

Kesintasan Satu Tahun Penderita Karsinoma Paru Bukan Sel Kecil Stadium IIIB/ IV Usia Lanjut yang Menjalani Kemoterapi Dibandingkan dengan Non-Kemoterapi

Ana Fawziah¹, Nina K Sari², Anna Uyainah³, Noorwati Soetandyo⁴, Esthika Dewiasty⁵

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

²Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

³Divisi Respirologi dan Perawatan Penyakit Kritis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

⁴Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

⁵Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM

ABSTRACT

Background: The comparison of survival rate between elderly patients with advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC) who underwent chemotherapy and those who did not had been studied in other countries, but had yet to be covered in Indonesia. The influence of confounding factors such as comorbidity, histopathology, body mass index, functional status, age and stage of cancer were seldom considered in earlier studies.

Objective: To determine the difference of one-year survival rate in elderly patients with advanced NSCLC who received chemotherapy and those who did not receive chemotherapy.

Methods: Retrospective cohort followed by survival analysis were done on 232 elderly patients with stage IIIB/IV NSCLC and ECOG performance status 0-2 who visited Cipto Mangunkusumo Hospital and Dharmais Cancer Hospital Jakarta between January 2007 and April 2013. Patients were divided into chemotherapy and non-chemotherapy group. Kaplan-Meier curve was used to evaluate one-year survival rate of each group. Bivariate analysis was conducted using log-rank test while multivariate analysis was conducted using Cox proportional hazard regression. The relationship between chemotherapeutic approaches and survival rate was expressed in crude HR with 95% CI and adjusted HR with 95% CI after adjustment for confounding factors.

Results: As much as 232 elderly patients with advanced NSCLC were divided into chemotherapy group (118 subjects) and non-chemotherapy group (114 subjects). One-year mortality percentage were 93.9% and 57.6% for non-chemotherapy and chemotherapy group, respectively. Survival median were 2 months in non-chemotherapy group and 9.73 months in chemotherapy group (HR 3.45, 95%CI 2.52-4.71; $p < 0.001$). Bivariate analysis showed statistically significant relation between chemotherapy and one-year survival rate. Multivariate analysis showed that stage of cancer was a confounding factor regarding the relationship of chemotherapeutic approach to survival rate.

Conclusion: One-year survival in elderly patients with advanced NSCLC who received chemotherapy was better compared to those who did not receive chemotherapy.

Key words: Lung cancer, chemotherapy, survival rate, elderly.

ABSTRAK

Latar belakang: Penelitian perbandingan kesintasan pasien karsinoma paru bukan sel kecil (*non-small cell lung carcinoma*, NSCLC) usia lanjut stadium IIIB/IV yang menjalani kemoterapi dan non-kemoterapi sudah pernah dilakukan di negara lain sebelumnya, namun belum pernah di Indonesia. Penelitian-penelitian terdahulu belum banyak memperhitungkan faktor perancu seperti komorbiditas, gambaran histopatologi, indeks massa tubuh, stadium, usia, dan status fungsional.

Tujuan: Mengetahui perbedaan kesintasan satu tahun antara pasien NSCLC usia lanjut stadium IIIB/IV yang menjalani kemoterapi dan tidak menjalani kemoterapi.

Metode: Kohort retrospektif dengan analisis kesintasan dilakukan terhadap 232 pasien NSCLC stadium IIIB/IV dengan status fungsional ECOG 0-2 yang berobat jalan maupun dirawat inap di RS Cipto Mangunkusumo dan RS Kanker Dharmais Jakarta dalam kurun Januari 2007-April 2013. Pasien terbagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok kemoterapi dan non-kemoterapi. Kurva Kaplan-Meier digunakan untuk mencari tahu kesintasan satu tahun masing-masing kelompok. Analisis bivariat dilakukan menggunakan uji *log-rank* dan analisis multivariat menggunakan *Cox proportional hazard regression*. Hubungan variabel kemoterapi dengan kesintasan dinyatakan

Korespondensi:

Dr. Ana Fawziah, Sp.PD

Email: anafawziah@yahoo.com

Indonesian Journal of
CHEST

Critical and Emergency Medicine

Vol. 2, No. 2
Apr · Jun 2015

dengan *crude* HR dan IK 95% serta *adjusted* HR dan IK 95% setelah variabel perancu diperhitungkan.

