

Strategi Pemakaian Epoetin Alfa dalam Mempertahankan Kadar Hemoglobin pada Kemoterapi Ajuvan Berbasis Antrasiklin Karsinoma Payudara Operabel

DIMYATI ACHMAD, YUSUF HARIADY, BENNY ISAKH, MAMAN ABDURAHMAN

Bagian Onkologi Rumah Sakit Hasan Sadikin, Bandung

Diterima 10 Desember 2012; Direview 8 Januari 2013; Disetujui 14 Januari 2013

ABSTRACT

Incidence of mild to severe anemia in operable regional metastasis breast cancer is 4% - 63%. Many studies about the role of epoetin alpha as substitute for transfusion, still the results were unsatisfactory. A paralel design clinical trial had been done with randomised block for 64 samples, divided into 2 groups, epoetin alpha group and control group. Inclusion criteria was post operative patient with hemoglobin ≥ 10 gr/dL – 12 gr/dL. Epoetin alpha was given for 1 week post mastectomy, continued for 6 times, 40.000 IU/week, and the hemoglobin was examined in the first chemotherapy cycle until 3 weeks after the 6th cycle. The result showed that giving epoetin alpha with the above strategy retained hemoglobin level above 10gr/dL, and transfusion was unnecessary in chemotherapy treatment. Whereas in control group, transfusion was needed in 28.1% cases, mostly in the fourth cycle of chemotherapy. Conclusion: The chosen strategy in giving epoetin alpha is starting 1 week post mastectomy, continued to the second cycle of chemotherapy or 6 times, 40.000 IU/week and the hemoglobin level post mastectomy must ≥ 10 gr/dL – 12 gr/dL.

Keywords: breast cancer, anemia, epoetin alpha.

ABSTRAK

Pada kanker payudara operabel dengan metastasis regional, pemberian kemoterapi ajuvan berbasis antrasiklin dapat menyebabkan terjadinya anemia ringan sampai berat pada sekitar 4% - 63% kasus. Telah dilakukan berbagai penelitian tentang peran epoetin alfa sebagai alternatif pengganti transfusi, tetapi hasilnya masih belum memuaskan. Dilakukan penelitian uji klinik desain paralel dengan randomisasi blok terhadap 64 sampel penelitian yang dibagi atas 2 kelompok, yaitu kelompok perlakuan yang mendapatkan epoetin alfa dan kelompok kontrol. Kadar Hb pasca-operasi yang termasuk dalam kriteria inklusi adalah ≥ 10 gr/dL – 12 gr/dL. Epoetin alfa diberikan 1 minggu pasca-mastektomi diteruskan sampai 6 kali pemberian dengan dosis 40.000 IU/ minggu dan kadar Hb dinilai mulai dari pemberian kemoterapi siklus pertama sampai 3 minggu setelah kemoterapi siklus keenam. Hasil penelitian menunjukkan pemberian epoetin alfa dengan strategi di atas mampu mempertahankan kadar hemoglobin di atas 10 gr/dL dan tidak dibutuhkan transfusi selama kemoterapi. Sedangkan pada kelompok kontrol membutuhkan transfusi sebanyak 28,1% kasus dan kebutuhan transfusi paling banyak terjadi pada kemoterapi siklus keempat. Kesimpulan: strategi pemakaian epoetin alfa yang dapat dipilih adalah mulai 1 minggu pasca-mastektomi yang diteruskan sampai kemoterapi siklus kedua atau 6 kali pemberian dengan dosis 40.000 IU/minggu dan kadar Hb pasca-mastektomi harus ≥ 10 gr/dL – 12 gr/dL.

Kata kunci: kanker payudara, anemia, epoetin alfa.

