

# Efikasi dan Toksisitas Rejimen Sisplatin + Etoposid untuk Kemoterapi Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) Stage Lanjut

**Elisna Syahrudin, Nina Marlina, Achmad Hudoyo.**

*Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Persahabatan, Jakarta*

---

## Efficacy and Toxicity Chemotherapy With Cisplatin + Etoposide Regimen in Advanced Stage non - Small Cell Lung Cancer

### **Abstract**

**Introduction:** Standard chemotherapy for non-small cell lung cancer is platinum based regimen. Cisplatin is one the most potent anti-cancer agent that widely used for lung cancer. Meta-analysis results shows cisplatin has efficacy superior than carboplatin. In our experient, carboplatin based more often used in chemotherapy for non-small cell lung cancer. We performed a study to evaluate efficacy and toxicity of cisplatin+etoposide regimen in non-small cell lung cancer patients.

**Methods:** The study was a longitudinal observation in non small cell lung cancer patients. Patients were treated with cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup> day 1 and etoposide 100 mg/ m<sup>2</sup> day 1-3 in three weekly chemotherapy. Responses (subjective, semisubjective and objective) were evaluated in every cycle of chemotherapy. Objective Response evaluated with response evaluation criteria in solid tumor (RECIST) criteria. Toxicities (hematologic and non-hematologic) were evaluated every week after the first day chemotherapy based on WHO criteria.

**Results:** From 35 patients with non-small cell lung cancer were eligible according to inclusion criteria's. There were 26 of 35 (74.3%) males and 9 of 35 (25.7%) female. Histologic type was 25 (71.4%) adenocarcinomas, 8 (22.8%) squamous cell carcinoma, and 2 (5.8%) large cell carcinoma. All of patient with advanced stage, there were 9 (25.7%) patients with stage IIIB, and 26 (74.3%) patients with stage IV. An average chemotherapy cycle was 4 cycles (range 2–6 cycle). We found no one patients had complete response, 3 of 35 (8.6%) had partial response, 25 of 35 (71.4%) had stable diseases, 7 of 35 (20%) had progressive response. Bodyweight of all patients were decreased during chemotherapy. On other side, 6 of 35 (17.1%) patients were decreased symptoms. The median survival time was 121 days (+/- 4 months) and 1-year survival rate was 5.2%. Data showed rare severe hematologic toxicities, such as anemia grade 3 were 3 of 35 (2.9%). leucopenia grade 3 were 2 of 35 (5.7%) among the patients. The same condition have found in non-hematologic toxicity

**Conclusion:** Although, used cisplatin+etoposide regimen had tolerable toxicities but response were low. For that reason should be re-evaluated to use cisplatin+etoposide regimen as first line chemotherapy in advanced stage non-small lung cancer.

**Keywords:** Cisplatin, etoposide, non-small cell lung cancer, efficacy, toxicity

### **Abstrak**

**Pendahuluan:** Standar kemoterapi untuk kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) adalah berbasis platinum. Sisplatin adalah salah satu obat anti kanker paling berpotensi untuk memberikan respons yang baik dan banyak digunakan. Studi meta-analisis menunjukkan bahwa efikasi kemoterapi berbasis sisplatin lebih baik dari karboplatin. Bagaimanapun pengalaman di Rumah Sakit Persahabatan, kemoterapi berbasis karboplatin lebih banyak digunakan. Peneliti membuat penelitian untuk menilai efikasi dan toksisitas kemoterapi berbasis sisplatin pada pasien kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK).

**Metode:** Ini adalah sebuah penelitian observasi longitudinal pada pasien KPKBSK stage lanjut. Pasien dikemoterapi dengan rejimen sisplatin 60 mg/m<sup>2</sup> hari 1 dan etoposid 100 mg/ m<sup>2</sup> hari 1-3 dalam rejimen 3 mingguan (siklus 21

hari). Respons (subjektif, semisubjektif dan objektif) dievaluasi setiap siklus pemerian. Respons objektif dinilai dengan kriteria *response evaluation criteria in solid tumor (RECIST)*. Toksisitas (hematologik and non-hematologik) dinilai setiap minggu sejak pemberian kemoterapi siklus pertama berdasarkan kriteria WHO.

**Hasil:** Tigapuluh lima pasien KPKBSK memenuhi kriteria ejibilitas berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Dua puluh enam dari 35 (74,3%) laki-laki dan 9 dari 35 (25,7%) perempuan. Jenis sel kanker, 25 (71,4%) adenokarsinoma, 8 (22,8%) karsinoma sel skuamosa dan 2 (5,8%) karsinoma sel besar. Berdasarkan stage penyakit, 9 (25,7%) stage IIIB, dan 26 (74,3%) pasien dengan stage IV. Secara umum, rerata jumlah siklus kemoterapi yang diberikan 4 siklus (range 2–6 siklus). Hasil evaluasi respons objektif, tidak ada pasien yang memberia respons komplit, 3 dari 35 (8,6%) respos sebagian/partial response, 25 dari 35 (71,4%) dengan menetap/stable diseases dan 7 dari 35 (20%) mengalami perburukan/progressive response. Semua penderita mengalami penurunan berat badan selama kemoterapi tetapi 6 dari 35 (17,1%) pasien menunjukkan penurunan keluhan klinisnya. Waktu tengah tahan hidup (median survival time) adalah 121 days (+/- 4 bulan) dan rerata masa tahan hidup 1 tahunan (1-year survival rate) hanya 5,2%. Data menunjukkan sangat jarang timbul toksisitas hematologi berat (grade 3/4), anemia ditemukan pada 3 dari 35 (2,9%). leukopenia pada 2 dari 35 (5,7%) dan tidak ada pasien dengan trombositoenia berat. Hal yang sama juga didapat pada penilaian toksisitas non-hematologik.

**Kesimpulan:** Meskipun toksisitas yang ditimbulkan rejimen sisplatin+etoposid ringan tetapi efikasinya juga rendah. Dengan demikian perlu diinjau ulang penggunaannya sebagai kemoterapi lini pertama untuk KPKBSK.

