

KEMOTERAPI KANKER PARU

Anwar Jusuf, Elisna Syahrudin, Ahmad Hudoyo

Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi.

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RS Persahabatan, Jakarta

PENDAHULUAN

Kanker paru adalah penyebab utama pada kelompok penyakit akibat keganasan. Terlihat kecenderungan peningkatan jumlah kasus bukan hanya pada laki-laki tetapi juga pada perempuan dari tahun ke tahun. Prognosis penyakit buruk bukan hanya karena keterlambatan diagnosis tetapi juga akibat respons sel kanker yang rendah terhadap berbagai obat sitostatik yang ada.. **Angka tahan hidup 1 tahun 2347 penderita kanker paru yang diteliti oleh National Cancer Institute pada tahun 1983-1998, dihitung dengan life table method hanya 41,8% dan angka tahan hidup 5 tahun 12,0 %.** Berbagai data memperlihatkan bahwa hal itu berkaitan dengan stage penyakit pada saat ditemukan.¹ Usaha-usaha preventif seharusnya dapat dilakukan karena kaitan antara bahan karsinogen yang terkandung dalam asap rokok dan polusi udara telah dapat dibuktikan secara ilmiah sebagai bagian dari patogenesis kanker paru. Tetapi usaha preventif primer yaitu mencegah orang merokok sangat sulit untuk dilakukan, demikian juga usaha penemuan penyakit pada tahap dini juga belum menggembirakan. Akibatnya sangat sedikit penderita yang terdeteksi pada stage dini, hal ini mengakibatkan terapi tidak dapat lagi diberikan untuk tujuan kuratif. Di sisi lain tampak bahwa pemberian *multi-modality* terapi pada penderita dapat memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan mereka yang hanya menerima modaliti tunggal. Bagaimanapun pembedahan masih merupakan pengobatan kanker paru yang memberikan hasil yang paling baik, bila dilakukan pada derajat yang operabel, yaitu stage I dan II (intrapulmoner, intratorakal) serta pada jenis histologis yang cocok untuk tindakan tersebut. Tetapi kesimpulan dari berbagai data menunjukkan bahwa umur tahan hidup 5 tahun penderita kanker paru dengan TNM stage T₁N₀ dan T₂N₀ serta telah menjalani reseksi lengkap (complete resection) masih berkisar antara 40-50%.² Di luar negeri angka tersebut cukup tinggi, sedangkan data di Indonesia hanya 10-25% penderita menjalani pembedahan³⁻⁵ dengan angka tahan hidup penderita kanker yang dibedah 1 tahun 56,6%, 2 tahun 16,4% dan 5 tahun 2,4%.⁵

Kebanyakan penderita terpaksa tidak diobati, atau diobati secara lokal (radioterapi) dan pada sebagian lain pengobatan sistemik dengan obat-obat sitostatik (kemoterapi). Pada saat ini dikenal berbagai macam obat sitostatik dan telah pula dilakukan penelitian efektiviti obat terhadap kanker paru. Sebelum ilmu biologimolekuler berkembang seperti sekarang ini, pembagian obat sitostatik berdasarkan farmakologik yaitu :⁶

- *Alkylating agents*
- *Antibiotic antineoplastics*
- *Antimetabolites*
- *Antineoplastic that alter hormone balance*
- *Biological response modifiers*
- *Miscellaneous antineoplastics*

Dengan perkembangan ilmu pengetahuan telah dapat dikenali mekanisme kerja intraseluler berbagai sitostatik dan faktor-faktor yang mungkin menyebabkan terjadi resistensi sel kanker terhadap obat tersebut. Secara umum disebutkan bahwa efek sitostatik obat adalah merusak DNA/RNA yang pada akhirnya akan menimbulkan apoptosis. Disamping itu kespesifikan mekanisme kerja masing masing obat tersebut juga telah dikenal, misalnya etoposid bekerja sebagai anti-topoisomerase II,⁷ paklitaksel dan dosetaksel dengan cara menstabilisasi mikrotubul,⁸ gemsitabin sebagai kompetitor sistidin,⁹ sedangkan sisplatin atau karboplatin berikatan dengan guanin dan adenin.¹⁰ Perbedaan target agen masing-masing obat menyebabkan penggunaan lebih dari 1 obat dianjurkan, karena memberikan respons objektif yang lebih baik dari pada penggunaan obat tunggal.¹¹

INDIKASI DAN SYARAT PEMBERIAN

Kemoterapi merupakan pilihan utama untuk kanker paru karsinoma sel kecil (KPKSK) dan beberapa tahun sebelumnya diberikan sebagai terapi paliatif untuk kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) stage lanjut. Tujuan pemberian kemoterapi paliatif adalah mengurangi atau menghilangkan gejala yang diakibatkan oleh perkembangan sel kanker tersebut sehingga diharapkan akan dapat meningkatkan kualitas hidup penderita. Tetapi akhir-akhir ini berbagai penelitian telah memperlihatkan manfaat kemoterapi untuk KPKBSK sebagai upaya memperbaiki prognosis, baik

sebagai modaliti tunggal maupun bersama modaliti lain, yaitu radioterapi dan/atau pembedahan.