KORESPONDENSI:

Dr. Dimiyati Achmad,
dr., SpB(K)Onk.
RS dr. Hasan Sadikin,
Bandung
Tlp/Fax.: 0222034655
Email:
dimachmad@yahoo.com

PENDAHULUAN

Dalam penatalaksanaan kanker payudara (KPD) operabel, apabila ditemukan metastasis pada kelenjar getah bening regional yang terbukti secara histopatologis maka harus diberikan kemoterapi ajuvan.¹ Untuk mendapatkan hasil kemoterapi ajuvan yang optimal harus ditentukan secara tepat jenis obat, dosis, dan jadwal pemberian yang berkesinambungan. Jenis regimen yang sering dipergunakan adalah yang berbasis antrasiklin dan diberikan setiap 3 minggu. Ketepatan jadwal pemberian kemoterapi kadang-kadang tidak terpenuhi akibat efek samping kemoterapi terhadap sistem hemopoetik, di antaranya penurunan kadar hemoglobin.²

Beberapa peneliti melaporkan bahwa kemoterapi berbasis antrasiklin dapat menyebabkan anemia sekitar 4% - 63 % kasus, tergantung dari rejimen dan siklus pemberian.²⁻⁵ Kirshner J. Dkk., melaporkan sekitar 40% kasus kanker payudara yang mendapat kemoterapi berbasis antrasiklin mengalami anemia sedang sampai berat dan pada pasien yang awalnya menderita anemia ringan prekemoterapi, 61,9% kasus akan mengalami anemia sedang sampai berat.² Pemakaian *Cyclophosphamide*, *Epirubicin*, dan *5-fluorouracil* (CEF) dosis 600/60/600 mg/m² siklus 21 hari menyebabkan terjadinya anemia pada sekitar 25% kasus.⁵

Terapi anemia akibat efek samping kemoterapi yang sering digunakan adalah dengan transfusi. Kenaikan kadar Hb dapat dicapai dengan cepat, namun efek samping yang mungkin terjadi juga tidak sedikit. Dapat terjadi reaksi antigen – antibodi sampai reaksi anafilaktik dan dapat pula terjadi infeksi dari berbagai virus, di antaranya hepatitis dan HIV.⁴

Pada 2002, *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) merekomendasi pemakaian epoetin alfa sebagai terapi anemia akibat kemoterapi. Epoetin atau eritropoietin menginduksi produksi eritrosit dengan cara menginduksi proliferasi dan diferensiasi prekursor eritroid (BFU-E dan CFU-E) dalam sumsum tulang. Di samping itu, eritropoietin juga dapat menstimulasi pelepasan retikulosit dari sumsum tulang dan meningkatkan sintesis hemoglobin selular akibat diferensiasi CFU-E menjadi eritroblas.⁴ ASCO merekomendasi awal pemberian epoetin pada pasien kanker adalah pada kadar Hb ≥ 10 g/dL, terutama pada keadaan anemia ringan, yaitu $10 \leq \text{Hb} < 12$ g/dL. Dosis epoetin yang dianjurkan adalah 150 IU/kg, 3 x seminggu atau 40.000 IU sekali dalam seminggu.³ Mastro LD dan Venturini M., melaporkan

pemberian epoetin alfa untuk mengatasi anemia pada kadar Hb < 10 g/dL, ternyata masih membutuhkan transfusi sekitar 20%-40% kasus.⁴ Kegagalan tersebut dapat disebabkan terlambatnya pemberian terapi epoetin, karena respons epoetin dalam meningkatkan kadar Hb baru terjadi pada minggu ke-3 sampai minggu ke-12.⁵ Kahlert S. dkk., melaporkan pemakaian epoetin bersama-sama pemberian kemoterapi masih menyebabkan anemia ringan pada sekitar 24% kasus.⁶

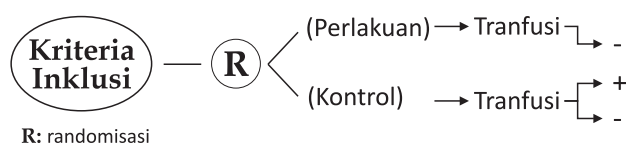
Berdasarkan hasil penelitian terdahulu, dilakukan uji klinik pemakaian epoetin dengan strategi tindakan preventif sebelum kemoterapi dimulai dan dilanjutkan sampai 6 kali pemberian.^{7,8,9} Dengan uji klinik ini diharapkan hasil yang diperoleh dapat menjadikan pemakaian epoetin alfa sebagai profilaksis transfusi dan dapat dipakai sebagai bahan pertimbangan dalam menyusun protokol penatalaksanaan KPD operabel yang mendapat kemoterapi ajuvan berbasis antrasiklin.

