

Pengaruh Berbagai Faktor terhadap Hasil Pengobatan Regimen Obat Generasi Ke dua pada Penderita Limfoma Non Hodgkin

A. Harryanto Reksodiputro

*Subbagian Hematologi-Onkologi Medik Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Rumah Sakit Dr Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

PENDAHULUAN

Berbagai faktor telah dilaporkan dapat mempengaruhi hasil pengobatan limfoma non-Hodgkin (LNH). Dengan memperhitungkan faktor di atas para klinisi dapat meramalkan hasil yang akan dicapai. Hal ini amat penting untuk menentukan sikap dokter yang akan mengobati, lebih-lebih bila harus menentukan penerima bantuan pengobatan dengan persediaan obat yang terbatas.

Horwich⁽¹⁾ dan Koziner⁽²⁾ memperlihatkan pengaruh umur terhadap hasil pengobatan. Horwich melaporkan bahwa mereka yang berumur < 65 tahun mempunyai harapan hidup lebih baik, sedangkan Koziner melaporkan mereka yang berumur kurang atau sama dengan 40 tahun mempunyai harapan hidup yang lebih lama daripada yang berumur > 40 tahun. Horwich⁽¹⁾ melaporkan pula adanya demam yang disebabkan oleh proses keganasan itu sendiri (bukan karena infeksi atau sebab lain) dan penurunan berat badan melebihi 10% dalam kurun waktu 6 (enam) bulan, merupakan gejala yang berpengaruh terhadap prognosis. Cabanillas⁽³⁾ dan Fisher⁽⁴⁾ melaporkan bahwa penderita yang memiliki tumor berukuran besar mempunyai prognosis yang lebih buruk. Jones⁽⁵⁾ dan Peczalska⁽⁶⁾ telah menunjukkan pengaruh penurunan reaksi imunitas selular penderita terhadap prognosis.

Penulis telah melaporkan adanya pengaruh umur, tingkat penyakit, gejala sistemis, adanya sel ganas dalam darah tepi (akibat jangkitan pada sumsum tulang), tingkat kemampuan berperan dan penurunan reaksi imunitas selular terhadap harapan hidup penderita LNH yang diobati dengan salah satu regimen pengobatan generasi kesatu, yakni yang menggunakan siklofosfamida, vinkristin dan prednison⁽⁷⁾. Oleh penulis telah dilaporkan pula bahwa walaupun dapat menyebabkan remisi, pengobatan dengan regimen pengobatan yang termasuk generasi kesatu, tidak akan memperpanjang harapan hidup penderita LNH derajat keganasan menengah dan tinggi.

Saat ini regimen pengobatan generasi kesatu, yakni protokol CVP di mana obat-obat siklofosfamid, vinkristin dan prednison diberikan selama satu minggu tiap 3 (tiga) minggu, tidak diberikan lagi pada penderita LNH derajat keganasan menengah dan tinggi di Sub bagian Hematologi-Onkologi Medik Bagian Penyakit Dalam FKUI/RSCM.

Penelitian ini bertujuan untuk melihat apakah faktor yang berperan terhadap prognosis pada penderita LNH yang diobati dengan regimen generasi kesatu masih berpengaruh terhadap harapan hidup penderita LNH derajat keganasan menengah dan tinggi yang diobati dengan regimen pengobatan generasi kedua. Dalam penelitian ini dinilai mereka yang diobati dengan empat jenis sitostatika dalam dosis tinggi.

BAHAN DAN CARA

diteliti 25 orang penderita LNH derajat keganasan menengah atau tinggi tingkat II B ke atas yang diobati dengan regimen CHOP atau CEOP. Kedua regimen ini termasuk regimen pengobatan LNH generasi kedua. Dalam laporan penulis terdahulu telah dilaporkan bahwa kurva harapan hidup kedua regimen ini tidak menunjukkan perbedaan yang berarti⁽⁸⁾, Keduanya menghasilkan kurva harapan hidup yang sama. Penderita yang diobati dengan regimen CHOP mendapat siklofosfamida 750 mg/m², adriamisin 50 mg/m², vinkristin 1,4 mg/m¹, path hari kesatu, dan prednison 60/m² per hari pada hari kesatu sampai dengan hari kelima. Setelah itu penderita diberi istirahat tanpa sitostatik selama dua minggu; daur pengobatan seperti di atas diulang lagi pada hari ke-22 dan seterusnya.

Mereka yang diobati dengan regimen pengobatan CEOP mendapat pengobatan sama seperti mereka yang diobati dengan regimen CHOP, namun di sini penderita mendapat epirubisin dengan dosis 75 mg/m² sebagai pengganti adriamisin.

