

**SKRIPSI
OKTOBER 2020**

**NILAI KLINIS INHIBITOR COX-2 PADA KANKER PARU-PARU NON SEL KECIL
KAJIAN SISTEMATIS DAN META ANALISIS**



Muhamad Afiq Bin Mustafa Kamal

C011171824

Pembimbing:

dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D, FAPSR

**DISUSUN SEBAGAI SALAH SATU SYARAT UNTUK MENYELESAIKAN STUDI
PADA PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2020

**NILAI KLINIS INHIBITOR COX-2 PADA KANKER PARU-PARU NON SEL KECIL
KAJIAN SISTEMATIS DAN META ANALISIS**

Diajukan kepada Universitas Hasanuddin
Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran

Muhamad Afiq Bin Mustafa Kamal

C011171824

PEMBIMBING :

dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D, FAPSR



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2020

HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan judul

**“NILAI KLINIS INHIBITOR COX-2 PADA KANKER PARU-PARU NON SEL KECIL
KAJIAN SISTEMATIS DAN META ANALISIS”**

Hari/Tanggal : Jum'at, 4 Desember 2020

Waktu : 09.00 WITA

Tempat : Via Zoom Meeting

Makassar, 4 Desember 2020

Pembimbing,



dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D, FAPSR

NIP. 197707152006041014



HALAMAN PENGESAHAN

SKRIPSI

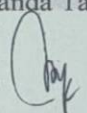
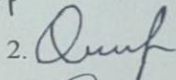
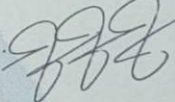
“NILAI KLINIS INHIBITOR COX-2 PADA KANKER PARU-PARU NON SEL
KECIL KAJIAN SISTEMATIS DAN META-ANALISIS”

Disusun dan Diajukan Oleh

Muhammad Afiq Bin Mustafa Kamal
C011171824

Menyetujui

Panitia Penguji

No.	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1.	dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D, FAPSR	Pembimbing	1. 
2.	dr. Qushay Umar Malinta, M.Sc	Penguji 1	2. 
3.	dr. Lelimiska Irmadani Syarif	Penguji 2	3. 

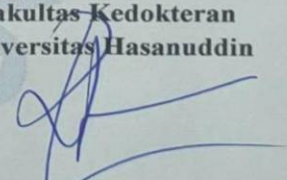
Mengetahui:

Wakil Dekan
Bidang Akademik, Riset & Inovasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP 196711031998021001

Ketua Program Studi
Sarjana Kedokteran
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Sitti Rafiah, M.Si
NIP 196805301997032001



**BAGIAN PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

Judul Skripsi

**"NILAI KLINIS INHIBITOR COX-2 PADA KANKER PARU-PARU NON SEL
KECIL
KAJIAN SISTEMATIS DAN META ANALISIS"**

Makassar, 24 Desember 2020

Pembimbing,



dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D, FAPSR

NIP. 197707152006041014



HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Muhamad Afiq Bin Mustafa Kamal
NIM : C011171824
Program Studi : Pendidikan Dokter

Dengan ini saya menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain berupa tulisan, data, gambar, atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi, telah direferensi sesuai dengan ketentuan akademis.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik, dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik yang lain.

Makassar, 4 Desember 2020

Yang menyatakan,



Muhamad Afiq Bin Mustafa Kamal

NIM. C011171824



Muhamad Afiq Bin Mustafa Kamal(C011171824)

dr Arif Santoso,dr.,Sp.P(K),Ph.D,

**Nilai Klinis Inhibitor COX-2 pada Kanker Paru-Paru Non Sel Kecil
Kajian Sistematis dan Meta Analisis**

ABSTRAK

Latar Belakang:Kanker paru-paru adalah penyebab utama kematian di antara pasien, dan kanker paru-paru non-sel kecil (NSCLC) menyumbang lebih dari 80% dari semua kanker paru-paru di banyak negara. Waktu kelangsungan hidup rata-rata adalah 6-10 bulan untuk pasien dengan NSCLC lanjut dalam status kinerja 0-2 yang menerima kemoterapi lini pertama paliatif.Cyclooxygenase-2 (COX-2), merupakan enzim pembatas laju penting dalam sintesis prostaglandin, telah dilaporkan mempengaruhi apoptosis, angiogenesis, dan invasi tumor.Oleh sebab itu,kajian sistematis dan meta analisis ini bertujuan mengetahui nilai klinis(ORR,OS)pada pasien kanker paru-paru apabila dilakukan intervensi dengan COX-2 Inhibitor ataupun placebo / tanpa intervensi.

