitas rendah, 26%-50% : heterogenitas sedang, dan >50% : heterogenitas tinggi. *Fixed effect model* digunakan apabila hasil heterogenitas <50%. Jika hasil heterogenitas > 50% maka menggunakan *Random Effect Mode*. Hasil dianggap signifikan jika nilai  $p \leq 0.05$ . Risiko bias publikasi terdapat pada *Funnel Plot*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Seleksi Studi dan Karakteristik

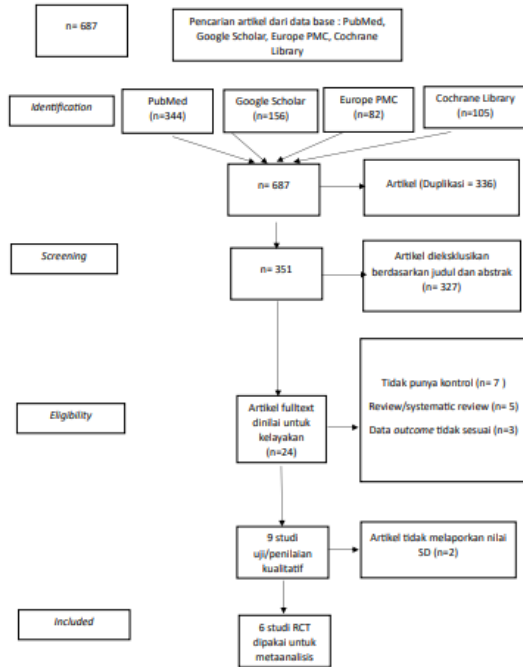
*Identification*: Pencarian artikel melalui data base ditemukan 687 artikel. Dari pencarian didapatkan 344 artikel pada *PubMed*, 82 artikel pada *Europe PMC*, 156 artikel dari *Google Scholar* dan 105 artikel dari *Cochrane Library*.

*Screening*: terdapat 336 artikel yang terduplikasi. Sebanyak 327 artikel dieksklusikan berdasarkan judul dan abstrak sehingga didapatkan artikel *fulltext* untuk diuji kelayakannya.

*Eligibility* : Terdapat 24 artikel yang diuji kelayakannya. Ada 7 artikel yang tidak punya kontrol, 5 artikel *systematic review/review*, 3 artikel data outcome yang tidak sesuai hingga menyisakan artikel untuk penilaian kualitatif sebanyak 9 artikel

*Included* : terdapat 6 artikel RCT yang digunakan dalam metaanalisis (mempunyai nilai mean dan SD).

Dicantumkan dalam gambar 1. Tabel 2 menuliskan karakteristik masing masing studi.



Gambar 1. Diagram PRISMA : Proses Seleksi Studi pada Systematic Review dan Meta Analisis

