

Respons Dan Toleransi Pasien Adenokarsinoma Paru Stage III Dan IV Untuk Pemberian Kemoterapi Dengan Rejimen Paclitaxel (Paxus®) Plus Carboplatin

Elisna Syahrudin, Ahmad Hudoyo, Anwar Jusuf

Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – Rumah Sakit Persahabatan, Jakarta

ABSTRACT

Purpose: Combined new agents (paclitaxel, gemcitabine and docetaxel) with platinum based were used as standard chemotherapy for non-small cell lung cancer. Meta analysis study that four regimen have similar efficacy, such as paclitaxel and cisplatin. Paxus® is a new paclitaxel derived from *Taxus chinensis* plant by cell culture, which is a semi synthetic process. Clinical trial in NSCLC patients in Korea showed that Ganexol®/Paxus® had no less response than the former paclitaxel, with no considerable toxicity other than previously reported. The purpose of our clinical trial in Persahabatan Hospital Jakarta is to evaluate the efficacy and safety of a combination regimen of paclitaxel (paxus®) and carboplatin in patients with non-small cell lung cancer.

Subjects and methods: Chemotherapy naive patients with confirmed non-small cell lung cancer, stage III-IV with good performance status and normal laboratory parameters were enrolled. Paclitaxel (paxus®) were administrated at 175 mg/m² as 3-hours and carboplatin at AUC-5 as an intravenous infusion on day 1 every 3 weeks at least 2 cycles must be given before evaluation of response.

Results: Thirty-nine patients were enrolled a treated between January–December 2005. Thirty of them were included for evaluation and 9 patients were unevaluable. The mean number of cycle of therapy was 5.1 cycles in range 2 – 6 cycles. Among 30 evaluable patients, 1 (3,4%) patient showed complete response, 13 (43,3%) patients had partial response. Overall response rate was 46.7% and 13 patients (43.3%) showed stable disease. The frequent toxicities occurred during treatment were grade 1-2 anemia in 23 (76.6%) patients and non-hematological toxicities were mild except neuropathy grade 3 in 3 (10.7%) patients. Median time to progression was 4,2 months, median survival time was 10 months with one year survival rate 30 %.

Conclusion: In this clinical observation, combination of paclitaxel (paxus®) and carboplatin showed no differences in efficacy and safety compare to other chemotherapeutic agents such as paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, vinorelbine combination with platinum base in patients advanced NSCLC.

Key Words: adenocarcinoma, advanced stage, chemotherapy

PENDAHULUAN

Kanker menjadi masalah kesehatan utama di Amerika Serikat maupun negara berkembang lainnya. Estimasi ada 172.570 kasus baru dan 163.510 kematian akibat kanker paru. Berdasarkan jenis kelamin laki-laki dan perempuan 93.010 dan 79.560 kasus sedangkan angka kematian 90,490 dan 73,020. Kanker paru merupakan 13% dan berada pada renking kedua setelah kanker prostat pada laki-laki demikian juga pada perempuan kasus baru kanker paru diestimasi 12% atau ranking kedua setelah kanker payudara. Pada hitungan angka kematian, kanker paru menjadi penyebab

utama kematian akibat keganasan pada laki-laki dan perempuan, masing masing 31% dan 27%.¹ Buruknya prognosis kanker paru, disebabkan banyak faktor terutama akibat perjalanan penyakit yang telah lanjut pada saat diagnosis ditegakkan, sekitar 20% pasien datang dengan stage III,² dan lebih banyak lagi dengan stage IIIB dan IV.^{3,4} Data RS Persahabatan tahun 2004 menunjukkan pasien yang datang ke RS Persahabatan terbanyak dengan penyakit yang telah berada pada stage III dan IV.³ Pasien dengan stage lanjut (stage III dan IV) pada saat penyakit ditemukan maka hampir 90% meninggal dalam 2 tahun.⁴ Meskipun banyak faktor

lain yang dapat mempengaruhi prognosis kanker paru selain staging penyakit, misalnya jenis kelamin, jenis sel kanker, staging dan riwayat pengobatan,

