

Perbandingan Rejimen Kemoterapi Cisplatin Etoposide dengan Cisplatin-Docetaxel dalam Hal Kesintasan 2 Tahun dan *Progression-Free Survival* Pasien Kanker Paru Stadium Lanjut Jenis Non-Small Cell

Comparison of Chemotherapy Regimens between Cisplatin Etoposide and Cisplatin-Docetaxel on 2-Year and Progression-Free Survival in Late-Stage Non-Small Cell Lung Cancer Patients

Salman Paris Harahap¹, Noorwati Sutandyo², Cleopas Martin Rumende³, Hamzah Shatri⁴

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²SMF Hematologi dan Onkologi Medik Rumah Sakit Kanker Dharmais, Jakarta

³Divisi Respirologi dan Penyakit Kritis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

⁴Divisi Psikosomatik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korepondensi:

Noorwati Sutandyo. SMF Hematologi dan Onkologi Medik Rumah Sakit Kanker Dharmais. email: noorwatis3@yahoo.com.

ABSTRAK

Pendahuluan. Salah satu terapi dari kanker paru jenis *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) stadium lanjut adalah kemoterapi. Jenis kemoterapi yang sering digunakan di Indonesia adalah *cisplatin-etoposide* dan *cisplatin-docetaxel*. Tolak ukur keberhasilan pengobatan adalah kesintasan dan *Progression Free Survival* (PFS). Keberhasilan kemoterapi dipengaruhi oleh banyak faktor, seperti resistensi terhadap sitostatika, dosis, intensitas pemberian, jenis kemoterapi, jenis histologi, stadium, performa status, komorbiditas dan sosial ekonomi. Di Indonesia, pendanaan dan jenis rejimen kemoterapi masih merupakan masalah terhadap keberhasilan terapi.

Metode. Penelitian menggunakan desain kohort retrospektif dengan analisis kesintasan. Pasien yang dimasukkan dalam penelitian ini adalah pasien kanker paru jenis NSC stadium lanjut (minimal stadium IIIa), yang datang ke Rumah Sakit Kanker Dharmais (RSKD) dan Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta pada Januari 2006–Desember 2010 yang baru pertama kali dikemoterapi sampai selesai, sebanyak 6 kali dan dilakukan pengamatan 2 tahun. Data dianalisis dengan program SPSS 16.0 dan dilakukan analisis *cox regression* yang ditampilkan dalam kurva *Kaplan Meier*.

Hasil. Didapatkan sebanyak 55 pasien menggunakan *cisplatin-etoposide* (EC) dan 55 pasien menggunakan *cisplatin-docetaxel* (DC). Terdapat perbedaan kesintasan 1 tahun EC sebesar 30,9% dan DC sebesar 47,3% dengan nilai $p=0,030$. Sementara itu, pada kesintasan 2 tahun, juga terdapat perbedaan EC sebesar 0% dan DC sebesar 5,5%, dengan nilai $p=0,003$, demikian juga median *time survival* antara EC selama 27 minggu dengan DC selama 38 minggu ($p<0,016$). Dibandingkan DC, kemoterapi EC dapat meningkatkan risiko kematian dengan HR 1,684 (IK95% 1,010-2,810). Selain itu, terdapat perbedaan PFS 24 minggu antara kemoterapi EC (54,5%) dan DC (32,7%) dengan nilai $p=0,022$.

Simpulan. Kesintasan *cisplatin-docetaxel* lebih baik bila dibandingkan dengan *cisplatin-etoposide*, demikian juga dengan *progression free survival*.

Kata Kunci: *cisplatin-docetaxel, cisplatin-etoposide, kesintasan, NSCLC, PFS*

ABSTRACT

Introduction. Chemotherapy is one of therapy choices for the advanced *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC). The success in therapy is measured with the 1-year survival, 2-year survival and the *Progression Free Survival* (PFS). The success is influenced by many factors: resistant to the cytostatic, dosage, administer intensity, chemotherapy regiment, type histology, stage, performance status, comorbidity and social economic. In Indonesia, funding and chemotherapy regiment become the challenge for the success of therapy.

Methods. The study used the Retrospective Cohort study with survival analysis. The Patients included in this study were the advanced NSC Lung Cancer (At least Stadium IIIa) who came to RSKD and RSCM during Jan 2006 – December 2010 for their first chemotherapy until finished the cycle (6 times) and had monitored for 2 years. Data was analyzed using cox regression analysis SPSS 16.0, and featured on the Kaplan Meier Curve.

Results. Fifty five patients used EC and the other 55 patients used DC. There's difference on survival where 1 year survival EC is 30,9% and DC is 47,3%, with p 0.030. Two year survival CE is 0% and for DC is 5.5%, with p 0.003. Also with the Median time survival between EC for 27 weeks and DC for 38 weeks with $p < 0.016$. Compared to DC, EC chemotherapy can increase the death risk by HR 1,684 (CI 95% 1,010-2,810), twenty four weeks PFS with EC is 54.5%, DC is 32.7% with $p = 0.022$.

Conclusions. The survival with cisplatin-docetaxel is better compared to cisplatin-etoposide, this applies to PFS as well.

