

The Indonesian
Society of
Hematology
Medical
Oncology



ISHMO



CABANG SURABAYA

Naskah Lengkap

Surabaya

**Hematologi Onkologi Medik
Update-XV**

(Surabaya HOM-UPDATE XV)

**Application of Cancer Management in
the Era of JKN**

Ballroom Hotel ShangriLa

30 September – 1 Oktober 2017

an
kologi
Soetomo

Onko



ISBN 978 - 602 - 18710 - 5 - 8

The Indonesian
Society of
Hematology
Medical
Oncology



ISHMO



CABANG SURABAYA

Naskah Lengkap

Surabaya

Hematologi Onkologi Medik Update-XV

[SURABAYA HOM UPDATE - XV]

**Application of Cancer Management in
the Era of JKN**

**Ballroom Hotel ShangriLa
30 September – 1 Oktober 2017**

EDITOR :

Ami Ashariati

Soebandiri

Made Putra Sedana

Ugroseno Yudho Bintoro

Daftar Isi

1. Daftar Kontributor	ii
2. Daftar Moderator	iii
3. Sambutan Ketua Panitia Pelaksana HOM - Update XIII	iv
4. Sambutan Ketua PERHOMPEDIN Surabaya	v
5. The Interpretation of Laboratory Examination in Cancer <i>Prof.Dr. Boediwarsono, SpPD-KHOM.PGD.Pall.Med (ECU)</i>	1
6. The New Paradigm for Treatment of Invasive Fungal Infections <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	6
7. Preventive Dosage for Hemophilia Patient <i>Dr. Made Putra Sedana, SpPD-KHOM</i>	17
8. The Distinct Profile of VTE in Cancer Patients : From Prophylactic to Treatment <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	24
9. Clinical Benefit of EGFR-TKI in Management of NSCLC <i>DR.Dr. Ugroseno Yudho B., SpPD-KHOM</i>	37
10. The Role of Radiotherapy in Lung Cancer <i>Dr. Lulus Handayani, SpRad.Onk.Rad</i>	44
11. The Role and Benefit of Pemetrexed in the First Line treatment of NSCLC <i>DR.Dr. Ugroseno Yudho B., SpPD-KHOM</i>	50
12. Pembolizumab, an Immunotherapy Cancer Treatment <i>DR.Dr. Ugroseno Yudho B., SpPD-KHOM</i>	59
13. Update on Hodgkin Lymphoma Management: Where Do We Go From Here? <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	64
14. Immunotherapy of Multiple Myeloma <i>Prof.Dr. Soebandiri, SpPD-KHOM</i>	71
15. Medical Management of Breast Cancer <i>Dr. Een Hendarsih, SpPD-KHOM</i>	76

16. Eribulin for Breast Cancer <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	83
17. The Use of Bortezomib for Multiple Myeloma <i>DR.Dr. Ugroseno Yudho Bintoro, SpPD-KHOM</i>	93 ✓
18. Update on New Treatment Regimens for NHL : A focus on the role of Bendamustine <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	100
19. The Continuum of Care: A Paradigm for the Management of mCRC <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	102
20. Sorafenib Treatment for Advanced RCC Patient <i>Dr. Made Putra Sedana, SpPD-KHOM</i>	111
21. Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolus <i>Prof.Dr. Boediwarsono, SpPD-KHOM.PGD.Pall.Med (ECU)</i>	121
22. Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting (CINV); Focusing on Ramosetron and its Efficacy <i>Dr. Made Putra Sedana, SpPD-KHOM</i>	123
23. Neutropenic Fever <i>Prof. Dr. Boediwarsono, SpPD-KHOM.PGD.Pall.Med (ECU)</i>	131
WORKSHOP:	
24. Disease, Diagnosis & Treatment of Multiple Myeloma <i>DR.Dr. Ugroseno Yudho B., SpPD-KHOM</i>	133 ✓
25. Overview of Anemia <i>Prof. Dr. Soebandiri, SpPD-KHOM</i>	141
26. Renal Complication of Multiple Myeloma <i>Dr. Artaria Tjempakasari, SpPD-KGH</i>	147
27. The Use of EPO for Anemia of Chronic Disease <i>Dr. Made Putra Sedana, SpPD-KHOM</i>	154
28. Optimizing Management of NHL CD 20+ Focus: Role optimisation Diagnostic and Treatment <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	162