MATERI DAN METODE

Subjek penelitian melibatkan penderita KPD operabel yang dibagi atas 2 kelompok, yaitu kelompok yang mendapatkan epoetin alfa sebagai kelompok perlakuan dan kelompok yang tidak mendapat epoetin alfa sebagai kelompok kontrol. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah penderita KPD yang telah dilakukan mastektomi radikal/modifikasi mastektomi radikal, kadar Hb ≥ 10 g/dL - < 12 g/dL, mendapat kemoterapi ajuvan AC/ FAC (*Doxorubicin*, *Cyclophosphamide/Fluorouracil*, *Doxorubicin*, *Cyclophosphamide*) atau EC/FEC (*Epirubicin*, *Cyclophosphamide/Fluorouracil*, *Epirubicin* dan *Cyclophosphamide*). Kriteria ekklusi adalah penderita KPD yang menderita anemia akibat penyakit lain seperti defisiensi nutrisi, gangguan fungsi ginjal, dan hipersplenisme.

Penelitian ini adalah uji klinik desain paralel dengan randomisasi secara blok, multisenter, mengikutsertakan Subbagian Bedah Onkologi Kepala dan Leher Bagian Bedah RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, RSUD. Dr. Soedarso Pontianak, dan RSUP Dr. Kariadi Semarang.^{10,11,12} Rancangan penelitian telah mendapat persetujuan dari Majelis Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran /RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung. Untuk mendapatkan hasil pemeriksaan hemoglobin yang seragam dilakukan pemeriksaan Hb pada laboratorium yang sama, yaitu laboratorium yang memiliki cabang di ketiga tempat penelitian.

Prosedur penelitian: subjek yang termasuk kelompok perlakuan diberikan epoetin alfa 40.000 IU/minggu, mulai minggu pertama pasca-mastektomi sampai 6 kali pemberian. Pada minggu ke-3 kedua kelompok penelitian diberikan kemoterapi ajuvan berbasis antrasiklin sebanyak 6 siklus dengan interval setiap 3 minggu. Pemeriksaan kadar Hb akan dinilai pada setiap siklus kemoterapi. Berikut adalah bagan penelitian ini:



Cara kerja penelitian dapat dilihat dalam tabel berikut:

Uraian	1	2	3	4	5	6	7	8	9	12	15	18	21
No. Ganjil													
Efek			Hb			Hb			Hb	Hb	Hb	Hb	Hb
No. Genap													

Keterangan: Minggu 1 = Minggu 1 setelah mastektomi.
 = Diberi Epoetin Alfa 40.000 IU / minggu
 = Kemoterapi Ajuvan

Selain menggunakan statistik deskriptif, digunakan pula uji t tidak berpasangan untuk membandingkan perbedaan kadar hemoglobin pada minggu ke-3 sampai minggu ke-21 pada kedua kelompok.

HASIL

Diperoleh 64 sampel penelitian dari 3 senter penelitian, 32 pasien mendapatkan epoetin alfa dan 32 pasien sebagai kelompok kontrol. Data demografi dan karakteristik pasien secara umum sebanding pada kedua kelompok (Tabel 1).

Tabel 1: Demografi dan karakteristik pasien

Karakteristik	Epoetin alfa (n=32)		Kontrol (n=32)	
	N	%	n	%
Usia				
Mean + SD	43,63 + 8,167		45,13 + 8,393	
Range	30-63		24-61	
Stadium				
IIA	30	93,7	31	96,8
IIIA	2	6,3	1	3,2
Hemoglobin, g/dL				
Mean + SD	11,1 + 0,67		11,16 + 0,74	
Median	10,9		10,9	

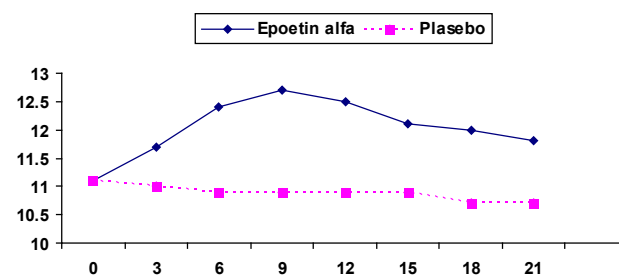
Tabel 1 menunjukkan baik faktor usia, stadium penyakit, maupun kadar Hb awal sebelum perlakuan pada kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan sehingga dapat dibandingkan.