Tabel 2. Karakteristik Studi

No	Penulis, tahun	Studi Design	Partisipan	Jenis latihan	Outcome	Hasil/ Kesimpulan
1	Jastrzebski D et al. 2015 <sup>11</sup>	RCT	Kemoterapi  Kelompok intervensi (n=12): 10 laki laki, 2 perempuan Usia 59±7 tahun 10 NSCLC, 2 SCLC Kelompok kontrol (n=8) NSCLC	Selama 8 minggu  Latihan otot pernaasan dan aerobic selama 30 menit 5 kali seminggu. Nordic walking 40 menit 5 kali seminggu. Cycle ergometer Latihan resistensi 1 kali sehari selama 30 menit	6MWT, FVC,FEV1,%  Pada kelompok intervensi : Adanya peningkatan walaupun tidak signifikan pada tes 6MWT (527.3±107.4 m vs 563.9±64.6 m, p=0.252) Perbaikan fungsi spirometri signifikan pada FEV1 % (66.9 ± 13.2 vs 78.4 ± 17.7, p<0.05), FVC % (83 ± 16.3 vs 89.6 ± 22.1, p<0.219).	Penelitian menyimpulkan rehabilitasi paru pada pasien kanker paru stage lanjut yang menerima kemoterapi bermanfaat untuk mengurangi sesak dan meningkatkan kualitas hidup
2	Rutkowska A et al. 2019 <sup>9</sup>	RCT	Kemoterapi  Kelompok intervensi (n=20): 18 laki laki, 2 perempuan Usia 59.1 ± 6.8 tahun 20 NSCLC stadium III atau IV	Selama 4 minggu  Periode 1 : hari ke 7 sampai 20 Periode 2: hari 28 sampai 41 5 kali seminggu Terdiri dari : Latihan kebugaran dan pernaasan selama 30 menit,	6MWT, FVC,FEV1, Pada kelompok intervensi : Adanya peningkatan tes 6MWT secara signifikan (486±103 m vs 531±103 m, p=0.01) Perbaikan fungsi spirometri signifikan FEV1 % predicted (76 ± 16 vs 84 ± 15, p=0.01), FVC % predicted (87 ± 14 vs 95 ± 13, P	
3	Borghetti P et al. 2022 <sup>10</sup>	Studi prospective	Kemoradiasi terapi  Kelompok intervensi (n=20): 9 laki laki, 11 perempuan Usia ± 65 tahun : 10 orang, > 65 tahun : 6 orang, < 65 tahun : 14 orang NSCLC squamous cell carcinoma 7 orang, NSCLC adenocarcinoma 10 orang, SCLC 3 orang	Selama 8 minggu Setiap minggu terdiri dari 3 sesi latihan endurans dan 2 sesi latihan resistensi Latihan endurans terdiri dari jalan cepat yang diakhiri oleh pemanasan selama 5 menit (jalan normal), Partisipan meningkatkan waktu berjalan 5 menit setiap minggu, yang awalnya 20 menit pada minggu pertama mencapai 50 menit pada minggu ke 8. Pada akhir tiap sesi, partisipan melakukan peregangan sesuai instruksi selama 10 menit. Diet	6MWT, FEV1 (L), FEV1 (%), dan FEV1/FVC  Pada kelompok intervensi adanya peningkatan tes 6MWT secara bermakna (56.6 m, p < 0.001). Perbaikan fungsi spirometri FEV1 % (85 ± 27.8 vs 91 ± 25.5, p=0.158), FEV1 (2 ± 0.8 vs 2.1 ± 0.7, p=0.33)  Terdapat peningkatan signifikan dalam kapasitas latihan fungsional dan mencegah penurunan kualitas hidup pasien kanker paru selama radioterapi atau kemoterapi	
4	Quist M et al. 2020 <sup>12</sup>	RCT	Kemoterapi dan atau radioterapi  Kelompok intervensi (n=66): NSCLC stadium IIB-IV dan SCLC Kelompok kontrol (n=67) NSCLC stadium IIB-IV dan SCLC	12 minggu, 2 kali seminggu Masing masing sesi selama 1,5 jam Terdiri dari : Pemanasan 10 menit sepeda statis, Latihan kekuatan otot menggunakan alat gym, Latihan aerobic menggunakan sepeda statis selama 10-15 menit peregangan selama 5-10 menit, diakhiri relaksasi 15-20 menit. Latihan disupervisi oleh fisioterapi	6MWT, FEV1, FVC, L, PWB,SWB, EWB,FWB, LCS,FACT General  Pada kelompok intervensi adanya peningkatan tes 6MWT secara signifikan (475±125 m vs 516±109 m, p<0.01) Tidak ada perbedaan fungsi paru pada kelompok intervensi dan kelompok kontrol  Perubahan secara signifikan pada PWB (12.0±5.6 vs 22.8±4.1,p=0.01), EWB (16.7±4.7 vs 18.4±3.9, p<0.01), FACT General (80.3±8.8 vs 84.9±13.5, p<0.01), dan FACT L (100.3±20.5 vs 105.9±16.4, p<0.01)	Kesimpulan penelitian bahwa pasien kanker paru stage lanjut yang inoperable diperlihatkan untuk mengalami latihan yang disupervisi selama perjalanan penyakit dan pengobatan
5	Eggegaard T et al. 2019 <sup>13</sup>	RCT	Kemoradioterapi  Kelompok intervensi (n=8): 3 laki laki, 5 perempuan Usia 64 ±5. 8 tahun NSCLC adenocarcinoma : 5 orang, NSCLC squamous carcinoma 3 orang  Kelompok kontrol awalnya 7 orang namun 5 orang yang diultrakurtasi sampai selesai penelitian 2 laki laki 5 perempuan Usia 64 ± 4.7 tahun NSCLC adenocarcinoma : 5 orang, NSCLC squamous carcinoma 3 orang	Selama 7 minggu, 5 kali seminggu (selis jumlah) Masing masing sesi selama 20 menit intensitas sedang hingga tinggi (latihan aerobic, sepeda ergometer) di bawah panduan fisioterapi Latihan terdiri dari : Pemanasan selama 5 menit, diikuti 3 fase latihan masing masing selama 5 menit.	6MWT, FEV1, FVC, L, PWB,SWB, EWB,FWB, LCS,FACT General  Pada kelompok intervensi adanya peningkatan tes 6MWT secara signifikan (427±125 m vs 470±82 m) Tidak ada perbedaan fungsi paru pada kelompok intervensi FEV1 /Fvc (2.2 ± 0.6 vs 2.0 ± 0.6), FEV1 % (86.4 ± 26.8 vs 80.1 ± 25.0)  Tidak ada perbedaan pada PWB Tidak ada perubahan yang bermakna pada EWB, PWB, LCS, FACT general, dan FACT- L  Studi membuktikan latihan sepeda ergometer dengan intensitas sedang hingga tinggi setiap hari dapat dilakukan dengan aman dan di toleransi dengan baik pada NSCLC stage lanjut yang menjalani kemoradioterapi secara bersamaan namun belum ada perubahan yang bermakna pada fungsi paru dan kualitas hidup (FACT-L)	
6	Edbrooke L et al. 2019 <sup>14</sup>	RCT	Kemoterapi atau radioterapi  Kelompok intervensi (n=45): 22 laki laki, 23 perempuan Usia 64.6 ±13.4 tahun NSCLC adenocarcinoma :32 orang, NSCLC squamous carcinoma 11 orang Lain lain : 2 orang  Kelompok kontrol (n=47) 29 laki laki 18 perempuan Usia 62.5 ± 10.9 tahun NSCLC adenocarcinoma :32 orang, NSCLC squamous carcinoma 10 orang, Lain lain : 5 orang	Program rehabilitasi di rumah selama 8 minggu diawali dengan home visite dan diikuti 2 kali telepon tiap minggu untuk mereview program latihan dan gejala yang timbul  Latihan aerobic berjalan dimulail minimal 10 menit berjalan dengan intensitas sedang  Latihan resistensi melibatkan latihan fungsional pada anggota tubuh bagian bawah dengan menggunakan berat tubuh sebagai resistensi, seperti sit to stand, squats, step-ups, heel raises and a wall press latihan resistensi, dilakukan dalam 8-10 pengulangan, dua hingga tiga set, intensitas sedang, dua hingga tiga sesi per minggu.	6MWT, FACT-L  Outcome diukur pada minggu ke 9 dan bulan ke 6  Tidak terdapat perbedaan signifikan antara kedua kelompok pada 6MWT pada minggu ke 9 (p=0.308) dan bulan ke 6 (p=0.979)  Tidak terdapat perbedaan signifikan pada perubahan kualitas hidup (FACT-L) pada minggu ke 9 Terdapat perbedaan yang signifikan pada bulan ke 6 pada FACT-L (p=0.005)  Kesimpulan studi bahwa home based rehabilitator tidak meningkatkan kapasitas latihan fungsional (6MWT) namun terdapat perbaikan kualitas hidup berdasarkan parameter FACT-L	