Keywords: cisplatin docetaxel, cisplatin etoposide, NSCLC, PFS, Survival

PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan penyebab utama kematian akibat kanker di Amerika Serikat. Pada tahun 2007 jumlah penderita kanker paru sebanyak 203.536 orang yang terdiri dari 109.643 laki-laki dan 93.893 perempuan. Kejadian ini meningkat pada tahun 2010 dengan ditemukannya 222.500 kasus kanker paru baru (116.750 pada laki-laki dan 105.770 pada perempuan), dan terdapat 157.300 kematian (86.200 pada laki-laki dan 71.100 pada perempuan) akibat kanker paru.^{1,2}

Di Amerika Serikat, laki-laki dengan ras kulit hitam lebih sering didiagnosis kanker paru, diikuti ras kulit putih, Indian, Asia dan Hispania. Pada perempuan, ras kulit putih paling banyak menderita kanker paru diikuti oleh ras kulit hitam, Indian, Asia dan Hispania.² Di Indonesia sendiri, data lengkap mengenai kanker paru masih belum tersedia. Namun menurut survei kanker global pada tahun 2002, insidens kanker paru mencapai 28 kasus per 100.000 populasi.³ Berdasarkan data berbasis patologi anatomi yang dikumpulkan sejak tahun 1988 sampai 1991, kanker paru selalu menduduki peringkat ke-10 dari semua kanker pada laki-laki.³ Sedangkan berdasarkan data dari Rumah Sakit Kanker Dharmas (RSKD), didapatkan kanker paru selalu menempati urutan ke-3 selama 5 tahun terakhir ini dan insidensnya terus meningkat tiap tahun.⁴ Penelitian Noorwati⁵ pada kasus kanker paru pada tahun 2007 menemukan bahwa hampir sepertiga kasus kanker paru adalah perempuan. Hampir 95% kanker paru di RSKD adalah jenis *Non-Small Cell* (NSC).

Salah satu terapi kanker paru adalah kemoterapi. Namun demikian, keberhasilan kemoterapi dipengaruhi oleh banyak faktor, antara lain resistensi terhadap sitostatika, dosis dan intensitas pemberian sitostatika.^{6,7} Pada awalnya, pengobatan kemoterapi pada pasien kanker paru jenis NSC menggunakan agen-agen sitostatik seperti *carboplatin*, *cisplatin*, *etoposide*, *ifosfamide*, *vinblastin* dan *vindesin*. Namun, seiring berkembangnya ilmu pengetahuan dan dilakukan sejumlah penelitian, ditemukan obat-obatan kemoterapi golongan baru,

antara lain *docetaxel*, *gemcitabin*, *irinotecan*, *paclitaxel*, *topotecan*, *vinorelbin*, *permetrexad*, *bevacizumab*, *cetuximab* dan *crizotinib*. Berbagai jenis obat kemoterapi pun telah dikombinasikan menjadi berbagai macam rejimen.⁵

Tolak ukur keberhasilan pengobatan kanker adalah angka kesintasan dan *Quality of Life* (QOL). Kesintasan pada penyakit kanker dengan keganasan yang tinggi seperti kanker paru adalah kesintasan 1 tahun, kesintasan 2 tahun, kesintasan 5 tahun, median *time survival* dan *progression-free survival* (PFS). Di negara maju kesintasan rata-rata untuk pasien yang tidak diobati adalah sekitar 4-6 bulan, dan kesintasan 1 tahun adalah 5-10%. Dengan pemberian kombinasi kemoterapi, kelangsungan hidup rata-rata meningkat menjadi 8-10 bulan, kesintasan 1 tahun menjadi 30% dan kesintasan 2 tahun menjadi 10-15%.^{7,8} Namun berbeda dengan di Indonesia, penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan tahun 2011 dengan menggunakan kemoterapi *Cisplatin-Etoposide* (EC), didapatkan kesintasan mencapai 5 bulan (20 minggu).⁹

Angka kesintasan antara satu rejimen dengan rejimen yang lain pun berbeda. Di Jepang, median *time survival* pengobatan dengan rejimen *Cisplatin-Docetaxel* (DC) lebih baik dibandingkan dengan pengobatan kombinasi EC (12,8 bulan vs 9,4 bulan). Studi ini kemudian direplikasi oleh dua studi menggunakan rejimen obat yang sama di Amerika Serikat, namun dengan hasil yang justru sebaliknya. Studi ini menjadi contoh bahwa penggunaan obat yang sama belum tentu menghasilkan angka kesintasan yang sama pula. Hal ini paling mungkin disebabkan oleh perbedaan farmakogenetik dari grup etnis.¹⁰

Di Indonesia, belum terdapat data mengenai angka kesintasan antara satu rejimen kemoterapi dengan rejimen lainnya pada pasien kanker paru. Dengan meningkatnya jumlah pasien kanker paru, adanya masalah pendanaan dan biaya kemoterapi yang cukup mahal, maka pemberian rejimen kemoterapi harus dilakukan dengan seoptimal mungkin. Hal ini didasarkan pada jenis rejimen mana yang

memberikan angka kesintasan dan *survival rate* yang paling baik. Oleh karena itu, diperlukan data mengenai perbedaan kesintasan dan PFS pada pasien NSC yang diterapi dengan jenis terapi antara kemoterapi EC dibandingkan dengan kemoterapi DC. Pada penelitian ini, hanya akan dibahas kesintasan 2 tahun dan PFS pada pasien kanker paru jenis NSC, sebab jenis tersebut merupakan jumlah terbesar (hampir 95% dari jumlah kanker paru).