**Katakunci:** Sisplatin, etoposid, KPKBSK, efikasi, toksisitas.

## PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan salah satu jenis kanker dengan prognosis yang buruk. Buruknya prognosis itu disebabkan oleh banyak faktor terutama akibat perjalanan penyakit yang telah lanjut pada saat diagnosis ditegakkan yaitu sekitar 20% pasien datang dengan stage III dan selebihnya dengan stage IV.<sup>1,2</sup> Data RS Persahabatan pada tahun 2004 menunjukkan pasien yang datang ke RS Persahabatan terbanyak dengan penyakit yang telah berada pada stage III dan IV.<sup>1</sup> Faktor lain adalah pilihan jenis atau modaliti yang dipengaruhi oleh jenis sel kanker, stage penyakit dan keadaan umum pada saat pengobatan diberikan. Pilihan penatalaksanaan berdasarkan standar untuk kanker paru stage lanjut adalah kemoterapi yang menggunakan paduan berbasis platinum.<sup>1,3-7</sup> Dalam suatu meta-analisis uji klinik secara acak yang membandingkan sisplatin dan karboplatin pada pasien dengan kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil dikatakan bahwa sisplatin memiliki *response rate* yang lebih tinggi dari karboplatin walaupun secara statistik tidak bermakna (*hazard ratio*= 1.050; 95% CL, 0,907 to 1,216; p=0,515). Kemoterapi kombinasi sisplatin dengan antikanker lain memiliki angka tahan hidup

yang lebih lama sebesar 11% daripada kemoterapi kombinasi karboplatin dengan obat antikanker yang sama dan secara statistik bermakna (*Hazzard Ratio* (HR) = 1,106; 95% CI, 1.005 to 1.218; p=0,039). Toksisitas sisplatin dikatakan lebih banyak pada toksisitas non-hematologi yaitu mual muntah (gastrointestinal) sedangkan toksisitas karboplatin lebih banyak pada toksisitas hematologi diantaranya trombositopenia.<sup>8</sup> Penelitian ini dilakukan untuk melengkapi data di RS Persahabatan mengenai efikasi dan toksisitas kemoterapi kombinasi berbasis sisplatin pada kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK). Penelitian ini tidak membandingkan sisplatin dengan karboplatin karena data mengenai efikasi dan toksisitas karboplatin di RS Persahabatan telah didapatkan pada penelitian Syahrudin dkk.<sup>7</sup> yang menghasilkan respons kemoterapi kombinasi karboplatin-etoposid cukup baik yaitu *overall response rate* 78,7%.

Tujuan penelitian ini untuk menilai efikasi, dan toksisitas kemoterapi kombinasi sisplatin+etoposid dalam pengobatan KPKBSK

## METODE

Desain penelitian adalah observasi longitudinal yang dilakukan di RS Persahabatan Jakarta, Juli 2009 – Juli 2010 dan pemenuhan subjek secara konsekutif. Populasi penelitian adalah pasien kanker paru yang dirawat di RS Persahabatan 2009/2010 dan telah ditegakkan diagnosisnya yaitu jenis cito/histologis kanker dan *staging* penyakit. Subjek penelitian adalah pasien KPKBSK yang mendapatkan kemoterapi kombinasi sisplatin+etoposid. Kriteria penerimaan antara lain pasien KPKBSK, belum pernah mendapat kemoterapi dan atau radioterapi, stage III-IV dengan tampilan umum (PS) 2, Pasien harus memenuhi syarat untuk kemoterapi dan menanda tangani kesediaan ikut penelitian. Pasien yang mendapat kemoterapi <2 siklus karena berbagai alasan akan dikeluarkan dari penelitian. Penelitian dilakukan setelah lolos kaji etik dari komite medik FKUI.

## HASIL

Subjek yang memenuhi kriteria penelitian mendapat sisplatin 60 mg/m<sup>2</sup> pada hari ke-1 dan etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> pada hari ke 1-3. Semua pasien sebelumnya mendapat premedikasi standar (pedoman pedatalaksanaan KPKBSK PDPI 2005). Kemoterapi diberikan dalam siklus 3 mingguan dan evaluasi untuk memantau toksisitas setiap minggu hingga pasien menunjukkan progresivitas atau kemoterapi telah mencapai 6 siklus. Evaluasi objektif menggunakan RECIST setelah siklus ke-2.

### Karakteristik pasien

Penelitian ini berhasil mengumpulkan 35 pasien KPKBSK yang dilakukan kemoterapi kombinasi (sisplatin + etoposid). Pada tabel 1 dapat dilihat karakteristik pasien. Karakteristik menunjukkan laki laki, usia produktif (45-60 tahun) dan didapat 3 pasien yang termasuk golongan usia muda (<40 tahun). Berdasarkan kebiasaan semua pasien adalah perokok dengan indeks brinkman (IB) ringan 11 pasien (31,4%), IB sedang 9 pasien (25,7%) dan IB berat 15 pasien (42,9%).

Tabel 1. Karakteristik dasar pasien kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil yang mendapat kemoterapi kombinasi sisplatin-etoposid

Karakteristik	N	%
<b>Jenis Kelamin</b>		
Laki-laki	26	74,3
Perempuan	9	25,7
<b>Usia</b>		
<40 th	3	8,6
40-65 th	23	65,7
>65 th	9	25,7
<b>Merokok</b>		
Ya	35	100
Tidak	0	0

Stage penyakit pada penelitian menggunakan sistem TNM versi 7 tahun 2009 Internasional Association of study for lung cancer (IASLC).

Berdasarkan stage penyakit didapatkan pasien terdiagnosis pada stage IV dan dengan tampilan umum (performance status) 2 (skor WHO) yang merupakan syarat minimal pemberian kemoterapi berdasarkan tampilan umum. Metastasis terjadi pada dengan lokasi tersering adalah pleura atau M1a sebanyak 12 pasien (46,2%), metastasis ke paru kontralateral 16 pasien (28,1%) sisanya terjadi metastasis ke tulang serta kelenjar getah bening leher (tabel 2).

Tabel 2. Karakteristik diagnosis pasien kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil yang mendapatkan kemoterapi kombinasi sisplatin - etoposid

Karakteristik	N	%
<b>Histologi</b>		
Adenokarsinoma	25	71,4
KSS	8	22,9
Karsinoma sel besar	2	5,7
<b>Stage</b>		
IIIB	9	25,7
IV	26	74,3
<b>Tampilan umum</b>		
0	0	0
1	2	5,7
2	33	94,3
3	0	0
4	0	0
<b>Metastasis</b>		
Ya	26	74,3
Tidak	8	25,7

*Keluhan utama.* Keluhan respirasi adalah keluhan utama terbanyak yang dikeluhkan pasien seperti sesak napas, nyeri dada, nyeri punggung, serta batuk darah. Berdasarkan urutan keluhan utama terbanyak adalah sesak napas yaitu 23 pasien (65,7%) diikuti dengan nyeri dada 5 pasien (14,3%), batuk darah 4 pasien (11,4%) dan nyeri punggung 3 pasien (8,6%). Pada penelitian ini tidak didapatkan keluhan non-

respirasi sebelum dilakukan kemoterapi.