The Role and Benefit of Pemetrexed in the First Line Treatment of NSCLC

Ugroseno Yudho Bintoro

Division of Hematology and Medical Oncology Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine, Airlangga University, Dr Soetomo Hospital,
SURABAYA

Pendahuluan

Di Amerika Serikat kanker paru-paru merupakan penyebab utama kematian akibat kanker. Pada tahun 2017 ini, diperkirakan 222.500 kasus baru (116.990 pada pria dan 105.510 wanita) kanker paru-paru dan bronkial akan didiagnosis, dan diperkirakan terjadi 155.870 akibat penyakitnya. Hanya 17,7% dari semua pasien kanker paru-paru yang hidup ≥ 5 tahun setelah diagnosis. Saat ini telah banyak kemajuan yang dicapai seperti skrining, teknik invasif minimal untuk diagnosis dan pengobatan, dan kemajuan terapi radiasi (RT), termasuk sindrom ablatif stereotip (SABR), terapi tertarget, dan imunoterapi.

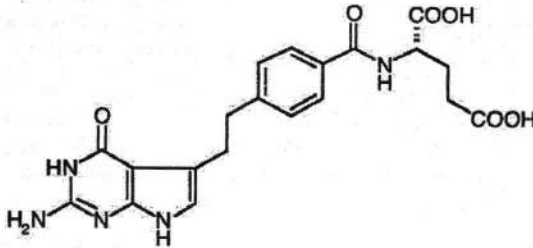
Secara histopatologi kanker paru-paru terdiri dari 2 golongan besar, yaitu non small cell lung carcinoma (squamous cell carcinoma, large cell carcinoma) dan small cell carcinoma. (Esteban, 2009). NSCLC didapatkan > 80% dari semua kasus kanker paru-paru, dan ini mencakup 2 jenis utama: nonsquamous, termasuk adenokarsinoma, karsinoma sel besar, dan jenis sel lainnya; dan karsinoma sel skuamosa (epidermoid). Adenokarsinoma adalah jenis kanker paru yang paling umum ditemukan di Amerika Serikat dan juga merupakan contoh yang paling sering terjadi pada orang yang bukan perokok. Merokok adalah faktor etiologi yang paling umum, tercatat hampir 85% dari pasien kanker paru-paru

Gejala kanker metastatik meliputi penurunan berat badan, nyeri tulang, sakit kepala, anemia, dan sindrom paraneoplastik. Mayoritas pasien NSCLC datang pada stadium lanjut dan tidak dapat diobati. Pada stadium lanjut, kemoterapi dengan platinum (cisplatin atau carboplatin) dikombinasikan dengan obat sitotoksik generasi ketiga (vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel, atau docetaxel) dapat memberikan perbaikan hidup tanpa mengurangi kualitas hidup.

Pemetrexed (Alimta)

Pemetrexed adalah antimetabolit antifolat baru dimana jalur enzimatis bergantung pada folat dan menghambat beberapa enzim yang terlibat dalam sintesis purin dan pirimidin (Adjei 2004). Dalam studi praklinis pemetrexed telah menunjukkan aktivitas antitumor di berbagai lini sel tumor padat. Efek aditif atau sinergis diperoleh saat

pemetrexed dikombinasikan dengan agen sitotoksik lainnya, termasuk cisplatin. Pemetrexed telah membuktikan aktivitas klinis pada pasien kanker paru non-sel kecil (NSCLC) (Dubey 2005). (Dubey 2005).



Gambar 1. Rumus bangun pemetrexed

Secara umum bahwa pemberian pemetrexed pada kelompok penderita dengan hasil histopatologi non squamous baik digunakan sebagai firstline , second line atau maintenance Nampak menunjukkan efficacy yang lebih baik dibandingkan pada kelompok penderita dengan gambaran histopatologi squamous.