7	Rutkowska A et al. 2021	RCT	Kemoterapi Selama 4 minggu Periode 1 : hari ke 7 sampai 20 Periode 2: hari 28 sampai 41 5 kali seminggu Terdiri dari : Latihan kebugaran dan pemelesaian selama 30 menit, Latihan pemelesaian spesifik selama 30 menit terutama latihan otot diafragma, otot dinding dada dan latihan ekhalasi Latihan menggunakan sepeda ergometer atau treadmill 20 sampai 30 menit intensitas 30% sampai 80% Latihan kekuatan resistensi dengan intensitas 40% hingga 70% dari maksimum pengulangan Nordic Walking selama 45 menit, Latihan relaksasi	FACT-L	Tidak terdapat adanya perbaikan kualitas hidup (FACT-L) yang signifikan pada kelompok intervensi walaupun terdapat penurunan kualitas hidup pada beberapa parameter FACT L kelompok kontrol. Program latihan paru tetap disarankan pada kanker paru stage lanjut tapi disarankan adanya dukungan psikologi
8	Henke CC et al. 2019 <sup>41</sup>	RCT	Kemoterapi Selama 12 minggu Kelompok intervensi: Latihan fisioterapi spesifik yaitu Tambahkan latihan kekuatan resistensi dan latihan endurance daya tahan dilakukan pada partisipan yang menerima 3 siklus kemoterapi. Kelompok kontrol: Latihan endurance daya tahan dan pemelesaian 5 kali seminggu terdiri dari latihan berjalan di lorong dan latihan berjalan di tangga. Dilakukan selama 6 menit pada masing masing sesinya Latihan resistensi di hari lain dalam seminggu, dilakukan untuk melatih stabilitas bagian tubuh, kaki, lengan dan otot perut Kelompok kontrol: Fisioterapi konvensional yaitu teknik bernalas dan terapi manual	6MWT	Pada kelompok intervensi adanya peningkatan 6MWT secara signifikan (378.35±106.71 m vs 397.06±102.56 m, p< 0.05) Pada kelompok kontrol adanya penurunan 6MWT secara signifikan (240.83±130.00 m vs 193.23±112.78 m, p< 0.05) Kesimpulan studi bahwa pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi sebaiknya mendapatkan program latihan aktivitas fisik melalui program rehabilitasi paru
9	Dhillon HM et al. 2017 <sup>24</sup>	RCT	Sesuai kemoradioterapi Kelompok intervensi (n=56) 29 laki laki, 27 perempuan Usia 64 (38-80) tahun 54 NSCLC, 2 SCLC Kelompok kontrol (n=55) 32 laki laki 23 perempuan usia 64 (34-76) tahun 52 NSCLC, 3 SCLC	Selama 8 minggu Setiap sesi latihan didominasi oleh aerobic. Setiap sesi selama 1 jam, 45 menit latihan fisik dan 15 menit dilakukan perilaku. Latihan dilakukan di rumah, partisipan mendapat buku kerja dan buku harian aktivitas fisik. 6MWT, FEV1, FEV1/FVC	Pada kelompok intervensi : Adanya peningkatan tes 6MWT (517 m vs 543 m) Tidak ada perbaikan fungsi paru pada kelompok intervensi FEV1 U/uc (2.03 vs 2.0), FEV1/FVC (0.71 vs 0.73)

Ket. *The Six Minute Walk Test (6MWT), Forced Expiratory Volume in One second (FEV1), FEV1 %, Forced Vital Capacity (FVC%), FEV1/FVC, Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L), Physical Well-Being (PWB), Emotional Well-Being (EWB), Social Well-Being (SWB), Functional Well-Being (FWB), Lung Cancer Subscale (LCS) dan FACT genera*

### Penilaian Kualitas Studi

Penilaian menggunakan *Jadad Scale* untuk studi RCT (tabel 3).

**Tabel 3. Kriteria Modified Jadad Scale untuk Penilaian Kualitas RCT**

Penulis, tahun	Randomization (0-2)	Concealment (0-2)	Blinded (0-2)	Withdrawal/Drop Out (0-1)	Total
Jastrzebski D et al. 2015 <sup>17</sup>	1	1	1	1	4 (moderate quality)
Rutkowska A et al. 2019 <sup>16</sup>	2	1	1	1	5 (high quality)
Quist M et al. 2020 <sup>10</sup>	2	1	2	1	6 (high quality)
Egegaard T et al. 2019 <sup>21</sup>	2	2	1	1	6 (high quality)
Edbrooke L et al. 2019 <sup>22</sup>	2	2	1	1	6 (high quality)
Rutkowska A et al. 2021 <sup>25</sup>	2	1	1	1	5 (high quality)
Henke CC et al. 2014 <sup>23</sup>	2	1	0	1	4 (moderate quality)
Dhillon HM et al. 2017 <sup>24</sup>	2	1	0	1	4 (moderate quality)

Terdapat 6 dari 8 studi yang bernilai *high quality* sedangkan ada 2 studi yang

*moderate quality*. Ada 1 Studi *Prospective* menggunakan kriteria *Newcastle Ottawa Scale* dengan hasil *good quality* (tabel 4).

