

HASIL PENELITIAN

Pengaruh Umur pada Hasil Terapi Limfoma Non Hodgkin

Soebandiri

*Seksi Hematologi dan Onkologi Medik, Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Rumah Sakit Dr Sutomo, Surabaya*

ABSTRAK

Telah diteliti catatan medik penderita-penderita Limfoma Non Hodgkin (LNH) jenis *Diffuse Lymphocytic Poorly Differentiated* (DLPD) yang mendapat terapi kombinasi Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicine, Oncovin dan Prednison (CHOP), yang dirawat di Seksi Hematologi dan Onkologi Medik bagian/UPF Penyakit Dalam FK Unair/RS Dr Sutomo di Surabaya antara 1 Januari 1986 s/d 31 Desember 1994 (9 tahun).

Diteliti apakah ada pengaruh umur pada hasil terapi baik dilihat dan "pencegilan tumor" maupun dilihat dan kemampuan untuk terus berobat (*observed survival*). Manfaat penelitian ini adalah untuk dapat menentukan prognosis. Selama 9 tahun itu terkumpul 22 penderita LNH jenis DLPD yang mendapat terapi CHOP dengan sebaran umur antara 17-74 tahun, umur median 49 tahun. Penderita kemudian dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok A adalah mereka yang berumur di bawah 49 tahun (golongan umur tua). Hasil terapi kedua kelompok dibandingkan, ternyata: 1. Dilihat dari pencegilan tumornya: CR-rate golongan A = CR-rate golongan B, Remission Rate golongan A sedikit lebih tinggi daripada golongan B (91% vs 81%), namun secara statistik tidak berbeda bermakna. 2. Dilihat dari kemampuan berobat terus menerus (*observed survival*) rata-rata golongan A (muda) sedikit lebih lama daripada golongan B (tua) (6,1 vs 4,7 bulan), namun secara statistik juga tidak berbeda bermakna. Jadi perlu penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih besar dan menggunakan kemampuan hidup yang sebenarnya (*true survival*).

Kesimpulan: Pada penelitian ini belum terbukti adanya pengaruh umur pada hasil terapi pada LNH jenis DLPD dengan terapi CHOP dilihat dan pencegilan tumor maupun kemampuan hidup (*survival*)nya, meskipun Remission Rate maupun *observed survival* golongan umur muda agak lebih tinggi/lama daripada golongan umur tua.

PENDAHULUAN

Hasil terapi keganasan pada umumnya dan Limfoma Non Hodgkin khususnya dapat dilihat dan: a) Pencegilan tumornya yang dinyatakan dalam istilah-istilah *complete remission* (=CR), *partial remission* (=PR), *no change* (=NC) dan *progressive disease* (=PD). b) Dapat pula dilihat dan lamanya kemampuan hidup (*survival*) penderita.

Evaluasi terhadap tumornya dapat segera dilakukan (1-2 bulan sesudah mulai terap tetapi evaluasi terhadap kemampuan hidup (*survival*) memerlukan follow up yang seringkali sampai jangka lama, serta penderita harus patuh berobat sesuai protokol pengobatan (*compliant*)⁽¹⁾.

Banyak faktor yang diperkirakan mempengaruhi hasil-hasil pengobatan penderita Limfoma Non Hodgkin antara lain: 1. jenis

histopatologi, 2. macam pengobatannya, 3. stadium penyakitnya, 4. jenis kelamin dan 5. umur⁽²⁾.

Penelitian ini bertujuan untuk mencari bukti hubungan antara umur dengan hasil terapi yang dilihat dan pengecilan tumor dan lamanya masa berobat penderita, untuk mengetahui prognosis.

BAHAN DAN CARA

Bahan penelitian adalah catatan medik penderita-penderita Limfoma Non Hodgkin (LNH) yang dirawat di seksi Hematologi dan Onkologi Medik Bagian IUPF Penyakit Dalam FK Unair/RS Dr Sutomo di Surabaya, antara 1 Januari 1986 s/d 31 Desember 1994 (selama 9 tahun).

