



Original Article

Cost Effectiveness Kemoterapi Kombinasi Neoadjuvant Cisplatin–Paclitaxel Dibanding Cisplatin–5 Flourourasil terhadap Respon Klinis pada Karsinoma Nasofaring

Dwi Antono, Muyassaroh, M. Alfian Sulaksana

Departemen IKHT–KL FK Undip/SMF KTHT–KL RSUP Dr. Kariadi Semarang

Abstrak

Latar belakang : Cisplatin merupakan regimen obat sitostatika pilihan pada karsinoma nasofaring. Kemoterapi kombinasi neoadjuvant menghasilkan angka respon lebih tinggi pada KNF stadium lanjut. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui *cost effectiveness* kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis–pac dibanding cis–5FU terhadap respon klinis pada KNF.

Metode : Penelitian deskriptif analitik rekam medik penderita KNF yang mendapatkan 3 siklus kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis–pac atau cis–5 FU di RSUP Dr. Kariadi Semarang periode juni 2010–Juli 2013. Analisis dengan uji *Chi Square* dan *Average Cost Effectiveness Ratio* (ACER).

Hasil : Didapatkan 45 sampel, 25 mendapat kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis–pac dan 20 mendapatkan kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis–5FU. Respon klinis kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis–pac respon positif (65,7%) dan respon negatif (20%) lebih baik dibanding kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis–5FU respon positif (34,3%) dan respon negatif (80%) (RP 1,533 dan 95% CI 1,053 – 2,233). Biaya kemoterapi kombinasi cis–pac lebih murah (86,7%) dibanding kemoterapi kombinasi cis–5FU (13,3%) (RP 5,200 dan 95% CI 1,324 – 20,416). ACER total biaya kemoterapi kombinasi cis–pac lebih *cost effective* (190.325,6) dibanding kemoterapi kombinasi cis–5FU (290.604,7).

Simpulan : Respon klinis kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis–pac lebih baik dibanding kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis–5FU. Pemberian kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis–pac lebih *cost effective* dibanding kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis–5FU.

Kata kunci : *Cost Effectiveness*, kemoterapi kombinasi, karsinoma nasofaring.

The cost effective comparison between combined neoadjuvant cisplatin–paclitaxel to cisplatin–5 flourourasil on clinical response on nasopharyngeal carcinoma

Abstract

Background : Cisplatin is a drug regimen sitostatica option on nasopharyngeal carcinoma (NPC). Neoadjuvant combination chemotherapy produces higher response rates in NPC advanced stage. The purpose of this study was to determine cost effectiveness of neoadjuvant combination chemotherapy of cis–pac compared to cis–5FU on clinical response in NPC.

Methods : Descriptive analytic study using medical records NPC patients that got 3 cycles of neoadjuvant combination chemotherapy cis–pac or cis–5 FU in RSUP Dr Kariadi Semarang in the period June 2010–July 2013. Analysis using Chi Square test and Average Cost Effectiveness Ratio (ACER).

Results : There were 45 samples, 25 had neo adjuvant combination chemotherapy cis–pac and 20 get neoadjuvant combination chemotherapy cis–5FU. Clinical response of neo adjuvant combination chemotherapy cis–pac positive response (65.7%) and negative response (20%) is better than the neoadjuvant combination chemotherapy cis–5FU positive response (34.3%) and negative response (80%) (RP 1,533 and 95% CI 1,053–2.233). The cost of combination chemotherapy cis–pac is cheaper (86.7%) compared to the combination chemotherapy cis–5FU (13.3%) (RP 5, 200 and 95% CI 1,324–20.416). ACER total cost of the combination chemotherapy cis–pac is more cost effective (190,325.6) compared to the combination chemotherapy cis–5FU chemotherapy (290,604.7).

Conclusion : The clinical response of neoadjuvant combination chemotherapy cis–pac is better than the neoadjuvant combination chemotherapy cis–5FU. Administration of neoadjuvant combination chemotherapy cis–pac is more cost-effective than the neoadjuvant combination chemotherapy cis–5FU.

Keywords : Cost effectiveness, combination chemotherapy, nasopharyngeal carcinoma.