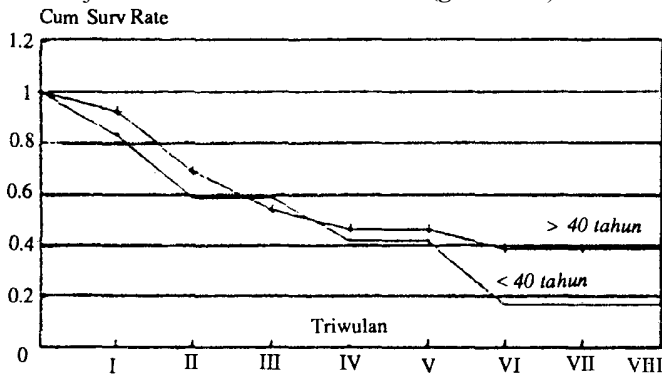
Seperti telah dikemukakan kedua regimen ini tidak menun-

jukkan perbedaan kurva harapan hidup maupun efek samping, dalam pengobatan penderita :LNH derajat keganasan menengah dan derajat keganasan tinggi. Dalam penelitian ini dinilai pengaruh faktor usia, ukuran tumor, tingkat kemampuan berperan, gejala sistemik, jangkitan sumsum tulang, dan imunitas selular terhadap harapan hidup penderita LNH yang diobati dengan regimen pengobatan generasi kedua.

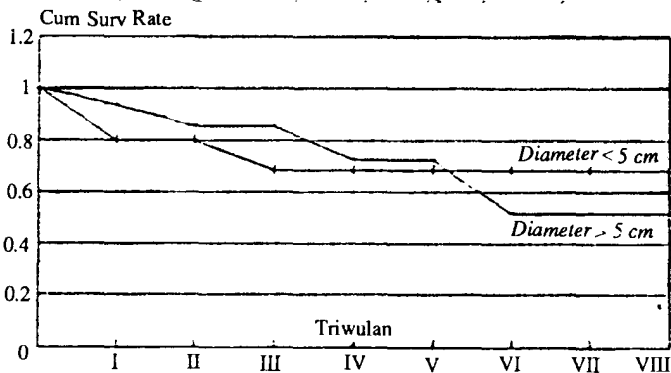
HASIL DAN DISKUSI

Gambar 1 (hubungan usia penderita tumor dengan harapan hidup), **gambar 2** (hubungan ukuran tumor dengan harapan hidup), **gambar 3** (hubungan tingkat kemampuan berperan menurut kesepakatan Swiss), dan **gambar 4** (hubungan gejala sistemik dengan harapan hidup), menunjukkan bahwa sebagian besar faktor-faktor yang mempengaruhi hasil pengobatan penderita LNH yang mendapat regimen pengobatan generasi kesatu tidak mempengaruhi harapan hidup mereka yang diobati dengan regimen yang telah agresif ini.

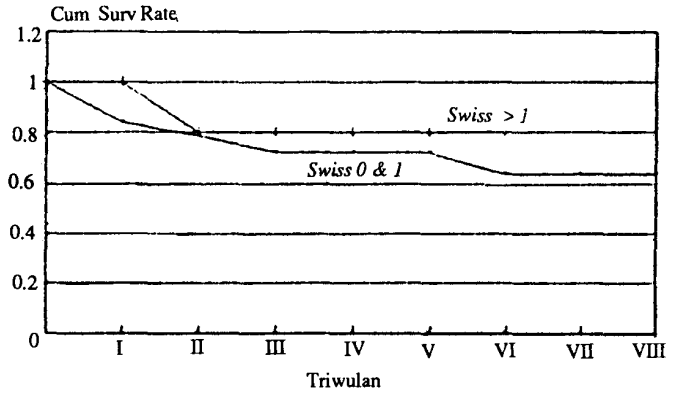
Sedangkan **gambar 5** (hubungan jangkitan sumsum tulang dengan harapan hidup) dan **gambar 6** (hubungan reaksi imunitas selular/PPD dengan harapan hidup), walaupun memperlihatkan kurva yang berbeda nyata antara 2 kelompok yang diperbandingkan, ternyata secara statistik tidak dapat dinilai (**gambar 5**) dan tidak berbeda bermakna (**gambar 6**). Hal ini terjadi karena jumlah penderita yang sedikit pada satu kelompok (**gambar 5**) dan karena beberapa penderita tidak dapat dipantau lebih lanjut setelah kurun waktu tertentu (**gambar 6**).