Hasil: Terdapat 232 pasien NSCLC yang dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kemoterapi (118 subjek) dan non-kemoterapi (114 subjek). Proporsi mortalitas satu tahun adalah 93,9% pada kelompok non-kemoterapi dan 57,6% pada kelompok kemoterapi. Median kesintasan kelompok non-kemoterapi adalah 2 bulan, sedangkan kelompok kemoterapi 9,73 bulan (HR 3,45; IK95% 2,52-4,71; $p < 0,001$). Analisis bivariat menunjukkan hubungan bermakna antara kemoterapi dengan kesintasan satu tahun. Analisis multivariat menunjukkan bahwa stadium penyakit adalah variabel perancu hubungan kemoterapi dengan kesintasan.

Kesimpulan: Kesintasan satu tahun pasien NSCLC usia lanjut stadium IIIB/IV yang menjalani kemoterapi lebih baik dibandingkan dengan pasien non-kemoterapi.

Kata kunci: Kanker paru, kemoterapi, kesintasan, usia lanjut.

PENDAHULUAN

Kanker paru adalah penyebab kematian terbanyak akibat kanker pada pria di negara berkembang dan negara maju.¹ Insidens kanker paru di Asia Tenggara cukup tinggi, yaitu 2,1 per 100 000 laki-laki dan 8,9 per 100 000 perempuan.² Kanker paru juga merupakan jenis keganasan yang paling sering ditemukan di Indonesia selain kanker payudara dan leher rahim.³

Insidens dan mortalitas kanker meningkat sejalan dengan pertambahan usia. Sebanyak 60% kejadian semua jenis kanker dan 70% kematian akibat kanker terjadi pada usia 60 tahun atau lebih.⁴ Peningkatan usia harapan hidup menyebabkan peningkatan prevalensi kanker paru yang memang sebagian besar ditemukan pada pasien lanjut usia.^{4,5} Usia median saat diagnosis berkisar antara 64 sampai 70 tahun.¹ Dalam dekade terakhir, insidens dan mortalitas kanker paru menurun pada pasien berusia 50 tahun ke bawah, tetapi meningkat pada pasien berusia 70 tahun ke atas.⁶

Peningkatan usia menyebabkan cadangan fisiologis semua sistem organ menurun. Dinding arteri menjadi lebih kaku, tekanan darah sistolik meningkat, dan frekuensi denyut jantung maksimal menurun. Fungsi paru juga ikut berubah seiring penuaan, ditandai dengan menurunnya kemampuan difusi, kapasitas vital, dan volume ekspirasi paksa pada satu detik. Fungsi ginjal dan hati juga menurun sehingga mempengaruhi bersihan obat dari tubuh. Akibatnya, pasien usia lanjut yang mengidap kanker memiliki toleransi yang buruk terhadap kemoterapi.⁶

Pasien usia lanjut yang menderita kanker memiliki karakteristik yang heterogen dalam hal status fungsional dan sindrom geriatri yang dialaminya. Dibandingkan usia kronologis, usia fisiologis dapat lebih diandalkan sebagai indikator kemampuan pasien untuk menjalani terapi kanker karena menggambarkan cadangan fisiologis pasien. Penilaian komprehensif terhadap status geriatri

berguna untuk menentukan usia fisiologis.⁷ Sebuah penelitian prospektif yang menilai status geriatri 83 pasien lanjut usia dengan kanker paru menunjukkan bahwa 73% subjek termasuk dalam kategori *frail*.⁸

Pertimbangan di atas menyebabkan pasien kanker usia lanjut sering mengalami *undertreatment*. Sebuah studi di Singapura menunjukkan, faktor yang paling mempengaruhi keputusan terapi adalah *performance status* (53%), jenis kanker (23%), dan pilihan pasien (11%).⁹ Padahal, penelitian terhadap pasien NSCLC stadium lanjut yang berusia lebih dari 65 tahun dalam kurun 1997-2002 menemukan perbedaan kesintasan yang bermakna antara kelompok kemoterapi dibandingkan dengan non-kemoterapi (7,1 bulan vs. 2,5 bulan; $p < 0,001$).¹⁰

Di Indonesia, belum ada penelitian yang secara khusus menilai hubungan kemoterapi dengan kesintasan pasien kanker usia lanjut.¹¹⁻¹⁴ Tujuan penelitian ini adalah mencari tahu perbedaan kesintasan satu tahun antara pasien NSCLC usia lanjut stadium IIIB/IV yang menjalani kemoterapi dan tidak mendapat kemoterapi.

METODE PENELITIAN

Subjek Penelitian

Populasi target adalah pasien usia lanjut (≥ 60 tahun) dengan NSCLC stadium IIIB/IV yang mendapat kemoterapi dan tidak mendapat kemoterapi, sedangkan populasi terjangkau adalah penderita NSCLC usia lanjut (≥ 60 tahun) stadium IIIB/IV yang mendapatkan terapi kemoterapi dan tidak mendapat kemoterapi di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) dan Rumah Sakit Kanker Dharmais (RSKD) selama Januari 2007 sampai April 2013 (enam tahun empat bulan). Sampel diambil dari populasi terjangkau yang memenuhi kriteria penelitian secara konsekutif.