PENDAHULUAN

Karsinoma nasofaring (KNF) ialah tumor ganas yang berasal dari sel-sel epitel mukosa nasofaring atau kalenjar yang terdapat pada nasofaring. KNF menduduki urutan pertama Keganasan Kepala Leher.¹ Di Indonesia insiden KNF sebanyak 4,7:100 000 orang pertahun.² Kejadian KNF di Rumah Sakit Umum Pusat Dokter (RSUP) Dr. Kariadi Semarang dilaporkan tahun 2006–2007 sebanyak 208 kasus.^{3,4} Pada umumnya lebih dari 80% penderita datang dengan stadium lanjut (stadium III dan IV).^{5,6,7}

Radioterapi merupakan modalitas terapi utama pada KNF dan efektif pada stadium awal dengan ukuran tumor kecil, namun pada stadium lanjut menjadi tidak efektif dengan angka *survival rate* selama 5 tahun hanya mencapai 40%.^{5,6} Penambahan kemoterapi dapat meningkatkan *survival rate* sekitar 35–40% dibandingkan terapi standar radiasi eksternal.^{7,8} Kemoterapi dapat diberikan bersama radioterapi secara *neoadjuvant* (sebelum radioterapi), *concurrent* (bersamaan dengan radioterapi) dan *adjuvant* (setelah radioterapi).^{9,10}

Keberhasilan *concurrent* belum cukup memuaskan, karena masih didapatkan respon tumor yang kurang baik, angka kekambuhan yang tinggi dan angka kepatuhan terapi yang rendah.^{11,12} Modalitas terapi kemoradiasi *concurrent* dilanjutkan kemoterapi *adjuvant* dengan cisplatin-5 Fluorourasil (cis-5FU) digunakan sebagai terapi standar untuk KNF stadium lanjut.^{13,14} Golongan platinum (Cisplatin) merupakan regimen obat sitostatika yang menjadi pilihan utama pada KNF. Obat kemoterapi lebih efektif apabila digunakan secara kombinasi. Kemoterapi kombinasi khususnya cisplatin-paclitaxel (cis-pac) dan cis-5FU menghasilkan angka respon yang lebih tinggi meskipun *survival* jangka panjang jarang tercapai. Kombinasi regimen yang dapat diberikan dengan golongan platinum antara lain 5-FU, paclitaxel, docetaxel. Kombinasi kemoterapi cis-5FU merupakan kombinasi yang banyak digunakan pada *neoadjuvant* dengan respon komplit 10–40%.¹⁰ Respon klinik kombinasi Cis-pac dari beberapa peneliti sebelumnya lebih baik dibandingkan Cis-5FU.¹⁵ Penelitian Marliyawati (2012) rata-rata lama tunggu jadwal radioterapi di RSUP Kariadi selama 6,8 bulan pada setiap pasien dengan KNF maka pemberian kemoterapi kombinasi sebelum radioterapi (*neoadjuvant chemotherapy*) menjadi pilihan utama terapi KNF di saat ini dan pemberian kemoterapi sebelum radiasi menjadi alternatif yang terbaik di RSUP Kariadi Semarang.^{3,19}

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui *cost effectiveness* kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* Cisplatin-Paclitaxel dibanding Cisplatin-5FU terhadap respon klinis pada KNF.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan menggunakan rekam medik dan *billing* penderita KNF periode Juni 2010–Juli 2013 di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Variabel yang dinilai adalah respon klinis kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-pac dan cis-5FU, total biaya rawat terhadap jenis kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-pac dan cis-5FU serta *cost effectiveness* kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-pac dan cis-5FU terhadap respon klinis pada KNF. Kriteria inklusi adalah penderita KNF usia 18–70 tahun, stadium 3 dan 4, WHO 2 dan 3, ECOG 1 atau 2, data rekam medis lengkap dan mendapat kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-pac atau cis-5FU 3 siklus serta perhitungan biaya rawat inap (*direct cost*) sesuai jadwal kemoterapi. Penderita dieksklusi bila rekuren, disertai penyakit kronis lain, dan terjadi penggantian regimen. Jumlah sampel yang ditentukan sebanyak 28.