Indikasi pemberian kemoterapi pada kanker paru ialah:

1. Penderita kanker paru jenis karsinoma sel kecil (KPKSK) tanpa atau dengan gejala.
2. Penderita kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) yang inoperabel (stage IIIB & IV), jika memenuhi syarat dapat dikombinasi dengan radioterapi, secara konkuren, sekuensial atau alternating kemoradioterapi.
3. Kemoterapi adjuvan yaitu kemoterapi pada penderita kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) stage I, II dan III yang telah dibedah.
4. Kemoterapi neoadjuvan yaitu kemoterapi pada penderita stage IIIA dan beberapa kasus stage IIIB yang akan menjalani pembedahan. Dalam hal ini kemoterapi merupakan bagian terapi multimodaliti.

Penderita yang akan mendapat kemoterapi terlebih dahulu harus menjalani pemeriksaan dan penilaian, sehingga terpenuhi syarat-syarat sebagai berikut:¹²

1. Diagnosis histologis telah dipastikan
Pemilihan obat yang digunakan tergantung pada jenis histologis. Oleh karena itu diagnosis histologis perlu ditegakkan. Untuk kepentingan itu dianjurkan menggunakan klasifikasi histologis menurut WHO tahun 1997. Apabila ahli patologi sulit menentukan jenis yang pasti, maka bagi kepentingan kemoterapi minimal harus dibedakan antara:
 - Jenis karsinoma sel kecil
 - Jenis karsinoma bukan sel kecil, yaitu karsinoma sel skuamosa, adenokarsinoma dan karsinoma sel besar
2. Tampilan/*performance status* menurut skala Karnofsky minimal 60 - 70 atau skala WHO 2
3. Pemeriksaan darah perifer untuk pemberian siklus pertama :
 - Leukosit > 4.000/mm³
 - Trombosit > 100.000/mm³

- Hemoglobin ≥ 10 g%. Bila perlu, transfusi darah diberikan sebelum pemberian obat.

Sedangkan untuk pemberian siklus berikutnya, jika nilai-nilai di atas itu lebih rendah maka beberapa jenis obat masih dapat diberikan dengan penyesuaian dosis.

4. Sebaiknya faal hati dalam batas normal
5. Faal ginjal dalam batas normal, terutama bila akan digunakan obat yang nefrotoksik. Untuk pemberian kemoterapi yang mengandung sisplatin, *creatinine clearance* harus lebih besar daripada 70 ml/menit. Apabila nilai ini lebih kecil, sedangkan kreatinin normal dan penderita tua sebaiknya digunakan karboplatin.

PEMILIHAN OBAT

Hal yang perlu dipertimbangkan dalam memilih obat adalah mengetahui efikasi dan toksisiti obat yang akan digunakan. Masing-masing obat mempunyai keunggulan yang berbeda. Faktor-faktor untuk menilai efikasi obat antara lain:

- Respons objektif dan subjektif (*response rate* = *RR*)
- Masa bebas penyakit (*time to progressive* = *TTP*)
- Masa tengah tahan hidup (*MTTH* = *median survival rate*)
- Angka tahan hidup 1 tahun (*ATH* = *1-years survival*).

Selain tergantung jenis histologis sel kanker, obat yang dipilih sebaiknya obat yang mempunyai efek samping paling rendah. Pengobatan dengan dosis suboptimal tidak memberikan hasil yang memuaskan sedangkan dosis yang berlebihan memberi efek toksik yang lebih berat. Karena itu harus ditentukan dosis optimal. Pada umumnya dosis obat ditentukan berdasarkan luas permukaan badan, yang dapat diperhitungkan dari tinggi dan berat badan penderita. Bila digunakan obat karboplatin, dosis perlu disesuaikan dengan kadar kreatinin atau *creatinine clearance*, untuk menentukan *area under the curve* (AUC) tertentu.

Hal lain yang perlu dipertimbangkan adalah penggunaan lebih dari 1 jenis obat dalam paduan obat dengan mekanisme kerja yang berbeda. Penggunaan obat baru (new agent atau second line drugs) dalam satu paduan obat memberikan efikasi yang lebih baik, dan bahkan beberapa obat itu mulai diuji coba untuk menjadi *first line drugs*.

Beberapa obat sitostatik mempunyai efek *radiosensitizer* sehingga respons lokal radioterapi dapat ditingkatkan bila diberikan secara konkuren, misalnya karboplatin, paklitaksel dan dozetaksel. Tetapi teknik pemberian sering memberikan efek samping yang mengganggu pasien terutama esofagitis. Jenis obat lain untuk teknik pemberian kemoradioterapi konkuren ini masih dalam uji klinis. Perlu diketahui berat ringan toksisitas yang sering timbul akibat sebuah obat agar dapat difikirkan tindakan antisipasi bila hal itu terjadi. Cara pemberian yang berkaitan dengan fasilitas rumah sakit dan harga obat juga harus menjadi pertimbangan.

LAMA PENGOBATAN

Sekali kemoterapi dimulai, maka perlu diberikan kesempatan yang cukup kepada obat-obat itu untuk bekerja. Karena itu pengobatan perlu diberikan setidaknya dua kali, sebelum ditentukan lebih lanjut berapa lama keseluruhan pengobatan akan berlangsung. Evaluasi dilakukan setelah 2 – 3 siklus kemoterapi.¹² Pada umumnya kemoterapi dapat diberikan berturut-turut selama 4 – 6 siklus dengan masa tenggang antara satu siklus ke siklus berikutnya 21 – 28 hari (3 – 4 minggu) tergantung pada jenis obat yang digunakan. Perlu diperhatikan, apabila dosis maksimal untuk setiap obat telah tercapai pengobatan harus dihentikan. Demikian pula bila penyakit menjadi progresif atau *performance status* menjadi amat berkurang dan tidak kembali ke keadaan sebelum kemoterapi.