Dalam penelitian ini didapatkan bahwa kelompok yang mendapatkan epoetin tidak ada yang memerlukan transfusi selama menjalani kemoterapi, sedangkan pada kelompok kontrol terdapat 9 pasien (28,1%) yang memerlukan transfusi. Kebutuhan transfusi yang paling tinggi terjadi ketika pasien akan memasuki siklus ke-4 kemoterapi atau terjadi pada minggu ke-12 pasca-operasi, yaitu sebesar 5 pasien (15,6 %), seperti tercantum pada tabel 2.

Tabel 2: Kebutuhan transfusi selama kemoterapi

Periode Kemoterapi	Minggu	Kel. Epo (n : 32)	Kel. Kontrol (n : 32)
Kemoterapi I	3	-	-
Kemoterapi II	6	-	2
Kemoterapi III	9	-	1
Kemoterapi IV	12	-	5
Kemoterapi V	15	-	1
Kemoterapi VI	18	-	-
Jumlah (%)		0 (0%)	9 (28,1%)

Gambar 1 menunjukkan rata-rata kadar hemoglobin hingga minggu ke-21 pasca-mastektomi pada kedua kelompok. Pada kelompok perlakuan, yaitu yang mendapat epoetin alfa, kadar hemoglobin meningkat secara bertahap dan terlihat nyata mulai minggu ke-3 dan mencapai kadar hemoglobin 12 g/dL setelah minggu ke-6 dan terus bertahan rata rata 11,5 g/dL hingga minggu ke-21. Perbedaan kadar Hb yang bermakna pada kedua kelompok, telah terlihat pada minggu ke-3 dan bertahan hingga minggu ke-21 seperti terlihat pada tabel 3.



Gambar 1: Rata-rata kadar hemoglobin pada kedua kelompok penelitian

Tabel 3: Perubahan kadar Hb pada kedua kelompok

	Minggu	Mean Hb (g/dL)	95% CI	Nilai p
Kel. Hemapo Kel. Kontrol	3	11,7 11	0,33-1,11	<0,001
Kel. Hemapo Kel. Kontrol	6	12,5 10,9	1,05-2,08	<0,001
Kel. Hemapo Kel. Kontrol	21	11,8 10,7	0,71-1,34	<0,001

DISKUSI

Anemia merupakan kondisi umum yang sering ditemukan pada pasien kanker, baik yang disebabkan oleh kanker maupun saat pasien menjalani tindakan operasi, kemoterapi, atau radiasi. Kondisi tersebut akan sangat mempengaruhi fungsi seluruh organ dan jaringan tubuh, termasuk mempengaruhi keberhasilan terapi, morbiditas pasien, hingga prognosis dan harapan hidup pasien.^{7,11-13}

Penyebab terjadinya anemia pada pasien kanker di antaranya produksi eritropoetin endogen tidak cukup adekuat untuk mengatasi kondisi anemia akibat kanker yang berlangsung lama, adanya infiltrasi sel sel kanker pada sumsum tulang, perdarahan atau kehilangan darah pada saat pasien menjalani tindakan operasi, serta defisiensi zat besi, B12, dan asam folat atau karena supresi sumsum tulang akibat kemoterapi dan atau radiasi.^{2,15-17}

Demetri GD dkk., melaporkan hasil uji klinik yang dilakukan secara acak, buta ganda, dengan jumlah sampel yang cukup besar menunjukkan epoetin alfa rekombinan efektif untuk mengatasi anemia dan aman diberikan pada pasien kanker.⁸ Penelitian-penelitian yang telah dilakukan umumnya lebih ditekankan pada peran epoetin dalam mengoreksi anemia dengan kadar hemoglobin rendah (< 10 mg/dL) sehingga sering dilaporkan kebutuhan transfusi tetap tidak dapat dihindari. Sedangkan benefit epoetin sebagai profilaksis anemia pada saat pasien akan menjalani kemoterapi tidak banyak dipahami sepenuhnya.^{8,19,20}