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kohort retrospektif dengan analisis kesintasan. Pengumpulan data dilakukan dengan mengikuti subjek sejak dinyatakan menjalani kemoterapi secara lengkap sebanyak 6 kali sampai masa pengamatan 2 tahun. Penelitian dilakukan di RSKD dan Rumah Sakit dr. Cipto Magunkusumo (RSCM) Jakarta pada bulan Maret 2012 sampai dengan Mei 2012. Sampel penelitian yaitu pasien kanker paru jenis NSC di RSKD dan RSCM antara Januari 2006 sampai dengan Desember 2010 yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi. Kriteria inklusi sampel yaitu pasien kanker paru jenis NSC stadium lanjut (minimal stadium IIIa) yang datang ke RSKD dan RSCM pada Januari 2006 – Desember 2010 yang baru pertama kali dikemoterapi sampai selesai (sebanyak 6 kali). Sementara itu, kriteria eksklusi yaitu pasien dengan kanker paru residif, tidak memiliki data yang lengkap, serta sudah melakukan tindakan operasi sebelum dilakukan kemoterapi.

Data yang digunakan yaitu data sekunder dari rekam medik status rawat pasien kanker paru jenis NSC stadium lanjut di RSKD dan RSCM dari bulan Januari 2006 sampai dengan Desember 2010. Status yang memenuhi kriteria dipisahkan dan dilakukan pengumpulan data umur, jenis kelamin, nomor telepon, perokok, jenis histologi, stadium tumor, metastasis, komorbiditas, jenis kemoterapi, jumlah kemoterapi dan performa status, serta status meninggal dan *progression-free survival*. Selanjutnya, data yang diperoleh dianalisis dengan program SPSS 16.0 dengan uji *cox regression* dan ditampilkan dalam kurva *Kaplan Meier*.

HASIL

Berdasarkan data rekam medik pasien kanker paru jenis NSC di RSKD dan RSCM sejak Januari 2006 sampai dengan Desember 2010, didapatkan jumlah pasien kanker paru jenis NSC sebanyak 527 pasien (505 pasien RSKD dan 22 pasien RSCM). Dari 505 pasien di RSKD, terdapat 64 pasien residif, 24 pasien sudah menjalani operasi, 70 pasien sudah menjalani kemoradiasi, 205 pasien menjalani kemoterapi kurang dari 6 kali dan 30 pasien dengan lama

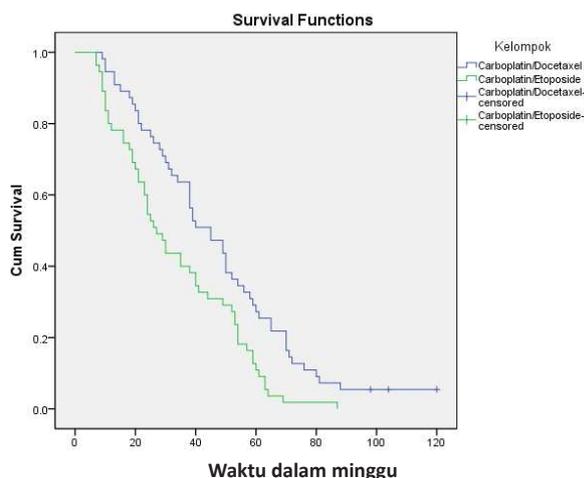
pengamatan kurang dari 2 tahun. Dengan demikian hanya 112 pasien yang sesuai dengan kriteria inklusi penelitian ini. Sementara itu, dari 22 pasien di RSCM, tidak ada yang memenuhi kriteria penelitian ini. Total sampel akhir penelitian ini adalah sebanyak 110 pasien. Karakteristik seluruh subjek penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1 Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Cisplatin docetaxel (N=55),	Cisplatin etoposide (N=55)
Jenis Kelamin, n (%)		
Perempuan	16 (29,1)	7 (12,7)
Laki-laki	39 (70,9)	48 (87,3)
Merokok, n (%)		
Tidak	20 (36,4)	11 (20,0)
Ya	35 (63,6)	44 (80,0)
Stadium, n (%)		
Stadium III	18 (32,7)	23 (41,8)
Stadium IV	37 (67,3)	32 (58,2)
Histologi, n (%)		
Adenocarcinoma	45 (81,8)	40 (72,7)
KSS	10 (18,2)	15 (27,3)
Komorbiditas, n (%)		
Tidak	48 (87,3)	46 (83,6)
Ya	7 (12,7)	9 (16,4)
Performa Status, n (%)		
0	6 (10,9)	18 (32,7)
1-2	49 (89,1)	37 (67,3)
Usia, n (%)		
< 40 tahun	2 (3,6)	6 (10,9)
>40 Tahun	53 (96,4)	49 (89,1)

Keterangan singkatan: KSS: karsinoma sel skuamosa.