Kriteria inklusi meliputi pasien kanker paru dengan hasil pemeriksaan histopatologi jenis NSCLC stadium IIIB/IV, berusia ≥ 60 tahun, dan memiliki

Eastern Performance Oncology Group (ECOG) performance status ≤ 2 . Penentuan stadium NSCLC mengikuti klasifikasi TNM dari 7th American Joint Committee on Cancer (AJCC) tahun 2009. Kriteria eksklusi mencakup pasien dengan keganasan lain di luar paru dan data yang tidak lengkap.

Cara Kerja

Data diambil dari rekam medis pasien yang pernah menjalani rawat inap atau berobat jalan di RSCM dan RSKD. Pada semua pasien kanker paru yang memenuhi kriteria dilakukan tahap sebagai berikut:

1. Mengambil data demografis subjek, berat dan tinggi badan, komorbiditas, ECOG performance status, status fungsional activities of daily living (ADL), stadium, jenis histopatologi, hasil laboratorium saat awal terapi, dan jenis terapi dari rekam medis;
2. Menghubungi pasien atau keluarga melalui telepon atau kunjungan rumah untuk mendapat data terakhir mengenai kesintasan, performance status dan status fungsional, kontak sosial dan lingkungan, aktivitas ibadah, jenis caregiver, dan kepuasan terhadap terapi;
3. Melengkapi formulir penelitian;
4. Melakukan analisis dan pengolahan data.

Pengolahan dan Analisis Data

Untuk menggambarkan asumsi, ditampilkan proportional hazard dalam kurva Kaplan-Meier. Bila asumsi terpenuhi, yaitu variabel yang diteliti tidak saling berpotongan, dilakukan uji log-rank untuk analisis bivariat dan time-independent Cox's regression model untuk analisis multivariat berdasarkan batas kemaknaan (α) sebesar 5% dalam pengambilan kesimpulan kemaknaan statistik. Jika tidak memenuhi asumsi, hanya dimasukkan variabel yang tidak berpotongan dengan uji log-rank untuk analisis bivariat dan full atau reduced Cox's regression model untuk analisis multivariat. Tingkat kemaknaan yang dipakai adalah $<0,05$ dengan interval kepercayaan 95%.¹⁵

HASIL PENELITIAN

Dalam penelitian ini, didapatkan 323 pasien NSCLC stadium IIIB/IV dengan ECOG performance status 0-2 dan berusia lebih dari atau sama dengan 60 tahun yang berobat ke RSCM dan RSKD Jakarta pada Januari 2007 sampai dengan April 2013. Dari jumlah

tersebut, sebanyak 232 pasien (71%) dapat dihubungi. Angka ini memenuhi 83% dari perhitungan besar sampel awal.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian (n=232)

Variabel	Kelompok		Total
	Non-Kemoterapi (n=114)	Kemoterapi (n=118)	
Jenis kelamin, n (%)			
Laki-laki	85 (74,6)	91 (77,1)	176 (75,9)
Perempuan	29 (25,4)	27 (22,9)	56 (24,1)
Usia, n (%)			
60-75 tahun	101 (88,6)	110 (93,2)	211 (90,9)
>75 tahun	13 (11,4)	8 (6,8)	21 (9,1)
Jenis kanker, n (%)			
Adenokarsinoma	62 (54,4)	58 (49,1)	120 (51,7)
Karsinoma sel skuamosa	16 (14,0)	29 (24,6)	45 (19,4)
Karsinoma sel besar	3 (2,6)	6 (5,1)	9 (3,9)
Karsinoma bukan sel kecil yang tdk dirinci	33 (29,0)	25 (21,2)	58 (25,0)
Stadium, n (%)			
IIIB	22 (19,3)	36 (30,5)	58 (25,0)
IV	92 (80,7)	82 (69,5)	174 (75,0)
Indeks massa tubuh, n (%)			
Kurang	48 (42,1)	23 (19,5)	71 (30,6)
Normal	54 (47,3)	53 (44,9)	107 (46,1)
Berlebih	6 (5,3)	23 (19,5)	29 (12,5)
Obese	6 (5,3)	19 (16,1)	25 (10,8)
Performance status, n (%)			
ECOG 0	5 (4,4)	2 (1,7)	7 (3,0)
ECOG 1	43 (37,7)	66 (55,9)	109 (47,0)
ECOG 2	66 (57,9)	50 (42,4)	116 (50,0)
Charlson Comorbidity Index, n (%)			
Skor 0	72 (63,1)	82 (69,5)	154 (66,4)
Skor 1	30 (26,3)	28 (23,7)	58 (25,0)
Skor 2	6 (5,3)	3 (2,6)	9 (3,9)
Skor 3	5 (4,4)	5 (4,2)	10 (4,3)
Skor 4	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,4)
Kebiasaan merokok, n (%)			
Merokok	67 (58,8)	65 (55,1)	132 (56,9)
Tidak merokok	47 (41,2)	53 (44,9)	100 (43,1)
Alasan tdk kemoterapi, n (%)			
Takut karena usia lanjut	39 (34,2)		39 (34,2)
Meninggal dalam masa persiapan kemoterapi	18 (15,8)		18 (15,8)
Takut efek samping	17 (14,9)		17 (14,9)
Memilih terapi alternatif	17 (14,9)		17 (14,9)
Keluarga masih ragu-ragu	12 (10,5)		12 (10,5)
Tidak ada biaya	8 (7,0)		8 (7,0)
Kecewa dengan pelayanan rumah sakit	3 (2,6)		3 (2,6)
Meninggal dalam 1 tahun, n (%)			
Ya	107 (93,9)	68 (57,6)	175 (75,4)
Tidak	7 (6,1)	50 (42,4)	57 (24,6)