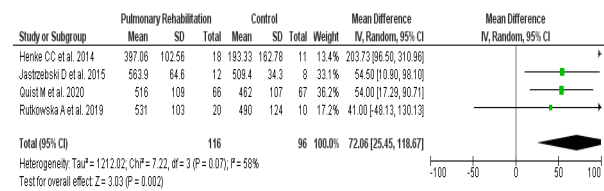
**Tabel 4. Kriteria Newcastle Ottawa Scale untuk Penilaian Kualitas Studi Cohort**

Penulis, tahun	Selection (0-4)	Comparability (0-2)	Outcome (0-3)	Total
Borghetti P et al. 2022 <sup>19</sup>	1+1+1+0	1+1	1+1+0	7 (good quality)

### Rehabilitasi Paru dan Outcome

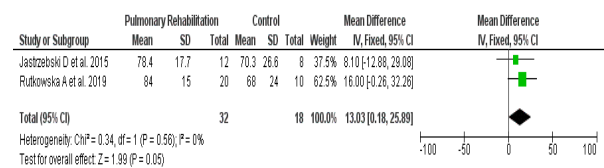
#### 6MWT (m)

Terdapat 4 studi (n= 252) yang dapat dianalisis untuk outcome 6MWT. Dari hasil analisis yang didapatkan, kelompok intervensi menunjukkan jarak yang ditempuh saat tes 6MWT lebih jauh dibandingkan kelompok kontrol (MD=72.06, 95% CI 25.45,118.67), hasilnya signifikan secara statistik dengan p=0.002, I<sup>2</sup>=58%, model *random-effect*; gambar 2a.



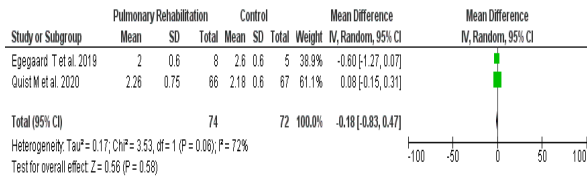
#### FEV<sub>1</sub> %

Terdapat 2 studi (n=50) yang melaporkan outcome FEV<sub>1</sub>%. Dari hasil analisis menunjukkan terdapat perbedaan FEV<sub>1</sub>% antara kelompok intervensi dengan kelompok kontrol MD=13.03, 95% CI (0.18,25.89), hasilnya signifikan secara statistik dengan p=0.05, I<sup>2</sup>=0%, model *fixed-effect*; gambar 2b.



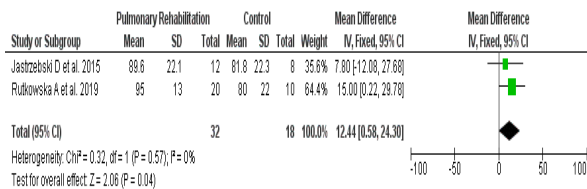
#### FEV<sub>1</sub> s

Terdapat 2 studi (n=146) yang melaporkan outcome FEV<sub>1</sub> s. Dari hasil analisis menunjukkan tidak terdapat perbedaan FEV<sub>1</sub> antara kelompok intervensi dengan kelompok kontrol MD=-0.18, 95% CI -0.18,0.47, p=0.58, I<sup>2</sup>=72%, model *random-effect*; gambar 2c.



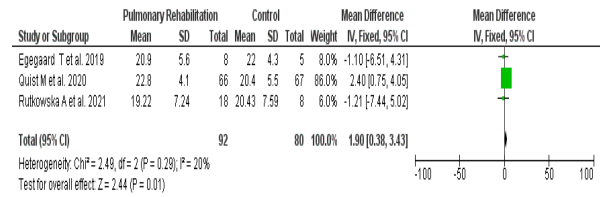
### FVC %

Terdapat 2 studi (n=50) yang melaporkan outcome FVC%. Dari hasil analisis menunjukkan terdapat perbedaan FVC% antara kelompok intervensi dengan kelompok kontrol MD=12.44, 95% CI 0.58,24.30, hasilnya signifikan secara statistik dengan p=0.04, I<sup>2</sup>=0%, model *fixed-effect*; gambar 2d.



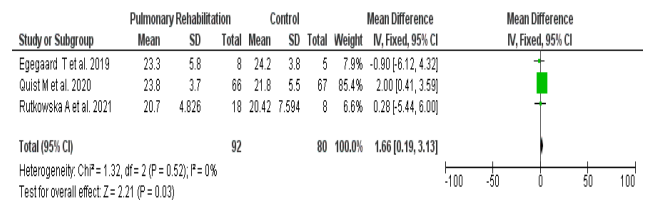
### FACT - PWB

Terdapat 3 studi (n=172) yang melaporkan outcome FACT-PWB. Dari hasil analisis menunjukkan terdapat perbedaan antara kelompok intervensi dengan kelompok kontrol MD=1.90, 95% CI (0.38,3.43), hasilnya signifikan secara statistik dengan p=0.01, I<sup>2</sup>=20%, model *fixed-effect*; gambar 2e.



