



Eritropoietin Rekombinan pada Penderita Kanker

Syafrizal Syafei

Divisi Hematologi-Onkologi Medik RS Cipto Mangunkusumo-RS Kanker Dharmais/
Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

PENDAHULUAN

Anemia adalah kelainan hematologi yang biasa dan tersering ditemui pada pasien kanker. Penyebab anemia pada pasien kanker multifaktor. Banyak pasien telah didiagnosis anemia akibat penyakit kronik, sebelum diagnosis kankernya ditegakkan. Di lain pihak anemia pada pasien kanker juga disebabkan oleh radioterapi dan atau kemoterapi yang didapatnya. Pada pasien kanker yang telah mengalami metastasis, atau keganasan darah, maka anemianya bisa disebabkan oleh keterlibatan sumsum tulang⁽¹⁾. Anemia juga dikaitkan dengan penurunan produksi eritropoietin tubuh, atau tumpulnya respon sumsum tulang terhadap eritropoietin⁽²⁾. Eratnya hubungan kadar hemoglobin dengan kelelahan (*fatigue*) akibat penyakit dan kualitas hidup telah lama diketahui. Akan tetapi hubungan antara anemia dengan patofisiologi kanker adalah rumit, banyak sisi relasi ini yang masih perlu diteliti⁽³⁾. Walaupun demikian telah banyak pendapat yang menduga anemia bisa mempengaruhi respon terapi kanker pada pasien, bahkan yang lebih penting lagi adalah perjalanan penyakitnya. Sejak dekade terakhir telah banyak bukti yang menunjukkan anemia berkaitan dengan kegagalan pengobatan kanker⁽⁴⁾. Pada penelitian *in vitro* dan binatang percobaan, didapat hasil bahwa anemia menaikkan mutasi, pertumbuhan, potensi metastasis, dan resistensi terhadap terapi pada sel tumor; di lain sisi menurunkan potensi apoptosis. Bahkan anemia sendiri bisa merangsang angiogenesis dari sel tumor^(5,6). Keberhasilan mengatasi anemia pada pasien kanker yang mendapat kemoterapi bisa memperbaiki hasil pengobatan dan harapan hidup⁽⁷⁾.

Tabel 1 mencantumkan 2 kriteria anemia yang sering digunakan, yaitu dari *World Health Organization* (WHO), dan *National Cancer Institute* (NCI)⁽⁸⁾

Tabel 1. WHO and NCI grading system for Anemia⁽⁸⁾.

Severity	WHO (g/dl)	NCI (g/dl)
Grade 0 (Normal)	≥ 11	Normal
Grade 1 (Mild)	9,5 – 10,9	10,0 – Normal
Grade 2 (Moderate)	8,0 – 9,4	8,0 – 10,0
Grade 3 (Severe)	6,5 – 7,9	6,5 -7,9
Grade 4 (Life-threatening)	< 6,5	< 6,5

PATOGENESIS dan PATOFISIOLOGI ANEMIA pada KANKER

Kausa anemia pada kanker multifaktor, sebagian berkaitan dengan proses keganasannya, sedangkan lainnya berkaitan dengan pengobatan⁽⁹⁾. Faktor-faktor yang menaikkan risiko anemia antara lain: tipe, stadium, dan lama kanker diderita, serta rejimen dan intensitas terapi yang diterima, ada tidaknya infeksi, juga tindakan operasi yang dialami⁽¹⁾.

Anemia akibat proses keganasan bisa disebabkan oleh aktifasi sistem imun/ inflamasi yang menyebabkan pelepasan sitokin, a.l, TNF (*Tumor Necrotizing Factor*)-*alpha*, IFN (Interferon)-*gamma*, dan IL (Interleukin)-1^(10,11). Hal tersebut menyebabkan gangguan eritropoiesis, berupa gangguan utilisasi besi, supresi diferensiasi sel progenitor eritroid, dan gangguan produksi eritropoietin⁽¹⁰⁾.