Perhitungan biaya medik langsung (*direct medical cost*) adalah biaya yang secara jelas atau nyata untuk diukur. Merupakan biaya yang digunakan secara langsung oleh pasien untuk membayar semua tindakan pengobatannya, seperti biaya obat, biaya dokter, biaya rawat inap, biaya laboratorium, tindakan *emergency* ataupun tindakan lainnya yang menunjang perawatan pasien.²²

Penilaian respon klinis pada ukuran kelenjar limfe leher dilakukan 2 minggu setelah mendapatkan 3 siklus kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-pac atau cis-5FU. Penilaian respon menurut WHO meliputi 4 kriteria yaitu (1) *Complete response* (CR), bila massa menghilang sama sekali (100%), (2) *partial response* (PR), bila pengecilan lebih dari 50%, (3) *stabil disease* (SD) atau tidak ada respon, bila pengecilan kurang dari 25% atau menetap dan (4) *progresif disease* (PD), bila massa semakin besar >25% atau timbul lesi baru.¹⁷ Pada penelitian ini respon dikelompokkan menjadi dua yaitu respon positif (CR atau PR) dan respon negatif (SD atau PD). Analisis kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-pac dan cis-5FU terhadap respon klinis, total biaya rawat terhadap jenis kemoterapi dianalisis dengan uji *Chi Square*. Nilai *p* dianggap bermakna apabila $p < 0,05$. *Cost Effectiveness* total biaya rawat terhadap respon klinis dianalisis menggunakan *Average Cost Effectiveness Ratio* (ACER).

HASIL

Didapatkan KNF yang mendapat kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cisplatin based sebanyak 104, 14 subjek dieksklusikan. Sembilan puluh sampel data dilakukan *simple random sampling* dengan mengurutkan subyek dan diambil pada urutan ganjil. Jumlah subjek 45, 25 subjek mendapat kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-pac dan 20 subjek mendapat kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-5FU. Rerata usia kedua kelompok adalah

46,09±10,253 tahun. Usia terendah 21 tahun dan tertinggi 67 tahun. Lama rawat rata-rata 3 siklus subjek dengan kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-pac selama 17 hari, sedangkan Lama rawat rata-rata 3 siklus subjek dengan kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-5FU selama 33 hari.

Total rata-rata biaya kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-pac 12.504.391 rupiah, dengan biaya terendah 8.495.221 rupiah dan biaya tertinggi 19.262.592 rupiah. Sedangkan pada kemoterapi kombinasi

neoadjuvant cis-5FU rata-rata 9.967.740 rupiah, dengan biaya terendah 7.420.922 rupiah dan biaya tertinggi 12.061.890 rupiah.

DISKUSI

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui *cost effectiveness* kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-pac dibanding cis-5FU terhadap respon klinis pada subjek terdiagnosis KNF. Berdasarkan besar sampel minimal

TABEL 1
Karakteristik sampel

Variabel	Jenis Obat		Total
	Cis-pac	Cis-5FU	
Umur (tahun)			
<45 tahun	8 (32,0%)	10 (50,0%)	18 (40,0%)
≥45 tahun	17 (68,0%)	10 (50,0%)	27 (60,0%)
Jenis kelamin			
Laki-laki	18 (72,0%)	13 (65,0%)	31 (68,9%)
Perempuan	7 (28,0%)	7 (35,0%)	14 (31,1%)
Lama rawat			
Normal (<18 hari cis-pac/<30 hari cis-5FU)	11 (44,0%)	6 (30,0%)	17 (37,8%)
Tidak normal	14 (56,0%)	14 (70,0%)	28 (62,2%)
Jenis PA pasien			
WHO 3	21 (84,0%)	17 (85,0%)	38 (84,4%)
WHO 2	4 (16,0%)	3 (15,0%)	7 (15,6%)
Stadium KNF			
Stadium 3	14 (56,0%)	4 (20,0%)	18 (40,0%)
Stadium 4	11 (44,0%)	16 (80,0%)	27 (60,0%)
Penundaan terapi			
Ya (≥7 hari)	14 (56,0%)	15 (75,0%)	29 (64,4%)
Tidak	11 (44,0%)	5 (25,0%)	16 (35,6%)
Keadaan umum			
Normal (Hasil laborat baik)	11 (44,0%)	1 (5,0%)	12 (26,7%)
Tidak normal	14 (56,0%)	19 (95,0%)	33 (73,3%)
Efek samping kemoterapi			
Ada	9 (36,0%)	15 (75,0%)	24 (53,3%)
Tidak	16 (64,0%)	5 (25,0%)	21 (46,7%)
Total biaya kemoterapi			
Obat cis-pac			
< 11.800.000	13 (52,0%)	0 (0,0%)	13 (28,9%)
≥ 11.800.000	12 (48,0%)	0 (0,0%)	12 (26,7%)
Obat cis-5FU			
< 8.100.000	0 (0,0%)	2 (10,0%)	2 (4,4%)
≥ 8.100.000	0 (0,0%)	18 (90,0%)	18 (40,0%)