Dipilih penderita dengan jenis histopatologi yang sama yaitu yang terbanyak jenis *Diffuse Lymphocytic Poorly Differentiated* (= DLPD) yang mendapat kemoterapi yang sama pula yaitu kombinasi Cyclophosphamide, Hydroxycarbonyl (= Adriamycine), Oncovin (= Vincristine) dan Prednison (CHOP) yang merupakan pengobatan baku yang dianjurkan di RS Dr Sutomo untuk jenis DLPD itu. Kemudian penderita disusun menurut umurnya. Umur median dipakai sebagai batas umur muda dan tua. Kemudian penderita dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok A (kelompok umur di bawah median = kelompok umur muda) dan kelompok B (kelompok umur di atas median = kelompok umur tua).

Penentuan stadium penyakit memakai kriteria Ann Arbor seperti yang lazimnya dipakai pada Limfoma Maligna. Histopatologi ditentukan oleh ahli patologi di bagian Patologi yang selanjutnya kalau perlu diterjemahkan ke dalam klasifikasi Rappaport. Hasil terapi terhadap tumornya dilihat dan angka-angka Remisi Lengkap (*Complete Remission* = CR), Remisi Parsial (*Partial Remission* = PR), Penyakit Tetap (*Stationary Disease* = St.D = *No Change* = NC) dan Penyakit Progresif (*Progressive Disease* = PD) sesuai kriteria yang lazim⁽³⁾.

Penentuan kemampuan hidup (*survival*) yang sebenarnya sebagai evaluasi hasil terapi, masih belum dapat dilakukan di Surabaya, oleh karena tidak adanya bagian *follow up* (*Follow Up Service*) di RS Dr Sutomo dan tidak adanya kepatuhan (*compliance*) pada sebagian besar penderita yang berobat. Yang dapat dinilai hanya apa yang disebut sebagai *observed survival* (= OS) yaitu masa mulai penderita datang pertama kali sampai saat kontrol yang terakhir (= masa berobat penderita).

Hasil terapi pada kedua kelompok umur tersebut dibandingkan. Untuk perbedaan dan *ratio* dipakai uji statistik X² dengan koreksi Yates⁴ dan untuk perbedaan dari dua *mean* (=rata-rata) dipakai uji statistik: test sampel kecil uji korelasi kemaknaannya diuji dengan rumus-rumus korelasi yang lazim^(4,5).

HASIL

Selama 9 tahun terkumpul 22 catatan medik penderita LNH jenis DLPD yang mendapat terapi CHOP dan datanya memenuhi syarat. Penderita yang mendapat pengobatan kurang dari 4 minggu, penderita yang tidak mendapat terapi CHOP dan mendapat terapi lain, tidak diikutkan dalam penelitian ini.

Umur penderita berkisar antara 17-74 tahun, umur median

adalah 49 tahun, oleh karena itu golongan A adalah mereka yang berumur < 49 tahun, sedangkan golongan B adalah mereka yang berumur > 49 tahun (**Tabel 1**). Rasio jenis kelamin laki/wanita golongan A adalah 9/2, sedangkan untuk golongan B adalah 8/3 (**Tabel 2**).

Tabel 1. Data 22 penderita DLPD dengan terapi CHOP

No.	Nama	Sex	Umur (tahun)	Stadium	hasil terapi	O.S (bulan)	h/m
1	Tn. BS	L	17	3B	CR	11,0	h
2	Tn. F	L	25	3B	CR	4,6	h
3	Ny. L	P	30	3A	PR	1,3	h
4	Tn. P	L	30	3B	PR	6,5	h
5	Tn. M	L	37	1B	PR	3,1	h
6	Tn. AK	L	38	3B	NC	7,0	m
7	Tn. S	L	42	3B	PR	4,7	h
8	Tn. D	L	42	3B	CR	17,8	h
9	Ny. Tu	P	44	4B	PR	2,7	h
10	Tn. L	L	45	3A	PR	2,7	h
11	Tn. EP	L	48	3A	CR	6,0	h
Umur median =49 tahun							
12	Ny. M	P	50	3B	PR	1,2	m
13	Tn. K	L	50	3B	CR	1,0	h
14	Ny. M	P	52	3B	PR	3,0	h
15	Tn. M	L	53	2B	CR	3,8	h
16	Tn. AS	L	53	3B	PR	3,3	h
17	Tn. ES	L	54	2A	NC	11,3	h
18	Tn. MS	L	57	2A	PR	4,0	h
19	Tn. R	L	60	2B	CR	5,4	h
20	Tn. MS	L	64	2A	PD	5,3	h
21	Ny. P	P	68	3B	PR	8,1	h
22	Tn. A	L	74	3B	CR	4,7	h