EVALUASI PENGOBATAN

Evaluasi hasil kemoterapi harus dilakukan untuk memutuskan apakah kemoterapi dapat atau tidak dapat diteruskan. Jika dapat diteruskan apakah paduan obat yang digunakan sama atau perlu diganti dengan paduan obat yang lain.

Evaluasi yang komprehensif meliputi aspek-aspek :

1. Evaluasi respons objektif dan subjektif
2. Evaluasi toksisitas
3. Angka tahan hidup (survival) dan masa tengah tahan hidup

Evaluasi Respons Objektif

- a. Ukuran tumor

Ukuran tumor perlu dinilai pada foto toraks dan diambil garis tengah yang terbesar. UICC telah menetapkan kriteria respons objektif sbb:

- *Complete response* (CR atau respons komplet), tumor menghilang sama sekali, ditentukan dengan dua observasi dengan jarak waktu sekurang-kurangnya 4 minggu.
- *Partial response* (PR atau respons sebagian), pengurangan ukuran tumor sebesar 50% atau lebih, ditentukan melalui dua observasi dengan jarak waktu sekurang-kurangnya 4 minggu, serta tidak ditemukan lesi baru.
- *No change* (NC) atau *stable disease*, (SD, tidak berubah) pengurangan ukuran tumor kurang dari 50% atau penambahan ukuran tumor kurang dari 25%.
- *Progressive disease* (PD atau perburukan), penambahan ukuran tumor lebih dari 25% atau timbul lesi baru

Pemanfaatan kriteria WHO untuk menilai respons objektif pada dasarnya sudah memadai tetapi harus dilakukan dengan benar dan tercatat. Cara penilaian respons objektif mengalami perkembangan dan perubahan. Penilaian baru yang digunakan adalah dengan menggunakan kriteria dalam *RESPONSE EVALUATE CRITERIA IN SOLID TUMORS* (RECIST).^{13,14} Perlunya penilaian atau kriteria baru karena mulai timbul masalah dan didapatkan beberapa kekurangan penilaian lama ketika digunakan pada beberapa uji klinis. Masalah itu antara lain :

- Ukuran minimal dan jumlah lesi kadang sangat bervariasi.
- Definisi progresif penyakit (PD) berdasarkan bertambahnya ukuran satu lesi, sedangkan yang lain berdasarkan bertambahnya kumulatif ukuran dari sejumlah lesi.
- Berkembangnya teknik CT dan MRI yang dapat menilai ukuran tumor dalam 3 dimensi.

Definisi lesi (tumor) sebagai baseline pada RECIST dikelompokkan pada lesi yang *measurable*, *nonmeasurable* dan *truly nonmeasurable*.

- Lesi *measurable* jika diameter lesi secara akurat dapat diukur setidaknya pada satu dimensi ≥ 20 mm pada tehnik yang CT konvensional atau ≥ 10 mm pada spiral CT scan.
- Lesi *nonmeasurable* jika diameter lesi < 20 mm pada teknik konvensional atau < 10 mm pada spiral CT-scan.

- Lesi *truly nonmeasurable* antara lain lesi metastasis di tulang, efusi pleura, efusi perikard, asites, dll.

Pembagian atau kriteria respons pada RECIST digunakan sebagai evaluasi pada :

- Evaluasi lesi-lesi target, definisi kriteria RECIST mirip dengan kriteria WHO untuk lesi *measurable* yaitu terdiri atas CR jika semua lesi target hilang. PR jika total diameter lesi-lesi target mengecil $\geq 30\%$, SD jika tidak masuk kriteria PR / PD dan PD jika total diameter lesi-lesi target membesar $\geq 20\%$.
- Evaluasi lesi-lesi nontarget, definisi kriteria RECIST untuk lesi-lesi nontarget adalah CR jika semua lesi-lesi nontarget hilang dan level tumor marker normal. Incomplete response (IR) / SD jika satu atau lebih lesi-lesi nontarget menetap dan atau level tumor marker masih diatas nilai normal. PD jika tampak lesi baru total diameter lesi-lesi target membesar $\geq 20\%$.
- Evaluasi respons keseluruhan (best overall response), merupakan gabungan evaluasi lesi-lesi target dan non target dan ada atau tidaknya lesi baru. Pembagian kriteria sama dengan kriteria WHO yaitu CR, PR, IR/SD atau PR.

b. Lama respons (*Duration of Response*)

Yang dimaksud ialah periode antara terjadi *complete response* sampai timbul *progressive disease*. Pada penderita yang hanya menunjukkan *partial response*, yang dicatat hanya periode *overall response*. Periode *overall response* berlangsung dari hari pertama pengobatan sampai hari *observasi* pertama timbul *progressive disease*.