TABEL 2
Jenis kemoterapi terhadap respon klinis

Jenis obat	Respon klinis			RP	p	(CI 95%)
	Positif	Negatif	Total			
Cis-pac	23 (65,7%)	2 (20%)	25 (55,6%)	1,533	0,014	(1,053 – 2,233)
Cis-5FU	12 (34,3%)	8 (80%)	20 (44,4%)			

TABEL 3
Jenis kemoterapi terhadap total biaya

Jenis obat	Respon klinis			RP	p	(CI 95%)
	Murah	Mahal	Total			
Cis-pac	13 (86,7%)	12 (40%)	25 (55,6%)	5,200	0,003	(1,324 – 20,416)
Cis-5FU	2 (13,3%)	18 (60%)	20 (44,4%)			

ACER total biaya rawat terhadap respon klinis positif

$$\begin{aligned}
 \text{ACER cis-pac} &= \frac{\text{Total biaya kemoterapi kombinasi } neoadjuvant \text{ KNF (Rupiah)}}{\text{Respon klinis pasca kemoterapi kombinasi } neoadjuvant \text{ (\%)}} \\
 &= \frac{\text{Total kemoterapi kombinasi } neoadjuvant \text{ cis-pac (Rupiah)}}{\text{Respon klinis pasca kemoterapi kombinasi } neoadjuvant \text{ cis-pac (\%)}} \\
 &= \frac{\text{Rp } 12.504.391,91}{65,7 \%} = 190.325,6
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{ACER cis-5FU} &= \frac{\text{Total biaya kemoterapi kombinasi } neoadjuvant \text{ KNF (Rupiah)}}{\text{Respon klinis pasca kemoterapi kombinasi } neoadjuvant \text{ (\%)}} \\
 &= \frac{\text{Total kemoterapi kombinasi } neoadjuvant \text{ cis-5FU (Rupiah)}}{\text{Respon klinis pasca kemoterapi kombinasi } neoadjuvant \text{ cis-5FU (\%)}} \\
 &= \frac{\text{Rp } 9.967.740,67}{34,3 \%} = 290.604,7
 \end{aligned}$$

sebanyak 28 subjek, dilakukan penelitian pada 25 subjek penderita KNF yang mendapatkan kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-pac dan 20 subjek penderita KNF yang mendapatkan kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-5FU.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rerata usia pasien 46 tahun, dengan usia termuda 21 tahun dan tertua 67 tahun. Penelitian Budiarti (2007) di RSUP Dr. Kariadi Semarang didapatkan rerata usia pasien saat

terdiagnosis KNF adalah 41 tahun.³ Penelitian Marliyawati (2012) menyebutkan rerata usia terdiagnosis KNF adalah 45 tahun.¹⁹ Chua dalam penelitiannya (2005), sebanyak 66% penderita KNF di Cina ditemukan pada usia di bawah 50 tahun.¹⁷ Kecenderungan umur penderita KNF dibawah dekade ke-5 meningkat.