Keterangan: ECOG=Eastern Performance Oncology Group

Median usia pasien saat diagnosis adalah 66 tahun dengan usia termuda 60 tahun dan paling tua 91 tahun. Pasien yang berusia 60-69 tahun meliputi

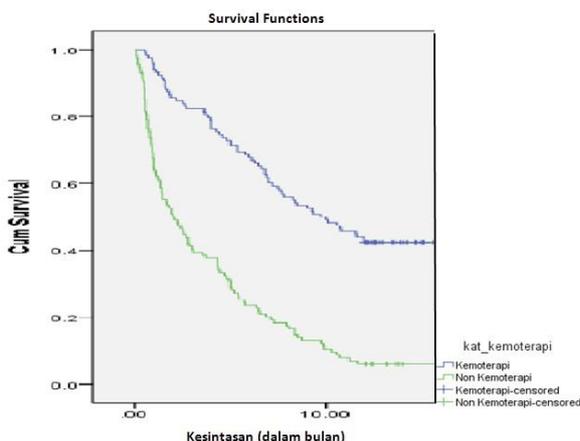
68,1% dari seluruh sampel, sementara kelompok usia 70-79 tahun meliputi 27,6%, usia 80-89 tahun sebanyak 3,9%, dan usia 90 tahun ke atas sebanyak 0,4%. Dari seluruh subjek yang menjalani kemoterapi, 78% berusia 60-69 tahun, 18,6% berusia 70-79 tahun, dan 3,4% berusia 80-89 tahun. Sementara itu, kelompok non-kemoterapi terdiri atas 57,9% subjek berusia 60-69 tahun, 36,8% berusia 70-79 tahun, 4,4% berusia 80-89 tahun, dan 0,9% berusia 90 tahun ke atas. Proporsi subjek yang menjalani kemoterapi pada usia 60-75 tahun adalah 52,1%, sedangkan pada usia di atas 75 tahun sebesar 38,1%.

Jenis obat kemoterapi yang digunakan antara lain kombinasi dua obat mengandung platinum (78,6%), kombinasi dua obat tanpa platinum (13,3%), dan obat tunggal (8,1%). Pasien yang menggunakan terapi target mencakup 17% dari total subjek yang termasuk dalam kelompok kemoterapi. Jenis terapi target yang digunakan adalah gefitinib (74,1%) dan erlotinib (25,9%).

Status fungsional (ADL) subjek terdiri atas 26,7% mandiri, 45,7% ketergantungan ringan, 9,1% ketergantungan sedang, dan 18,5% tidak diketahui. Pelaku rawat utama untuk subjek sebagian besar adalah anak (51,7%) dan istri/suami (43,6%). Mayoritas subjek dan keluarganya menyatakan puas dengan perawatan yang diterima (97%).

Hubungan Kemoterapi dengan Kesintasan Satu Tahun

Kurva Kaplan-Meier pada Gambar 1 menunjukkan perbedaan bermakna kesintasan satu tahun pasien NSCLC berusia lanjut yang menjalani kemoterapi dan tidak menjalani kemoterapi. Median kesintasan kelompok non-kemoterapi adalah 2 bulan, sedangkan pada kelompok kemoterapi adalah



Gambar 1. Analisis Kesintasan Kaplan-Meier Penderita NSCLC Usia Lanjut pada Kelompok Kemoterapi dan Non-Kemoterapi

9,73 bulan dengan *crude* HR 3,45 (IK95% 2,52-4,71; $p < 0,0001$) berdasarkan uji *log-rank*. Proporsi subjek meninggal dalam tahun pertama adalah sebesar 93,9% untuk kelompok non-kemoterapi dan 57,6% untuk kelompok kemoterapi.