Pemetrexed digunakan sebagai pengobatan lini kedua

Penelitian fase III secara acak, bertujuan untuk mengetahui manfaat dan toksisitas pemetrexed dibandingkan docetaxel pada pasien NSCLC yang relap. Hasil penelitian ini melaporkan , bahwa Response rates kelompok pemetrexed adalah 9,1% dan sedangkan pada kelompok docetaxel sebesar 8,8%, dan waktu bertahan masing-masing kelompok rata-rata 8,3 bulan dan 7,9 bulan, Median progression-free survival adalah 2,9 bulan untuk kedua kelompok, dan 1-year survival tahun untuk masing-masing kelompok sebesar 29,7%. Sedangkan insiden neutropenia grade 3/4 lebih tinggi pada kelompok docetaxel dibandingkan pada kelompok pemetrexed (40% vs 5%), demikian halnya dengan demam neutropenia (13% vs 2%), dan neuropati (8% vs 3%) (Cohen 2005).

Penelitian Fase III dengan sampel yang cukup besar yaitu dengan sampel 1725 penderita dari 177 pusat penelitian pada 26 negara, pada penderita NSCLC stadium lanjut naive yang membandingkan pemetrexed/cisplatin dengan gemcitabine/cisplatin nampak bahwa bahwa kelompok yang mendapatkan pemetrexed/cisplatin memberikan hasil yang tidak inferior dibandingkan dengan kelompok yang mendapatkan cisplatin + gemcitabine.

Penelitian meta-analysis secara random terkontrol histology subgroup analysis terhadap pasien NSCLC stadium lanjut yang pernah mendapatkan regimen berbasis platinum. Hasil analisis menyebutkan bahwa Overall survival pasien yang mendapat pemetrexed lebih superior (HR 0.89; CI 95%: 0.80 - 0.99) . Hasil tersebut terbatas

pada histologi non-squamous: (HR: 0.82; CI 95%: 0.73 - 0.91). Sedangkan pada pasien dengan gambaran histologi squamous, Pemetrexed inferior dibandingkan dengan kemoterapi lain (HR: 1.19; CI 95% : 0.99 to 1.43).

Weiss dkk melakukan penelitian fase III acak populasi lanjut usia untuk menganalisis manfaat dan efek toksik sitotoksik dari pemetrexed terhadap docetaxel (Weiss et al 2006). Sebesar Delapan puluh enam dari 571 pasien (15%) berusia ≥ 70 tahun, dilakukan pengamatan. Bahwa OS pada pasien lansia yang menerima pemetrexed ($n = 47$) atau docetaxel ($n = 39$) rata-rata berturut-turut 9,5 bulan dan 7,7 bulan, sedangkan dibandingkan untuk pasien yang lebih muda pemetrexed ($n = 236$) atau docetaxel ($n = 249$) rata-rata masing-masing adalah 7,8 bulan dan 8,0 bulan. Pasien lansia yang mendapatkan pemetrexed secara signifikan lebih jarang terjadi febril neutropenia (2,5%) dibandingkan kelompok yang mendapatkan docetaxel (19%) ; $p = 0,025$).