Pasien kanker mempunyai kadar eritropoietin yang lebih rendah dibandingkan dengan derajat anemianya, yang berarti adanya gangguan mekanisme homeostasis antara proses peradangan/ inflamasi yang diikuti proses keganasan⁽¹²⁾. Sementara itu lama hidup sel darah merah memendek, sedangkan produksi sel darah merah yang baru, tak dapat mengatasi lama hidup sel darah merah yang berkurang. Dilain pihak adanya perdarahan di lokasi tumor, atau perdarahan akibat gangguan pembekuan darah juga berakibat anemia pada pasien kanker^(10,13). Prevalensi anemia pada pasien kanker bervariasi tergantung jenis kanker. Beberapa studi telah melaporkan prevalensi anemia pada pasien kanker berkisar antara 5% pada pasien kanker prostat, sampai 90% pada pasien mieloma multipel. Pada pasien kanker serviks, mieloma multipel stadium lanjut dan pasien kanker yang mengalami gangguan ginjal, prevalensi anemia semakin mencolok^(14,15).

Anemia pada pasien kanker yang mendapat kemoterapi dan atau radioterapi kebanyakan akibat mielosupresi, serta juga akibat penghancuran sel darah merah selama pengobatan⁽¹⁶⁾. Pasien kanker yang mendapat kemoterapi cisplatinum, akan mengalami gangguan produksi eritropoietin, sehingga semakin memperlama masa anemianya. Kombinasi kemoterapi cisplatinum dan etoposide pada pasien kanker paru, berakibat anemia sekitar 16-55 % pasien⁽¹⁷⁾. Radioterapi juga menaikkan kejadian anemia pada pasien kanker sekitar 41-54% pasca radiasi^(14,17).



ERITROPOIETIN REKOMBINAN

Eritropoietin dalam darah dibuat oleh sel-sel interstitial peritubuler ginjal atas kendali gen yang berada dalam kromosom 7q11-22. Gen tersebut membuat polipeptida yang terdiri atas 193 asam-amino⁽¹⁸⁾. Selama modifikasi pasca tranlasi, terjadi glikosilasi yang akhirnya membentuk *mature* eritropoietin (= eritropoietin rekombinan) yang terdiri dari 165 asam-amino⁽¹⁸⁾. Proliferasi, diferensiasi dan maturasi sel darah merah memerlukan eritropoietin, Bahkan eritropoietin mutlak bagi survival progenitor sel darah merah di sumsum-tulang, juga mempunyai kemampuan *immunomodulatory*^(19,20).

Terdapat empat jenis eritropoietin rekombinan, yaitu alfa, beta, delta dan omega, secara komersial yang tersedia saat ini adalah alfa dan beta. Sejak tahun 1989 *Food Drug Administration* (FDA), telah mengizinkan pemberian eritropoietin rekombinan pada pasien anemia akibat gagal ginjal kronik, dan sejak itu banyak studi yang meneliti kegunaannya pada anemia pada pasien kanker⁽²¹⁾

Pada Mei 2001, setelah diskusi lama sejak tahun 1997, para pakar dari *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) dan *American Society of Hematology* (ASH), berhasil membuat rekomendasi pemakaian eritropoietin rekombinan pada pasien kanker⁽²¹⁾.