**Pemberian kemoterapi.** Minimal pemberian kemoterapi adalah 2 siklus dan maksimal pemberian 6 siklus. Rata-rata siklus yang diberikan pada penelitian ini adalah 4 siklus dengan *range* 2-6 siklus. Jumlah pasien yang menyelesaikan 2 siklus ada 7 pasien (20%), menyelesaikan 4 siklus sebanyak 21 pasien (60%) dan yang menyelesaikan 6 siklus sebanyak 7 pasien (20%).

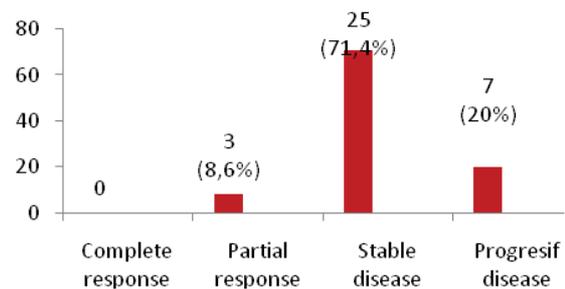
### Respons subjektif dan objektif kemoterapi

Penilaian efikasi kemoterapi pada penelitian ini meliputi respons subjektif, semisubjektif, respons objektif serta angka tahan hidup. Respons subjektif dinilai berdasarkan keluhan akibat kankernya (batuk, sesak, nyeri dada, nyeri punggung) yang telah ada sebelum kemoterapi dilakukan. Hasil penelitian ini menunjukkan dari 35 pasien terdapat 6 pasien (17,14%) mengalami perbaikan gejala klinis (perubahan keluhan awal) seperti sesak napas, nyeri dada, batuk darah dan nyeri punggung sedangkan 21 pasien (60%) tidak mengalami perubahan apapun (keluhan dirasakan tetap sama) dan 8 pasien (22,86 %) mengalami perburukan selama pengobatan seperti terlihat pada gambar 1.

Respons semisubjektif berdasarkan peningkatan atau penurunan berat badan sebelum dan sesudah kemoterapi diberikan. Pada penilaian respons semisubjektif didapatkan bahwa 35 pasien (100%) penderita kanker paru yang mendapatkan kemoterapi mengalami perburukan yaitu terjadi penurunan berat badan.

Respons objektif dinilai secara RECIST (*response evaluation criteria in solid tumor*) berdasarkan ukuran tumor primer atau lesi *measurable* (tumor ukuran >20mm, di paru, hepar dan otak), perubahan lesi *non-measurbale* (lesi ukuran <20mm, KGB, efusi plerura, efusi perikard, asites dan lesi di tulang) dan ada tidaknya lesi baru. Nilai respons objektif merupakan kumulatif dari ketiga nilai diatas yang terdiri CR (*complete response* = respons komplit), SD (*stable disease* = menetap), PR (*partial response* = respons sebagian), dan PD (*progresif disease* = progresif). Pada penelitian ini secara umum respons pengobatan

terbanyak adalah menetap (SD) yaitu sebanyak 25 (71,4%) pasien diikuti dengan progresif (PD) 7 (20%) dan respon sebagian (PR) 3 (8,6%). Respons objektif secara keseluruhan (*overall respons rate*) pada pasien kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil yang menjalani kemoterapi sisplatin+etoposid hanya 8,6% tetapi *total clinical response rate (overall respons rate + stable disease)* memberikan hasil cukup baik yaitu sebesar 80%.



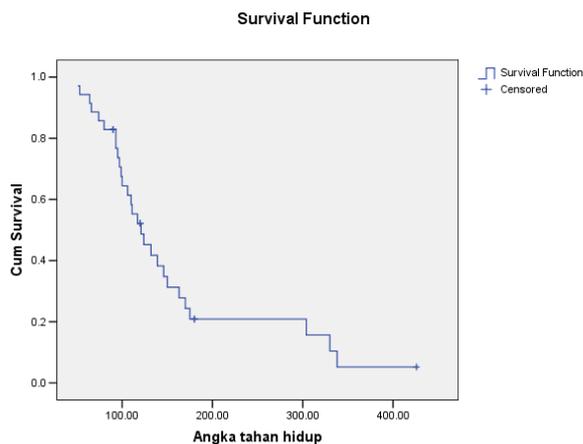
Gambar 1. Respons objektif pada pasien kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil yang mendapatkan kemoterapi sisplatin+etoposid

Jumlah pasien yang dapat menyelesaikan kemoterapi sampai 6 siklus sebanyak 7 pasien (20%) dengan hasil 3 pasien PR, 3 pasien SD dan 1 pasien mengalami PD. Jumlah pasien yang menyelesaikan kemoterapi sampai 4 siklus sebanyak 21 pasien dengan hasil 4 pasien termasuk kriteria PD dan 17 pasien masuk kriteria SD. Jumlah pasien yang hanya menyelesaikan kemoterapi 2 siklus sebanyak 7 orang dengan hasil 5 orang termasuk kriteria SD dan 2 orang masuk kriteria PD seperti terlihat pada gambar 2. Semua pasien yang hanya menjalankan 2 siklus kemoterapi disebabkan pasien meninggal dunia sehingga tidak dapat melanjutkan siklus kemoterapi.

### Angka tahan hidup dan masa tengah tahan hidup

Sampai akhir penelitian, pasien yang bertahan hidup adalah 7 pasien (20%) dan selebihnya meninggal dunia (80%). Berdasarkan respons objektif pasien yang masih hidup terdiri dari 2 pasien *partial response* dan 5 pasien *stable disease*. Pada penelitian ini masa tahan hidup pada pasien KPKBSK rata-ratanya mencapai 161 hari ( $\pm$  5 bulan) dengan rentang 124 - 198 hari dengan masa tengah tahan hidup (median) mencapai 121 hari ( $\pm$  4 bulan). *Survival rate* 3 bulan

pada penelitian ini adalah 76,7%, *survival rate* 6 bulan sebesar 20,9% dan *survival rate* 1 tahun 5,2%. Berdasarkan jenis histologi kanker paru, didapatkan bahwa pasien dengan karsinoma sel skuamosa (KSS) memiliki prognosisnya lebih buruk dibandingkan dengan jenis adenokarsinoma karena masa bertahan hidup KSS lebih singkat yaitu rata-rata 134 hari sedangkan jenis histologi adenokarsinoma mencapai rata-rata 153 hari.