Pada penelitian terhadap sampel penderita asia timur NSCLC stadium III/IV nampak bahwa penggunaan pemetrexed + cisplatin menunjukkan overall survival yang lebih baik dibandingkan kelompok penderita yang mendapatkan gemcitabine + cisplatin (17,1 vs 16,5 bulan). Demikian halnya bila diberikan pada kelompok penderita histologi Non Squamous Carcinoma, pemberian pemetrexed + cisplatin menunjukkan overall survival yang lebih baik dibandingkan kelompok penderita yang mendapat gemcitabine + cisplatin (21,2 vs 17,7). Dalam hal efek samping, tampak bahwa Pemetrexed + Cisplatin memberikan efek samping hematologi yang lebih sedikit dibandingkan gemcitabine + cisplatin (neutropenia, 15% vs 27%, anemia, 6% vs 10%, dan trombositopenia, 4% vs 13%). Demikian juga dengan efek samping non hematologi. Untuk cisplatin + pemetrexed dibandingkan cisplatin + gemcitabine, demam neutropenia (1% vs 4%; $P .002$) dan alopecia (semua derajat; 12% vs 21%; $P .001$) juga secara signifikan lebih rendah, sedangkan mual derajat 3 atau 4 pada kelompok cisplatin + pemetrexed (7,2% vs 3,9%; $P .004$) lebih tinggi. Dalam hal terapi suportif, kelompok penderita yang mendapat pemetrexed + cisplatin lebih sedikit membutuhkan transfusi dibandingkan kelompok penderita yang mendapat gemcitabine + cisplatin (16,4% vs 28,9%; $P .001$), baik transfusi untuk PRC (16.1% vs 27.3%; $P .001$), trombosit (1.8% vs 4.5%; $P .002$), atau kebutuhan erythropoietin (10.4% vs 18.1%; $P .001$) dan G-CSF/GM-CSF (3.1% vs 6.1%; $P .004$). Kelompok penderita yang mendapat Pemetrexed + Cisplatin tanpa disertai efek samping grade 3/4, memberikan overall survival lebih tinggi dibandingkan kelompok penderita yang mendapat gemcitabine + cisplatin (5,6 bulan vs 2,8 bulan; $P < .001$). Pada kelompok penderita *non squamous carcinoma* tampak bahwa pada kelompok penderita yang mendapatkan pemetrexed + cisplatin overall survivalnya lebih superior dibandingkan kelompok penderita yang mendapat gemcitabine + cisplatin (5,9 bulan vs 2,8 bulan; $P < 0,001$). Sedangkan pada kelompok *Squamous carcinoma* tidak ada perbedaan tingkat overall survival antara penggunaan pemetrexed + cisplatin dan gemcitabine + cisplatin (4,1 bulan vs 2,9 bulan; $P = 0,257$) (Yang et al, 2010).

Hanna, dkk melaporkan penelitian acak Fase III pada penderita dengan NSCLC

stadium lanjut, bahwa efikasi klinis kelompok yang mendapat pemetrexed dibandingkan docetaxel yang sebelumnya diobati dengan kemoterapi, memberi hasil yang setara (*1-year survival rate* 29,7%), dan menunjukkan efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan pemberian docetaxel (Hanna, 2004). Penderita yang menerima docetaxel lebih sering menimbulkan neutropenia derajat 3/4 (40,2% v 5,3%, $P < .001$), febrile neutropenia (12,7% v 1,9%, $P < .001$), neutropenia dengan infeksi (3,3% v 0,0% ; $P = .004$), lama rawat inap untuk demam neutropenia (13,4% v 1,5%, $P < .001$), lama rawat inap karena peristiwa lain (10,5% v 6,4%, $P = 0,092$), penggunaan GCSF (19,2% v 2,6%, $P < .001$) dan alopecia semua derajat (37,7% v 6,4%, $P < .001$) dibandingkan dengan penderita yang menerima pemetrexed. (Hanna, 2004)

Ciuleanu pada tahun 2009 melakukan penelitian untuk mengetahui overall survival maupun PFS terhadap penggunaan pemetrexed saja sebagai terapi pemeliharaan pada penderita NSCLC setelah mendapatkan kemoterapi berbasis platinum 4 siklus yang tidak terjadi progresif disease. Dilaporkan median OS pada semua populasi kelompok pemetrexed 13,4 bulan, sedangkan kelompok kontrol hanya 10,6 bulan. Demikian halnya OS pada populasi non squamous bahwa OS kelompok pemetrexed lebih baik dibandingkan kontrol (15,5 : 10,3). (Ciuleanu,2009)