Metode:: Pada literatur ini dilakukan pencarian studi literatur menggunakan kata kunci yang sesuai mengikut topik menggunakan PubMed, kemudian dilakukan penyaringan dengan kriteria yang telah ditentukan dan proses penyaringan dilaporkan menggunakan kaidah *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Meta analisis dilakukan dengan memasukkan persentase *Overall Response Rate*(ORR) dengan intervensi COX-2 Inhibitor atau placebo/tanpa intervensi untuk mengukur *Risk Ratio*(RR) dari studi yang memenuhi kriteria untuk dimasukkan pada analisis kuantitatif.

Hasil:Dari 425 studi diperoleh 7 studi yang sesuai kriteria. kemudian dilakukan sintesis kuantitatif meta analisis sebanyak 5 studi. Hasilnya menunjukkan *risk ratio 0.95* (95% CI: 0.69-1.32) pada kelompok dengan intervensi COX-2 Inhibitor berbanding placebo/Tanpa Intervensi.

Kesimpulan:Berdasarkan sintesis dari kajian sistematis dan Meta-analisis ini, dapat disimpulkan bahwa Inhibitor COX-2 tidak dapat meningkatkan ORR kemoterapi dengan NSCLC lanjut, terutama apabila dikombinasikan dengan pengobatan lini pertama atau kedua. Selain itu, tidak ada perubahan serupa yang ditemukan pada indeks kelangsungan hidup (OS) pada pasien NSCLC dengan intervensi Inhibitor COX-2.. Berdasarkan temuan ini, penggunaan Inhibitor COX-2 untuk mengobati NSCLC lanjut perlu dipertimbangkan kembali dengan cermat karena hasil yang tidak begitu signifikan dalam merawat pasien NSCLC terutama pada stadium IIIB atau IV.

al Value,COX-2 Inhibitor,Non Small Cell Lung Cancer



Muhamad Afiq Bin Mustafa Kamal (C011171824)

dr Arif Santoso, dr., Sp.P(K), Ph.D,

The Clinical value of COX-2 Inhibitor in Non Small Cell Lung Cancer

Systematic Review And Meta Analysis

ABSTRACT

Background: Lung cancer is the leading cause of death among patients, and non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for more than 80% of all lung cancers in many countries. Median survival time was 6-10 months for patients with advanced NSCLC in a performance status of 0-2 receiving palliative first-line chemotherapy. Cyclooxygenase-2 (COX-2), an important rate-limiting enzyme in prostaglandin synthesis, has been reported to affect apoptosis, angiogenesis, and tumor invasion. Therefore, this systematic study and meta-analysis aims to determine the clinical value (ORR, OS) in lung cancer patients when intervening with COX-2 inhibitors or placebo / without intervention.

Method: In this literature, a literature study search was carried out using appropriate keywords following the topic using PubMed, then filtering was carried out with predetermined criteria and the screening process was reported using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) rule. Meta-analysis was performed by entering the percentage of Overall Response Rate (ORR) with COX-2 Inhibitor intervention or placebo / no intervention to measure the Risk Ratio (RR) of studies that met the criteria for inclusion in the analysis.

Result: From 425 studies, 7 studies fit the criteria. then performed a quantitative synthesis of meta-analysis in 5 studies. The results showed a risk ratio of 0.95 (95% CI: 0.69-1.32) in the COX-2 Inhibitor versus placebo / No Intervention group.