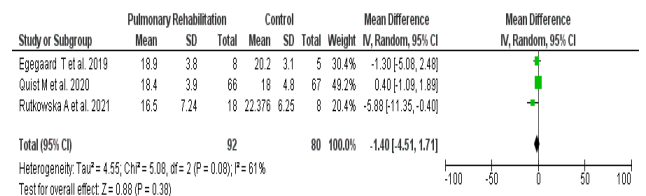
### FACT - SWB

Terdapat 3 studi (n=172) yang melaporkan outcome FACT-SWB. Dari hasil analisis menunjukkan terdapat perbedaan antara kelompok intervensi dengan kelompok kontrol MD=1.66, 95% CI (0.19,3.13), hasilnya signifikan secara statistik dengan p=0.03, I<sup>2</sup>=0%, model *fixed-effect*; gambar 2f.



### FACT - EWB

Terdapat 3 studi (n=172) yang melaporkan outcome FACT-EWB. Dari hasil analisis menunjukkan tidak terdapat perbedaan antara kelompok intervensi dengan kelompok kontrol MD=-1.40, 95% CI (-4.51,1.71), p=0.38, I<sup>2</sup>=61%, model *random-effect*; gambar 2g.

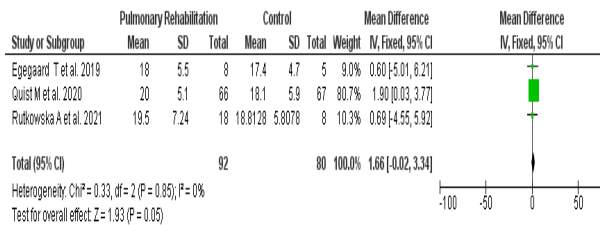


### FACT-FWB

Terdapat 3 studi (n=172) yang melaporkan outcome FACT-FWB. Dari hasil analisis menunjukkan terdapat perbedaan antara kelompok intervensi dengan kelompok

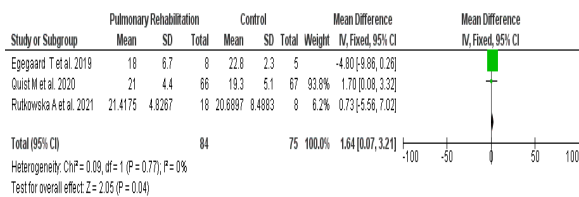


kontrol MD=1.66, 95% CI (0.02,3.34), hasilnya signifikan secara statistik dengan  $p=0.05$ ,  $I^2=0\%$ , model *fixed-effect*; gambar 2h.



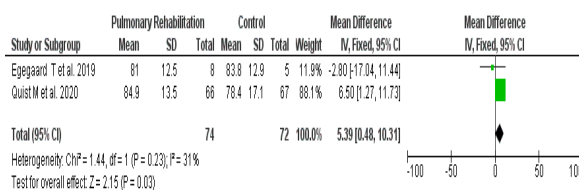
### FACT-LCS

Terdapat 3 studi (n=159) yang melaporkan outcome FACT-LCS. Dari hasil analisis menunjukkan terdapat perbedaan antara program rehabilitasi paru dengan kelompok kontrol MD=1.64, 95% CI (0.07,3.21), hasilnya signifikan secara statistik dengan  $p=0.04$ ,  $I^2=0\%$ , model *fixed-effect*; gambar 2i.



### FACT General

Terdapat 2 studi (n=146) yang melaporkan outcome FACT *General*. Dari hasil analisis menunjukkan terdapat perbedaan antara kelompok intervensi dengan kelompok kontrol MD=5.39, 95% CI (0.48,10.31), hasilnya signifikan secara statistik dengan  $p=0.03$ ,  $I^2=31\%$ , model *fixed-effect*; gambar 2j.

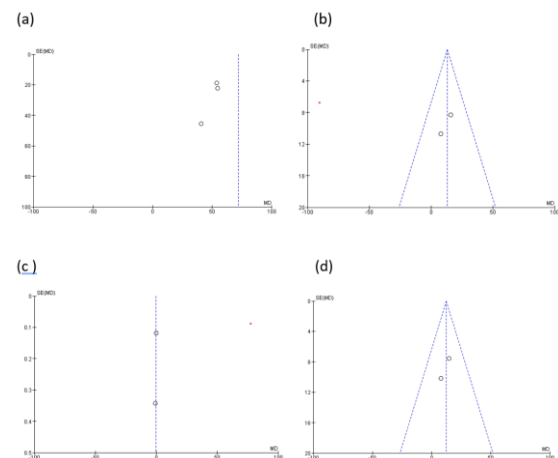


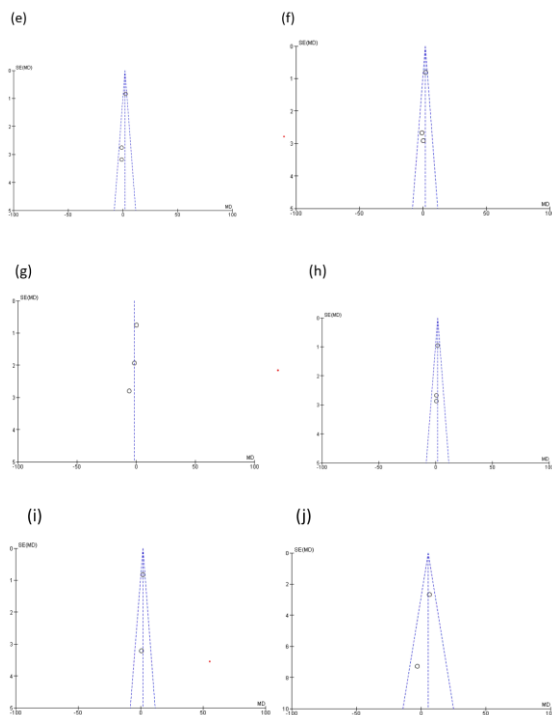
**Gambar 2. Forest Plot** menunjukkan dampak rehabilitasi paru pada (a) 6MWT, (b) FEV<sub>1</sub> %, (c) FEV<sub>1</sub> s, (d)FVC %, (e)FACT *physical well-being*,(f) FACT *Social well-being*, (g)FACT *Emotional well-being*, (h) FACT *Functional well-being*, (i) FACT *Lung Cancer Subscale*, (j) FACT *General*