Hubungan Variabel Perancu dengan Kesintasan Satu Tahun

Variabel indeks massa tubuh, komorbiditas, stadium penyakit, dan *performance status* memiliki $p < 0,25$ sehingga dimasukkan dalam analisis multivariat.

Variabel jenis histopatologi kanker memiliki $p = 0,89$ tetapi dianggap bermakna secara klinis sehingga turut dianalisis. Hubungan antara kemungkinan variabel perancu dengan kesintasan satu tahun dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hubungan antara Variabel Perancu dengan Kesintasan Satu Tahun (n=232)

Variabel	Kesintasan Satu Tahun		p
	Meninggal (n=175)	Hidup (n=57)	
Indeks massa tubuh, n (%)			
Kurang	61 (87,1)	9 (12,9)	0,00
Tidak kurang (normal, berlebih, obese)	114 (70,4)	48 (29,6)	
Jenis kanker, n (%)			
Adenokarsinoma	89 (74,2)	31 (25,8)	0,89
Karsinoma sel skuamosa	34 (75,5)	11 (24,5)	
Sel besar	7 (77,8)	2 (22,2)	
Bukan sel kecil yang tdk dirinci	45 (77,6)	13 (22,4)	
<i>Performance status</i> , n (%)			
ECOG 0	3 (42,9)	4 (57,1)	0,00
ECOG 1	69 (63,3)	40 (36,7)	
ECOG 2	103 (88,8)	13 (11,2)	
<i>Charlson Comorbidity Index</i> , n (%)			
Skor 0	114 (74,0)	40 (26,0)	0,00
Skor 1	43 (74,1)	15 (25,9)	
Skor 2	9 (100,0)	0 (0,0)	
Skor 3	8 (80,0)	2 (20,0)	
Skor 4	1 (100,0)	0 (0,0)	
Stadium, n (%)			
IIIB	38 (65,5)	20 (34,5)	0,02
IV	137 (78,7)	37 (21,3)	
Usia, n (%)			
60-75 tahun	160 (75,8)	51 (24,2)	0,59
>75 tahun	15 (71,4)	6 (28,6)	

Analisis Multivariat Faktor yang Mempengaruhi Hubungan Kemoterapi dengan Kesintasan Satu Tahun

Analisis kesintasan bivariat menunjukkan HR kemoterapi sebesar 3,45 (IK95% 2,52-4,71). Analisis multivariat kemudian dilakukan untuk variabel indeks massa tubuh, jenis kanker, *performance status*, stadium penyakit, dan komorbiditas. Perubahan *adjusted* HR untuk kemoterapi pada setiap penambahan variabel perancu dapat dilihat pada Tabel 3. Terdapat perubahan hingga lebih dari 10% dari *crude* HR pada variabel stadium penyakit.

Tabel 3. Analisis Multivariat antara Kemoterapi dengan Kesintasan Satu Tahun

Variabel	Hazard Ratio (IK95%)
Crude HR	3, 45 (2,52-4,71)
Adjusted HR	
Indeks massa tubuh	3,12 (2,26-4,30)
Stadium	3,03 (2,20-4,18)
Jenis kanker	3,14 (2,27-4,35)
Usia	3,27 (2,35-4,53)
Performance status	3,36 (2,41-4,68)
Charlson Comorbidity Index	3,25 (2,33-4,54)

DISKUSI

Karakteristik Subjek Penelitian

Median usia pasien saat diagnosis adalah 66 tahun dengan usia termuda 60 tahun dan paling tua 91 tahun. Usia yang mayoritas lebih muda pada penelitian ini mungkin disebabkan oleh usia harapan hidup yang lebih rendah di Indonesia jika dibandingkan dengan negara-negara maju lainnya.¹⁶ Faktor lain yang juga berpengaruh adalah faktor sosial ekonomi, sistem jaminan kesehatan, tingkat pendidikan, dan distribusi fasilitas kesehatan.¹⁷

Jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan, serupa dengan penelitian-penelitian lain.¹⁰ Jenis kanker dan stadium juga selaras dengan hasil penelitian-penelitian terdahulu, yaitu proporsi jenis histopatologi terbanyak adalah adenokarsinoma dan stadium penyakit terbanyak adalah stadium IV.¹⁰