Gambar 2. Grafik waktu tahan hidup (*survival time*) pasien kanker paru secara keseluruhan

### Toksistas hematologi kemoterapi

Penelitian ini membagi toksistas kemoterapi menjadi toksistas hematologi (anemia, leukopenia, trombositopenia) dan non hematologi (gastrointestinal, alopesia, neuropati, gangguan ginjal, gangguan hati) yang masing-masing memiliki derajat toksistas sesuai dengan kriteria WHO. Secara umum toksistas hematologi pascakemoterapi adalah anemia sebanyak 88,6% (31 pasien), leukopenia sebanyak 28,5% (10 pasien) namun tidak ditemukan trombositopenia.

Tabel 3. Karakteristik diagnosis pasien kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil yang mendapatkan kemoterapi kombinasi sisplatin - etoposid

Toksistas Hematologi	N	%
<b>Anemia</b>		
Derajat 1-2	30	85,7
Derajat 3-4	3	8,5
<b>Stage</b>		
Derajat 1-2	8	22,8
Derajat 3-4	2	5,7
<b>Trombositopenia</b>		
Derajat 1-2	0	0
Derajat 3-4	0	0

Toksistas hematologi (anemia) bisa terjadi pada minggu pertama sampai minggu ke-18 dengan rata-rata timbul pada minggu ke-5. Leukopenia terjadi pada minggu pertama sampai minggu ke-16 dengan rata-rata timbul pada minggu pertama (tabel 4). Tidak didapatkan penyesuaian dosis obat kemoterapi akibat toksistas hematologi.

### Toksistas nonhematologi kemoterapi

Toksistas nonhematologi yang muncul pada penelitian ini adalah mual muntah, diare, alopesia. Tidak ditemukan neuropati, gangguan fungsi ginjal, gangguan fungsi hati. Toksistas nonhematologi terbanyak dialami pasien adalah alopesia (100%), toksistas gastrointestinal yaitu mual muntah (100%). Alopesia yang terjadi mencapai derajat 3 sedangkan keluhan gastrointestinal derajat 1 sebanyak 4 pasien (11,4%) dan derajat 2 sebanyak 29 pasien (82,9%) serta derajat 3 terdapat 2 pasien (5,7%). Diare derajat 1 terjadi pada 1 pasien (2,9%). Toksistas non hematologi berupa alopesia rata-rata timbul pada minggu ke-2 setelah kemoterapi dilakukan. Toksistas gastrointestinal berupa mual muntah timbul pada minggu pertama sampai minggu ke-8 dan rata-rata timbul pada minggu pertama. Tidak ada pasien dengan penyesuaian dosis akibat toksistas non hematologi.

## PEMBAHASAN

Kendala yang dihadapi pada penelitian untuk mendapat jumlah subjek yang lebih banyak adalah dikarenakan pasien tidak datang kembali untuk siklus kemoterapi kedua dan beberapa diantaranya diketahui meninggal dunia baik di rumah sakit ataupun telah meninggal di rumah sebelum menyelesaikan siklus kedua dari kemoterapi. Berdasarkan karakteristik pasien, data itu tidak berbeda dengan berbagai penelitian. Subjek penelitian White dkk.<sup>9</sup> atau Perol dkk.<sup>10</sup> dan juga Belani dkk.<sup>11</sup> mendapatkan jenis kelamin laki-laki masih mendominasi pasien KPKBSK sesuai dengan faktor risiko untuk kanker paru adalah laki-laki dengan usia lebih dari 40 tahun.

Faktor sedangkan perempuan sebagai perokok aktif masih sedikit walaupun penelitian yang dilakukan oleh Rowinsky dkk.<sup>dikutip dari 12</sup> mendapatkan bahwa pasien KPKBSK perempuan cenderung meningkat dan memiliki angka tahan hidup lebih lama dibandingkan laki-laki. Radzikowaska dkk.<sup>13</sup> melakukan penelitian melihat ekspresi reseptor estrogen dan progesteron dengan pemeriksaan antibodi monoklonal mendapatkan perempuan dengan adenokarsinoma memiliki prognosis lebih baik walaupun pada penelitian ini tidak dijelaskan mekanisme kemungkinan estrogen berperan dalam karsinogenesis dengan mengaktifkan *estrogen reseptor ligands* dan mengaktifkan proliferasi sel. Perempuan dengan perokok memiliki risiko besar untuk terjadinya kanker paru dikarenakan bersihan plasma total terhadap nikotin lebih rendah dibandingkan laki-laki dan mudah terjadi mutasi pada p53 pada perempuan dengan perokok sehingga masih dibutuhkan penelitian untuk menyebutkan bahwa jenis kelamin (perempuan) sebagai faktor prediktor terhadap respons kemoterapi.<sup>13,14</sup> Subjek penelitian ini semua memiliki riwayat merokok dengan IB berat lebih banyak ditemukan sesuai dengan teori yang menyebutkan 90% kanker paru berhubungan dengan rokok. Penelitian kami tidak melengkapi data mengenai jenis rokok yang digunakan.

Pasien dengan keluhan utama umumnya keluhan respirasi seperti sesak napas diikuti nyeri dada, batuk darah dan nyeri punggung, tidak didapatkan keluhan nonrespirasi pada subjek penelitian kami. Keluhan sesak napas umumnya disebabkan massa paru yang besar dan efusi pleura ganas. Berdasarkan jenis sel kanker, dominasi jenis tumor adenokarsinoma pada penelitian ini sesuai dengan penelitian Perol dkk.<sup>10</sup> dan data RS Persahabatan 2004-2006 pasien kanker paru jenis adenokarsinoma masih mendominasi yaitu sebesar 56,3%.<sup>7</sup> Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Bahl dkk.<sup>12</sup> yang mendapatkan karsinoma sel skuamosa 78% mendominasi penelitiannya sesuai dengan White dkk.<sup>9</sup> yang mendapatkan dominasi karsinoma sel skuamosa (50%), adenokarsinoma (22%) dan karsinoma sel besar (28%). Demikian juga sebaran stage penyakit