Pilihan penatalaksanaan berdasarkan standar untuk kanker paru stage lanjut adalah kemoterapi yang menggunakan rejimen berbasis platinum (cisplatin atau carboplatin).⁵⁻¹⁰ Anwar J dkk, melaporkan efikasi rejimen docetaxel + carboplatin pada pasien KPKBSK di Jakarta dan mendapatkan hasil yang tidak berbeda⁸. Hasil itu hampir sama dengan efikasi rejimen paclitaxel + carboplatin untuk KPKBSK hasil penelitian Kosmidis P dkk.¹⁰ Hasil metanalisis terhadap penggunaan 4 rejimen untuk KPKBS yang berbasis platinum mendapatkan bahwa efikasi keempat rejimen itu tidak berbeda jauh,¹¹ meskipun masih diuji kelebihan dan kekurangan penggunaan cisplatin atau carboplatin sebagai *unsure* platinum dalam rejimen kemoterapi untuk kanker paru.

¹²

Paclitaxel diproduksi melalui proses semi sintesis dari *Taxus baccata* dan yang lain diproduksi dari *Taxus chinensis* melalui teknik kultur jaringan. Paclitaxel yang berasal dari teknik kultur jaringan telah dilakukan di Korea dan memproduksinya dengan merek dagang ganexol®/paxus®. Uji klinik yang telah dilakukan di negara lain memperlihatkan respons klinis dan toksisitas yang tidak jauh berbeda dengan paclitaxel yang diproduksi dengan proses semisintesis itu.¹³ Penelitian ini dilakukan untuk mengamati respons dan toleransi penggunaan paclitaxel (paxus®). Toleransi rejimen kemoterapi terutama dinilai dari maksimal siklus yang dapat dijalani pasien dan berat ringannya toksisitas hematologi yang terjadi selama kemoterapi diberikan

METODE PENELITIAN

Subyek

Subyek penelitian adalah pasien kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil di RS Persahabatan yang memenuhi kriteria penelitian. Pengrekrutan pasien yang memenuhi kriteria dilakukan selama Januari – Desember 2005 dengan kriteria inklusi: pasien kanker paru yang telah didiagnosis pasti kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) dari hasil sitologi/histopatologi, stage III –IV (berdasarkan sistem TNM versi 6 IASLC) dan

belum pernah mendapat terapi sebelumnya. Umur 18-75 tahun, tampilan umum (performance status) ECOG 0 - 2 dan diperkirakan dapat menjalani proses penelitian > 3 bulan dari awal penelitian. Pasien yang menjalani bedah dan radioterapi dapat masuk penelitian jika bedah atau radiasi selesai lebih dari 4 minggu sebelum mulai penelitian. Hal lain adalah pasien harus mempunyai satu tumor atau lesi yang dapat diukur dan status hematologi, fungsi ginjal dan hati yang adekuat. *Absolute neutrophil count* (ANC) $>1.5 \times 10^9/L$, jumlah platelet $\geq 100 \times 10^9/L$, kreatinin serum $<1.5 \times$ nilai normal (UNL), total bilirubin $<1.25 \times$ UNL, AST and ALT $<3.0 \times$ UNL, dan *alkaline phosphatase* $<3.0 \times$ UNL. Pasien yang tidak dapat menyelesaikan proses penelitian 3 bulan di dikeluarkan dari penelitian (drop out).

Prosedur kemoterapi

Kemoterapi diberikan dengan dosis paclitaxel (paxus®) 175 mg/m^2 dan carboplatin AUC-5, dalam siklus 3 mingguan. Kemoterapi diberikan minimal 3 siklus dan maksimal 6 siklus jika tidak terjadi toksisitas yang tidak dapat diatasi. Paclitaxel (paxus®) diencerkan dalam 500 cc cairan dan diinfuskan habis dalam 3 jam dan diikuti dengan pemberian carboplatin. Premedikasi diberikan sebelumnya, dexamethasone 20 mg IV, diphenhydramine 50 mg IV, simetidin 300 mg and ondansetron 8 mg IV 30 minutes sebelum paclitaxel. Terapi untuk gangguan hematologi (anemi, leukopenia, trombositopenia) dapat diberikan jika dibutuhkan untuk menaikkan hingga nilai yang memenuhi syarat, jika lebih dari 2 minggu tidak terjadi perbaikan pasien dikeluarkan dari penelitian. Penyesuaian dosis akan dilakukan pada pasien dengan toksisitas yang berat.