Conclusion: Based on the synthesis of this systematic review and meta-analysis, it can be concluded that COX-2 inhibitors cannot increase the ORR of chemotherapy with advanced NSCLC, especially when combined with first or second line treatment. In addition, no similar changes were found in the survival index (OS) in NSCLC patients with COX-2 inhibitor intervention because there is no significant result in treating NSCLC patients especially at



! Value, COX-2 Inhibitor, Non Small Cell Lung Cancer

DAFTAR ISI

SAMPUL	1
HALAMAN JUDUL	2
HALAMAN PENGESAHAN	3
HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME	Error! Bookmark not defined.
ABSTRAK.....	7
PENDAHULUAN.....	10
METODE.....	11
2.1 Pencarian Literatur Studi.....	11
2.2 Kriteria Eligibilitas & Penyaringan Studi Literatur	11
2.3 Pengumpulan Data.....	11
2.4 Analisis Statistik.....	12
HASIL	13
3.1 Hasil Pencarian & Penyaringan Studi Literatur	13
3.2 Karakteristik Studi Inklusi	13
3.3 Hasil Uji Statistik (Meta-Analisi)	16
3.3.1 Overall Response Rate	17
PEMBAHASAN	18
KESIMPULAN.....	21
SARAN.....	22
DAFTAR PUSTAKA.....	23



PENDAHULUAN

Kanker paru-paru adalah penyebab utama kematian di antara pasien, dan kanker paru-paru non-sel kecil (NSCLC) menyumbang lebih dari 80% dari semua kanker paru-paru di banyak negara. Waktu kelangsungan hidup rata-rata adalah 6-10 bulan untuk pasien dengan NSCLC lanjut dalam status kinerja 0-2 yang menerima kemoterapi lini pertama paliatif. Sejumlah uji klinis tentang agen reseptor faktor pertumbuhan anti-epidermal (EGFR) dan agen limfoma kinase anti-anaplastik (ALK) telah menunjukkan keunggulan mereka dalam hal *Overall Response Rate (ORR)*, *Progression Free Survival (PFS)*, atau *Quality Of Life (QoL)* dibandingkan dengan kemoterapi berbasis platinum standar pada pasien EGFR dan ALK positif. Contoh-contoh ini menunjukkan bahwa biomarker prediksi baru dapat berkontribusi pada peningkatan luar biasa dalam hasil pengobatan.

Cyclooxygenase-2 (COX-2), enzim pembatas laju penting dalam sintesis prostaglandin, telah dilaporkan mempengaruhi apoptosis, angiogenesis, dan invasi tumor. Ekspresi berlebihan COX-2 dan biosintesis prostaglandin telah ditemukan pada keganasan epitel multipel dengan prognosis buruk, termasuk paru-paru, payudara, dan usus besar. Sekitar 70% adenokarsinoma (ADC) di NSCLC telah ditemukan dengan peningkatan ekspresi COX-2. Selain itu, inhibitor COX-2 dapat mencegah pertumbuhan sel kanker manusia dan meningkatkan aktivitas agen kemoterapi standar. Uji klinis dari Edelman dan rekannya menunjukkan bahwa pasien dengan tingkat protein COX-2 rendah menunjukkan OS yang lebih baik dibandingkan dengan pasien dengan ekspresi COX-2 sedang hingga tinggi. Selain itu, pasien dengan ekspresi COX-2 sedang hingga tinggi memiliki kelangsungan hidup rata-rata lebih lama (11,2 vs 3,8 bulan) saat menerima celecoxib dibandingkan mereka yang tidak menggunakan celecoxib. Manfaat celecoxib dapat meningkat dengan meningkatnya ekspresi COX-2. Namun penelitian lain menunjukkan bahwa menambahkan inhibitor COX-2 tidak memiliki nilai klinis pasien yang dipilih biomarker dengan NSCLC lanjut. Untuk lebih memahami manfaat dan keamanan inhibitor COX-2 yang dikombinasikan dengan terapi standar, uji klinis fase III pada pasien dengan NSCLC, maka sistematik review dan meta-analisis akan



dilakukan untuk menilai *Randomized Clinical Trial*(RCT) dari studi-studi yang telah dipublikasikan berkaitan dengan intervensi Inhibitor COX-2 pada pasien NSCLC.