Penelitian PARAMOUNT dilakukan terhadap penderita NSCLC setelah mendapatkan kemoterapi pemetrexed/cisplatin 4 siklus yang secara random - double blind diberikan pemetrexed 500 mg/m² sebagai terapi pemeliharaan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah pemberian pemetrexed *maintenance* memperbaiki PFS (primary endpoint) setelah pemberian pemetrexed/cisplatin pada penderita NSCLC non squamous (Paz-Ares, 2012, Paz-Ares, 2013). Dilaporkan bahwa kelompok yang mendapatkan pemetrexed menunjukkan PFS yang lebih baik secara signifikan dibandingkan kelompok plasebo (median PFS 4.4 vs 2.8 bulan; $p < .001$). Median OS secara signifikan juga lebih baik pada kelompok pemetrexed dibandingkan kelompok plasebo (13.9 months vs 11.0; $p = .0195$). Demikian juga dengan *1-year survival rate* dan *2-year survival rate* pada penderita yang diberi terapi pemeliharaan pemetrexed secara signifikan lebih baik (58% dan 32%) dibandingkan kelompok plasebo (45% dan 21%). Tingkat toksisitas penderita yang mendapat kemoterapi pemetrexed sebagai terapi pemeliharaan lebih lama (> 6 siklus) dibandingkan yang mendapat ≤ 6 siklus tidak ada perbedaan yang signifikan. Namun, pemberian pemetrexed lebih lama (> 6 siklus), penderita yang mendapatkan pemetrexed sebagai terapi pemeliharaan, terjadinya efek samping hematologi grade 3/4 (anemia dan netropeni) lebih tinggi (9% vs 4%; $P = 0,062$) dan efek samping non hematologi (*fatigue*) lebih sering pada yang kelompok plasebo. Namun tak ada penderita yang mengalami efek samping obat derajat 5. (Paz-Ares, 2013). Sedangkan infeksi derajat 3-4 adalah sama ($P = 0,334$) pada mereka yang menerima pemetrexed ≤ 6 siklus (3,5%) dan pada mereka yang menerima > 6 siklus (1,5%). (Paz-Ares, 2013).

Penelitian yang dilakukan oleh Cullen dkk yang diaporkan pada ASCO 2007, bertujuan untuk mengetahui perbedaan survival dan tingkat respon terapi antara

pemetrexed dosis tinggi (900 mg / m²) dengan dosis standar (500 mg / m²) pada pasien NSCLC stadium lanjut yang mengalami progresifitas penyakit setelah pemberian platinum (Cullen et al 2007). Bahwa tidak ada perbedaan dalam hal survival, FDS atau respons terapi antara dosis tinggi dan dosis standar pemetrexed. Pasien pada kelompok dosis tinggi memiliki toksisitas yang sedikit lebih tinggi. Sama halnya dengan penelitian serupa yang dilakukan di Jepang, terhadap 244 pasien yang sudah pernah mendapatkan kemoterapi. Pada penelitian tersebut masing kelompok secara acak mendapat pemetrexed 500 mg / m² atau pemetrexed 1000 mg / m² (Ichinose et al 2007). Tingkat respons keseluruhan adalah 18% untuk dosis pemetrex standar dan 15% untuk dosis pemetrexed tinggi. Kelangsungan hidup bebas perkembangan median adalah 3,0 bulan untuk dosis pemetrex standar dan 2,4 bulan untuk dosis pemetrexed tinggi.

Pemetrexed sebagai terapi lini pertama pada NSCLC stadium lanjut

Penelitian multisenter fase II trial, para peneliti menentukan efikasi dan toksisitas dari dua regimen berbasis pemetrexed-based pada pasien naif NSCLC stadium lanjut (Scagliotti et al 2005a). Hasil response rates 26.8% pada kelompok pasien yang mendapat pemetrexed/oxaliplatin and 31.6% pada kelompok pasien yang mendapat pemetrexed/carboplatin. Median TTP sebesar 5.5 dan 5.7 bulan pada masing-masing kelompok pemetrexed/oxaliplatin dan pemetrexed/carboplatin. Median overall survival sebesar 10.5 bulan pada kedua kelompok. Sedangkan 1-year survival rate adalah 49.9% untuk kelompok pemetrexed/oxaliplatin dan 43.9% untuk kelompok pemetrexed/carboplatin. Toksisitas hematologi pada kelompok pemetrexed/oxaliplatin adalah neutropenia grade 3/4 (7.3%), trombositopenia grade 3 (2.4%), dan anemia grade 3 (7.3%). Sedangkan pada kelompok Pemetrexed/carboplatin neutropenia grade 3/4 (25.6%), trombositopenia grade 3/4 (17.9%), dan anemia grade 3 (7.7%). tiga pasien terjadi febrile neutropenia (1 pasien dari kelompok pemetrexed/oxaliplatin dan 2 pasien dari kelompok pemetrexed/carboplatin).