pasien dalam penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Belani dkk.<sup>11</sup> yang mendapatkan pasien KPKBSK *stage* lanjut (*stage IV*) lebih banyak yaitu 142 pasien dibandingkan *stage III B* (37 pasien). Penelitian yang dilakukan oleh *Southwest Oncology Group* (SWOG)<sup>dikutip dari 15</sup> hanya mendapatkan 11-12% pasien KPKBSK *stage III* selebihnya adalah *stage IV* (89-88%) sesuai dengan fakta/teori bahwa sekitar 70% pasien KPKBSK sudah dalam *stage* yang lanjut (*metastasis*). Hasil itu memperjelas bahwa kompensasi paru yang sangat baik menjadi penyebab kebanyakan penderita datang setelah penyakit berada pada *stage* lanjut karena ukuran tumor yang kecil jarang menyebabkan keluhan yang dapat menyebabkan pasien merasa perlu untuk segera berobat. Hal lain adalah keterbatasan foto toraks PA untuk mendeteksi tumor paru dengan ukuran yang masih kecil. Sebaiknya CT-scan toraks dengan kontras digunakan pada kelompok risiko tinggi kanker paru pada saat kesehatan berkala.

Faktor gizi mungkin mempengaruhi berbagai kondisi pasien kanker paru misalnya efusi pleura, keadaan umum dan respons kemoterapi juga. Pada penelitian kami, didapatkan status gizi pasien (diukur indeks massa tubuh) terdiri dari gizi kurang sebesar 40% (14 pasien), gizi baik (normal) sebesar 51,4% (18 pasien) dan gizi lebih 8,6% (3 pasien) sesuai dengan Arrieta dkk.<sup>16</sup> yang meneliti hubungan status nutrisi dan kadar albumin dengan toksisitas kemoterapi sisplatin kombinasi dengan paklitaksel didapatkan bahwa prevalens malnutrisi pada pasien kanker berkisar 40-80% dan berhubungan dengan derajat toksisitas yang terjadi. Malnutrisi pada kanker berhubungan dengan penurunan berat badan akibat *systemic inflammation response syndrome* (SIRS) sehingga terjadi peningkatan *resting energy expenditure*. Malnutrisi memiliki hubungan dengan kejadian hipoalbuminemia. Hipoalbuminemia pada penelitian kami, didapatkan sebesar 62,9% (22 pasien) sesuai dengan penelitian Arrieta dkk.<sup>16</sup> yang mendapatkan hipoalbuminemia (kadar albumin < 3 gr/dl) sebesar 50%. Malnutrisi (hipoalbuminemia) mempengaruhi mortalitas dan meningkatkan komplikasi serta akan

menurunkan respons pengobatan sehingga diperlukan penilaian status nutrisi dan intervensi nutrisi sebelum dilakukan kemoterapi.<sup>16</sup>

### **Efikasi kemoterapi dan faktor-faktor yang mempengaruhi**

Pada penelitian ini digunakan kombinasi sisplatin+etoposid. Dosis sisplatin yang digunakan adalah dosis yang dianjurkan dalam pedoman Persatuan Dokter Paru Indonesia (PDPI) yaitu 60 mg/m<sup>2</sup> sedangkan etoposid 100 mg/m<sup>2</sup> berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Bousahba dkk.<sup>17</sup> dan White dkk.<sup>9</sup> dalam penelitiannya menggunakan dosis sisplatin 80 mg/m<sup>2</sup>. Dosis sisplatin yang lebih tinggi (100-120mg/m<sup>2</sup>) tidak akan mengubah angka tahan hidup pasien bahkan akan menyebabkan peningkatan toksisitas kemoterapi.<sup>18-21</sup> Dosis etoposid yang digunakan adalah 100 mg/m<sup>2</sup>. Penggunaan obat sebagai kombinasi dengan sisplatin seperti paklitaksel, gemsitabin, dosetaksel belum banyak dipakai sebagai paduan dengan sisplatin di RS Persahabatan hal ini dikarenakan efektifitas kombinasi dengan karboplatin telah terbukti cukup baik dan pengalaman empiris seringnya keluhan mual/muntah yang menghalangi kelanjutan pemberian kemoterapi berbasis sisplatin

Respons subjektif yang merupakan keluhan yang dirasakan pasien sebelum kemoterapi dan dievaluasi setelah pengobatan kemoterapi. Respons subjektif sangat dipengaruhi oleh subjektifitas pasien, kesiapan fisik dan mental pasien yang menjalankan pengobatan kemoterapi. Pada penelitian ini respons subyektif menetap lebih banyak didapatkan yaitu sekitar 60% respons subjektif menetap sedangkan respons membaik hanya 17,14% dan memburuk 22,86%. Burse dkk dan Osoba dkk.<sup>dikutip dari 5</sup> mendapatkan bahwa respons subjektif (perubahan gejala klinis) berhubungan dengan respons objektif. Pada penelitian ini, didapatkan bahwa respons subjektif sesuai dengan respons objektif penelitian yang sebagian besar adalah *stable disease* walaupun tidak selalu respons objektif diikuti dengan respons subjektif. Pada kanker paru *stage* lanjut, perubahan ukuran tumor tidak menjadi

target utama karena telah terjadi metastasis sehingga kualitas hidup pasien dan respons subjektif yang dirasakan pasien sangat diharapkan terjadi perbaikan. Pada masing-masing keluhan utama didapatkan bahwa batuk darah yang mengalami perbaikan paling tinggi yaitu 50% respons membaik dan 50% menetap sedangkan sesak napas memiliki respons subjektif yang paling rendah yaitu respons membaik hanya 4,3%, respons memburuk 26%, respons menetap 67,7%. Sesak napas dapat disebabkan oleh berbagai kemungkinan bisa disebabkan oleh massa tumor itu sendiri, efusi pleura maupun sindrom paraneoplastik dan subjektifitas sangat mempengaruhi sehingga secara subjektif sering tidak dianggap respons oleh pasien. Pada kanker paru *stage* lanjut dengan tampilan status 2 maka yang amat dibutuhkan adalah perubahan gejala (respons subjektif), keuntungan secara klinis dan kualitas hidup pasien walaupun pada penelitian ini 60% pasien memiliki keluhan subjektif berupa *stable disease* hal ini dikarenakan tampilan status >90% adalah tampilan status 2 (skala WHO) Pemberian kemoterapi berbasis platinum sebaiknya diberikan pada pasien KPKBSK dengan tampilan status 0 atau 1 (skala WHO).<sup>22</sup>