Frekuensi jenis kelamin pada kedua kelompok lebih banyak laki-laki (68,9%) dibanding perempuan (31,1%) dengan perbandingan 2,2 : 1. Hal ini sesuai

dengan penelitian Budiarti (2007) dari 67 sampel didapatkan laki laki (65,7%) sedangkan wanita (34,3%).³ Marliyawati (2012) dari 97 subjek didapatkan perbandingan jenis kelamin 2 : 1 antara laki-laki dibanding perempuan.¹⁹ Golden (2012), mendapatkan (58,6%) subjek laki laki dan (41,4%) wanita dari total subjek 58.23 Penelitian Chua di Cina mendapatkan frekuensi jenis kelamin laki-laki paling banyak dari pada perempuan (71%).¹⁷ KNF lebih banyak terjadi pada laki laki dikarenakan faktor genetik, kebiasaan hidup serta pekerjaan.²

Pada penelitian ini hanya diikutsertakan penderita dengan histopatologi WHO 2 dan WHO 3 karena sedikitnya jumlah penderita dengan WHO 1 saat pengambilan subjek didapatkan 1 subjek dengan WHO 1. Jumlah subjek dengan WHO 2 sebanyak 7 kasus (15,6%) dan WHO 3 sebanyak 38 subjek (84,4%). Marliyawati (2012) dalam penelitiannya mendapatkan histopatologi terbanyak WHO 3 (73%).¹⁹ Hal ini sesuai dengan penelitian pada 784 penderita KNF di Cina dilaporkan WHO 2 dan WHO 3 sebanyak (98%).¹⁷

Distribusi sampel berdasarkan stadium menurut AJCC klasifikasi T dan N yang ditemukan pada penelitian ini didominasi stadium IV sebanyak (60%) dan stadium III (40%). Penelitian Marliyawati (2012) mendapatkan penderita KNF dengan stadium IV sebanyak (68%) dan stadium III (32%).¹⁹ Hal ini sejalan dengan penelitian Chua yang menyatakan frekuensi stadium IV sebanyak 43% dan stadium III sebesar 31%.¹⁷

Hasil penelitian didapatkan penundaan terapi sebanyak (64,4%) dan sesuai jadwal (35,6%). Marliyawati (2012) melaporkan 36% kasus mengalami penundaan. Penundaan kemoterapi berpengaruh terhadap respon klinis pasien KNF yang mendapatkan kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* sebesar 4,6 kali lebih besar untuk terjadinya respon negatif dibandingkan yang tidak mengalami penundaan terapi.¹⁹ Penundaan terapi terjadi oleh karena hasil pemeriksaan laboratorium darah yang tidak memenuhi persyaratan. Keadaan tersebut disebabkan karena mielosupresi atau intake gizi yang kurang. Penundaan terapi bisa juga disebabkan oleh karena permasalahan biaya dari penderita atau prosedur administrasi rawat inap, hal ini dapat mempengaruhi lama rawat inap penderita KNF yang akan melakukan kemoterapi kombinasi *neoadjuvant*.^{3,19} Penundaan terapi dapat mengakibatkan sel tumor dapat memperbaiki diri dan menjadi bertambah dan berkembang. Sel tumor akan terjadi perbaikan DNA, sehingga terjadi proliferasi kembali. Sel tumor akan membuat pertahanan terutama pada membran sel sehingga dapat mengurangi drug uptake pada sel target. Proses inflamasi tumor yang berkepanjangan menyebabkan produksi COX (*Cyclooxygenase*) 2 berlebihan. Proses nekrotik jaringan menjadi lebih luas sehingga aliran darah menjadi terhambat. Hal ini dapat menimbulkan resistensi terhadap obat kemoterapi.²⁴

Pada penelitian ini didapatkan lama rawat tidak normal (>6 hari 1 siklus/>18 hari 3 siklus, > 10 hari 1 siklus/>30 hari 3 siklus) sebanyak 62,2%. Lama rawat tidak normal karena hasil pemeriksaan laboratorium subjek tidak memenuhi persyaratan pemberian kemoterapi yang berefek memperpanjang waktu rawat untuk perbaikan kondisi menuju keadaan normal.^{3,19} Keadaan umum dan pemeriksaan laboratorium darah sebelum dilakukan kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* merupakan syarat utama. Persyaratan yang harus dipenuhi yaitu Hb > 10 mg/dl, leukosit ≥ 4000 /mmk, dan trombosit ≥ 150.000 /mmk. Fungsi hepar dan fungsi ginjal serta albumin harus normal. Pemeriksaan diulang setiap sebelum pemberian kemoterapi.^{3,19} Pada penelitian ini didapatkan hasil laboratorium darah rutin, albumin, elektrolit tidak normal sebanyak 73,3%.