Pada penelitian ini, dilakukan analisis hubungan antara jenis kemoterapi dengan *event* pada pasien yang mendapatkan kemoterapi *cisplatin-etoposide* dan *cisplatin-docetaxel*. Hasil uji tersebut menunjukkan bahwa terdapat perbedaan hubungan yang bermakna pada kejadian *event* 1 tahun pada kelompok kemoterapi *cisplatin-etoposide* sebesar 69,1% dan *cisplatin-docetaxel* 52,7%, dengan nilai $p=0,030$. Demikian juga pada kelompok *cisplatin-etoposide* yang mengalami *event* selama 2 tahun sebesar 100% dan *cisplatin-docetaxel* 94,5%, dengan nilai $p=0,003$. Median *time survival* kemoterapi *cisplatin-etoposide* dan *cisplatin-docetaxel* masing-masing sebesar 27 dan 38 minggu. Hasil analisis bivariat menunjukkan adanya peningkatan risiko kematian antara kemoterapi CE dibandingkan CD dengan *hazard ratio* 1,68 (IK95% 1,01-2,81). Analisis kesintasan dengan *Kaplan-Mier* menunjukkan adanya perbedaan kesintasan yang bermakna antara kelompok *cisplatin-etoposide* dengan kelompok *cisplatin-docetaxel* terhadap kejadian *event* ($p < 0,016$). Kurva *Kaplan-Meier* yang menggambarkan kesintasan terjadinya *event* antara EC dengan DC dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Analisis kesintasan Kaplan-Maier untuk event pada pasien yang mendapatkan *cisplatinetoposide* dan *cisplatin-docetaxel*

Selain itu, dilakukan juga analisis mengenai hubungan antara variabel-variabel perancu dengan *event* pada pasien yang mendapatkan kemoterapi *cisplatin-etoposide* dan *cisplatin-docetaxel* (Tabel 2). Selanjutnya, dilakukan analisis multivariat faktor perancu terhadap *event*. Variabel-variabel yang dimasukkan dalam analisis multivariat adalah variabel yang pada analisis bivariat memberikan nilai $p < 0,250$ yaitu stadium IV dan PS 2. Pada analisis multivariat dengan *cox proportional hazard regression model* didapatkan *fully adjusted hazard ratio* antara pasien yang mendapatkan jenis kemoterapi yang mengalami *event* setelah penambahan variabel perancu yaitu stadium IV dan performa status dengan nilai 2. Perubahan *adjusted hazard ratio* untuk jenis kemoterapi pada setiap penambahan variabel perancu dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 2. Hubungan antara variabel perancu dengan event pada pasien yang mendapatkan kemoterapi *cisplatin-etoposide* dan *cisplatin-docetaxel*

Variabel	P
Stadium IV	0,218
Histologi	0,782
Komorbidity	0,459
Performa Status 2	0,003

Tabel 3. Crude HR dan adjusted HR dengan IK 95% untuk jenis kemoterapi terhadap event pada penambahan variabel perancu secara bertahap

Variabel Jenis Kemoterapi	Hazard Ratio (IK 95%)
Crude HR	1,68 (1,01-2,81)
Adjusted HR	
+ Stadium	1,78 (1,06-2,99)
+ Performa Status	2,31 (1,37-3,91)

Hasil analisis pada penelitian ini juga menunjukkan adanya perbedaan hubungan yang bermakna antara kejadian PFS pada kelompok kemoterapi *cisplatin-etoposide* selama

16,8 minggu dan *cisplatin-docetaxel* 20,1 minggu ($p=0,022$). Hasil analisis bivariate menunjukkan adanya peningkatan risiko PFS antara kemoterapi CE dibandingkan CD dengan *hazard ratio* 2,16 (IK 95% 1,18-3,96). Kurva Kaplan-Meier yang menggambarkan PFS antara *cisplatin-etoposide* dengan *cisplatin-docetaxel* dapat dilihat pada Gambar 2. Hubungan antara variabel perancu dengan PFS pada pasien yang mendapatkan kemoterapi *cisplatin-etoposide* dan *cisplatin-docetaxel* dapat dilihat pada Tabel 4.

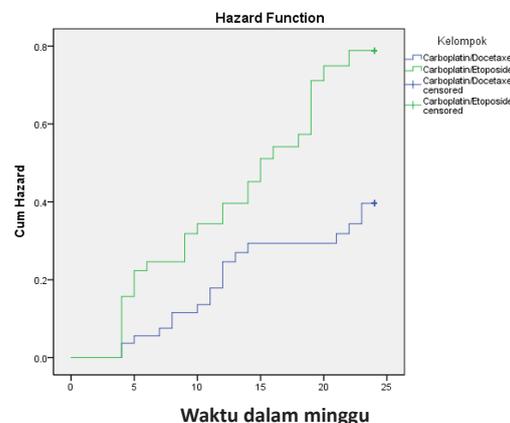
Tabel 4. Hubungan antara variabel perancu dengan PFS pada pasien yang mendapatkan kemoterapi *cisplatin-etoposide* dan *cisplatin-docetaxel*

Variabel	P
Stadium IV	0,405
Histologi	0,436
Komorbidity	0,864
Performa status	0,020

Selanjutnya, dilakukan analisis multivariat faktor perancu terhadap *progression-free survival*. Variabel-variabel yang dimasukkan dalam analisis multivariat adalah variabel yang pada analisis bivariat memberikan nilai $p < 0,250$ yaitu performa status dengan nilai 2. Pada analisis multivariat dengan *cox proportional hazard regression model* didapatkan *fully adjusted hazard ratio* antara pasien yang mendapatkan jenis kemoterapi yang mengalami *progression-free survival* setelah penambahan variabel perancu yaitu performa status dengan nilai 2. Perubahan *adjusted hazard ratio* untuk *cisplatin-etoposide* pada setiap penambahan variabel perancu dapat dilihat pada Tabel 5.