Penilaian efikasi dan toksisitas

Data klinis subjektif dan objektif dari pemeriksaan fisis serta penunjang untuk penetapan stage penyakit yang digunakan adalah data yang didapat maksimal 3 minggu sebelum penelitian dan pasien telah menyatakan persetujuan untuk ikut penelitian. Hasil laboratorium yang digunakan adalah hasil kurang 1 minggu sebelum kemoterapi diberikan. Respons subjektif dan objektif dinilai setiap 21 hari. Respons objektif menggunakan foto toraks PA dan CT-scan toraks dengan kontras pada siklus H-1 siklus 3 dan 6. Observasi dihentikan

pada pasien dengan progresif (PD) tetapi kontak tetap dilakukan hingga pasien meninggal dunia. Penelitian ditutup 31 Desember 2007. Toksisitas hematologi dan non-hematologi dinilai setiap 21 hari. Tingkat (grade) toksisitas menggunakan kriteria WHO yang terdiri dari grade 0 - 4

HASIL PENELITIAN

Karakteristik pasien.

Total pasien yang memenuhi syarat penelitian 39 pasien tetapi yang dapat diobservasi hingga selesai hanya 30 pasien. Lima dari 9 pasien yang dikeluarkan karena hanya mendapat kemoterapi 1 siklus. Tiga pasien berhenti setelah 2 siklus tanpa menunjukkan progresivitas dan 1 pasien berhenti karena reaksi alergi terhadap obat kanker yang diberikan. Jenis sel kanker pada 30 pasien adalah adenokarsinoma dengan tampilan umum yang baik < 2 skala ECOC. Total siklus kemoterapi yang diberikan pada 30 pasien 153 siklus, rerata 5,1 siklus dengan range 2 – 6 siklus.

Table 1. Karakteristik Pasien

	TOTAL	%
Jenis kelamin		
• Laki-laki	28	93,4
• Perempuan	2	6,6
Umur (tahun)		
• Median	54	
• Range	29 - 75	
Jenis sel kanker		
• Adenokarsinoma	30	100
• Karsinoma sel skuamosa	0	0
• Karsinoma sel besar	0	0
• Lain-lain	0	0
Staging penyakit		
• Stage III.A	3	10
• Stage III.B	16	53,4
• Stage IV	11	36,6

Respons objektif.

Satu dari 30 (3,4%) pasien mengalami respons komplit (CR), 13 (43,3%) pasien dengan respons sebagian (PR), 13 (43,3%) menetap (SD) dan 3 (10%) pasien lainnya mengalami progresif (PD). Dari hasil itu dapat dihitung respons rejimen ini (overall respons rate = CR + PR) pada penelitian ini 46,7% (95% CI 34.39 to 58.81%) dengan repons klinik (CR+PR+SD) 90%.

Tabel.2 Respon Objektif Kemoterapi Paclitaxel (Paxus® :175/ m2) + Carboplatin AUC-5

RESPONS	TOTAL	%
	1	3,4
Respons komplit (CR)	13	43,3
Respons sebagian (PR)	13	43,3
Menetap (SD)	3	10
Progresif (PD)		