Rekomendasi ASCO dan ASH untuk pemakaian eritropoietin rekombinan pada pasien kanker⁽²¹⁾:

1. Pemakaian eritropoietin disarankan sebagai pilihan terapi pada pasien anemia akibat kemoterapi yang Hb-nya < 10 g/dl. Transfusi sel darah merah juga suatu pilihan, tergantung derajat anemia dan keadaan klinik.
2. Bagi pasien dengan Hb rendah, tapi tak berat (Hb < 12 g/dl - > 10 g/dl), keputusan untuk pemakaian Eritropoietin segera atau menunggu sampai Hb mendekati 10 g/dl sebaiknya tergantung keadaan klinik. Transfusi sel darah merah juga pilihan, bila keadaan klinik memerlukan.
3. Rekomendasi berdasarkan uji klinik, yaitu eritropoietin subkutan 3x/mgg mulai 150 U/kgBB selama minimum 4 minggu dengan pertimbangan eskalasi dosis sampai 300 U/kgBB untuk 4 – 8 minggu berikutnya, bila respon pada dosis awal belum didapat.
4. Meneruskan terapi eritropoietin di atas 6 – 8 minggu pada keadaan tak ada respon (yaitu < 1-2 g/dl kenaikan Hb) menunjukkan pasien *non-responder* berarti tak ada guna diteruskan pemberiannya.
5. Hemoglobin dapat naik sampai 12 g/dl, maka terapi eritropoietin dapat dikurangi, dan diberikan lagi bila Hb mendekati 10 g/dl.
6. Diperlukan data awal dan periodik dari kadar besi, TIBC, Transferrin, atau Ferritin, serta pemberian besi bila ada indikasi.

7. Ada satu uji klinik berdisain baik, terandomisasi dan dengan plasebo yang menunjukkan manfaat eritropoietin pada pasien anemia akibat Myelodisplasia resiko rendah. Tapi tak ada studi yang baik yang mendukung pemberian eritropoietin pada mieloma multipel, limfoma nonHodgkin, leukemia limfositik kronik yang tak mendapat kemoterapi. Bila mendapat kemoterapi maka sebaiknya pemberian eritropoietin sesuai dengan panduan diatas.
8. Dokter yang merawat pasien mieloma multipel, limfoma non Hodgkin dan leukemia limfositik kronik disarankan untuk memulai terapi dengan kemoterapi atau kortikosteroid dengan melihat hasil lab. hematologi sebelum memberikan eritropoietin. Bila tak ada kenaikan Hb setelah kemoterapi maka pemberian eritropoietin agar sesuai dengan panduan diatas. Transfusi sel darah merah juga suatu pilihan.

Komplikasi pemberian

Yang terbanyak ialah *flu-like syndrome*, biasanya ringan dan hilang dalam sehari. Ada juga yang melaporkan hipertensi, trombotosis, akibat cepatnya kenaikan Hb selama pengobatan. Efek samping lain seperti reaksi alergi/anafilaksis, kejang, hiperkalemia dan trombotosis jarang dilaporkan⁽¹⁸⁾.

Komplikasi yang serius, tapi amat jarang adalah *Pure Red Cell Aplasia* (PRCA) terjadi pada pasien gagal ginjal yang mendapat terapi eritropoietin⁽²²⁾.

Penatalaksanaan PRCA yang berkaitan dengan pemakaian eritropoietin adalah penghentian pemberian epoietin, pemberian imunosupresan dengan/ tanpa imunoglobulin, transfusi darah, serta biopsi sumsum tulang untuk memastikan adanya PRCA⁽²²⁾.

SIMPULAN

Sejak diakui kegunaannya dalam mengatasi anemia pada pasien gagal ginjal, maka manfaat terapi eritropoietin terus diselidiki pada pelbagai keadaan, termasuk pada anemia akibat kanker.

Sejak 2001 ASCO dan ASH telah mengeluarkan rekomendasi pemberian eritropoietin pada pasien kanker.

Pada pasien kanker disarankan pemakaian eritropoietin bagi kelompok yang kemungkinan besar responsif.

Suplementasi besi disarankan karena terapi eritropoietin yang mempercepat eritropoiesis akan menyebabkan defisiensi besi secara fungsional.

Walaupun demikian kendala biaya patut juga jadi pertimbangan pemakaian eritropoietin.

DAFTAR PUSTAKA

Untuk Informasi rincian Daftar Pustaka, silahkan menghubungi redaksi.