Performance status pada penelitian ini mayoritas berada pada skor ECOG 1 dan 2. Hasil ini berbeda dengan hasil penelitian Davidoff yang menunjukkan bahwa sebagian besar subjeknya memiliki skor ECOG 0. Jumlah subjek yang memiliki berat badan kurang dan menderita anemia juga cukup tinggi pada penelitian ini. Hal tersebut diduga berpengaruh terhadap penurunan status fungsional subjek.¹⁰

Perbedaan Karakteristik Subjek Kelompok Kemoterapi dan Non-Kemoterapi

Dari segi jenis kelamin, kelompok kemoterapi dan non-kemoterapi didominasi oleh subjek laki-laki dengan presentasi yang hampir sama (77,1% dan 74,6%), sama dengan penelitian oleh Davidoff dkk.¹⁰ Proporsi subjek yang menjalani kemoterapi menurun seiring dengan penambahan usia, yakni 52,1% pada usia 60-75 tahun dan 38,1% pada usia 75 tahun ke atas.

Jenis histopatologi kanker yang didapatkan pada kedua kelompok sama-sama menunjukkan dominasi karsinoma non-skuamosa (57% pada kelompok non-kemoterapi dan 54,2% pada kemoterapi).

Performance status pada kelompok non-kemoterapi sebagian besar berada pada skor ECOG 2 (57,9%), sedangkan lebih dari separuh subjek kelompok kemoterapi memiliki skor ECOG 1 (55,9%). Pada kedua kelompok, sebagian besar subjek memiliki indeks massa tubuh dalam rentang normal. Akan tetapi, proporsi subjek *underweight* pada kelompok non-kemoterapi lebih tinggi (41,2%) dibandingkan dengan kelompok kemoterapi (19,5%). Faktor ini pula yang mungkin turut memperburuk *performance status* pada kelompok non-kemoterapi.¹⁸

Indeks komorbiditas pada kedua kelompok sebagian besar berjumlah antara 0-1, tetapi proporsi subjek dengan skor ≥ 2 lebih tinggi pada kelompok non-kemoterapi (10,6%) dibandingkan dengan kelompok kemoterapi (6,8%). Hal ini sejalan dengan penelitian Pang dkk. di Singapura yang menemukan bahwa komorbiditas adalah salah satu faktor utama yang mempengaruhi keputusan subjek dalam memilih terapi.¹⁹

Hubungan Kemoterapi dengan Kesintasan Satu Tahun Penderita NSCLC Usia Lanjut

Median kesintasan pasien NSCLC stadium IIIB/IV usia lanjut yang tidak menjalani kemoterapi pada penelitian ini adalah 2 bulan, sedangkan yang menjalani kemoterapi 9,73 bulan (HR 3,45; IK95% 2,52-4,71; $p < 0,001$). Hasil ini sesuai dengan penelitian Davidoff dkk.¹⁰ yang menemukan perbedaan median kesintasan yang bermakna antara kelompok kemoterapi dan non-kemoterapi (7,1 bulan vs. 2,5 bulan, $p < 0,001$), walaupun didapatkan kesintasan yang sedikit lebih baik untuk kelompok kemoterapi pada penelitian ini.

Belum ada penelitian lain di Indonesia yang dapat dijadikan perbandingan. Penelitian Praptini, misalnya, memiliki kriteria inklusi subjek yang berbeda, yaitu melibatkan subjek semua usia, stadium penyakit, dan *performance status* yang menjalani terapi.²⁰ Sementara itu, penelitian Harahap menggunakan subjek kanker paru stadium lanjut yang telah menjalani kemoterapi lengkap enam siklus, tetapi mencakup semua golongan usia.¹⁴

Perbedaan masa kesintasan pada penelitian ini dengan Davidoff dapat disebabkan oleh beberapa hal. Pertama, walaupun sebagian besar subjek pada kedua penelitian memiliki CCI antara 0-1, subjek dengan indeks ≥ 2 pada penelitian ini hanya 8,6%, sementara pada penelitian Davidoff berjumlah 22,2%.

Perbedaan tersebut sepertinya berkaitan dengan usia diagnosis yang lebih muda pada penelitian ini. Menurut penelitian Piccirillo dkk., penyakit komorbid umumnya lebih sering dijumpai pada usia yang lebih tua, kecuali sindrom imunodefisiensi akuisita dan obesitas.²¹

Penyebab perbedaan lainnya juga terlihat dari status pernikahan. Sebagian besar subjek penelitian ini menikah, sedangkan pada penelitian Davidoff mayoritas subjek tidak menikah.¹⁰ Davidoff tidak menilai pengaruh dukungan keluarga dan sosial serta ketaatan beribadah. Padahal faktor-faktor tersebut mungkin turut berperan terhadap kepatuhan berobat dan secara tidak langsung terhadap kesintasan.