Evaluasi Respons Subjektif / Semisubjektif

a. Keluhan/gejala

Dinilai apakah gejala berkurang, menetap atau bertambah

b. Tampilan (*Performance Status=PS*)

Setelah pemberian kemoterapi pada umumnya terjadi penurunan nilai tampilan, tetapi nilai tersebut harus kembali ke nilai sebelum pemberian obat. Bila tampilan berkurang sampai skala **Karnofsky** 50 atau skala WHO 3, maka pemberian obat yang berikutnya harus ditunda. Dianjurkan menggunakan ukuran tampilan menurut skala Karnofsky atau WHO atau ECOG

c. Berat Badan

Dinilai apakah berkurang, menetap atau bertambah

Evaluasi Efek Samping

Secara umum toksisitas akibat kemoterapi dikelompokkan pada toksisitas hematologi dan non-hematologi. Masing-masing obat mempunyai efek samping yang berbeda sesuai dengan farmakokinetik dan farmakodinamik obat itu. Semua obat sitostatik mempunyai pengaruh depresi pada sumsum tulang. Beberapa obat mempunyai efek samping yang berhubungan dengan dosis. Adriamisin mempunyai efek samping pada miokard berupa miokardiopati, bila telah tercapai dosis maksimal. Siklofosfamid dan ifosfamid dapat menimbulkan sistitis, sedangkan sisplatin dan karboplatin mempunyai efek toksik pada ginjal dan saraf. Paklitaksel dan dosetaksel mempunyai efek samping hipersensitivitas serta gangguan susunan saraf pusat. Alopesia amat sering ditemukan. Gejala gastrointestinal berupa mual dan muntah disertai rasa lemah dan anoreksia hampir selalu dirasakan sesudah pemberian kemoterapi. Gemcitabin termasuk obat sitostatik yang kurang menimbulkan gejala gastrointestinal dan alopesia, walaupun masih menunjukkan depresi sumsum tulang.

Angka Tahan Hidup dan Masa Tengah Tahan Hidup

Angka tahan hidup (ATH) menunjukkan persentase penderita yang masih hidup pada waktu tertentu setelah pengobatan. Biasanya dihitung angka tahan hidup 1 tahun, 2 tahun dan 5 tahun. Masa tengah tahan hidup (MTTH) ialah waktu, ketika separuh jumlah penderita masih hidup setelah pengobatan. Kedua parameter ini dapat dilihat dengan membuat kurva ketahanan hidup penderita yang diobati. Apabila secara periodik digambarkan jumlah penderita yang hidup setelah pengobatan, maka akan didapatkan kurva yang menggambarkan perjalanan penyakit penderita setelah kurun waktu tertentu sampai seluruh atau sebagian besar penderita meninggal. Kurva atau grafik yang curam menunjukkan hasil pengobatan yang kurang baik. Sedangkan hasil pengobatan yang baik tergambar dari grafik yang bentuknya landai atau tidak terlalu curam. Pada grafik yang lebih landai, masa tengah tahan hidup biasanya lebih panjang dan angka ketahanan hidup dapat diikuti sampai masa yang lebih lama, biasanya 1, 2 atau 5 tahun.

MANFAAT KEMOTERAPI

Kesan umum dikalangan penderita dan sebagian kalangan medis ialah, bahwa kemoterapi tidak membawa perubahan, kecuali efek samping yang berat, perburukan penyakit dan mempercepat kematian. Kesan seperti itu mungkin didapat berdasarkan pengamatan sesaat pada satu atau beberapa kasus. Tetapi apabila pengamatan dilakukan secara kumulatif pada sejumlah besar kasus, maka dapat ditemukan persentase tertentu penderita yang mendapat manfaat berupa pengurangan keluhan subjektif, gejala, perbaikan tampilan bahkan penambahan berat badan. Perlu dilakukan pendekatan yang berbeda pada pemberian kemoterapi paliatif. Pada pemberian paliatif respons objektif bukan menjadi tujuan utama tetapi respons subjektif dan toksisiti obat jadi penentu apakah kemoterapi ini masih bermanfaat jika terus diberikan.

PADUAN OBAT KEMOTERAPI PADA KANKER PARU JENIS KARSINOMA BUKAN SEL KECIL (KPKBSK)

Berbagai obat dianggap aktif untuk kanker jenis ini, dengan respons objektif >15% diantaranya adriamisin, sisplatin, karboplatin, mitomisin-C, ifosfamid, paklitaksel, dosetaksel, gemsitabin dan lain-lain. Dengan paduan beberapa obat diharapkan hasil lebih memuaskan, berupa respons objektif yang lebih baik, bahkan mungkin tercapai respons komplet (CR). Pada saat ini, paduan obat berbasis platinum (platinum based therapy) amat dianjurkan. Paduan obat yang menggunakan obat-obat baru seperti paklitaksel, gemsitabin, dosetaksel, dll menunjukkan respons yang cukup baik serta perbaikan masa tahan hidup yang berarti.

Jenis obat yang mudah didapat di Indonesia, antara lain sisplatin, karboplatin, etoposid, siklofosfamid, mitomisin-C, metotreksat, adriamisin, doksorubisin, paklitaksel, dosetaksel dan gemsitabin dapat diberikan dengan paduan seperti tabel 1.