Dalam penelitian acak fase II agen tunggal pemetrexed atau pemetrexed / gemcitabine terhadap pasien NSCLC naif yang berusia lanjut (≥ 70 tahun) dan lebih muda dari 70 tahun dan tidak memenuhi syarat untuk kemoterapi berbasis platinum. Delapan puluh tujuh pasien menerima pengobatan (44 pemetrexed; 43 pemetrexed / gemcitabine). Waktu median time to progression (TTP) adalah 4,5 dan 4,1 bulan untuk pemetrexed dan pemetrexed / gemcitabine, untuk masing-masing kelompok . , dan waktu median progression-free survival adalah 3,3 bulan untuk kedua kelompok. response rates untuk pemetrexed dan pemetrexed / gemcitabine masing-masing 4,5% dan 11,6%. median overall survival time adalah 4,7 bulan untuk kelompok pemetrexed dan 5,4 bulan untuk kelompok pemetrexed / gemcitabine, dengan 1-year survival rates masing-masing kelompok 28,5% dan 28,1%. toksisitas hematologi Grade 3/4 terdiri dari neutropenia (4,5% pemetrexed; 4,7% pemetrexed / gemcitabine), trombositopenia (4,5% pemetrexed; 7,0% pemetrexed / gemcitabine), dan anemia (6,8% pemetrexed; 4,7% pemetrexed / gemcitabine). Kesimpulan dari percobaan

fase II ini adalah pemetrexed agen tunggal dan pemetrexed / gemcitabine menunjukkan aktivitas moderat dan dapat ditoleransi dengan baik sebagai pengobatan lini pertama untuk NSCLC stadium lanjut pada pasien lanjut usia atau yang tidak cocok terhadap kemoterapi kombinasi berbasis platinum. (Gridelli et al 2007)

Pada kongres ASCO 2007, Norwegian Lung Cancer Group mempresentasikan hasil penelitian fase III yang membandingkan pemetrexed (500 mg / m² pada hari 1) atau gemcitabine (1000 mg / m² pada hari 1 dan 8) yang dikombinasi dengan carboplatin (AUC = 5 pada hari 1) sebagai terapi lini pertama untuk pasien dengan NSCLC lanjut . Sebanyak 446 pasien yang dilibatkan; 219 menerima pemetrexed / carboplatin dan 218 gemcitabine / carboplatin. Skor kualitas hidup rata-rata stabil selama penelitian , dan tidak ada perbedaan signifikan diantara kedua kelompok. Namun, ada perbedaan signifikan dalam toksisitas, pada kelompok pasien gemcitabine mengalami leukopenia dan trombositopenia derajat 3 dan 4. Tidak ada perbedaan dalam overall survival di kedua kelompok ; median survival untuk pasien yang menerima pemetrexed adalah 7,3 bulan sedangkan pasien yang menerima gemcitabine 7,0 bulan (Gronberg et al 2007)