METODE

2.1 Pencarian Literatur Studi

Pada kajian sistematis ini, akan dilakukan pencarian studi literatur pada tanggal 8 November 2020 dari berbagai database yaitu PUBMED dengan menggunakan kata kunci *((Clinical Value) OR (Clinical Status)) AND (COX-2 Inhibitor) OR (Cyclooxygenase-2 Inhibitor) AND (NSCLC)) AND (Non Small Cell Lung Cancer) AND ((y_10[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter]))*) Selain itu, beberapa studi valid di luar dari database tersebut akan dimasukkan jika sesuai dengan kriteria.

2.2 Kriteria Eligibilitas & Penyaringan Studi Literatur

Adapun kriteria studi yang akan diinklusi dalam kajian sistematis ini yaitu: 1) Publikasi 15 tahun terakhir; 2) Desain penelitian berupa *Randomized Clinical Trial*(RCT) 3) Bahasa yang digunakan berupa Bahasa Inggris 4) *Participants* berupa pasien Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) 5) *Intervention* berupa pemberian COX-2 Inhibitor 6) *Comparison* berupa Placebo atau tanpa intervensi ;7) Outcome berupa *Overall Response Rate (ORR)*, *Overall Survival (OS)* ; 8) *Full text* tersedia

Setelah dilakukan pencarian, terlebih dahulu akan diidentifikasi studi yang duplikat dari berbagai sumber lalu dieksklusi, kemudian dilakukan penyaringan studi literatur dengan membaca judul dan abstrak dari seluruh studi yang didapatkan dari pencarian. Proses penyaringan studi literatur dilakukan oleh minimal 2 *reviewer* secara independen. Studi literatur yang sesuai dengan kriteria eligibilitas akan diinklusi sedangkan yang tidak sesuai dengan kriteria akan dieksklusi dengan alasan. Konflik dalam pengelompokkan studi akan dibahas bersama hingga mencapai suatu keputusan. Hasil penyaringan studi literatur nantinya akan dilaporkan menggunakan kaidah *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA)*.

2.3 Pengumpulan Data



Data akan dilakukan pada seluruh studi yang terinklusi. Adapun data pulkan antara lain: 1) Penulis utama; 2) Tahun publikasi; 3) Fase Trial; 4) Jumlah Sampel; 5) Stadium Penyakit; 6) Pola Pengobatan; 7) Dosis COX-2

Pengobatan

Pengumpulan data dilakukan oleh 1 orang *reviewer* kemudian akan dilakukan pemeriksaan silang oleh *reviewer* lainnya. Apabila pada studi literatur yang terinklusi ada data yang tidak lengkap, maka *reviewer* akan menghubungi penulis dari studi tersebut, apabila penulis tidak merespon, studi tersebut selanjutnya dieksklusi dengan kesepakatan *reviewer*.

2.4 Analisis Statistik

Data yang didapatkan diolah dengan menggunakan *Review Manager 5.4*. Meta-analisis dilakukan dengan memasukkan angka persentase *Overall Response Rate*(ORR) dengan intervensi COX-2 Inhibitor atau placebo/tanpa intervensi untuk mengukur *Risk Ratio* dari studi yang memenuhi kriteria untuk dimasukkan pada analisis kuantitatif. Heterogenitas dari analisis statistik dilihat dari nilai I^2 . *Fixed effect model* digunakan apabila $I^2 < 40\%$ sedangkan *Random effect model* digunakan jika $I^2 \geq 40\%$.