Efek samping kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* pada penelitian ini didapatkan 53,3%. Mustofa (2006) dalam penelitiannya melaporkan efek samping kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-pac berupa mucositis 36%, anemia 14%, mual muntah 14%.¹⁵

Jenis Kemoterapi Kombinasi Neoadjuvant terhadap Respon Klinis

Kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* yang diikuti dengan kemoradiasi *concurrent* meningkatkan *survival rate* dibandingkan dengan radioterapi.^{17,18} Hasil penelitian ini didapatkan respon klinis positif sebanyak 65,7% pada kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-pac, sedangkan respon klinis positif sebanyak 34,3% pada kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-5FU. Penelitian Marliyawati mendapatkan respon klinis positif *neoadjuvant chemotherapy* 3 siklus cis-pac 94%, cis-5 FU 4% serta carboplatin pac 2%.¹⁹

Mustofa et al mengamati 29 pasien KNF stadium lanjut yang diberikan *neoadjuvant* diteruskan dengan kemoradiasi *concurrent* dan 31 pasien dengan kemoradiasi *concurrent* saja melakukan penilaian respon setelah 3 siklus *neoadjuvant chemotherapy* dengan cis-pac dan didapatkan respon objektif sebesar 80% (CR 19%, PR 61%) dan respon negatif sebesar 20% (SD 14% dan PD 6%) dan setelah kemoradiasi selesai didapatkan respon komplit sebesar 70%.¹⁵ Penelitian *neoadjuvant chemotherapy* dengan cis-5Fu sebanyak 3 siklus oleh Ferrari et al menunjukkan respon positif sebesar 79,4% (CR 55,9% dan PR 20,6%).²⁵ Hui melaporkan respon terapi positif sebesar 82,3% (CR 23,5% dan PR 58,8%) pada tumor primer didapatkan setelah pemberian *neoadjuvant* cis-docetaxel 2 siklus, sedangkan pada kelenjar limfe regional mencapai 84,6%.¹⁶ Gibson et al menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada respon dan *overall survival* antara cis-5FU dengan cis-pac.²⁶ Daoud et al melaporkan respon objektif (respon komplit dan sebagian) sebesar 50% pada tumor primer dan 93% pada kelenjar limfe leher setelah pemberian 3 siklus *neoadjuvant* cis-5Fu.²⁷

Jenis Kemoterapi Kombinasi Neoadjuvant terhadap Total Biaya Rawat

Hasil penelitian ini didapatkan total biaya murah pada kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-pac sebanyak (86,7%), sedangkan pada kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-5FU total biaya murah sebanyak (13,3%). Berbeda dengan penelitian Parthan A,²⁸ yang menyatakan total biaya yang dikeluarkan pada kemoterapi kombinasi cis-doxotacel sebesar 32.440 euro (95% CI 30,250 34,682) dibanding kemoterapi kombinasi cis-5FU sebesar 28.718 euro (95% CI 26,696 30,919). Setiawan menyatakan dalam penelitiannya. Biaya kemoterapi kombinasi golongan Pac, doxorubicin, siklofosamid membutuhkan biaya 3 kali lebih tinggi daripada kemoterapi 5-FU, Doxorubisin, Siklofosamid.²⁹ Hal ini disebabkan karena pada subjek yang mendapatkan jenis kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-5FU mempunyai efek samping obat kemoterapi sebesar 75% (tabel 1), serta penundaan terapi yang cukup besar 75% (tabel 1), yang berakibat memperpanjang lama rawat 70% (tabel 1) serta dapat meningkatkan biaya pengobatan.