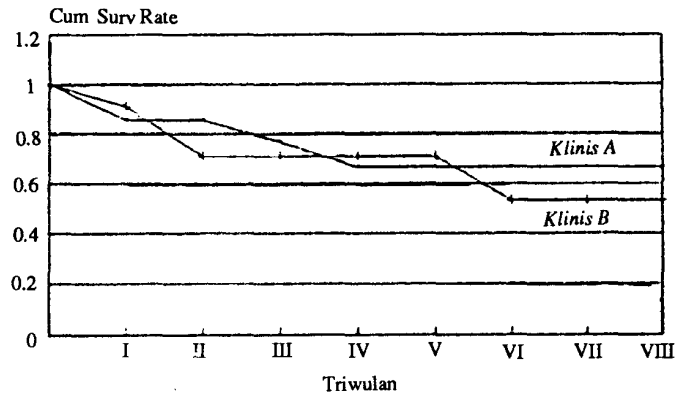
Gambar 1. Hubungan faktor usia dengan harapan hidup (Keterangan: $X^2 = 0,793994$, $df = 4$, $p = 0,9392514$)



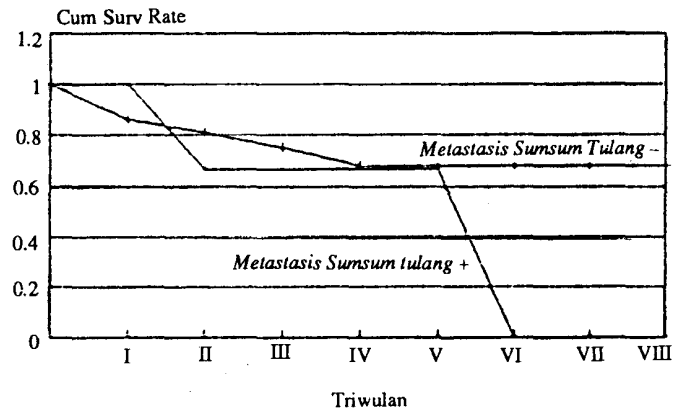
Gambar 2. Hubungan faktor ukuran tumor dengan harapan hidup (Keterangan: $X^2 = 0,244254$, $df = 4$, $p = 0,9931227$)



Gambar 3. Hubungan faktor tingkat kemampuan berperan dengan harapan hidup (Keterangan: $X^2 = 2,344529$, $df = 3$, $p = 0,5040441$)

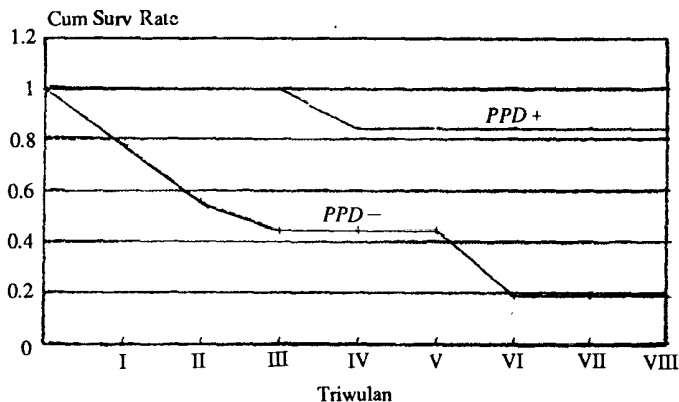


Gambar 4. Hubungan faktor gejala sistemik dengan harapan hidup (Keterangan: $x^2 = 0,874643$, $df = 4$, $p = 0,9281702$)



Gambar 5. Hubungan faktor jangkitan sumsum tulang dengan harapan hidup

Hasil tersebut di atas, di mana semua penderita memperoleh regimen pengobatan generasi kedua, berbeda dengan hasil pengobatan dengan regimen generasi kesatu, seperti yang telah di-



Gambar 6. Hubungan faktor imunitas selular dengan harapan hidup (Keterangan: $X^2 = 2,114426$, $df = 4$, $p = 0,7147225$)

laporkan pada penelitian terdahulu⁽⁷⁾.

Perlu kiranya diingat bahwa faktor usia, ukuran tumor, tingkat kemampuan berperan, dan gejala sistemik, tampaknya tidak berpengaruh terhadap prognosis penderita LNH yang diobati dengan regimen pengobatan generasi kedua, hanya selama dua tahun pertama. Karena tujuan mengobati penderita dengan regimen yang lebih agresif ini adalah untuk mencapai masa bebas penyakit yang lama, bahkan kesembuhan, maka kiranya diperlukan penelitian selama jangka waktu pengamatan yang lebih lama, misalnya selama lima sampai dengan sepuluh tahun.

Memang pengamatan selama dua tahun relatif pendek apabila dibandingkan dengan masa pengobatan yang lamanya antara empat sampai dengan enam bulan. Selama empat sampai enam bulan tersebut selain telah dikeluarkan biaya yang mahal, si sakit harus menahan efek samping yang tidak ringan, bahkan dapat menyebabkan kematian apabila tidak ditangani dengan cermat. Karena itu menilai harapan hidup selama dua tahun pertama menjadi kurang bermanfaat apabila dibandingkan dengan segala pengorbanan penderita yang telah dialami selama empat sampai enam bulan tersebut. Penilaian ini memang dimaksudkan sebagai penelitian pendahuluan. Dari hasil yang diperoleh jelas terlihat perlunya melanjutkan penelitian ini.