Tabel 5. Crude HR dan adjusted HR dengan IK 95% untuk jenis kemoterapi terhadap PFS pada penambahan variabel perancu secara bertahap

Variabel Jenis Kemoterapi	Hazard Ratio (IK 95%)
Crude HR	2,16 (1,18-3,96)
Adjusted HR	
+ Performa status	2,52 (1,39-4,57)



Gambar 5. Analisis kesintasan Kaplan-Maier untuk PFS pada pasien yang mendapatkan *cisplatin-etoposide* dan *cisplatin-docetaxel*

DISKUSI

Karakteristik Subjek Penelitian

Pada penelitian ini, sebagian besar subjek adalah laki-laki sebanyak yaitu sebanyak 79,1%. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian Elisna, dkk.⁹ yang mendapatkan jumlah laki-laki sebesar 71,4% dan penelitian Lee, dkk.¹¹ sebesar 77,5%. Hasil ini sesuai dengan populasi di berbagai negara seperti di Amerika Serikat yang diperkirakan terdapat 222.500 kasus kanker paru baru (116.750 pada laki-laki dan 105.770 pada perempuan) pada tahun 2010, dan terdapat 157.300 kematian (86.200 pada laki-laki dan 71.100 pada perempuan) akibat kanker paru.^{1,12}

Insidens kanker paru jenis NSC di negara maju ditemukan sebesar 10% pada kelompok usia <40 tahun, 19-20% usia 40-60 tahun dan mayoritas usia >60 ($\pm 52\%$). Sejalan dengan hasil tersebut, pada populasi penelitian ini juga didapatkan mayoritas insiden kanker paru terjadi pada kelompok usia >40 tahun yaitu sebanyak 92,7%. Penelitian lainnya juga menunjukkan hasil yang sama, yaitu penelitian oleh Elisna, dkk.⁹ dan Blanco, dkk.¹² melaporkan insiden kanker paru pada kelompok usia >40 tahun masing-masing sebesar 91,9% dan 90%.

Merokok merupakan penyebab utama dari sekitar 90% kasus kanker paru-paru pada laki-laki dan sekitar 70% pada perempuan. Semakin banyak rokok yang dihisap, semakin besar risiko untuk menderita kanker paru-paru. Pada penelitian ini, didapatkan penderita perokok aktif sebanyak 71,8%. Hal ini sesuai dengan faktor risiko terkena kanker paru yang berhubungan langsung dengan durasi merokok, jumlah batang rokok, derajat inhalasi, kandungan tar dan nikotin, serta penggunaan rokok yang tidak berfilter. Namun, kejadian ini juga bisa terjadi pada perokok pasif terutama pada perempuan muda. Penelitian Elisna, dkk.⁹ menemukan semua penderita adalah perokok aktif, sedangkan Dubey dan Powell¹³ menemukan 90% terjadi pada perokok aktif. Tingginya kejadian ini sesuai dengan kejadian ditempat lain.¹⁴⁻¹⁶

Pada umumnya, hampir 70% pasien kanker paru datang dengan gambaran gejala lokal akibat tumor dan adanya metastasis. Hal ini disebabkan gambaran awal perjalanan klinik biasanya bersifat asimtomatik. Apabila pasien sudah menunjukkan gejala, maka pasien sudah berada di stadium yang lebih lanjut.⁶ Hal ini sesuai dengan gambaran demografik pada penelitian ini yang mendapati bahwa pasien yang berada pada stadium IV sebesar 62,7% dan rata-rata metastasis ke pleura.

Jenis histologi pada subjek penelitian ini yaitu adenokarsinoma sebesar 77,3% diikuti karsinoma sel

skuamosa (KSS) sebanyak 22,4%. Hasil ini tidak jauh berbeda dengan penelitian Elisna, dkk.⁹ yang menemukan kejadian adenokarsinoma pada subjek sebesar 71,4% dan KSS 22,9%. Namun, bila dibandingkan dengan negara lain, hasil ini menunjukkan angka yang lebih tinggi. Tingginya kejadian ini erat hubungannya dengan genetik.^{11,17-19}

Komorbidity yang ditemukan pada subjek penelitian ini hanya ditemukan dalam jumlah kecil yaitu 14,3%. Hasil ini berbeda dengan penelitian Tammemagi, dkk.²⁰ yang menemukan dari 1.155 pasien yang mengalami kanker paru, terdapat 54,5% yang mempunyai komorbidity lebih dari 3 macam. Penelitian Blanco, dkk.¹² menemukan sebanyak 38% penderita mempunyai lebih dari 2 komorbidity. Rendahnya komorbidity yang ditemukan pada penelitian ini dapat disebabkan oleh kurangnya data yang didapatkan dari rekam medik.