Toksisitas

Secara umum toksisitas yang muncul pada penggunaan rejimen paclitaxel + carboplatin dapat ditoleransi dan tidak ada kematian yang berhubungan dengan pemberian kemoterapi dalam penelitian ini. Toksisitas hematologi yang didapat terbanyak adalah anemi grade 1 & 2 pada 23 (76,6%) dan hanya 1 (3,3%) dengan anemia grade 3, neutropenia grade 1 & 2 pada 2 (6,6%) tetapi tidak didapat trombositopenia. Demikian juga toksisitas non-hematologi yang didapat rata-rata ringan. Toksisitas non-hematologi yang muncul adalah mual/muntah, diare, alopesia dan neuropati. Dua (6,6%) pasien dengan mual muntah grade 1&2, 2 (6,6%) pasien dengan diare grade 1&2 sedangkan 9 (30%) dengan neuropati grade 1&2 Toksisitas non-hematologi paling banyak adalah alopesia grade 1 yaitu 24 (80%) pasien. Toksisitas non-hematologi diare grade 3 pada 2 (6,6%) dan neuropati grade 3 pada 3 (10%) pasien. Tidak ada pasien dengan penyesuaian dosis akibat toksisitas.

Tabel.3 Toksisitas hematologik kemoterapi Paclitaxel (Paxus®: 175/m2) + Carboplatin (AUC-5)

GRADE TOKSISI	TOTAL	%
Anemia		
• Grade 1&2	23	76,6
• Grade 3	2	6,6
Leukopenia		
• Grade 1&2	2	6,6
• Grade 3	0	0
Neutropenia		
• Grade 1&2	2	6,6
• Grade 3	0	0
Trombositopenia		
• Grade 1&2	0	0
• Grade 3	0	0

Progresivitas dan angka tahan hidup

Penelitian ini juga menghitung waktu terjadinya progresivitas (time to progression) setelah kemoterapi terakhir diberikan dan angka tahan hidup pasien yang dihitung mulai dari hari pertama kemoterapi siklus I diberikan hingga pasien meninggal dunia. Median *time to progression* adalah 4,2 bulan (95% CI, 2,9 - 5,4 bulan) dan *median survival time* (waktu tengah tahan hidup) 10 bulan (95% CI, 8,04 - 11,96 bulan) dengan range 3 - 15 bulan. *One-year survival rate* (angka tahan hidup 1 tahun) adalah 30%.

DISKUSI

Tujuan pengobatan pada KPKBSK stage lanjut adalah paliatif sehingga pilihan jenis pengobatan sebaiknya tidak menimbulkan keluhan lain yang dapat menurunkan kualitas hidup pasien. Hasil penelitian ini menunjukkan kemoterapi paclitaxel 175 mg/m² (Paxus®) + carboplatin AUC-5 pada penderita KPKBSK khususnya adenokarsinoma memberikan respons yang baik secara klinis (clinical respons) 90%. Implikasi klinisnya dari respons klinik adalah kemampuan kemoterapi itu untuk tidak menimbulkan progresivitas dalam jangka waktu tertentu meskipun ukuran tumor menetap atau tidak berubah. Pilihan rejimen kemoterapi pada KPKBSK stage lanjut yang terbaik adalah rejimen yang mempunyai waktu untuk terjadinya progresif penyakit (time to progression) yang panjang dan lebih utama lagi dengan Toksisitas yang ringan. Hasil penelitian menunjukan efikasi khususnya respons objektif rejimen yang digunakan itu tidak berbeda dengan hasil penelitian kemoterapi berbasis platinum yang dilakukan peneliti lain.

Hal lain yang masih jadi perdebatan adalah manakah yang lebih efektif menggunakan cisplatin atau carboplatin yang sama-sama masuk golongan platinum dengan perbedaan dalam rumus kimianya atau bagaimana hasilnya dalam perbedaan dosis obat yang digunakan. Semua itu memerlukan penelitian untuk mendapat data yang akurat. Berbagai penelitian tentang efikasi rejimen berbasis platinum + paclitaxel demikian juga penelitian yang membandingkan antara cisplatin atau carboplatin telah banyak dilakukan. Penelitian yang membandingkan penggunaan rejimen dengan masa observasi setelah 22 bulan paclitaxel 175 mg/m² + carboplatin