Keterangan:

OS = *Observed survival* = lamanya berobat. h = hidup, m = mati

CR = *Complete Remission* = Remisi lengkap

PR = *Partial Remission* = Remisi parsial

NC = *No Change* = Tanpa perubahan = Penyakit tetap

PD = *Progressive Disease* = Penyakit bertanzbah

L = laki-laki; P = perempuan

Tabel 2. Data penderita yang diteliti

Golongan	A (<49 tahun)	B (>49 tahun)	Uji statistik
Jumlah kasus	11 orang	11 orang	
Umur (tahun)			
– sebaran	17-48	50-74	
– median	49	49	
Persentase wanita	2/11 (18%)	3/11 (27%)	t.b
Persentase stadium lanjut (III & IV)	10/11 (91%)	6/11 (55%)	t.b
Jenis histopatologi	DLPD	DLPD	
Jenis terapi	CHOP	CHOP	

Keterangan : t.b. = tidak bermakna

Hasil terapi dapat dilihat pada **Tabel 3**.

PEMBAHASAN

Dari **Tabel 2** terlihat bahwa persentase wanita pada penderita tua (> 49 tahun) sedikit lebih tinggi daripada penderita muda (<49 tahun) (27% vs 18%), namun perbedaan ini tidak bermakna secara statistik. Persentase stadium lanjut (st. III & IV) golongan muda sedikit lebih tinggi daripada golongan umur tua (91% vs 55%) namun secara statistik perbedaan ini tidak

Tabel 3. Hasil terapi pada 2 kelompok umur jenis DLPD yang mendapat terapi CHOP

Kelompok	A (<49 tahun)	B (>49 tahun)	Uji statistik
Jumlah kasus	11	11	
Hasil terapi			
a. Pengecilan tumor			
– CR	4/11 (36%)	4/11 (36%)	t.b.
– PR	6/11 (55%)	5/11 (45%)	t.b.
– RR	10/11 (91%)	9/11 (81%)	t.b.
– NC & PD	1/11	2/11	
b. O.S. (bulan) :			
– sebaran	1,3 – 17,8	1,0 – 11,3	
– rerata	6,13	4,65	
– S.D.	± 4,70	± 4,65	
– korelasi umur & OS	r = -0,026 (p>0,10)		t.b.

Keterangan:

CR = Complete Remission rate

PR = Partial Remission rate

RR = Remission rate = CR + PR

NC = No Change; PD = Progressive Disease

O.S = Observed survival = lama masa bembat

tb. = tak berbeda bermakna secara statistik (p > 0,10)

Catatan.

Untuk hubungan OS dengan umur, uji statistik cara Wilcoxon-Gehan logrank test kurang tepat untuk dipakai karena "censored observation"-nya ± 91%. Cara ini dan cara dari Mantel Haenszel menghasilkan "tak berbeda bermakna" yang sama. Untuk hubungan CR/PR dengan umur uji statistik cara Mann Whitney rank sum U rest juga menghasilkan "tak berbeda bermakna" yang sama.

bermakna.

Dari **tabel 3** terlihat bahwa hasil terapi yang dilihat dari pengecilan tumornya angka CR adalah sama baik untuk golongan umur muda maupun golongan umur tua; namun angka RR golongan umur muda sedikit lebih tinggi daripada golongan umur tua meskipun secara statistik perbedaan itu tidak bermakna. Jadi ada kecenderungan pada golongan umur muda respons terhadap tumor lebih baik daripada golongan umur tua; meskipun persentase stadium lanjut golongan umur muda sedikit lebih tinggi daripada golongan umur tua, namun perbedaannya tidak bermakna secara statistik.