HASIL

3.1 Hasil Pencarian & Penyaringan Studi Literatur

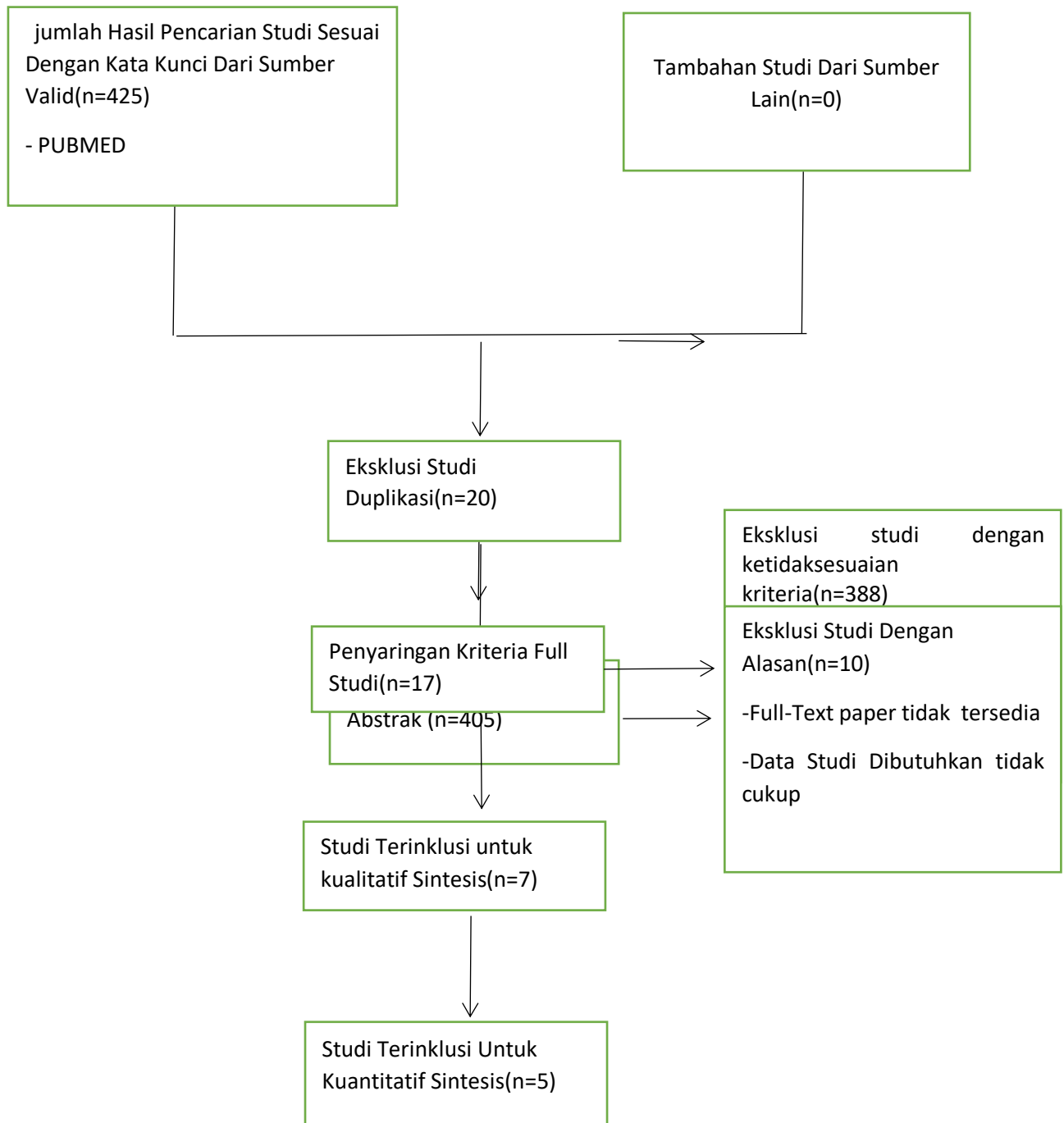
Pada kajian sistematis ini, akan dilakukan pencarian studi literatur pada tanggal 8 November 2020 dari berbagai database yaitu PUBMED dengan menggunakan kata kunci .((Clinical Value) OR (Clinical Status)) AND (COX-2 Inhibitor)) OR (Cyclooxygenase-2 Inhibitor)) AND (NSCLC) AND (Non Small Cell Lung Cancer) AND ((y_10[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter])) didapatkan sebanyak 425 yang selanjutnya dilakukan penyaringan sesuai dengan kriteria yang telah ditentukan.

