

**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"**

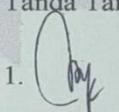
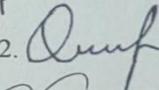
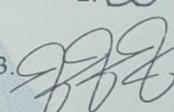
Disusun dan Diajukan Oleh

Muhammad Afiq Bin Mustafa Kamal

C011171824

Menyetujui

Panitia Pengaji

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

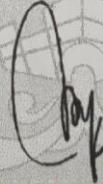
UNIVERSITAS HASANUDDIN

"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 plagiarism adalah kejadian 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

SKRIPSI

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

OKTOBER 2020

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 mengikuti 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 sistematik 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.

Kata Kunci: *Clinical Value, COX-2 Inhibitor, Non Small Cell Lung Cancer*

THESIS

FACULTY OF MEDICINE, HASANUDIN UNIVERSITY

OCTOBER 2020

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-Analyzes (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 stage IIIB or IV.

Keyword: *Clinical 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-Analisis)	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 berlebih 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 meningkatkan hasil klinis pasien yang dipilih biomarker dengan NSCLC lanjut . Untuk lebih menilai efek klinis dan keamanan inhibitor COX-2 yang dikombinasikan dengan terapi antikanker untuk 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 pengelompokan 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

Pengumpulan data akan dilakukan pada seluruh studi yang terinklusi. Adapun data yang akan dikumpulkan antara lain: 1) Penulis utama; 2) Tahun publikasi; 3); Fase Trial Klinikal 4) Jumlah Sampel; 5) Stadium Penyakit; 6) Pola Pengobatan; 7) Dosis COX-2 Inhibitor; 8) Lini Pengobatan