ACER Total Biaya Rawat Kemoterapi Kombinasi Neoadjuvant terhadap Respon Klinis Positif

Hasil penelitian ini didapatkan harga obat cis-pac untuk 3 siklus sebesar Rp 5.383.845, sedangkan harga obat cis-5FU untuk 3 siklus sebesar Rp 2.284.740. Perhitungan dosis obat cis-pac dan cis-5FU menggunakan berat badan ideal subjek seberat 50 kg serta tinggi badan 160 cm. Lama rawat rata-rata 3 siklus kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-pac selama 17 hari, sedangkan lama rawat rata-rata 3 siklus kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-5FU selama 33 hari, meskipun total harga obat kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-pac lebih mahal dibandingkan kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-5FU tetapi didapatkan perbedaan lama rawat kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-pac lebih singkat sehingga menyebabkan total biaya perawatan kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-pac lebih efektif.

Selisih biaya rata-rata kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-pac sebesar 12.504.391 rupiah sedangkan kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-5FU sebesar 9.967.740 rupiah. *Average Cost Effectiveness Ratio* (ACER) pada total biaya kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-pac lebih *cost effective* (190.325) dibandingkan kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-5FU (290.604). Hal ini sesuai penelitian N.L Liberto (2011),²⁹ menyatakan kelompok cis, doxotacel, 5FU lebih efektif 6757 euro dalam pembiayaan dibanding kelompok cis 5FU 11.822 euro.²⁹

SIMPULAN

Respon klinis kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-pac lebih baik dibanding kemoterapi kombinasi *neoadjuvant*

cis-5FU pada KNF. Pemberian kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-pac lebih *cost effective* dibanding kemoterapi kombinasi *neoadjuvant* cis-5FU pada KNF. Disarankan KNF stadium lanjut untuk diberikan kemoterapi kombinasi cis-pac.

DAFTAR PUSTAKA

- Munir M. Perkembangan terapi bedah pada keganasan di bidang telinga, hidung dan tenggorok. Pidato pada upacara pengukuhan sebagai guru besar tetap. Jakarta : FKUI; 2002. hal. 37
- Roedin A, Adham M. Karsinoma nasofaring; Dalam Buku Ajar Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok. Edisi Keenam. Editor: Soepardi EA, Iskandar N. FK UI; Jakarta. 2007
- Budiarti R. Survival rate dan factor yang berpengaruh terhadap penderita karsinoma nasofaring yang mendapat kemoradiasi cisplatin-5Fu dan BECOD di SMF K THT-KL RSUP Dr Kariadi Semarang. Tesis Program Pasca Sarjana Magister Ilmu Biomedik Universitas Diponegoro. 2010.
- RSUP Dr Kariadi, 2012, Laporan instalasi rekam medik RSUP Dr. Kariadi, Bagian Pelaporan, Instalasi Rekam Medik Semarang.
- Wei WI. Nasopharyngeal cancer. In : Bailey BJ, Calhoun KH, eds. Head and neck surgery-otolaryngology. 4th edition. Philadelphia: Lippincot- William&Wilkins; 2006: 1455-71.
- Tsee KS, Wong HY, Au EYL, Ma KM. Chemotherapy for primary treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: update on meta-analysis and phase III trials. JHK Coll Radiol 2005;8:93-101.
- Huncharek M, Kupelnick B. Combined chemoradiation versus radiation therapy alone in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: result of a meta-analysis of 1528 patients from six randomized trials. Am J Clin 2002;25(3):219-23
- Langendijk JA, Leemans CR, Buter J. The additional value of chemotherapy to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: meta-analysis of the published literature. J Clin Oncol 2004; 22(22):4604-12.
- Al-Saraf M, LeBlanc M, Giri PGS, Fu KK, Cooper J, Vuong T, et al. Superiority of five year survival with chemo-radiotherapy (CRT) vs radiotherapy in patients (Pts) with locally advanced nasopharyngeal cancer(NPC). Intergroup (0099) (SWOG 8892, RTOG 8817, ECOG 2388) Phase III Study: Final Report. Proc Am Soc Clin Oncol 2001;20:227a.
- Brockstein BE, Vokes EE. Principles of chemotherapy in the management of head and neck cancer. In : Bailey BJ, Calhoun KH, eds. Head and Neck Surgery-Otolaryngology. 4th ed. Philadelphia: Lippincot- William and Wilkins; 2006:1428-41.
- Kwong DL, Sham JS, Au GK. Concurrent and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a factorial study. J Clin Oncol 2004;22:2643-53.
- Isobe K, Kawakami H, Uno T. Concurrent chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: is intergroup study 0099 feasible in japanese patients? Jpn J Clin Oncol 2003;33(10):497-500.
- Baujat B, Audry H, Bourhis J, Chan ATC, Onat H, Chua DTT, et al. Chemotherapy as an adjunct to radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma (review). The Cochrane Library 2009;4:30.
- National Comprehensive Cancer Network Guidelines. Head and neck cancer oncology version 2. 2011. NCCN Network, Inc. 2011
- Mustafa E, Nasar MN, Rabie NA. Induction chemotherapy with paclitaxel and cisplatin, followed by concomitant cisplatin and radiotherapy for the treatment of locally advanced