Di samping diperlukan masa pengamatan yang lebih lama, diperlukan jumlah penderita yang lebih banyak, terutama karena sebagian penderita tidak kembali memeriksakan diri dan tidak dapat ditelusuri lebih lanjut keadaan kesehatannya. Hal ini terlihat pada kurva harapan hidup yang membandingkan penderita dengan dan tanpa jangkitan sumsum tulang (gambar 5) dan kurva harapan hidup yang membandingkan penderita dengan dan tanpa imunitas selular yang menurun (gambar 6). Walaupun tampak seolah-olah ada perbedaan (seperti terlihat pada gambar 5 dan 6), akibat banyaknya penderita yang tidak dapat diamati lagi kesehatannya karena tidak melanjutkan pemeriksaan kesehatannya di rumah sakit, penilaian statistik tidak menunjukkan perbedaan bermakna.

Selain melanjutkan penelitian ini, perlu dinilai peranan faktor lain, seperti kadar LDH, tingkat penyakit lanjut dan

sebagainya.

Banyak peneliti yang melaporkan hasil pengobatan yang memuaskan dengan regimen yang lebih agresif, bahkan sebagian meneruskan pengobatan agresif ini dengan melakukan transplantasi sumsum tulang untuk meningkatkan kesembuhan. Bukan mustahil bahwa faktor-faktor yang dikemukakan di atas tetap tidak mempengaruhi harapan hidup setelah dilakukan penelitian lebih lanjut. Bila ini benar maka hal tersebut justru menunjukkan keberhasilan pengobatan dengan sitostatik agresif tadi, atau malahan sebaliknya.

Perlu kiranya diingatkan bahwa untuk memberikan pengobatan agresif ini diperlukan fasilitas pengobatan suportif yang memadai. Selama memberi pengobatan dengan regimen generasi kedua ini penderita mendapat pengobatan suportif secara cermat, misalnya transfusi komponen darah, nutrisi tambahan (bila perlu ditambah nutrisi parenteral), pencegahan infeksi (bila perlu merawat penderita dalam ruang isolasi khusus saat kadar granulosit rendah), mengobati setiap infeksi yang terjadi secara cepat dan tepat, dan sebagainya. Memang sebelum memulai mengobati seseorang dengan regimen sitostatik yang agresif seperti ini harus dipastikan terlebih dahulu adanya jaminan bahwa penderita dapat memperoleh pengobatan suportif yang memadai, yang akan diperlukan selama masa pengobatan sitostatik.

Usaha mengidentifikasi faktor yang berpengaruh terhadap prognosis memang diperlukan untuk memudahkan seleksi penerima santunan pada saat permintaan santunan melebihi dana yang tersedia. Walaupun demikian, di samping faktor di atas, masih banyak faktor lain yang dapat dipakai sebagai pegangan untuk menentukan penerima santunan.

KEPUSTAKAAN

1. Horwich A, Peckham M. "Badri sk" non Hodgkin lymphomas. *Semin Haematol* 1983; 20:35-56.
2. Koziner B, Fllipa D, Mertelsman R dkk. Characterization of malignant lymphomas in leukemic phase by multiple differentiation markers of mono-nuclear cells. Correlations with clinical features and conventional morphology. *Am J Med* 1977; 63: 556-567.
3. Cabanillas F, Burke JS, Smith TL dkk. Factors predicting for response survival in adults with advance non-Hodgkin's lymphomas. *Arch Intern Med* 1978; 138: 413-8.
4. Fisher RI, DeVita VT Jr., Johnson BL dkk. Prognostic factors for advanced diffuse histiocytic lymphoma following treatment with combination chemotherapy. *Am J Med* 1977; 63: 177-82.
5. Jones SE, Griffith K, Dombrowski P, Gaines A. Immunodeficiency in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1977; 49: 335-44.
6. Gajl-Peczalska KJ, Bloomfield CD, Coccia PF dkk. Analysis of blood and lymph nodes in 87 patients. *Am J Med* 1975; 59: 674-684.
7. Reksodiputro AH. Limfoma non-Hodgkin dan saran mengenai alternatif penatalaksanaannya di Indonesia. Jakarta, Indonesia, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 1984, Tesis, hal. 1-171.
8. Reksodiputro AH, Atmakusuma D. Pengobatan epirubisin dalam protokol "CEOP" pada penderita limfoma non-Hodgkin di Rumah Sakit Dr Cipto Mangunkusumo, Makalah diajukan pada "The First National Congress of Indonesian Society of Oncology", Jakarta, 12 Oktober 1989.