Hal lain yang mungkin berpengaruh terhadap perbedaan hasil di atas adalah jenis obat kemoterapi yang digunakan. Pada penelitian ini sebagian besar subjek kelompok kemoterapi menggunakan kombinasi dua obat yang mengandung platinum (78,6%), disusul oleh kombinasi dua obat tanpa platinum (13,3%) dan obat tunggal (8,1%). Sementara itu, pada penelitian Davidoff, 67% subjek menggunakan kombinasi dua obat mengandung platinum, 23% obat tunggal, 6% kombinasi dua obat tanpa platinum, dan 5% lain-lain.¹⁰ Menurut penelitian *Southern Italy Cooperative Oncology Group* (SICOG), kesintasan pasien yang mendapat kemoterapi kombinasi gemcitabin dan vinorelbin adalah 29 minggu, sedangkan pada kelompok vinorelbin tunggal hanya 18 minggu. Penelitian *Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study* (MILES) menyimpulkan bahwa pemberian obat kemoterapi tunggal tidak memberikan perbedaan kesintasan yang bermakna dibandingkan dengan kombinasi obat tanpa platinum, sedangkan penggunaan kombinasi platinum memberikan kesintasan 6,9-12,6 bulan.²² Selain itu, pada penelitian ini terdapat 17,0% dari seluruh subjek dalam kelompok kemoterapi menerima terapi target, sementara pada penelitian Davidoff tidak dicantumkan apakah ada subjek yang menggunakan terapi target atau tidak.

Faktor yang diperkirakan menjadi perancu adalah jenis histopatologi, indeks massa tubuh, usia (60-75 tahun dan >75 tahun), CCI, stadium penyakit, dan *performance status*. Indeks massa tubuh, CCI, stadium penyakit, dan *performance status* memiliki $p < 0,25$ sehingga pengolahan data dilanjutkan ke analisis multivariat. Jenis histopatologi dan usia juga dimasukkan ke dalam analisis multivariat karena dianggap bermakna secara klinis dalam mempengaruhi kesintasan. Setelah dianalisis, hanya variabel stadium

penyakit yang dapat dianggap sebagai faktor perancu untuk kemoterapi terhadap kesintasan satu tahun.

Dari hasil analisis multivariat, ditemukan bahwa kemoterapi bukan merupakan faktor independen terhadap kesintasan karena dipengaruhi oleh stadium. Penelitian Davidoff mengungkapkan hasil serupa, yaitu setelah penghitungan *adjusted hazard ratio*, didapatkan perubahan HR yang bermakna pada variabel stadium. Faktor lain yang juga berhubungan dengan peningkatan risiko mortalitas adalah usia, jenis kelamin laki-laki, komorbiditas, *performance status*, dan derajat keganasan histopatologi.¹⁰ Usia bukan merupakan faktor perancu terhadap kesintasan. Hasil ini serupa dengan penelitian Praptini yang menemukan bahwa usia bukanlah faktor prognostik yang bermakna terhadap kesintasan pasien kanker paru yang menjalani terapi.²⁰

Kelebihan dan Keterbatasan Penelitian

Kelebihan penelitian ini adalah desain kohort retrospektif yang melihat pengaruh kemoterapi terhadap kesintasan dengan memperhitungkan indeks massa tubuh, jenis histopatologi kanker, *performance status*, stadium penyakit, dan komorbiditas pada pasien NSCLC stadium IIIB/IV berusia lanjut. Pada penelitian ini juga dikumpulkan data mengenai *caregiver*, aktivitas sosial, kegiatan beribadah, dan kepuasan subjek terhadap terapi.

Keterbatasan penelitian ini kekurangan besar sampel (83,4% dari target besar sampel), walaupun *power* penelitian mencapai 80%. Pada proses pengambilan data dengan wawancara subjek atau keluarganya, sangat mungkin terjadi *recall bias* terutama pada kasus-kasus yang berjarak lebih dari dua tahun yang lalu. Kekurangan lain pada penelitian ini adalah tidak dilakukannya penilaian kualitas hidup.

KESIMPULAN

Kesintasan satu tahun pasien NSCLC stadium IIIB/IV usia lanjut lebih baik pada kelompok yang menjalani kemoterapi dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapat kemoterapi. Median kesintasan kelompok kemoterapi secara bermakna lebih lama dibandingkan kelompok non-kemoterapi. Proporsi subjek meninggal pada tahun pertama lebih besar pada kelompok non-kemoterapi.