Hasil penelitian ini didapatkan bahwa respons pengobatan terbanyak adalah *stable disease* (SD) sebesar 71,4%. *Overall response rate* pada penelitian kami rendah yaitu 8,6% (kurang dari 15%). Syarat obat kemoterapi digunakan sebagai pengobatan bila obat tersebut memiliki efikasi > 15%. Walaupun *overall response rate* rendah tetapi *clinical response rate* cukup baik sebesar 80% artinya sisplatin masih memberikan keuntungan dari segi klinis. Pada pasien dengan kanker paru *stage* lanjut, kemoterapi bersifat paliatif sehingga respons objektif untuk mengecilkan ukuran tumor sudah tidak menjadi masalah utama tetapi perbaikan secara klinis dengan mempertahankan tumor untuk tidak membesar merupakan sesuatu yang masih dianggap baik untuk menilai respons kemoterapi sisplatin etoposid. Sebaliknya pasien dengan *stage* awal dengan tampilan status baik disarankan tidak menggunakan paduan kemoterapi sisplatin-etoposid.

Penelitian yang dilakukan oleh Bahl dkk.<sup>12</sup> sedikit

bila dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh *Eastern Cooperative Oncology Group 1993* (ECOG)<sup>dikutip dari 15</sup> yang mendapatkan hasil respons objektif 12,4% dengan masa tengah tahan hidup 7,6 bulan dan 1-year *survival rate* untuk sisplatin etoposide sebesar 31,8%. Klatersky dkk.<sup>23</sup> mendapatkan masa tengah tahan hidup pada pasien dengan paduan (rejimen) sisplatin etoposid adalah 7 bulan. White dkk.<sup>9</sup> mendapatkan masa tengah tahan hidup sebesar 5 bulan (22 minggu). Faktor yang berpengaruh karena mendapatkan bahwa dari 40 pasien yang mendapatkan kemoterapi dengan paduan (rejimen) sisplatin+etoposid didapatkan bahwa yang mengalami *complete respons* sebanyak 2 pasien (5,26%), *partial response* 16 pasien (40%), *stable disease* 8 pasien (28,94 %) dan *progressive disease* 11 pasien (28,94%). Pasien penelitian yang dilakukan oleh Bahl dkk.<sup>12</sup> memiliki nilai tengah usia 45 tahun dan 80% adalah *stage* IIIB, sehingga faktor usia dan *stage* tumor mempengaruhi respons kemoterapi. Pada penelitian yang dilakukan oleh Bousahba dkk.<sup>17</sup> mendapatkan bahwa pasien yang mendapatkan kemoterapi paduan sisplatin+etoposid menghasilkan *complete response* 0%, *partial response* 20,3%, *stable disease* 35,9% dan *progressive disease* 31,3%. Penelitian White dkk.<sup>9</sup> mendapatkan *complete respons* 4%, *partial response* 13%, *stable disease* 33%, *progression disease* 24%. Pada penelitian ini mendapatkan hasil respons objektif yang lebih rendah (*overall response rate*) hanya 8,6% tetapi *clinical response rate* memberikan hasil cukup baik 80%. Tampilan umum pasien mempengaruhi efikasi kemoterapi, semua subjek penelitian ini memiliki tampilan umum 50-60 (skala Karnofsky) atau tampilan klinis 2 pada skor WHO dan lebih dari 50% pasien memiliki *stage* lanjut yaitu sebanyak 26 pasien (71,4%). Penelitian oleh Gridelli dkk.<sup>15</sup> mendapatkan bahwa tampilan status merupakan faktor prognosis pada pasien KPKBSK *stage* lanjut karena berhubungan dengan rendahnya respons kemoterapi dan risiko tinggi untuk terjadi toksisitas yang lebih berat. Tampilan status 2 disebabkan oleh gejala yang berhubungan dengan tumor seperti (nyeri, fatigue, sesak napas) dan berhubungan dengan faktor komorbid seperti riwayat

merokok sehingga terjadi PPOK (penyakit paru obstruktif kronik), usia tua, infeksi. Kemoterapi kombinasi sisplatin masih dapat diberikan pada kanker paru *stage* lanjut dengan tampilan status 0 atau 1.<sup>22,24,25</sup>

Hasil penelitian mendapatkan bahwa masa tahan hidup pasien KPKBSK yang dilakukan kemoterapi kombinasi sisplatin+etoposid rata-ratanya mencapai 161 hari ( $\pm$  5 bulan) dengan *range* 124 hari sampai 198 hari, *survival rate* 1 tahun 5,2% dan masa tengah tahan hidup 121 hari ( $\pm$  4 bulan). Hasil ini lebih rendah pada pasien penelitian kami rata-rata pasien berada dalam *stage* lanjut dengan dominasi *stage* IV yaitu 25 pasien (71,4%). Tampilan umum pasien kami semua adalah dengan PS 2 yang merupakan syarat minimal untuk pemberian kemoterapi. Berdasarkan jenis histologi kanker paru, jenis KSS memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan jenis adenokarsinoma, hal ini berdasarkan lokasi KSS yang berada pada daerah sentral dibandingkan jenis adenokarsinoma yang sering pada daerah perifer sehingga obstruksi terutama pada saluran napas besar lebih mudah terjadi.

### **Toksitas kemoterapi dan faktor-faktor yang mempengaruhi**

Pada penelitian yang dilakukan oleh Bahl dkk.<sup>12</sup> dengan paduan sisplatin+etoposid mendapatkan anemia sebagai toksitas hematologik paling umum yaitu sebesar 81% dengan rincian anemia derajat 1 sebesar 39,4%, derajat 2 sebesar 26,3% dan hanya 1 pasien yang mendapatkan anemia derajat 3. Rata-rata anemia timbul pada akhir siklus ke 2 (minggu ke -4) Leukopenia yang didapatkan oleh Bahl dkk.<sup>12</sup> juga terjadi setelah akhir siklus kedua dengan rincian leukopenia derajat 1 sebesar 27%, derajat 2 sebesar 18,9%. Trombositopenia pada penelitian Bahl dkk.<sup>12</sup> terjadi pada 13,8% derajat 1 dan 11,11% derajat 2 yang timbul pada akhir siklus kedua. Penelitian yang dilakukan oleh *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)<sup>dikutip dari 15</sup> mendapatkan toksitas granulositopenia (terutama paduan sisplatin + paklitaksel dosis rendah), myalgia, neurotoksisitas dan toksitas pada jantung (terutama paduan sisplatin+paklitaksel dosis tinggi). Pada hasil penelitian tersebut juga