- nasopharyngeal carcinoma. *J of The Egyptian Nat. Cancer Inst* 2006;18(4):384–56.
16. Hui EP, Ma BB, Leung SF, King AD, MO F, Kam MK, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(2):242–49.
 17. Chua DTT, Ma J, Sham JST, Mai HQ, Choy DTK, Hong MH. Long term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a pooled data analysis of two phase III trials. *J Clin Oncol* 2005;22(6):1118–24.
 18. Xu L, Pan J, Wu J. Factors associated with overall survival in 1706 patients with nasopharyngeal carcinoma: significance of intensive neoadjuvant chemotherapy and radiation break. *Radiotherapy and Oncology*. 2010;96:94–9.
 19. Marliyawati. Efek Neoadjuvant Chemotherapy Platinum-Based pada penderita KNF di RSUP Dr Kariadi Semarang. Tesis Program Ilmu Kesehatan THT-KL. Universitas Diponegoro. 2012.
 20. Vogenberg R.F. Introduction to Applied Pharmacoeconomics. New York: McGraw-Hill. Medical Publishing Division 2001
 21. Grosse D.S., Teutsch M.S. Developing, Implementing and Population Intervention. *Genetics and Prevention Effectiveness. Genetics and Public Health in 21st Century*: Oxford University Press 2000.
 22. Walley, T., Haycox, A., Boland, A., 2004, *Pharmacoeconomics*, 1-11, Churchill Livingstone, London.
 23. Golden DW, Rudra S, Witt ME. Outcomes of induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncology*. 2012;13(2):6.
 24. Stewart DJ. Mechanisms of resistance to cisplatin and carboplatin. *Clinical Review in Oncology?Hematology*. 2007;63:12–31.
 25. Ferrari D, Chiesa F, Codeca C. Locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: induction chemotherapy with cisplatin and 5-Fu followed by radiotherapy and concurrent cisplatin. *Oncology* 2008;74:158–66.
 26. Gibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MHA, DeConti RC, Ensley J, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the eastern cooperative oncology group. *J Clin Oncol* 2005;23(15): 3562–3567.
 27. Daoud J, Taumi N, Siala W. Result of prospective randomised trial comparing conventional radiotherapy to split course bifractionated radiation therapy in patient with nasopharyngeal carcinoma. *Radiotherapy and Oncology*. 2007; 85:17–23.
 28. Parthan A, Posner MR, Brammer C, Beltran P, Jansen JP. Cost utility of doxorubicin as induction chemotherapy followed by chemoradiation in locally advanced squamous cell carcinoma of the head neck. *Wiley InterScience* 2009. www.interscience.wiley.com
- Liberto NL, Rognoni C, et al. Adding docetaxel to cisplatin and fluorouracil in patients with unresectable head and neck cancer: a cost-utility analysis. *Annals of Oncology Advance* 2011