AUC-6 dengan paclitaxel 175 mg/m² + cisplatin 80 mg/m² mendapatkan respons rate masing-masing 25% dan 28% ($P = 0.45$). *Median survival time* masing-masing 8,2 bulan dan 9,8 bulan (hazard ratio 1.22, 90% CI 1.06–1.40; $P = 0.019$); *1-year survival rates* 33% dan 38%. Toksisitas kecuali neutropenia dan trombositopenia sering terjadi pada kelompok paclitaxel + carboplatin, sedangkan mual dan nefroToksisitas lebih sering pada kelompok paclitaxel + cisplatin.¹⁴ Meta-analisis yang membandingkan penggunaan kemoterapi berbasis cisplatin atau carboplatin dalam rejimen untuk kanker paru mendapatkan respons rate lebih tinggi pada cisplatin tetapi tidak berbeda secara statistik pada angka tahan hidup (hazard ratio ≈ 1.050 ; 95% CI, 0.907 to 1.216; $P \approx .515$). Data itu juga menunjukkan bahwa pasien yang mendapat cisplatin lebih sering mengeluhkan mual/muntah dan trombositopenia dibandingkan pasien yang mendapat carboplatin.¹² Hasil respons kemoterapi berbasis cisplatin lebih baik juga didapatkan dalam penelitian metaanalisis yang dilakukan oleh Ardizzoni A, dkk 30% versus 24%, (OR = 1.37; 95% CI = 1.16 to 1.61; $P < .001$). Pada pasien dengan jenis sel kanker non-skvamosa, kemoterapi berbasis carboplatin meningkatkan mortalitas (HR = 1.12; 95% CI = 1.01 to 1.23 dan HR = 1.11; 95% CI = 1.01 to 1.21,). Kemoterapi berbasis cisplatin berhubungan dengan Toksisitas yang berat seperti mual/muntah, nefrotoksik, tetapi trombositopenia. Berat lebih sering terjadi pada kemoterapi berbasis carboplatin.¹⁵ Rejimen kemoterapi berbasis platinum pre dan pascabedah pada penderita kanker paru memberikan respons yang baik tanpa toksisitas berat. Respons rate pada penelitian itu 65%, meski tidak ada pasien yang memberikan respons komplrit (CR) tetapi 22 dari 34 pasien memberikan respons sebagian (PR). *Median time to progression* (TTP) 12.1 bulan [95% CI 8.3–15.9 bulan] dan *median overall survival* (OS) 23.6 bulan (95% CI 17.7–30.2 bulan).¹⁶ Secara umum pemberian rejimen berbasis carboplatin sedikit lebih rendah responsnya dari rejimen berbasis cisplatin. Efek samping yang ringan menjadi pertimbangan terutama untuk pasien usia tua (>65 tahun) dan tujuan kemoterapi paliatif. Penelitian tentang toksisitas rejimen berbasis cisplatin di RS Persahabatan sedang dilakukan tetapi pengalaman peneliti menunjukkan mual/muntah grade 3 dan 4 sering menimbulkan keengganan pasien untuk menjalani kemoterapi siklus berikutnya yang artinya

juga mengganggu ketepatan waktu pemberian kemoterapi.

Hal lain yang sering menjadi pertimbangan untuk meningkatkan efikasi kemoterapi untuk kanker paru adalah menggunakan rejimen tanpa platinum. Penggunaan rejimen tanpa platinum biasanya digunakan pada kemoterapi lini kedua (secondline chemotherapy) pada kanker paru. Berbagai penelitian yang membandingkan efikasi dan Toksisitas antara rejimen yang berbasis platinum atau tidak telah dilakukan meskipun untuk Indonesia masalah harga menjadi salah satu pertimbangan sebelum memutuskan rejimen yang akan diberikan. Sebuah penelitian metaanalisis yang membandingkan rejimen yang tidak berbasis platinum pada 7.633 penderita kanker paru telah dilakukan. Respons kemoterapi lini pertama berbasiskan platinum tetap superior meski toksisitas lebih sering terjadi. Sedangkan angka tahan hidup tidak menunjukkan perbedaan secara statistik. Odds ratio untuk respons meningkat pada penggunaan kemoterapi berbasis platinum hingga 62% (OR, 1.62; 95% CI, 1.46 to 1.8; P = .0001) dan rate angka tahan hidup 1-tahunan meningkat 5% (34% v 29%; OR, 1.21; 95% CI, 1.09 to 1.35; P = .0003) meskipun tidak berbeda jika dibandingkan dengan kemoterapi yang tidak berbasis platinum (OR, 1.11; 95% CI, 0.96 to 1.28; P = .17).¹⁷ Penelitian lain membandingkan efikasi dan toksisitas kombinasi paclitaxel + vinorelbine dengan paclitaxel + carboplatin pada 366 pasien kanker paru stage III.A, III.b dan IV mendapatkan respons dan toksisitas yang sama (tidak berbeda) secara statistik. Respons komplim dan respons sebagian pada masing masing kelompok 45,95% berbanding 42,86%. Angka tengah tahan hidup masing masing 11 dan 10 bulan, sedangkan angka tahan hidup 1-tahunan 42,7% dan 37,85%.¹⁸ Hasil yang sama juga didapat pada penelitian yang membandingkan paclitaxel + carboplatin dengan vinorelbine + gemcitabine tetapi peneliti mendapatkan toksisitas umumnya lebih rendah pada kombinasi vinorelbine + gemcitabine.¹⁹