Performa status pada subjek penelitian ditemukan dengan nilai 1 (skor WHO) sebesar 32,7% dan nilai 2 sebesar 67,3%. Hasil ini jauh berbeda dengan penelitian Bonami, dkk.²¹ yang melibatkan 599 orang dan mendapatkan performa status 0 sebesar 32% dan performa status 1 sebesar 68%. Sementara itu, penelitian Blanco, dkk.¹² menemukan performa status 2 dengan HR 5,71 (2,61-12,5) dan nilai $p = 0,0001$. Performa status yang buruk (PS 2) mempunyai pengaruh terhadap kesintasan maupun terhadap PFS. Hal ini didasari oleh adanya gangguan fungsi tubuh pada tingkat menyeluruh. Terlambatnya subjek datang berobat ke rumah sakit, gejala klinis yang muncul saat stadium kanker paru sudah lanjut juga berperan terhadap performa status.²⁰

Pengaruh Jenis Kemoterapi terhadap Kesintasan dan PFS Pasien NSC

Analisis *Kaplan Meir* pada penelitian ini menunjukkan adanya perbedaan kesintasan yang bermakna antara kelompok *cisplatin-etoposide* dengan kelompok *cisplatin-docetaxel* terhadap kejadian *event* ($p < 0,016$). Seperti halnya dengan penelitian ini, penelitian *randomized, multi-center phase II trial* yang membandingkan *cisplatin-etoposide* dengan *cisplatin-docetaxel* sebagai pengobatan lini pertama pada pasien

kanker paru jenis NSC juga menunjukkan hasil yang sama. Pada penelitian tersebut diketahui obat DC secara signifikan memberikan angka kesintasan lebih baik dari pada EC ($p < 0,023$).¹¹

Pada analisis *survival* tersebut, median *survival* pada kelompok *cisplatin-etoposide* dan *cisplatin-docetaxel* masing-masing yaitu 27 dan 38 minggu. Pada penelitian oleh Lee, dkk.¹¹, didapatkan median *survival cisplatin-docetaxel* dan *cisplatin-etoposide* masing-masing yaitu 48 minggu dan

34 minggu. Penelitian lain oleh Elisna, dkk.⁹ mendapatkan median *survival cisplatin-etoposide* dan *cisplatin-docetaxel* yaitu 20 minggu dan 30 minggu. Perbedaan median *survival* ini tidak terlalu banyak memberikan selisih angka harapan hidup. Hal ini dikarenakan jenis kemoterapi bukan merupakan satu-satunya faktor prediktor independen untuk terjadinya *event*.

Analisis kesintasan 1 tahun CE yang mengalami *event* sebesar 69,1% dan DC 52,7% ($p=0,030$). Selain itu, terdapat peningkatan risiko kematian pasien yang menggunakan kemoterapi CE dibandingkan CD dengan HR 1,71 (IK95% 1,05-2,77). Pada penelitian di Korea, didapatkan *response rate* antara penggunaan *cisplatin-docetaxel* dan *cisplatin-etoposide* kesintasan 1 tahun masing-masing yaitu 50,4% dan 43,5%.¹¹ Dengan demikian, dibandingkan dengan penelitian sebelumnya, penelitian ini memberikan hasil kesintasan yang lebih baik. Hal ini dapat disebabkan oleh sedikitnya komorbiditas yang didapatkan pada pasien kanker paru yang pada penelitian ini.

Pada *survival* 2 tahun, EC dan DC yang mengalami *event* masing-masing sebesar 100% dan 94,5% ($p=0,003$). Selain itu, terdapat peningkatan risiko kematian pasien yang menggunakan kemoterapi CE dibandingkan CD dengan HR 1,82 (IK95% 1,23-2,70). Penelitian lain di Korea mendapatkan *response rate* antara penggunaan DC dan EC kesintasan 2 tahun yaitu masing-masing 28,5% dan 16,5%.¹¹ Apabila penelitian ini dibandingkan dengan penelitian di Korea tersebut, penggunaan kemoterapi kombinasi EC dan DC pada pasien kanker paru jenis NSC stadium lanjut sebagai kemoterapi pilihan pertama memberikan hasil yang lebih baik daripada hasil penelitian ini.

Pada analisis multivariat, didapatkan *crude* HR 1,68 (IK 95% 1,01-2,81) untuk variabel jenis kemoterapi terhadap *event* pada pasien kanker paru jenis NSC. Analisis multivariat dilakukan untuk variabel jenis kemoterapi dan variabel perancu dengan nilai $p < 0,25$, sehingga didapatkan *adjusted* HR untuk jenis kemoterapi terhadap *event*. Setelah dilakukan penyesuaian (*adjustment*) secara bertahap terhadap variabel-variabel lain yang mempengaruhi *event*, yaitu stadium IV dan performa status nilai 2, didapatkan performa status yang buruk memiliki risiko kematian yang tinggi dibandingkan performa status yang baik dengan nilai HR 2,31 (IK 95% 1,37-3,91). Hal tersebut menunjukkan jenis kemoterapi bukan merupakan prediktor independen terhadap kejadian *event* pada pasien kanker paru jenis NSC, namun dipengaruhi oleh performa status nilai 1-2 sebagai faktor perancu. Hal ini sesuai dengan kerangka konsep peneliti.