### Bias Publikasi

Dari analisis *Funnel Plot* (gambar 3) menunjukkan plot yang relatif simetris untuk outcome FEV<sub>1</sub>% (gambar 3b), FEV<sub>1</sub> (gambar c), FVC% (gambar 3d), dan FACT L-EWB (gambar 3g), artinya menunjukkan tidak ada indikasi bias publikasi.

Berdasarkan analisis *Funnel Plot* menggambarkan hasil yang asimetris pada outcome 6MWT (gambar 3a), FACT L – PWB (gambar 3e), FACT L-SWB (gambar 3f), FACT L-FWB (gambar 3h), FACT L/Lung cancer subscale (gambar 3i), dan FACT-L general (gambar 3j) yang mengindikasikan adanya potensi bias publikasi. Namun, karena jumlah studi pada masing masing outcome kurang dari 10 studi, analisis *Funnel Plot* untuk mendeteksi bias publikasi kurang dipercaya dibandingkan pada outcome dengan lebih dari 10 studi.





**Gambar 3. Analisis Funnel Plot** menunjukkan rehabilitasi paru dengan (a) 6MWT, (b) FEV<sub>1</sub> %, (c) FEV<sub>1</sub> s, (d) FVC %, (e) (FACT *physical well-being*), (f) FACT *Social well-being*, (g) FACT *Emotional well-being*, (h) FACT *Functional well-being*, (i) FACT *Lung Cancer Subscale*, (j) FACT *General*

### Diskusi

Berdasarkan meta analisis yang dilakukan penulis, rehabilitasi paru berdampak positif dalam kapasitas latihan (6MWT), fungsi paru (FEV<sub>1</sub>%, FVC%) dan kualitas hidup dalam bidang kesehatan.

Hasil dari pengukuran terhadap 6MWT pada meta analisis ini adalah signifikan, begitu pula dari metaanalisis oleh Lee J et al pada 2021 didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol dan kelompok intervensi.<sup>26</sup> Hasil yang sama juga didapatkan dari studi metaanalisis yang dilakukan oleh Peddle MC et al pada 2019 namun partisipan yang diambil adalah pada pasien kanker paru stage

lanjut yang menerima terapi pembedahan, kemoterapi dan atau radioterapi.<sup>27</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Edbroke et al (2019) dengan intervensi berupa *home based rehabilitation* didapatkan hasil yang berbeda yaitu tidak meningkatkan kapasitas latihan fungsional (6MWT). Studi tersebut tidak mengawasi intensitas latihan yang dilakukan di rumah walaupun telah diberikan edukasi melalui video dan telepon, kemungkinan partisipan tidak melakukan latihan sesuai intensitas yang diresepkan sehingga tidak adanya perubahan pada kapasitas latihan fungsional.<sup>22</sup>

Penelitian RCT yang dilakukan oleh Henke et al (2015) menyimpulkan bahwa pasien kanker paru yang menerima kemoterapi paliatif sebaiknya mendapatkan intervensi latihan aktifitas fisik yang ditingkatkan bertahap terutama latihan endurans/ aerobik dan kapasitas kekuatan/resistensi. Hasil didapatkan adanya perbedaan yang bermakna di antara 2 kelompok yang mendapatkan latihan endurans dan resistensi dibandingkan dengan kelompok yang hanya menjalankan rehabilitasi secara konvensional (latihan tehnik bernafas) berdasarkan pengukuran 6MWT. Pasien yang mendapatkan pengobatan kemoterapi paliatif pada kelompok kontrol mengalami kesulitan untuk menyelesaikan tugas dalam kehidupan sehari setelah menyelesaikan 3 siklus kemoterapi sedangkan kelompok yang menjalani intervensi terutama latihan endurans/ aerobik dan resistensi telah terbiasa dengan latihan khusus seperti berjalan dan naik tangga sehingga program latihan akan berdampak positif pada kemandirian

pasien dalam menjalankan kehidupan sehari-hari<sup>23</sup>.

Berdasarkan studi metanalisis ini, pada pengukuran fungsi paru didapatkan hasil yang bermakna untuk FEV<sub>1</sub> dan FVC%, sedangkan FEV<sub>1</sub> didapatkan hasil yang tidak bermakna antara kelompok intervensi dan kontrol. Belum ditemukan meta analisis sebelumnya yang membandingkan dampak rehabilitasi paru terhadap fungsi paru FVC%, FEV<sub>1</sub> dan FEV<sub>1</sub>/FVC pada kanker paru yang menerima kemoterapi atau radioterapi namun ada 1 studi metanalisis yang membandingkan FEV<sub>1</sub> hasilnya bermakna secara statistik.<sup>26</sup>

Perbaikan fungsi paru terdapat pada penelitian dengan intervensi rehabilitasi paru berupa program kombinasi latihan aerobik dan latihan resistensi oleh Jastrzebski et al, Rutkowska et al, dan Borghetti et al.<sup>17-19</sup> Latihan aerobik berupa *cycle ergometer*, *nordic walking* dan jalan cepat. Latihan resistensi dengan beban latihan, jumlah dan set dinaikkan secara bertahap.<sup>19</sup>