Pertimbangan lain yang dipakai dalam penentuan rejimen adalah umur penderita mengingat pada usia lanjut fungsi organ tubuh telah mengalami kemunduran secara alamiah, terutama pada pasien kanker paru dengan umur tua (>65 tahun). Manfaat kemoterapi pada usia > 65 tahun pada penelitian Earle dkk yang menganalisis 6.232 pasien KPKBS.

Median survival time 30 minggu pada kelompok yang mendapat kemoterapi berbanding 23 minggu pada yang tidak mendapat kemoterapi (best supportive care). Dengan 1-year survival 24% berbanding 17%. Hazard ratio berdasarkan cox proportional hazard model 0,81 (95% CI 0,76 – 0,85).²⁰ Penelitian lain meneliti kemoterapi pada penderita kanker usia >70 untuk membandingkan manfaat kemoterapi yang menggunakan satu obat kanker (vinorelbine atau gemcitabine) dengan rejimen yang menggunakan rejimen vinorelbine+gemcitabine. Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat perbedaan pada efikasi tetapi neuropenia grade 3 dan 4 lebih tinggi pada pengguna vinorelbine saja meski toksisitas lain tinggi pada rejimen yang menggunakan vinorelbine+gemcitabine.²¹ Hasil penelitian yang membandingkan paclitaxel+carboplatin dengan paclitaxel menunjukkan pada subgroup pasien tua, respons rate dan angka tahan hidup lebih superior pada mereka yang mendapat kombinasi paclitaxel+carboplatin meskipun jika dibandingkan dengan subgroup usia muda median survival pada kelompok tua lebih rendah meski secara statistik tidak berbeda bermakna. Hasil lebih baik juga didapatkan pada pemberian paclitaxel+carboplatin dibandingkan dengan vinorelbine+gemcitabine atau penggunaan obat tunggal paclitaxel saja.²²

Secara umum hasil penelitian ini menunjukkan pemberian paclitaxel+ carboplatin untuk KPKBSK stage III/IV memberikan respons yang baik sama seperti hasil yang dilakukan peneliti lain. Toleransi pasien juga baik, hal itu terlihat dari level toksisitas hematologi dan nonhematologi yang terjadi umumnya ringan (grade 1&2) dapat ditanggulangi dan tidak menyebabkan terputusnya atau perlu penyesuaian dosis pada pemberian berikutnya. Jumlah sampel yang kecil menyebabkan data tidak dapat menilai perbedaan antara subgroup misalnya antara usia >65 tahun dengan <65 tahun atau antara perempuan dan lelaki. Hal yang menarik adalah hasil penelitian ini dapat menggambarkan respons adenokarsinoma terhadap kemoterapi karena semua sampel dengan jenis yang sama.