Pada analisis *survival* didapatkan perbedaan hubungan yang bermakna antara kejadian PFS pada kelompok kemoterapi *cisplatin-etoposide* selama 16,8 minggu dan *cisplatin-docetaxel* 20,1 minggu ($p=0,022$). Sama halnya dengan penelitian lain, didapatkan adanya perbedaan yang bermakna antara jenis kemoterapi EC 10,8 minggu dan DC 22 minggu ($p<0,119$) pada penelitian oleh Lee, dkk.¹¹ Selain itu, pada analisis multivariat, performa status dengan nilai 2 juga memiliki risiko peningkatan terjadinya PFS sebanyak 2,52 (IK95% 1,39-4,57).

Hubungan Sebab Akibat antara Jenis Kemoterapi dengan Kejadian PFS dan Kematian pada Pasien Kanker Paru Jenis NSC

Penelitian ini merupakan penelitian analisis kesintasan. Selain untuk melihat jenis kemoterapi sebagai salah satu prediktor untuk terjadinya kejadian PFS dan kematian pada pasien kanker paru jenis NSC, penelitian ini juga melihat hubungan sebab akibat antara jenis kemoterapi dan kejadian PFS dan kematian. Hubungan antara jenis kemoterapi dengan kejadian PFS dan kematian pada penelitian ini diduga kuat merupakan hubungan sebab akibat karena telah memenuhi beberapa kriteria Hills untuk hubungan sebab akibat, yaitu adanya hubungan waktu (*temporal relationship*), kekuatan asosiasi, konsistensi dan *biological plausibility*.²²

Jenis kemoterapi (variabel independen) pada penelitian ini diberikan saat awal pengobatan kemoterapi dan kemudian dilihat terjadinya *event* (kejadian PFS dan kematian), sehingga dapat diyakini bahwa sebab (variabel independen) mendahului akibat (variabel dependen). Hal ini sesuai dengan konsep dasar penelitian kohort dimana *event* hanya terjadi dalam masa pengamatan. Hal tersebut menunjukkan adanya hubungan waktu.

Pada penelitian ini, setelah dilakukan analisis dengan *cox's proportional hazard* didapatkan *fully adjusted* HR antara pasien kanker paru jenis NSC yang mengalami kemoterapi *cisplatin-etoposide* dan *cisplatin-docetaxel* setelah penambahan variabel perancu pada kejadian kematian dan PSF yaitu performa status, didapatkan nilai *crude HR* masing-masing secara berturut-turut yaitu 1,68 (IK95% 1,01-2,81) dan 2,16 (IK95% 1,18-3,96). Kekuatan hubungan yang dapat dilihat dengan besarnya HR dan kesintasan pada kelompok jenis kemoterapi menguatkan dugaan adanya hubungan sebab akibat antara jenis kemoterapi dan kejadian kematian pada pasien kanker paru jenis NSC. Hal tersebut menunjukkan adanya kekuatan asosiasi.

Pada penelitian ini juga ditemukan adanya hasil yang konsisten antara satu penelitian dengan penelitian

lain dan menguatkan adanya hubungan sebab akibat. Sejalan dengan hasil penelitian ini, penelitian *randomized, multicenter phase II trial* yang membandingkan *cisplatin-etoposide* dengan *cisplatin-docetaxel* sebagai pengobatan lini pertama pada pasien kanker paru jenis NSC, menunjukkan angka kesintasan lebih baik daripada *cisplatin-etoposide* ($p < 0.023$).¹¹ Begitu juga dengan penelitian-penelitian lain dengan metode yang berbeda, seperti penelitian yang dilakukan oleh Elisna, dkk.⁹ dan Schiller, dkk.²³

Selain itu, penelitian ini juga menunjukkan adanya *biological plausibility*. Hal tersebut ditunjukkan oleh adanya beberapa sifat jenis kemoterapi yang menyokong temuan klinis, bahwa jenis kemoterapi berperan terhadap peningkatan risiko PFS dan kematian. Kemoterapi pada pasien kanker paru jenis NSC pada stadium lanjut dapat meningkatkan harapan hidup rata-rata dan dapat memperpanjang terjadinya PFS.¹⁶ Terdapat beberapa teori lain yang menjelaskan pengaruh jenis kemoterapi terhadap kejadian PSF dan kematian.