Pada World Conference on Lung Cancer ke-12, Scagliotti dkk mempresentasikan hasil studi fase III random tentang pemetrexed / cisplatin vs gemcitabine / cisplatin pada 1.725 pasien dengan kemoterapi-naif dengan NSCLC lokal atau metastasis. Overall survival untuk pasien pemetrexed / cisplatin non-inferior dibandingkan dengan gemcitabine / cisplatin (10,3 vs 10,3 bulan; HR = 0,94). Demikian pula, progression-free survival and response rate kelompok pemetrexed / cisplatin menunjukkan non-inferior dibandingkan kelompok gemcitabine / cisplatin. Toksisitas toksikologi hematologi grade 3/4 secara statistik jauh lebih rendah untuk pemetrexed / cisplatin. Lebih sedikit efek mual dan anoreksia grade 3/4 pada kelompok gemcitabine / cisplatin. Dalam analisis histologis, pada kelompok pemetrexed / cisplatin memiliki survival yang jauh lebih baik daripada gemcitabine / cisplatin pada hasil histologi adenokarsinoma (N = 847; 12,6 vs 10,9 bulan; HR = 0,84) dan large cell (N = 153; vs 6.7 bulan; HR = 0,68). Sebaliknya, pada histologi sel skuamosa cenderung yang tidak ada perbedaan signifikan dalam hal survival dengan gemcitabine / cisplatin (N = 473; 9,4 vs 10,8 bulan; HR = 1,22). (Scagliotti et al 2007b).

Pemetrexed pada NSCLC stadium awal

Kemoterapi adjuvan telah terbukti bermanfaat bagi 30% pasien NSCLC stadium awal. tertentu dengan NSCLC resected. Mayoritas pasien menerima kemoterapi adjuvant kombinasi cisplatin / vinorelbine. Namun, toksisitas dan dosis yang tidak adekuat menjadi isu penting. Kombinasi cisplatin / vinorelbine telah menimbulkan neutropenia grade 3/4 sekitar 75% dan febrile neutropenia sampai 12%. Dalam studi TREAT fase II ('Trial of Refinement of Early stage NSCLC) Kemoterapi adjuvant dengan pemetrexed

dan cisplatin dibandingkan dengan kelompok yang mendapat vinorelbine dan cisplatin. Pasien dengan stadium patologis IB, II, T3N1 paska reseksi bedah lengkap diacak untuk menerima 4 siklus dari vinorelinin / cisplatin ajuvan, atau 4 siklus pemetrexed 500 mg / m² hari 1 dan cisplatin 75 mg / m² hari 1 setiap 3 minggu (Kreuter et al 2007). Tujuan utama penelitian adalah untuk membandingkan kelayakan klinis dari doublet cisplatin yaitu berupa tidak adanya neutropenia dan / atau trombositopenia grade 4 > 7 hari atau perdarahan, tidak adanya neutropenia grade $\frac{3}{4}$ dan infeksi, tidak adanya toksisitas non hematologi grade 3/4, tidak drop out dari penelitian dan tidak ada kematian akibat kanker atau terapi. Parameter sekunder adalah time to relapse dan overall survival. Hipotesis penelitian ini adalah bahwa toksisitas yang berkurang akan memperbaiki kelayakan pemberian obat, kepatuhan, dan kenyamanan pengobatan bagi pasien.

Ringkasan

Keganasan paru jenis NSCLC merupakan jenis yang paling sering ditemukan. Kanker paru-paru sering didapatkan pada seorang perokok aktif. Pada stadium lanjut atau metastase terapi bertujuan paliatif. Sehingga pemilihan kemoterapi yang bertujuan paliatif tersebut dipilihkan regimen yang sedikit memberikan efek samping disamping manfaatnya. Pemetrexed merupakan kemoterapi dari kelompok antimetabolit asam folat terbaru yang dapat ditoleransi dengan baik dan lebih superior dalam hal survival, maupun efek samping dibandingkan kemoterapi yang umumnya digunakan untuk NSCLC, baik sebagai terapi lini pertama maupun sebagai terapi pemeliharaan. Pemetrexed sebagai erapi lini kedua untuk NSCLC stadium lanjut, saat diberikan folic acid dan vitamin B12, menunjukkan keunggulan yang sebanding dan kadar toksisitas yang lebih baik dibandingkan dengan docetaxel. Sedangkan pemetrexed sebagai terapi lini pertama yang dikombinasikan dengan cisplatin menghasilkan respon dan kelangsungan rata-rata yang sama dibanding dengan kombinasi cisplatin/gemcitabine.