Tabel 1 : Paduan obat untuk kemoterapi KPKBSK

No	Paduan	Dosis	Pemberian
1*	Sisplatin	50 – 60 mg/m ²	Hari ke-1
	Etoposid (siklus 21 - 28 hari)	100 mg/m ²	Hari ke-1, 2 & 3
2*	Karboplatin	AUC 5-6	Hari ke-1
	Etoposid (siklus 21 - 28 hari)	100 mg/m ²	Hari ke-1, 2 & 3

3**	CAP II		
	• Siklofosfamid	400 mg/m ²	Hari ke-1
	• Adriamisin	40 mg /m ²	Hari ke-1
	• Sisplatin	60 mg/m ²	Hari ke-1
	(siklus 21 - 28 hari)		
4*	Paklitaksel	175 mg/m ²	Hari ke-1
	Sisplatin	60 mg/m ²	Hari ke-1
	(siklus 21 hari)		
5*	Paklitaksel	175 mg/m ²	Hari ke-1
	Karboplatin	AUC 5-6	Hari ke-1
	(siklus 21 hari)		
6*	Dosetaksel	175 mg/m ²	Hari ke-1
	Sisplatin	60 mg/m ²	Hari ke-1
	(siklus 21 hari)		
7*	Dosetaksel	175 mg/m ²	Hari ke-1
	Karboplatin	AUC 5-6	Hari ke-1
	(siklus 21 hari)		
8*	Gemsitabin	1250 mg/m ²	Hari ke-1 & 8
	Sisplatin	60 mg/m ²	Hari ke-1
	(siklus 21 hari)		
9*	Gemsitabin	1250 mg/m ²	Hari ke-1 & 8
	Karboplatin	AUC 5 –6	Hari ke-1
	(siklus 21 hari)		
10**	CAMP		
	• Siklofosfamid	300 mg/m ²	Hari ke-1 & 8
	• Adriamisin	20 mg/m ²	Hari ke-1 & 9
	• Metotreksat	15 mg/m ²	Hari ke-1 & 8
	• Prokarbazine	100 mg/m ²	Hari ke-1 s/d 10
	(siklus 28 hari)		
11*8	Ifosfamide	2000 mg/m ²	Hari ke-1, 2 & 3
	Mesna, hari ke-1, 2 & 8	400 mg/m ²	Hari ke-1, 2 & 3
	Mitomisin-C, hari ke-1	6 mg/m ²	Hari ke-1
	(siklus 28 hari)		

Catatan

* dosis yang direkomendasi Pokja Kanker PDPI

** dosis yang direkomendasi UICC

Paduan obat lain yang jarang atau belum digunakan di Indonesia adalah :

- 5-FU + Adriamisin + Mitomisin-C
- CAP I

- Sisplatin + Vindesin
- Sisplatin + CPT-11
- Sisplatin + Vinorelbin

Di Departemen Pulmonologi & Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI – RS Persahabatan dan RSK Dharmais, beberapa paduan obat telah digunakan. Paduan obat adriamisin, mitomisin C dan 5-fluorourasil dapat mengurangi keluhan subjektif pada lebih dari 50% penderita, tampilan membaik pada 30% sedangkan respons objektif (semua PR) terdapat pada 22,2% penderita.¹⁵ Penelitian yang menggunakan paduan obat paklitaksel dan karboplatin efek samping gangguan gastrointestinal terlihat pada semua penderita dan gangguan hematologi terdapat pada 6,7% penderita. Sedangkan kerontokan rambut tidak terlihat pada 30%. Tiga puluh dua persen penderita hidup 1 tahun setelah pengobatan, 11% tahan hidup sampai 15 bulan dan tidak ada yang hidup sampai 2 tahun. Masa tengah tahan hidup untuk paduan obat ini adalah 160 hari.¹⁶ Hasil yang hampir sama juga didapat dengan menggunakan paklitaksel yang diproduksi dengan cara berbeda (Paxus®) + karboplatin dalam siklus tiap 21 hari.¹⁷

Paduan obat siklofosamid, adriamisin dan sisplatin (CAP II) masih banyak digunakan. Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI melakukan observasi efikasi penggunaan CAP II untuk KPKBSK, angka tahan hidup 1 tahun ialah 15%, 8% penderita masih hidup pada 21 bulan tetapi tidak ada yang tahan hidup sampai 2 tahun. Masa tengah tahan hidup ialah 162 hari. Hudoyo mengobservasi efikasi penggunaan ifosamid dan mitomisin C pada 16 penderita KPKBSK stage III. Empat puluh persen penderita mengalami pengurangan keluhan, 50% mengalami penambahan berat badan dan secara objektif terdapat respons sebagian (partial response) pada 30% penderita. Masa tahan hidup berkisar antara 8,3 sampai 24,8 bulan.¹⁵ Pada penelitian Jusuf dkk yang menggunakan paduan obat paklitaksel dan karboplatin mendapatkan respons objektif (PR) antara 12%-63%, angka tahan hidup 1 tahun antara 32%-58% dan masa tengah tahan hidup 38 minggu-15 bulan. Efek samping yang utama ialah neutropenia derajat 3-4 pada 10%-70% dan trombositopenia pada 11%-20% sedangkan mual dan muntah didapatkan pada semua pasien.¹⁶

Dosetaksel, paklitaksel dan gemsitabin, masing-masing dikombinasi dengan sisplatin / karboplatin merupakan obat-obat baru yang saat ini dianjurkan untuk KPKBSK. Sandler dkk,¹⁸ membandingkan penggunaan sisplatin tunggal dengan

paduan gemsitabin + etoposid secara random pada penderita KPKBSK dan menyimpulkan bahwa untuk terapi *first line* paduan gemsitabin + sisplatin lebih superior dibandingkan dengan sisplatin tunggal baik pada RR, TTP dan angka tahan hidup. Tetapi toksisiti hematologik terutama neutropenia grade 4 dan trombositopenia grade 4 lebih rendah pada penggunaan sisplatin tunggal.