Teori pertama menyatakan bahwa kebanyakan obat sitostatik mempunyai aktivitas cukup baik pada NSC dengan tingkat respon antara 15-33%. Namun demikian penggunaan obat tunggal tidak mencapai remisi komplit. Kombinasi beberapa sitostatik telah banyak diteliti untuk meningkatkan tingkat respon yang berdampak pada kesintasan.²⁴

Teori kedua yaitu pasien NSC stadium IV yang memiliki performa status yang masih baik. Pasien juga mendapatkan keuntungan kemoterapi terutama yang berbasis platinum. Selain itu, penggunaan obat secara kombinasi menghasilkan kesintasan lebih baik daripada kemoterapi tunggal sebesar 30-40%.¹⁹ Terakhir, yaitu teori yang menyatakan bahwa kemoterapi berbasis platinum maupun nonplatinum, mempunyai toksisitas yang tinggi, terutama golongan *taxane*. Oleh karena itu, pemilihan jenis kemoterapi harus disesuaikan dengan kondisi pasien untuk meningkatkan kesintasan.¹⁷

SIMPULAN

Kesintasan 2 tahun pasien kanker paru jenis NSC yang mendapatkan kemoterapi cisplatin-docetaxel lebih baik dibandingkan cisplatin-etoposide. PFS pasien kanker paru jenis NSC yang mendapatkan kemoterapi *cisplatin-docetaxel* lebih baik dibandingkan *cisplatin-etoposide*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010; 60(5):277-300.
2. U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999–2007 Incidence and Mortality Web-based Report.

- Atlanta (GA): Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, and National Cancer Institute; 2010. p.146-53.
3. Tjindarbumi D, Mangunkusumo R. Cancer in Indonesia, present and future. *Jpn J Clin Oncol*. 2002;32(Suppl):S17-21.
 4. Rekam Medis Rumah Sakit Kanker Dharmais. Jumlah kanker pasien rawat jalan (kasus baru) periode 2002-2007. Perjan Rumah Sakit Kanker Dharmais; 2008. (tidak dipublikasikan)
 5. Noorwati. Data Epidemiologi Kanker Paru di Rumah Sakit Dharmais Periode 2005-2007. The third annual national cancer symposium: evidence based to practice; 2008 Mar 5-7; Jakarta.
 6. Souhami RL, Tannock I, Hohenberger P, Horiot JC. *Oxford Textbook of Oncology*. Chem Carcinogen. 2002;2(2):21-34.
 7. Molina JR, Ping Yang. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(5):584-94.
 8. Paul A, Jr. Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Who, What, When, Why? *J Clin Oncol*. 2002;20:23-33.
 9. Elisna S, Nina M, Achmad H. Efikasi dan Toksisitas Rejimen cisplatin-etoposide untuk Kemoterapi Kanker Paru Jenis Karsinoma Sel Kecil Stage Lanjut. *J Respir Indo*. 2012;32(1):25-35.
 10. Yang P, Allen MS, Aubry MC, Wampfler JA, Marks RS, Edell ES, Thibodeau S, Jett J, Deschamps C. Clinical features of 5,628 primary lung cancer patients: experience at Mayo Clinic from 1997 to 2003. *Chest*. 2005;128(1):452-62.
 11. Lee NS, Hee-Sook, Jong-Ho. Randomized Multicenter Phase II Trial of Docetaxel Plus Cisplatin versus Etoposide Plus Cisplatin as The First Line Therapy for Patients with Advanced Non-small cell lung cancer. *Cancer Res Treat*. 2005;37(6):332-8.
 12. Blanco JA, Toste IS, Alvarez RF, Cuadrado GR, Gonzalez AM, Martín IJ. Age, comorbidity, treatment decision and prognosis in lung cancer. *Age Ageing*. 2008;37(6):715-8.
 13. Dubey S dan Powell CA. Update in Lung Cancer 2008. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(10):860-8.
 14. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. Smoking and lung cancer survival: the role of comorbidity and treatment. *Chest*. 2004;125(1):27-37.
 15. Yano T, Haro A, Shikada Y, Maruyama R, Maehara Y. Non-small cell lung cancer in never smokers as a representative 'non-smoking-associated lung cancer': epidemiology and clinical features. *Int J Clin Oncol*. 2011;16(4):287-93.
 16. Ebbert JO, Yang P, Vachon CM, et al. Lung cancer risk reduction after smoking cessation: observations from a prospective cohort of women. *J Clin Oncol*. 2003;21(5):921-26.
 17. Molina JR et al. Non-small cell lung cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment and Survivorship. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(5):584-94.
 18. Edgardo S, Belisario A. How Important is Histology in Treatment Selection for Non Small Cell Lung Cancer patients. *Cancer Ther*. 2009;7:324-31.
 19. Sun Z, Aubry MC, Deschamps C, et al. Histologic grade is an independent prognostic factor for survival in non-small cell lung cancer: an analysis of 5018 hospital and 712 population-based cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131(5):1014-20.
 20. Tammemagi CM, Christine Neslund- Dudas, Michael Simoff, Impact of comorbidity on lung cancer survival. *Int J Cancer*. 2002;103(6):792-802.
 21. Bonomi P, Fairclough D. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small lung cancer patients treated with two dose of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide and cisplatin: Results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol*. 2000;18(3):623-31.
 22. Tambunan T, Soetomenggolo TS, Passat J, Agusman IS. *Studi Kohort*. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S, editor. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis Edisi 2*. Jakarta: Sagung Seto; 2002. hal.2128-42.
 23. Schiller JH, Harrington D et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(2):92-8.
 24. Fuertes MA, Castillab J, Alonso C, Perez JM. Cisplatin biochemical mechanism of action: from cytotoxicity to induction of cell death through interconnections between apoptotic and necrotic pathways. *Curr Med Chem*. 2003;10(3):257-66.