Sebelum dilakukan penyaringan, 20 studi duplikat dieksklusi. Selanjutnya, 405 judul dan abstrak studi disaring secara independen oleh 1 *reviewer* (N.I). Sebanyak 388 studi dieksklusi karena tidak sesuai dengan kriteria yang telah ditentukan. Kemudian, penelitian dilanjutkan dengan penyaringan dengan membaca teks menyeluruh. Hasilnya tersisa sebanyak 7 studi yang memenuhi kriteria dan inklusi untuk dilakukan analisis kualitatif dan 5 studi secara kuantitatif. Rincian lengkap hasil pencarian dan penyaringan disajikan pada Gambarl 1.


3.2 Karakteristik Studi Inklusi

Dilaporkan sebanyak 7 studi yang terinklusi merupakan penelitian primer dengan total sampel berjumlah 1394 . Tahun publikasi studi yang terinklusi dalam penelitian sistematik review kali ini adalah dari tahun 2006-2017.. Kesemua studi menggunakan desain *Randomized Clinical Trial* (RCT) dimana pasien dengan derajat IIIB atau IV *Non Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) akan diuji dengan pemberian COX-2 Inhibitor (Experimental) atau Placebo / Tanpa Intervensi(Kontrol) untuk dilakukan penilaian terhadap *Overall Response Rate* (ORR), *Overall Survival* (OS) .Daripada 7 studi yang terinklusi,sebanyak 5 studi yang berada dalam fasa ke-2 *Randomized Clinical trial* manakala sebanyak 2 studi berada pada fasa ke-3 *Randomized Clinical Trial*.Seterusnya untuk pola pengobatan, dilaporkan sebanyak 5 studi melakukan kombinasi pengobatan kemoterapi dengan COX-2 Inhibitor (Celecoxib atau Apricoxib) dengan dosis 400mg.2 studi menggunakan kombinasi pengobatan *thyrosine kinase inhibitor* dan COX-2 Inhibitor (Celecoxib atau Apricoxib) dengan dosis 400mg atau 600mg.





Gambar 1. Preferred Reporting Items For Systematic Review And Meta-Analyses (PRISMA)/ Alur pencarian Dan Penyeleksian Studi

	s	No.	Stadium	Pola	Dosis COX-	Lini
	1	Experimenta	Penyaki	Pengobatan	2 Inhibitor	Pengobata

		/Controll				
Edelman et al (2017)	III	154/158	IIIB or IV	CT ±Celecoxib	Celecoxib 400mg,bid,t o PD	Pertama
Reckamp et al(2015)	II	54/53	IIIB or IV	TKI±Celecoxib	Celecoxib 600mg,bid,t o PD	kedua
Edelman et al (2014)	II	36/36	IIIB or IV	CT±Apricoxib	Apricoxib 400mg qid,to PD	kedua
Gitlitz et al(2014)	II	78/42	IIIB or IV	TKI±Apricoxib	Apricoxib 400mg,qid to PD	kedua
Groen et al(2011)	III	281/280	IIIB or IV	CT±Celecoxib	Celecoxib 400mg,bid to PD or 6 Cycles	ketiga
Edelman et al(2008)	II	45/44	IIIB or IV	CT±Celecoxib	Celecoxib 400mg,bid.t o PD and < 3y	pertama
Lilenbaum et al(2006)	II	67/66	IIIB or IV	CT±Celecoxib	Celecoxib 400 mg,bid to PD	kedua

CT = Chemotherapy



Kinase Inhibitors

: day

: day

Tabel 1. Karakteristik Studi Inklusi

3.3 Hasil Uji Statistik (Meta-Analisi)

Data dikotomus berupa angka persentase *Overall Response Rate* (ORR) ,dikumpulkan dari 5 studi yang terinklusi..Data tersebut dimasukkan dalam uji statistik menggunakan aplikasi Review Manager 5.4 untuk melihat *Risk Ratio* dengan menggunakan *Random Effect Model*(*Mantel–Haenszel method*) .Hasil tersebut disajikan dalam bentuk *Forest Plot*.Tiap studi yang dimasukkan dalam uji statistik masing-masing memiliki *weight* yang menggambarkan persentase pengaruh dari studi tersebut terhadap hasil meta analisis.nilai *weight* tiap studi dipengaruhi oleh angka total sampel dari tiap studi.