Hasil berbeda didapatkan oleh penelitian RCT yang dilakukan oleh Dhillon et al (2017) pada pasien yang menyelesaikan kemoradioterapi yaitu tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada fungsi paru (FEV<sub>1</sub>) antar kelompok kontrol dengan kelompok intervensi dengan latihan fisik selama 8 minggu dimana setiap sesi latihan didominasi latihan aerobik.<sup>24</sup> Hasil penelitian oleh Egegaard pada program rehabilitasi paru yang terdiri dari latihan aerobik selama 7 minggu menggunakan sepeda ergometer adalah tidak adanya perbaikan fungsi paru FEV<sub>1</sub> dan FVC %.<sup>21</sup>

Dari beberapa studi di atas, direkomendasikan program latihan rehabilitasi paru untuk perbaikan fungsi paru sebaiknya terdiri dari latihan aerobik/ endurans dan latihan kekuatan resistensi. Latihan aerobik pada program rehabilitasi paru seperti *cycle ergometer*, lari, berjalan, renang utamanya bertujuan melatih ketahanan sistem kardipulmonal dan meningkatkan kebugaran sedangkan latihan resistensi berfokus pada kekuatan otot. Pada kombinasi latihan aerobik dan latihan resistensi, menunjukkan bahwa latihan aerobik memiliki pengaruh yang positif terhadap kekuatan otot rangka sedangkan latihan resistensi berkontribusi meningkatkan toleransi latihan aerobik sehingga efek optimal kekuatan otot dan toleransi latihan aerobik dapat dicapai dengan menggabungkan kedua latihan tersebut.<sup>28</sup>

Pada penilaian kualitas hidup menggunakan FACT-L didapatkan hasil yang signifikan untuk parameter FACT *physical well-being*, FACT *Social well-being*, FACT *Functional well-being*, FACT *Lung Cancer Subscale*, FACT *General* kecuali FACT *Emotional well-being*. Hasil berbeda pada studi meta analisis oleh Lee J et al hanya FACT *Lung Cancer Subscale* yang diperoleh hasil signifikan secara statistik yang kemungkinan disebabkan oleh jumlah partisipan yang lebih sedikit sehingga merekomendasikan penelitian lebih banyak lagi mengenai efek latihan pada kanker paru yang menerima kemoterapi.<sup>26</sup>

Pada program rehabilitasi yang dilakukan di rumah selama 8 minggu (dilakukan pengukuran outcome pada minggu ke 9 dan 6 bulan) terdapat perbedaan yang

bermakna antara kelompok kontrol dengan intervensi untuk FACT-L setelah follow up 6 bulan, hal ini kemungkinan karena keterlibatan fisioterapi dan dukungan keluarga dan teman pada program rehabilitasi. Penelitian tersebut merekomendasikan untuk penelitian rehabilitasi paru yang akan datang pengukuran outcome dilakukan pada minggu ke 12 karena efek signifikan toksisitas kemoradiasi radikal cenderung mencapai puncaknya pada akhir minggu ke 6 dan 2 minggu setelahnya.<sup>22</sup>

Studi ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, jumlah pasien atau partisipan relatif kecil karena studi RCT atau cohort mengenai efektivitas rehabilitasi paru atau latihan pada pasien kanker paru yang menjalankan kemoterapi dan atau radioterapi sedikit dan pada beberapa studi tidak terdapat kontrol sehingga sampel yang diambil untuk membandingkan antara kelompok kontrol dan kelompok intervensi relatif sedikit. Jumlah studi yang lebih besar akan lebih baik hasilnya secara statistik dalam meta analisis. Kedua, populasi dari studi yang dimasukkan berasal dari Eropa dan USA sehingga populasi partisipan relatif homogen menimbulkan kemungkinan bahwa dengan adanya perbedaan ras atau etnik dapat mempengaruhi intervensi. Penulis mengharapkan lebih banyak lagi studi RCT mengenai efek rehabilitasi paru sesuai tipe histopatologisnya, ras, jenis latihan yang spesifik dan durasi latihannya. Pada studi metaanalisis ini program rehabilitasi paru tidak membedakan jenis histopatologis kanker paru dan tidak ada ras dari Asia.

Efektivitas rehabilitasi paru pada 6MWT, fungsi paru ( $FEV_1\%$  dan  $FVC\%$ ) dan kualitas hidup hasilnya signifikan sehingga diharapkan dapat digunakan dalam praktek sehari-hari dalam pengelolaan rutin pasien kanker paru yang menjalani kemoterapi dan atau radioterapi.

## SIMPULAN

Hasil metaanalisis menunjukkan bahwa program rehabilitasi paru memberikan dampak terhadap kapasitas latihan pada tes 6MWT, perbaikan pada fungsi paru dan kualitas hidup pasien. Hasil studi ini disimpulkan bahwa program latihan rehabilitasi paru berupa terapi konvensional (teknik bernafas) dan kombinasi latihan aerobik dan resistensi dapat digunakan untuk pengelolaan pasien kanker paru. Namun masih diperlukan lebih banyak studi RCT untuk mengonfirmasi studi ini. Akhirnya, rehabilitasi paru dapat dipertimbangkan menjadi terapi rutin dan komprehensif untuk manajemen kanker paru terutama kanker paru stage lanjut yang menerima kemoterapi dan atau radioterapi.