Dilihat dari lamanya berobat (*observed survival* = OS) ternyata OS rata-rata golongan umur muda sedikit lebih tinggi daripada golongan umur tua (6,1 bulan vs 4,6 bulan) namun secara statistik tidak berbeda bermakna. Demikian pula pada golongan umur muda persentase yang stadium lanjut lebih tinggi daripada golongan umur tua (91% vs 55%) namun secara statistik perbedaan ini juga tidak bermakna. Jadi hanya dapat dikatakan bahwa ada kecenderungan pada golongan umur muda masa-berobat (=OS)-nya lebih lama daripada golongan umur tua; mungkin disebabkan karena memang survival sebenarnya umur muda lebih lama daripada umur tua. Namun masih perlu penelitian dengan sampel yang lebih memadai dan penggunaan survival sebenarnya untuk membuktikan adanya pengaruh umur pada hasil terapi yang dilihat dan kemampuan hidup (*survival*) yang sebenarnya tersebut. Pada uji korelasi antara umur dengan lamanya berobat (=O.S.) didapatkan bahwa ada kecenderungan korelasi negatif namun secara statistik tidak bermakna (r =

-0,026; p > 0,10).

Jadi ada kecenderungan golongan umur muda hasil terapi (*respons*) terhadap tumor lebih baik daripada golongan umur tua meskipun persentase stadium lanjut golongan muda sedikit lebih tinggi daripada golongan tua; demikian pula hasil terapi yang dilihat dan lamanya berobat (=OS), namun buktinya masih kurang kuat (tidak bermakna secara statistik).

RINGKASAN

Telah diteliti catatan medik penderita-penderita LNH jenis DLPD yang mendapat terapi kombinasi CHOP yang dirawat di Seksi Hematologi dan Onkologi Medik bagian Penyakit Dalam FK Unair/RS Dr Sutomo Surabaya mulai 1 Januari 1986 s/d 31 Desember 1994 (9 tahun).

Diteliti apakah ada pengaruh umur pada hasil terapi baik dilihat dan pengecilan tumornya maupun dilihat dari kemampuan untuk terus berobat. Kemampuan untuk berobat secara terus menerus disebut *observed survival* (kemampuan hidup selama masih dalam observasi).

Selama 9 tahun itu terkumpul 22 penderita LNH jenis DLPD yang mendapat terapi CHOP dengan sebaran umur antara 17 tahun - 74 tahun, umur median 49 tahun. Hasil terapi pada kelompok umur di bawah 49 tahun (kelompok A) dibandingkan dengan pada kelompok umur di atas 49 tahun (kelompok B), ternyata:

- 1) Dilihat dari pengecilan tumor: CR-rate golongan A = CR rate golongan B; RR golongan A sedikit lebih tinggi daripada golongan B namun secara statistik tidak berbeda bermakna.
- 2) Dilihat dan kemampuan berobat terus (*observed survival*) golongan A sedikit lebih lama daripada golongan B namun secara statistik juga tidak berbeda.

Perlu penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih besar dan menggunakan kemampuan hidup (*survival*) yang sebenarnya.

KESIMPULAN

Pada penelitian ini belum terbukti adanya pengaruh umur pada hasil terapi LNH jenis DLPD dengan terapi CHOP dilihat dari pengecilan tumornya maupun kemampuan hidup (*survival*)-nya.

KEPUSTAKAAN

1. Soebandiri. Terapi Medis kanker yang rasional. Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan ke IX Ilmu Penyakit Dalam. Surabaya 23 Juli 1994; hal 35.
2. Lee OR et al. (ed). Wintrobe's Clinical Hematology. vol. 2; 9th ed. Philadelphia: Lea & Febiger 1993 p. 2082.
3. Evaluation of Cancer Treatment. In: S. Monfardini et al. (ed). UICC Manual of Adult and Paediatric Medical Oncology. Berlin, Heidelberg, New York, London: Springer Verlag 1987 22.
- 4.a. Significance of difference in proportion. In J. Ipsen editor: Bancroft's introduction to Biostatistics, 2nd ed. New York, London: Harper & Row. 1987. p. 88.
- b. Cocrelation analysis: Ibid. p. 88.
5. Perbedaan mean sampel kecil. Dalam: Djoko Mursinto: Statistik terapan untuk ekonomi. buku II. Penerbit: Sarana Cipta Surabaya edisi perbaikan 1989. hal. 76.