Untuk menindaklanjuti hasil penelitian ini, sebaiknya dilakukan penelitian kohort prospektif

mengenai pengaruh kemoterapi terhadap kualitas hidup pasien. Dengan demikian, keputusan untuk memberikan kemoterapi tidak hanya dibuat berdasarkan perbaikan kesintasan, tetapi juga pengaruhnya terhadap kualitas hidup. Selain kualitas hidup, penting dilakukan penilaian *comprehensive geriatric assessment (CGA)* terhadap subjek untuk menilai hubungan antara sindrom geriatri dengan kesintasan pada pasien kanker paru.

DAFTAR PUSTAKA

1. Quoix E, Westeel V, Zalcman G, Milleron B. Chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2011; 74(3):364-8.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2):74-108.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jika Tidak Dikendalikan 26 Juta Orang di Dunia Menderita Kanker. Dalam: Seminar Sehari Memperingati Hari Kanker Sedunia. 2010 Apr 26 [diunduh 2013 Okt 15]. Diunduh dari <http://www.depkes.go.id/index.php?vw=2&id=1060>.
4. Aaldriks AA, Maartense E, le Cessie S, Giltay EJ, Verlaan HA, van der Geest LG, et al. Predictive value of geriatric assessment for patients older than 70 years, treated with chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 79(2):205-12.
5. Gridelli C, Maione P, Rossi A, Colantuoni C, Barzelloni ML, Salerno V, et al. Management of non-small cell lung cancer in elderly patients. *EJC Supplements* 03/2004; 2(4):15-25.
6. Vamvakas L, Saloustros E, Karampeazis A, Georgoulas V. Advanced non-small cell lung cancer in the elderly. *Clin Lung Cancer* 2009; 10(3):158-67.
7. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer WHO 2008. 2008 [cited 2013 Oct 9]. Available from: <http://globocan.iarc.fr.com>.
8. Girones R, Torregrosa D, Maestu I, Gomez-Codina J, Tenias JM, Costa RR. Comprehensive geriatric assessment (CGA) of elderly lung cancer patients: a single-center experience. *J Geriatric Oncol* 2012; 3:98-103.
9. Pang A, Ho S, Lee SC. Cancer physicians' attitude towards treatment of the elderly cancer patient in a developed Asian country. *BMC Geriatrics* 2013; 13:35-42.
10. Davidoff AJ, Tang M, Seal B, Edelman MJ. Chemotherapy and survival benefit in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:2191-7.
11. Marlina N. Efikasi dan toksisitas kemoterapi berbasis sisplatin pada pasien kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil [tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2010.
12. Budiono F. Profil ketahanan hidup pasien kanker paru yang tidak menjalani terapi medis dan faktor-faktor yang mempengaruhinya [tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2010.
13. Kosasih A. Efikasi dan toksisitas kemoradioterapi dengan perhatian khusus pada faktor-faktor prognosis dan angka tahan hidup pada penderita kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil di rumah sakit persahabatan [tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2006.
14. Harahap SP, Sutandyo N, Rumende CM, Shatri H. Pengaruh kemoterapi cisplatin-etoposide dibandingkan cisplatin-docetaxel terhadap kesintasan 2 tahun dan *progression-free survival* pasien kanker paru jenis *non-small cell* [tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2012.
15. Kirkwood BR, Sterne JAC. *Essential Medical Statistics*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd.; 2003. p.272-86.
16. World Health Organization. Life Expectancy Data by Count: Global Health Observatory Data Repository 2013. 2013 [cited 2014 Jul 24]. Available from: www.apps.who.int/gho/data/node.main.688.
17. Keckley PH, Coughlin S. Introduction. In: 2011 Survey of Health Care Consumers Global Report; Key Findings, Strategic Implications. Washington: Deloitte Center for Health Solutions; 2011. p.6-9.
18. Mateus C, Cacheux W, Lemarie E, Michalet M, Beauvillain de Montreuil C, Hebuterne X, et al. Relationship between performance status and malnutrition in non-selected cancer patients: a nation-wide one-day survey. *J Clin Oncol* 2007; 25(18S):9126.
19. de Rijke JM, Schouten LJ, ten Velde GP, Wanders SL, Bollen EC, Lalisang RI, et al. Influence of age, comorbidity and performance status on the choice of treatment for patients with non-small cell lung cancer; results of a population-based study. *Lung Cancer* 2004; 46:233-45.
20. Praptini MN. Pengaruh usia terhadap kesintasan satu tahun kanker paru karsinoma bukan sel kecil yang diterapi di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo dan Rumah Sakit Kanker Dharmais [tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2013.
21. Piccirillo JF, Vlahiotis A, Barrett LB, Flood KL, Spitznagel EL, Steyerberg EW. The changing prevalence of comorbidity across the age spectrum. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 67(2):124-32.
22. Meriggi F, Zaniboni A. Non-small cell lung cancer in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 57:183-90.