Tabel 2. Perbandingan efikasi sitostatika pada KPKBSK

	Gemsitabin 1250 mg/m ² hari 1 & 8 + sisplatin 100 mg/m ²	Sisplatin 100 mg/m ² hari 1,2,3 + etoposid hari 1,2,3
Efikasi		
RR	40,6%	21,9%
TTP	6,9 bulan	4,3 bulan
MTS	8,7 bulan	7,2 bulan
ATH 1 tahun	32%	26%
Efek samping		
Neutropenia grade 3 & 4	64%	28%
Alopesia	12%	39%
Neutropenia grade 4	13%	51%
Alopesia grade 3	28%	50%
Trombositopenia	50%	13%

Dikutip dari (19)

Profil keamanan kedua paduan hampir sama yaitu neutropenia grade 4 dan alopesia grade 3 lebih sedikit pada paduan gemsitabin + sisplatin.

Uji klinis di lakukan ECOC (Eastern Cooperative Oncology Group) menggunakan paduan sisplatin + paklitaksel sebagai kontrol terhadap paduan lain yaitu sisplatin + gemsitabin, sisplatin + dosetaksel dan karboplatin + paklitaksel. Efikasi masing masing paduan dapat dilihat pada tabel 3. ²⁰

Tabel 3. Efikasi hasil uji klinis komperatif empat *doublet regiment* pada KPKBSK

Parameter	Sisplatin + Paklitaksel (n=288)	Sisplatin + Gemsitabin (n=288)	Sisplatin + Dosetaksel (n=289)	Karboplatin + Paklitaksel (n=290)
<i>Overall Response Rate (ORR)</i>	21 %	22%	17 %	17 %
<i>Median Time To Progression (TTP)</i>	3,4 bulan (2,8 – 3,9)	4, 2 bulan (3,7 – 4,8)	3,7 bulan (2,9 – 4,2)	3,6 bulan (2,8 – 3,9)

Angka Tahan Hidup (Survival)				
• Median	7,8 bulan	8,1 bulan	7,4 bulan	8,1 bulan
• 1- tahun	31 %	36 %	31 %	34 %
• 2- tahun	10 %	13 %	11 %	11 %

Dikutip dari (20)

Kesimpulan dari uji klinis itu menunjukkan bahwa tidak ditemukan perbedaan pada angka tahan hidup antara kontrol dengan paduan yang lainnya.^{20,21} Meskipun bervariasi tetapi toksisiti hematologi grade 3 dan 4 ditemukan pada semua paduan obat itu, trombositopenia dan anemia lebih sering ditemukan pada paduan sisplatin + gemitabin dibandingkan dengan kontrol, mungkin karena gemitabin diberikan setiap minggu sehingga pasien lebih sering kontrol (hari 1, 8 dan 15 dalam siklus 28 hari).²² Toksisiti gastrointestinal lebih jarang ditemukan pada paduan karboplatin + paklitaksel, demikian juga penggunaan antibiotik akibat infeksi pada pemberian kemoterapi.

PADUAN OBAT KEMOTERAPI PADA KANKER PARU JENIS KARSINOMA SEL KECIL (KPKSK)

Karsinoma sel kecil merupakan penyakit sistemik pada waktu diagnosis ditegakkan dan konsep pengobatan didasarkan atas hal ini. Penderita karsinoma jenis ini bila tidak diobati hanya tahan hidup antara 6-17 minggu. Tindakan pembedahan berpengaruh kecil pada angka tahan hidup. Pada awal tahun 1960-an diketahui radioterapi memberi hasil sedikit lebih baik dibandingkan dengan pembedahan pada *limited stage (LD-SCLC)*. Baru pada akhir tahun 1960-an terbukti bahwa kemoterapi memperpanjang ketahanan hidup. Pemberian kemoterapi tunggal memberi CR antara 0-70%, sedangkan pemberian paduan obat memberikan CR antara 20-70%. Berdasarkan hasil penelitian, paduan obat seperti tampak pada tabel 3 untuk penderita *limited disease* dan tabel 4 untuk penderita *extensive disease (ED_SCLC)* diambil kesimpulan bahwa pemakaian obat kombinasi lebih terpilih daripada obat tunggal. *Limited disease* ialah tumor terbatas pada satu hemitoraks dengan atau tanpa penjaralan lokal dan atau tanpa kelenjar supraklavikula ipsilateral. Sedangkan *extensive disease* lebih luas daripada itu, dan efusi pleura ganas termasuk ke dalam kelompok ini.

Tabel 4 : Paduan obat untuk kemoterapi KPKSK

No	Paduan	Dosis	Pemberian
1	CCNU	70 mg/m ²	setiap 6 minggu, oral
	Siklofosamid	1500 mg/m ²	setiap 3 minggu, iv
	Metotreksat	10 mg/m ²	setiap 2x seminggu, oral, untuk 4 – 6 minggu
2	Siklofosamid	1500 mg/m ²	Hari ke-1, iv
	Adriamisin	60 mg/m ²	Hari ke-1, iv
	VP-16 (siklus 28 hari)	125 mg/m ²	Hari ke-1 s/d 3, iv
3	Siklofosamid	750 mg/m ²	iv
	Adriamisin	50 mg/m ²	iv
	Vinkristin (siklus 21 hari)	1.5 mg/m ²	iv
4	Siklofosamid	220 mg/m ²	Hari ke-1s/d 3, iv atau oral
	VP-16	125 mg/m ²	Hari ke-1s/d 3, iv pelan
	Vinkristin	1.5 mg/m ²	Hari ke-1, iv
	Metotreksat	40 mg/m ²	Hari ke-1, iv
5*	Karboplatin	AUC 5 - 6	Hari ke-1
	Etoposid (siklus 21 – 28 hari)	100 mg/m ²	Hari ke-1, 2 & 3
6*	Sisplatin , hari ke-1	50 – 60 mg/m ²	Hari ke-1
	Etoposid, hari ke-1,2,3 (siklus 21 – 28 hari)	100 mg/m ²	Hari ke-1, 2 & 3