menyimpulkan bahwa paduan sisplatin+paklitaksel dosis rendah akan menggantikan paduan sisplatin+etoposid. Penelitian yang dilakukan oleh Cardenal dkk.<sup>26</sup> pada 66 pasien KPKBSK yang mendapatkan kemoterapi paduan regimen sisplatin-etoposid didapatkan toksisitas berupa netropenia grade 3-4 sebanyak 20-56%, trombositopenia grade 3-4 sebanyak 5-8%. Toksisitas sisplatin sering terjadi pada dosis tinggi (100-120 mg/m<sup>2</sup>) seperti toksisitas renal, auditori serta neurotoksisitas dibandingkan dengan dosis *standard* rendah (50-60mg/m<sup>2</sup>).<sup>10</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Bousahba dkk.<sup>17</sup> mendapatkan toksisitas hematologi berupa anemia sebesar 9,7%, leukopenia 11%, trombositopenia 1,8% dengan rata-rata derajat keparahan adalah grade 3-4. Pada penelitian kami, didapatkan anemia sebesar 88,6% (31 pasien) dengan terbanyak anemia derajat 1-2 walaupun banyak dikatakan bahwa anemia lebih banyak didapatkan pada karboplatin dibandingkan sisplatin. Mielosupresi merupakan salah satu efek samping kemoterapi. Kemoterapi tidak hanya mempengaruhi sel kanker tetapi juga sel normal yang aktif membelah seperti sumsum tulang. Sel progenitor yang memproduksi granulosit, eritrosit dan trombosit pada sirkulasi darah tepi akan dihancurkan. Sel yang belum matang pada sumsum tulang dan sel yang baru matang akan dihancurkan dalam waktu 7-14 hari setelah kemoterapi. Pada waktu yang sama sel yang sedang matang dalam sumsum tulang dilepaskan ke darah tepi. Pematangan sel dalam sumsum tulang memerlukan waktu 8-12 hari. Sel darah merah memiliki usia 120 hari. Kemoterapi yang menyebabkan anemia jarang terjadi sebab sumsum tulang mulai berproduksi sebelum jumlah sel darah merah berkurang. Eritropoietin yang disintesis oleh sel interstitial peritubular ginjal dan dibawa oleh darah menuju sumsum tulang berperan dalam pembentukan hematopoiesis. Kadar eritropoietin menurun terutama pada pasien yang mendapatkan kemoterapi platinum (nefrotoksik). Toksisitas hematologi rata-rata terjadi pada minggu ke 2-5 pascakemoterapi. Kemoterapi berbasis platinum memiliki efek samping terhadap ginjal dan bersifat kumulatif terhadap mielosupresi.

Anemia akibat kemoterapi sisplatin sifatnya *transient* tetapi terjadi defisiensi eritropoietin akibat kerusakan tubuli renal ginjal.

Toksisitas hematologi pada penelitian ini didapatkan derajat 1-2 baik anemia dan leukopenia, hal ini berhubungan dengan dosis yang digunakan adalah dosis *standard* 60 mg.m<sup>2</sup>. Dosis yang lebih tinggi akan memberikan efek toksisitas hematologi yang lebih besar. Toksisitas hematologi/myelosupresi bisa terjadi sejak awal pemberian kemoterapi, tetapi sering terjadi pada minggu ke-5 sesuai penelitian kami dapatkan anemia terjadi pada minggu pertama dengan rata-rata minggu ke-5 sedangkan leukopenia rata-rata terjadi pada minggu pertama setelah pemberian kemoterapi.<sup>25,27-29</sup> Beberapa persamaan dan perbedaan toksisitas hematologi yang terjadi tidak dapat hanya dinilai dari angka dan persentase hasil saja. Perbedaan gen dan tentu saja menyebabkan perbedaan proses metabolisme dan aktivitas berbagai sistem di tubuh manusia. Hasil yang dapat menjelaskan dengan lebih baik tentang saling keterkaitan berbagai factor yang mempengaruhi adalah melakukan pemeriksaan hingga ditingkat molekuler karena hasil itu akan dapat menjawab mengapa dan siapa yang akan mengalami toksisitas hematologik lebih ringan atau lebih berat.

Pada beberapa penelitian telah diketahui bahwa sisplatin memiliki toksisitas gastrointestinal lebih besar dibandingkan karboplatin. Mekanisme terjadinya mual muntah setelah pemberian kemoterapi sisplatin terjadi akibat pengiriman stimulasi ke pusat muntah (medula oblongata) yaitu stimulasi pada *chemotherapy trigger zone* (CTZ) yang merupakan organ kemosensoris mayor untuk mual muntah. Obat kemoterapi akan menstimulasi reseptor *neurotransmitter* sehingga akan dikeluarkan *neurotransmitter* (dopamine, serotonin) yang akan mengaktifkan CTZ dan akan meneruskan impuls ke pusat muntah. Faktor yang mempengaruhi mual muntah pascakemoterapi diantaranya adalah dosis obat yang digunakan selain faktor individu juga mempengaruhi seperti usia, jenis kelamin, riwayat konsumsi alkohol.<sup>21</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Bahl dkk.<sup>12</sup> mendapatkan toksisitas gastrointestinal derajat 1 sebesar 36,8%, derajat 2

sebesar 54% yang rata-rata timbul setelah akhir siklus pertama dimulai. Penelitian oleh ECOG mendapatkan bahwa toksisitas gastrointestinal didapatkan 37%.<sup>dikutip dari 15</sup> Toksisitas nonhematologi dalam hal ini toksisitas gastrintestinal meningkat terutama pada usia tua yaitu sekitar 17-55%.<sup>17</sup> Pada penelitian ini, tidak didapatkan toksisitas neuropati berbeda dengan penelitian Bahl dkk.<sup>12</sup> yang mendapatkan *neuropathy sensor* derajat 1 sebesar 33% yang timbul setelah Dosis yang sering menginduksi nefrotoksik adalah 100-120 mg/m<sup>2</sup> dengan estimasi kejadian nefrotoksik 28-36%. Dosis kumulatif > 420 mg/m<sup>2</sup> yang sering menyebabkan toksisitas neuropati.<sup>21,27,28</sup>