Daftar Pustaka

- 1 Al-Saleh, Quinton C, Ellis PM. (2012). Role of pemetrexed in advanced non-small-cell lung cancer: meta-analysis of randomized controlled trials, with histology subgroup analysis. *Curr Oncol.* 19(1): e9–e15.
- 2 Cullen M, Zatloukal P, Sörenson S, et al. ASCO. (2007). Pemetrexed in advanced non-small cell lung cancer: A randomized trial of 500 mg/m² vs. 900 mg/m² in 588 patients who progressed after platinum-containing chemotherapy. ASCO 2007:7727. abstract.
- 3 Dubey S, Schiller JH. (2005) Three emerging new drugs for NSCLC: pemetrexed, bortezomib, and cetuximab. *Oncologist.* 10:282–91. [PubMed]

- 4 Gronberg BH, Bremmes R, Aasebo U, et al. (2006) Pemetrexed + carboplatin versus gemcitabine + carboplatin in the treatment of stage IIIB/IV non-small cell lung cancer. ASCO 2007:7517. abstract. Weiss GJ, Langer C, Rosell R, et al. Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: a subset analysis of a randomized phase II trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 24:4405–11. [PubMed]
- 5 Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. (2004) Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol.* 22:1589–97. [PubMed]
- 6 Kreuter M, Vansteenkiste J, Griesinger F, et al. (2007) Trial on refinement of early stage non-small cell lung cancer. Adjuvant chemotherapy with pemetrexed and cisplatin versus vinorelbine and cisplatin: The TREAT protocol. *BMC Cancer.* 7:77. [PMC free article] [PubMed]
- 7 Pujol JL, Paul S, Chouaki N, et al. (2007). Survival without common toxicity criteria grade $\frac{3}{4}$ toxicity for pemetrexed compared with docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a risk-benefit analysis. *J Thorac Oncol.* 2:397–401. [PubMed]
- 8 Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al (2013). PARAMOUNT: Final Overall Survival Results of the Phase III Study of Maintenance Pemetrexed versus Placebo Immediately Following Induction Treatment with Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2013;31: 2895-2902
- 9 Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al (2012). Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):247-255.
- 10 Scagliotti G, Kaiser C, Biesma B. (2005). Correlation of biomarker expression and clinical outcome in a large phase III trial of pemetrexed plus cisplatin or gemcitabine plus cisplatin in chemo-naïve patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). 12th World Conference on Lung Cancer. c. pp. C6–01. abstract.
- 11 Scagliotti GV, Kortsik C, Dark GG, et al. (2005a). Pemetrexed combined with oxaliplatin or carboplatin as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase II trial. *Clin Cancer Res.* 11:690–6. [PubMed]
- 12 Scagliotti G, Purvish P, von Pawel J, et al. (2005b). Phase III study of pemetrexed plus cisplatin versus gemcitabine plus cisplatin in chemo-naïve patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). 12th World Conference on Lung Cancer. PRS–03. abstract.
- 13 The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group (2004). Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*;350: 351-360.

- 14 Weiss GJ, Rosell R, Fossella F, et al. (2007a). The impact of induction chemotherapy on the outcome of second-line therapy with pemetrexed or docetaxel in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*.18:453–60. [[PubMed](#)]
- 15 Weiss GJ, Zeng C, Kelly K, et al. (2007b). Single-Institution experience with pemetrexed and bevacizumab as salvage therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*;8:335–8. [[PubMed](#)]
- 16 Murray N, Coy P, Pater J, et al (1993). Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:336-344.
- 17 Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al (2009). The Differential Efficacy of Pemetrexed According to NSCLC Histology: A Review of Two Phase III Studies. *The Oncologist* 2009, 14:253-263.
- 18 Scagliotti G, Parikh P, von Pawel J, et al (2008). Phase III Study Comparing Cisplatin Plus Gemcitabine With Cisplatin Plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naïve Patients With Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2008;26: 3543-51
- 19 Pujol JL, Paz-Ares L, de Marinis F, et al (2014). Long-term and low-grade safety results of a phase III study (PARAMOUNT): maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2014;15(6):418-425.

---oOo---