## DUKUNGAN FINANSIAL (jika ada)

Tidak ada

## UCAPAN TERIMA KASIH (jika ada)

drg. Busril, MPH (Direktur RSUD DR Achmad Mochtar Bukittinggi) yang telah mendukung penulis sehingga dapat menyelesaikan penelitian ini

## KONFLIK KEPENTINGAN (jika ada)

Tidak ada

## DAFTAR PUSTAKA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May 4;71(3):209–49.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros MZA, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020 [cited 2023 Jun 10]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
3. Chaitanya Thandra K, Barsouk A, Saginala K, Sukumar Aluru J, Barsouk A. Epidemiology of lung cancer. *Współczesna Onkologia*. 2021;25(1):45–52.
4. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. *Journal of Thoracic Oncology*. 2015 Sep;10(9):1243–60.
5. Lu T, Yang X, Huang Y, Zhao M, Li M, Ma K, et al. Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades. *Cancer Manag Res*. 2019;11:943–53.
6. Daly ME, Singh N, Ismaila N, Antonoff MB, Arenberg DA, Bradley J, et al. Management of Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2022 Apr 20;40(12):1356–84.
7. Belani CP, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, et al. Effect of chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer on patients' quality of life. *Lung Cancer*. 2006 Aug;53(2):231–9.
8. Akin S, Can G, Aydinler A, Ozdilli K, Durna Z. Quality of life, symptom experience and distress of lung cancer patients undergoing chemotherapy. *European Journal of Oncology Nursing*. 2010 Dec;14(5):400–9.
9. Crouch RH, Nici L, Fahy B, Meek P, Lareau S, Rochester C. Guidelines for Pulmonary Rehabilitation Program. 4th ed. Robertson LD, editor. North Carolina: y American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, Inc; 2011. 1–6 p.
10. Rochester CL, Fairburn C, Crouch RH. Pulmonary Rehabilitation for Respiratory Disorders Other than Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med*. 2014 Jun;35(2):369–89.
11. Cavalheri V, Granger CL. Exercise training as part of lung cancer therapy. *Respirology*. 2020 Nov;25(S2):80–7.
12. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):111–7.
13. Miller MR. Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal*. 2005 Aug 1;26(2):319–38.
14. Cella DF, Bonomi AE, Lloyd SR, Tulsky DS, Kaplan E, Bonomi P. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy—lung (FACT-L) quality of life instrument. *Lung Cancer*. 1995 Jun;12(3):199–220.
15. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1–12.
16. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol*. 2014 Dec 19;14:135.

17. Jastrzębski D, Maksymiak M, Kostorz S, 23. Bezubka B, Osmanska I, Młynczak T, et al. Pulmonary rehabilitation in advanced lung cancer patients during chemotherapy. *Respiratory Health*. 2015;57–64.
18. Rutkowska A, Jastrzebski D, Rutkowski S, Żebrowska A, Stanula A, Szczegielniak J, et al. 24. Exercise Training in Patients With Non–Small Cell Lung Cancer During In-Hospital Chemotherapy Treatment. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2019 Mar;39(2):127–33.
19. Borghetti P, Branz J, Volpi G, Pancera S, Buraschi R, Bianchi LNC, et al. Home-based 25. pulmonary rehabilitation in patients undergoing (chemo)radiation therapy for unresectable lung cancer: a prospective explorative study. *Radiol Med*. 2022 Oct 10;127(12):1322–32.
20. Quist M, Langer SW, Lillelund C, Winther L, Laursen JH, Christensen KB, et al. Effects of an 26. exercise intervention for patients with advanced inoperable lung cancer undergoing chemotherapy: A randomized clinical trial. *Lung Cancer*. 2020 Jul;145:76–82.
21. Egegaard T, Rohold J, Lillelund C, Persson G, Quist M. Pre-radiotherapy daily exercise 27. training in non-small cell lung cancer: A feasibility study. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*. 2019 Jul;24(4):375–82.
22. Edbrooke L, Aranda S, Granger CL, McDonald 28. CF, Krishnasamy M, Mileshekin L, et al. Multidisciplinary home-based rehabilitation in inoperable lung cancer: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2019 Aug;74(8):787–96.
- Henke CC, Cabri J, Fricke L, Pankow W, Kandilakis G, Feyer PC, et al. Strength and endurance training in the treatment of lung cancer patients in stages IIIA/IIIB/IV. *Supportive Care in Cancer*. 2014 Jan 1;22(1):95–101.
- Dhillon HM, Bell ML, van der Ploeg HP, Turner JD, Kabourakis M, Spencer L, et al. Impact of physical activity on fatigue and quality of life in people with advanced lung cancer: a randomized controlled trial. *Annals of Oncology*. 2017 Aug;28(8):1889–97.
- Rutkowska A, Rutkowski S, Wrzeciono A, Czech O, Szczegielniak J, Jastrzębski D. Short-Term Changes in Quality of Life in Patients with Advanced Lung Cancer during In-Hospital Exercise Training and Chemotherapy Treatment: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2021 Apr 18;10(8):1761.
- Lee J. Physiologic and psychologic adaptation to exercise interventions in lung cancer patients undergoing chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Supportive Care in Cancer*. 2021 Jun 6;29(6):2863–73.
- Peddle-McIntyre CJ, Singh F, Thomas R, Newton RU, Galvão DA, Cavalheri V. Exercise training for advanced lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019 Feb 11;
- Clini E, Holland AE, Pitta F, Troosters T, editors. *Textbook of Pulmonary Rehabilitation*. Cham: Springer International Publishing; 2018.