## KESIMPULAN

Efikasi kemoterapi kombinasi sisplatin+etoposid secara umum lebih rendah dibanding beberapa penelitian yang pernah dilakukan dengan kemoterapi berbasis karboplatin. Angka tahan hidup 1 tahunan yang rendah menjadi salah satu parameter kurang efektifnya kombinasi sisplatin+etoposid. Di sisi lain pasien KPKBSK di RS Persahabatan (Indonesia) tidak menunjukkan toksisitas yang berat yang dapat mempengaruhi kelanjutan pemberian kemoterapi siklus ketiga. Hasil penelitian ini juga tidak mendapatkan toksisitas terhadap ginjal, hati dan neuropati. Alopesia terjadi 100% pada sampel penelitian. Toksisitas lain seperti nefrotoksik, neurotoksik, ototoksik tidak kami dapatkan karena hidrasi yang cukup sebelum dilakukan kemoterapi sesuai dengan protokol yang dijalankan dan dosis yang digunakan juga dosis yang cukup rendah karena toksisitas sisplatin tergantung pada dosis dan hidrasi yang cukup serta pengawasan penggunaan obat-obat yang memiliki efek samping ke ginjal seperti aminoglikosida, sifat toksisitas sisplatin ini biasanya reversibel.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Syahrudin E, Hudoyo A, Jusuf A. Respons dan toleransi pasien adenokarsinoma paru stage III dan IV untuk pemberian dengan rejimen paclitaxel plus

- carboplatin. *J Respir Indon*; 30: 105-11.
2. Nackaerts K, Axelson O, Bromen K, Horsch FR, Nemery B, Petit MR. Epidemiology of lung cancer: a general update. *Eur Respir Rev* 2002; 12: (84), 112-21.
3. Michael JB. Drug therapy of lung cancer. *Australian Prescriber* 2003; 25: 103-5
4. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Kanker Paru. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. PDPI; 2001.p.1-31.
5. Fernandez C, Rosell P, Esteve A, Monras P, Moreno I, Serichol M, Roviralta M. Quality of life during chemotherapy in non-small cell lung cancer patients. *Acta Oncologica* 1989; 28:29-33.
6. Park J, Lee S, Song S, Kim K, Seog Kim W, Jung C et al. Measuring response in solid tumors: comparison of RECIST and WHO response criteria. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 22: 533-7.
7. Syahrudin E, Hudoyo A, Kosasih A, Jusuf A. Outcome of advanced stage non-small cell lung cancer patients who have received combination carboplatin plus etoposide chemotherapy with radiotherapy in Persahabatan Hospital Indonesia. *J Thorac Oncol* 2007;2: p 657.
8. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanimoto M. Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1-8.
9. Bahl A, Sharma DN, Julka PK, Rath GK. Chemotherapy related toxicity in advanced non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Ther* 2006; 2: 14-6.
10. Gridelli C, Ardizzoni A, Chevalier T, Manegold C, Perrone F, Thatcher N et al. Treatment of advanced non-small cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. *Annals Oncol* 2004; 15: 419-26.
11. Radzikowska E, Langfort R, Giedronowicz D. Estrogen and progesterone receptors in nonsmall cell lung cancer patients. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 8: 69-73.
12. Belani CP, Lee JS, Socinski MA, Robert F,

- Waterhouse D, Rowland K et al. Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Annals Oncol* 2005; 16: 1069-75.
13. Huang R, Kistner E, Bleibel W, Shukla S, Dolan M. Effect of population and gender on chemotherapeutic agent induced cytotoxicity. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 31-6.
  14. Ettinger DS. Is there a preferred combination chemotherapy regimen for metastatic non-small cell lung cancer?. *Oncologist* 2002; 7: 226-33.
  15. Arrieta O, Ortega R, Rodriguez G, Thome M, Estrada D, Romero C et al. Association of nutritional status and serum albumin level with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: a prospective study. *BMC Cancer* 2010; 10: 1-7.
  16. Barnes D. The changing face of lung cancer. *Chest* 2004; 126: 1718-21.
  17. Van den Bent M.J. Prevention of chemotherapy-induced neuropathy: leukemia inhibitory factor. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 1692-3.
  18. Yumuk PF, Teomete M, Dane F, Cabuk D, Basaran G, Turhal NS. Impact of dose reductions of platinum compounds on survival in stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 219-55.
  19. Bousahba A, Requiq B, Seghier F, Boukerche A, Youcef A, Djellali L. Final results of randomized study of gemcitabine plus cisplatin versus etoposide plus cisplatin in locally advanced or metastatic non small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 28: 190-6.
  20. Einhorn LH, Nagy C, Werner K, Finn AL. Ondansetron: a new antiemetic for patients receiving cisplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1990; 8: 731-5.
  21. White SC, Anderson H, Jayson GC, Ashcroft L, Ranson M, Thatcher N. Randomised phase II study of cisplatin-etoposide versus infusional carboplatin in advanced non small cell lung cancer and mesothelioma. *Annals Oncol* 2000; 11: 201-6.
  22. Blackhall FH, Shephera FA, Albain KS. Improving survival and reducing toxicity with chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Treat Respir Med* 2005; 4: 71-84.
  23. Klastersky J, Sculier P, Lacroix H, Dabouis G, Bureau G, Libert P et al. A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small cell lung cancer: European organization for research and treatment of cancer protocol 07861. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1556-62.
  24. Barabas K, Milner R, Lurie D, Adin C. Cisplatin: a review of toxicities and therapeutic applications. *Veterinary and Comparative Oncology*; 6: 1-18.
  25. Tada H, Matsui TH, Kawahara M, Hamada C, Fukushima M. Efficacy, toxicity and cost analysis for non-platinum triplet vs platinum based chemotherapy in IIIB/IV non-small cell lung cancer: single institution experience. *Eur J of Cancer Care* 2008; 17: 120-6.
  26. McWhinney SR, Goldberg RM, McLeod HL. Platinum neurotoxicity pharmacogenetics. *Mol Cancer Ther* 2009; 8(1): 10-6.
  27. Tsang RY, Al-Fayea T, Jane Au H. Cisplatin overdose. *Drug Saf* 2009; 32: 1109-22.
  28. Hennessy B, Hanrahan EO, Breathnach OS. Chemotherapy options for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *The Oncologist* 2003; 8: 270-74.
  29. Canaparo R, Casale F, Muntoni E, Zara G, Pepa C, Berno E et al. Plasma erythropoietin concentrations in patients receiving intensive platinum or non-platinum chemotherapy. *J Clin Pharmacol* 2000; 50: 146-53.