Hasil penelitian juga menunjukan penggunaan paclitaxel (Paxus®) yang diproduksi secara berbeda dengan produk paclitaxel lainnya terbukti memberikan respons objektif yang tidak berbeda dengan penelitian lain demikian juga

toksisitas yang disebabkan. Penelitian di Korea menggunakan kombinasi paclitaxel (Genexol) dengan cisplatin menunjukkan *overall response rate* lebih rendah yaitu 36% dengan stable diseases 28%. Toksisitas hematologi lekopenia grade 3&4 3%, neutropenia 10% dan anemia grade 3 4%. Kesimpulan dari kedua penelitian itu adalah bahwa paclitaxel (Paxus®) sama efektifnya dengan paclitaxel dengan proses pembuatan yang berbeda dengan toksisitas yang umumnya ringan jika dikombinasi dengan carboplatin.

KEPUSTAKAAN

- Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistic. 2005. CA Cancer J Clin 2005; 55: 10-30
- Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Cancer. Chest 1997; 111: 1710
- Proceedings of the European Concensus Conference on Medical Treatment of Non-small cell Lung Cancer. Lung Cancer 2002; 38(suppl 3): S1- S85.
- Data Divisi Onkologi Toraks. Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FKUI / RS Persahabatan (tidak dipublikasi).
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil. Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia. PDPI, 2001
- 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.
- 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
- Kosmidis PA, Mylonakis N, Fountzilas G, Samantas E, Athanasiadis A, Andreopoulou E, et al. Paclitaxel and carboplatin in inoperable non-small-cell lung cancer: A phase II study. Annals of Oncology 1997; 8: 697-9.
- Kosmidis P, Mylonakis N, Skarlos D, Samantas E, Dimopoulos M, Papadimitriou C, et al. Paclitaxel (175 mg/m²) plus carboplatin (6 AUC) versus paclitaxel (225 mg/m²) plus carboplatin (6 AUC) in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): A multicenter randomized trial. Annals of Oncology 2000; 11: 799-805.
- Jusuf A, Mariono SA, Tambunan KL, Reksodiputro AA, Soetantio N, Hukum R, et al : Experience of treatment of lung cancer patients using paclitaxel and carboplatin. Med. J. Ind. 2000; 9 :43-8.
- 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.
- Hotta K, Matsuo M, 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; 22:3852-9.
- Lee SH, Park K, Suh C, Kim HK, Kim JS, Im YH, et al. A multicenter, phase II clinical trial of Genexol® (paclitaxel) and cisplatin for patients with non small cell lung cancer. Cancer Research and Treatment 2003;35:31-4.
- Rosell R, Gatzemeier U, Betticher DC, Keppler U, Macha HN, Pirker R, et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/ carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. Annals of Oncology 2002; 13: 1539-49.
- Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. cisplatin-versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non – small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 847 – 57
- Choi IS, Oh DY, Kwon JH, Kim SI, Park SR, Bak JY, et al. Paclitaxel/platinum-based perioperative chemotherapy and surgery in stage IIIa non-small cell lung cancer. Jpn J Clin Oncol 2005; 35(1): 6-12.

17. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, Feld R, Cerny T, Shepherd FA. Platinum-Based Versus Non-Platinum-Based Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of the Published Literature. *J Clin Oncol* 2005; 23:2926-36.
18. Stathopoulos GP, Veslemes M, Georgatou N, Antoniou D, Giamboudakis P, Katis, et al. Front-line paclitaxel–vinorelbine versus paclitaxel–carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *Annals of Oncology* 2004; 15: 1048–55.
19. Lilenbaum LC, Chen CS, Chidiac T, Schwarzenberger PO, Thant M, Versola M, et al. Phase II randomized trial of vinorelbine and gemcitabine versus carboplatin and paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology* 2005; 16: 97–101.
20. Earle CC, Venditti LN, Neumann PJ, Gelber RD, Weinstein MC, Potosky AL, et al. Who gets chemotherapy for metastatic lung cancer? *Chest* 2000; 117:1239–46.
21. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Cigolari S, Rossi A, Piantedosi F, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:362–72.
22. Lilenbaum R, Herndon J, List M, Disch C, Watson D, Holland J, et al. Single-agent (SA) versus combination chemotherapy (CC) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a CALGB randomized trial of efficacy, quality of life (QOL), and cost-effectiveness [abstract 2]. *Proc ASCO* 2002;21:1a.