Dikutip dari (23)

Catatan . * dosis rekomendasi Pokja Kanker PDPI

Kira-kira 10% penderita karsinoma sel kecil telah menderita metastasis di susunan saraf pusat (SSP) pada waktu diagnosis ditegakkan dan 20-50% akan memberikan metastasis tersebut selama perjalanan penyakit. Pada penderita yang hidup lebih dari 2 tahun, 60-80% penderita menderita metastasis ke otak. Sebagian besar obat yang digunakan pada pengobatan karsinoma anaplastik sel kecil tidak dapat menembus sawar darah otak (*blood brain barrier*). *Prophylactic cranial radiotherapy* (PCI) dapat menanggulangi hal ini, tetapi berbagai penelitian menunjukkan tidak terdapat perpanjangan ketahanan hidup. Hal ini disebabkan penderita yang mengalami metastasis di otak biasanya juga menderita metastasis di tempat lain. Bila kemoterapi tidak dapat menanggulangi metastasis di tempat lain tersebut, maka pemberian PCI

tidak tampak manfaatnya. Oleh sebab itu PCI hanya diberikan pada penderita yang memberikan *complete respons* pada kemoterapi.

Pada tahun 1998 Cancer Statistics melaporkan bahwa di Amerika ditemukan 45.000 kasus baru KPKSK.²⁴ Respons terhadap kemoterapi KPKSK pada semua stage cukup tinggi (65 % - 85 %), MTTH pada *limited stage* (LD-SCLC) yang diobati 10 – 15 bulan, hanya 3 bulan jika tidak diobati, dan akan meningkat menjadi 12 – 20 bulan jika ditambah dengan radiasi toraks. Angka tahan hidup pada *extensive disease* (ED_SCLC) jauh lebih rendah yaitu 7 – 11 bulan jika diterapi dan hanya 1,5 bulan jika tidak diobati.²⁴ Penelitian di Asia , MTTH penderita *limited stage* (LD-SCLC) yang mendapat kemoradioterapi 14,2 bulan (95% CI, 10,96 – 17,44) dan meningkat menjadi 16,9 bulan (95% CI, 11,83 – 21,97) pada yang mendapat tambahan PCI. Angka MTTH lebih rendah yaitu 8,17 bulan (95%CI, 5,44 – 10,89) pada pasien *extensive disease* (ED_SCLC) yang mendapat kemoradioterapi.²⁵

Penelitian tentang pemberian kombinasi kemoterapi dan radioterapi pada karsinoma sel kecil/ *limited stage* mendapatkan perbedaan hasil mengenai pengaruh terhadap ketahanan hidup. Tetapi insidens relaps tumor tersebut berkurang. Di RS Persahabatan, Jakarta kemoterapi pada KPKSK dilakukan dengan paduan obat siklofosamid + vinkristin + adriamisin menurut anjuran UICC atau sisplatin + etoposid. Jumlah penderita jenis ini tidak begitu banyak, lagipula yang mampu menyediakan obat masih amat terbatas. Karena itu, hasil pengobatan masih belum dapat dinilai secara cermat. Tetapi terlihat 70% penderita mengalami respons subjektif yang cukup nyata. Tampilan membaik pada 71,4% dan 14,3% mengalami kenaikan berat badan. Efek samping berupa gangguan hemopoetik dan gejala gastrointestinal terlihat pada semua kasus, 57% tidak mengalami kerontokan rambut dan respons objektif terlihat pada 70% (ED-SCLC). Dua puluh lima persen penderita hidup sampai 15 bulan dan masa tengah tahan hidup 2-5 bulan.¹⁵

Telah dilakukan uji klinis beberapa jenis obat sitostatik baru untuk KPKSK seperti topotekan, irinotekan, paklitaksel, dosetaksel, vinoralibin, dan gemitabin. Dengan mengutip sebagian dari hasil evaluasi 6 *new agents* kemoterapi untuk KPKSK terlihat bahwa kemoterapi kombinasi secara bermakna meningkatkan respons.²⁴ Pemberian kombinasi kemoterapi dan radioterapi diharapkan dapat tercapai efek kuratif untuk *limited stage* dan terlebih lagi jika dikuti dengan PCI.^{26,27}

Tabel 5. Respons obat baru tunggal pada KPKSK

	Paduan Obat	Dosis (%)	Respons (bulan)	MTTH (%)	ATH 1-tahun
Topotekan ^a	2 mg/m ²	39	10	39	
Paklitaksel ^b	250 mg/m ²	53	11	37	
Gemcitabin ^c	1000-1250 mg/m ²	27	12	NR	
Vinorelbin ^d	30 mg/m ²	27	NR	NR	
Irinotekan ^e	100 mg/m ²	47	6.8	NR	

Catatan. (a) Schiller dkk., (b). Ettinger dkk, (c) . Cormier dkk., (d). Depierre dkk, (e) Masuda dkk,

Dikutip dari (24)