Study(Year)	Experimental		Placebo/No Intervention	
	ORR	OS mo	ORR	OS mo
Edelman et al (2017)	NA	11.1	NA	12.7
Reckamp et al(2015) 24	22.64%	12.9	32.69%	14.0
Edelman et al(2014)	NA	7.8	NA	9.6
Gitlitz et al (2014) 15	12%	7.4	12.82%	6.4
Groen et al(2011) 21	41.64%	8.2	30%	8.2
Edelman et al	24.44%	9.4	25%	4.2
	6	6.3	6.1%	9.0

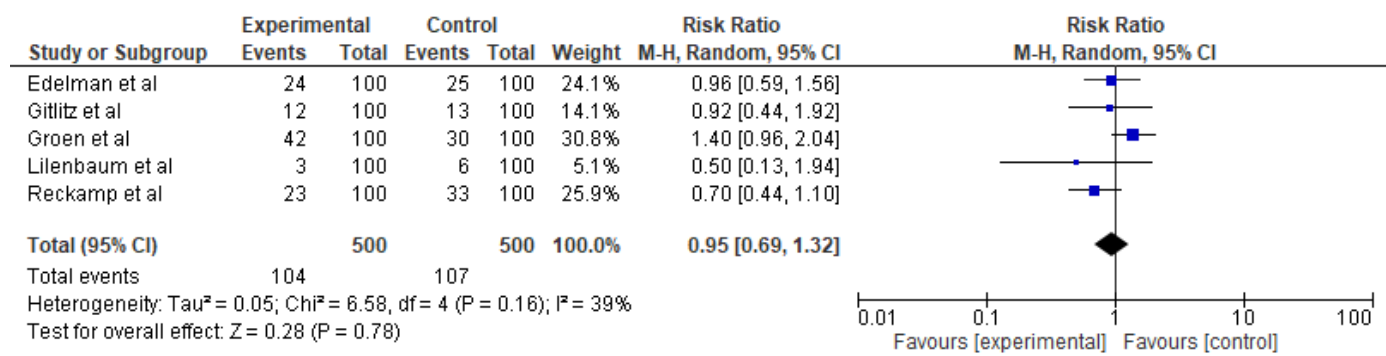


ORR = Overall Response Rate

OS =Overall Survival

3.3.1 Overall Response Rate

Overall Response Rate adalah didefinisikan sebagai proporsi pasien yang memiliki *Partial Response* (PR) atau *Complete Response* (CR) terhadap terapi; itu tidak termasuk *Stable Disease* (SD) dan merupakan ukuran langsung dari aktivitas tumorisidal obat. Hasil data dikotomus berupa persentase respon pasien terhadap terapi (COX-2 Inhibitor dan Placebo/Tanpa Intervensi) dari tiap kelompok dikumpulkan dari 5 studi yang terinklusi. Selanjutnya, data tersebut dimasukkan dalam uji statistik menggunakan aplikasi review manage 5.4 untuk melihat risk ratio dengan menggunakan random effect model. Hasilnya menunjukkan risk ratio 0.95 (95% CI : 0.69 -1.32) Overall effect Z=0.28 dan heterogenitas $Tau^2=0.05$ $Chi^2=6.58$ $df= 4$ ($p=0.16$) : $I^2 =39\%$. Hasil tersebut disajikan dalam bentuk Forest Plot pada tabel 2. Tiap studi yang dimasukkan dalam uji statistik masing-masing memiliki weight yang menggambarkan persentase pengaruh dari studi tersebut terhadap hasil meta-analysis, nilai weight tiap studi dipengaruhi oleh persentase respon pasien terhadap terapi dan total sampel dari tiap studi.



Tabel 2. Hasil koleksi Data dari Studi yang Diinklusi