Dari berbagai uji klinis itu terlihat bahwa penggunaan obat baru kemoterapi pada KPKSK dapat memperpanjang angka tahan hidup. Efikasi kemoterapi irinotekan + sisplatin tiap 28 hari sebanyak 6 siklus dan radiasi 50,6 Gy pada pasien *limited stage* memberikan respons objektif 85%, MTTH 20.0 bulan dengan ATH-1 dan ATH-2 tahun yaitu 85% dan 35%.²⁸ Efikasi kemoterapi gemcitabin + sisplatin tiap 21 hari dengan siklus maksimal 6 pada *extensive disease* didapat objektif respons 53%, MTTH 8,8 bulan dengan ATH-1 tahun 27,5% dan ATH-2 tahun hanya 4%.²⁹

DAFTAR PUSTAKA

1. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, et al. Cancer Survival Analysis. In : AJJ Cancer Staging handbook. 6th ed, Springer, New York, 2002, p. 15-25.
2. Deslauriers J, Gregoire J. Surgical therapy of early non-small cell lung cancer. Chest 2000; 117: 104S-9S
3. Busroh, I. Peranan bedah dalam menanggulangi tumor ganas paru. Dalam: Pencegahan, diagnosis dini dan pengobatan penyakit kanker, FKUI, Jakarta, 1988
4. Pohan MYH. Akurasi pemeriksaan sitologi dan histologi pada pasien kanker paru di beberapa rumah sakit Jakarta tahun 2000 – 2005. Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI, Jakarta, 2006 (Tesis)
5. Burhan E. Angka tahan hidup penderita kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil yang layak dibedah. Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI, Jakarta, 2004. (Tesis)
6. Ellis R, Priff N. Chemotherapy and cancer treatment. In: Chemotherapy handbook. Spring House, Pennsylvania. 1994, p.1-41

7. Syahrudin E, Oguri T, Takahashi T, Isobe T, Fujiwara Y, Yamakido M. Differential Expression of DNA Topoisomerase II α and II β Genes between Small and Non-small Cell Lung Cancer. *J Journal Cancer* 1998; 89: 855-61
8. Vaishampayan U, Parchment RE, Jasti BR, Hussain M. Taxanes: An overview of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Urology* 1999; 54 (supp 6A): 22-9.
9. Johnson DH. Review article: Gemcitabine for the treatment of non-small cell lung cancer. *Oncology* 2001; 15(Suppl 6): 33-9.
10. Go RS, Adjei AA. Comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. *J Clin Oncol* 1999; 17: 409-22.
11. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura K, Yokoyama A, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 85-91.
12. Jusuf A, Harryanto A, Syahrudin E, Endardjo S, Mudjiantoro S, Sutantio N. Kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil. Pedoman Nasional untuk diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia 2005. Ed. Jusuf A, Syahrudin E. PDPI dan POI, Jakarta 2005.
13. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumor. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205 – 16.
14. Park JO, Lee SI, Song SY, Kim K, Kim WS, Jung CW, et al. Measuring response in solid tumors: comparison of RECIST and WHO response criteria. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 533-7.
15. Data Divisi Onkologi Toraks. Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI / RS Persahabatan (belum dipublikasi).
16. Jusuf A, Mariono SA, Tambunan KL, Reksodiputro AA, Soetantio N, Hukom R, et al : Experience of treatment of lung cancer patients using paclitaxel and carboplatin. *Med. J. Ind.* 2000;9:43-8.
17. Jusuf A, Syahrudin E, Hudoyo A. Evaluation of the use of paclitaxel (PAXUS) plus carboplatin in pulmonary adenocarcinoma at Persahabatan hospital, Jakarta, Indonesia. *Journal Compilation Asian Pacific Society of Respiriology* 2006, Kyoto. p.A147 (abstract).
18. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, von Pawel J, Cormier Y, Gatzemieier B, et al. Phase III trial gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 122-30.
19. Cardenal F, Lopez-Cabrarizo MP, Anton A, Alberola V, Massuti B, Carrato, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 12-7.
20. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced stage non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92 -8.
21. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan, cisplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced stage non-small cell lung cancer; Four arm cooperative study in Japan. *Annal Oncol* 2007; 18(2): 317-23.

22. Johnson DH. Review article: Gemcitabine for the treatment of non-small cell lung cancer . *Oncology* 2001; 15(Suppl 6): 33-9.
23. Kelly K. New chemotherapy agents for small cell lung cancer. *Chest* 2000; 117(suppl): 156-62.
24. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer Statistic 1998. *CA Cancer J Clin* 1998 ; 48 : 6-29.
25. Toh CK, Hee SW, Lim WT, Leong SS, Fong KW, Yap SP, et al. Survival of small-cell lung cancer and its determinants of outcome in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2007 Mar;36(3):181-8.
26. Zimmermann FB, Bamberg M, Molls M, Jeremic B. Limited-disease small-cell lung cancer. *Semin Surg Oncol* 2003;21(3):156-63.
27. Raez L, Samuels M, Lilenbaum R. Combined modality therapy for limited-disease small cell lung cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2005 Jan;6(1):69-74.
28. Jeong HC, Lee SY, Lee SY, Kim JH, Shin C, Shim JJ, et al. Phase II study of irinotecan plus cisplatin with concurrent radiotherapy for the patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006 Sep;53(3):361-6.
29. Hesketh PJ, Chansky K, Israel V, Grapski RT, Mekhail TM, Spiridonidis CH, et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with previously untreated extensive stage small cell lung cancer: Southwest Oncology Group Study 9718. *J Thorac Oncol* 2007 May;2(5):440-4