Savonije dkk., melakukan penelitian yang melibatkan 316 sampel, membandingkan pemberian epoetin alfa dengan terapi suportif pada pasien kanker yang mendapatkan kemoterapi berdasarkan penilaian parameter hematologi dan kebutuhan transfusi, dengan *baseline* stratifikasi hemoglobin < 9,7 g/dL, > 9,7 - ≤ 10,5 g/dL, > 10,5 - ≤ 11,3 g/dL dan > 11,3 g/dL. Pemakaian epoetin alfa secara bermakna meningkatkan kadar Hb dan menurunkan kebutuhan transfusi pada pasien dengan anemia ringan dengan kadar Hb > 10,5 g/dL atau kadar hemoglobin awal yang lebih tinggi.^{8,19,20}

Pada penelitian ini, epoetin alfa diberikan dengan dosis 40.000 IU/minggu yang dimulai pada minggu pertama pasca-mastektomi, dilanjutkan sampai siklus kedua kemoterapi berbasis antrasiklin. Dengan strategi seperti ini ternyata mampu mempertahankan kadar hemoglobin > 10 g/dL hingga 3 minggu setelah kemoterapi siklus ke-6 atau hingga minggu ke-21 pasca-operasi tanpa memerlukan transfusi darah. Sampai saat ini belum ada laporan penelitian dengan strategi yang sama sehingga tidak didapat pembandingan dengan penelitian ini, baik mengenai kondisi, sampel, maupun tempat yang berbeda.

KESIMPULAN

Pada kanker payudara operabel, kemoterapi ajuvan berbasis antrasiklin dapat menyebabkan terjadinya anemia pada sekitar 4% - 63% kasus. Pemberian epoetin alfa dengan strategi dosis 40.000 IU/minggu diberikan mulai 1 minggu pasca-mastektomi sampai 6 kali pemberian pada kasus kanker payudara operabel dengan metastasis regional dan kadar Hb ≥ 10 gr/dL - 12 gr/dL, ternyata dapat mempertahankan kadar Hb di atas 10 g/dL sehingga terhindar dari pemberian transfusi.

DAFTAR PUSTAKA

1. NCCN breast cancer v.2.2008. www.nccn.org
2. Kirshner j, Hatch M, Hennessy DD, Fridman M, Tannous RE. Anemia in stage II and III breast cancer patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy. *Oncologist* 2004;9:25-32
3. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *Blood* 2002 Oct 1 ;100(7): 2303-20
4. Del Mastro L, Venturini M. Strategies for the Use of Epoetin Alfa in Breast Cancer Patients. *The Oncologist* 1998; 3(5): 314-8
5. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *Journal of the National Cancer Institute* 1999 Oct 6;91(19):1616-34
6. Kahlert S, Bauerfeind I, Ditsch N, Untch M. Erythropoietin reduces chemotherapy-induced anemia during adjuvant dose-intensified, short duration epirubicin and cyclophosphamide therapy for node positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82 (suppl 1): (Abstr 643)
7. Littlewood TJ. Effect of Epoetin Alfa on Hematologic Parameters and QOL in Cancer Patients Receiving Nonplatinum Chemotherapy: Results of a Randomized, Double Blind, Placebo -Controlled Trial.

- J Clin Oncol* 2001;19:2865-74
8. Demetri GD, Gabrilove JL, Blasi MV, Hill RJ Jr, Glaspy. Benefits of epoetin alfa in anemia breast cancer patients receiving chemotherapy. *Clin Breast Cancer* 2002 Apr ; 3(1) :45-51
 9. Savonije JH, van Groeningen CJ, Wormhoudt LW, Giaccone G. Early intervention with epoetin alfa during platinum based chemotherapy: An analysis of the results of a multicenter, randomized, controlled trial based on initial hemoglobin level. *The Oncologist* 2006; 11: 206-16
 10. Cazzola M, Beguin Y, Kloczko J et al. Once weekly epoetin beta is highly effective in treating anemic patients with lymphoproliferative malignancy and defective endogenous erythropoietin production. *Br J Haematol* 2003; 122: 386-93.
 11. Cella D. Factors influencing quality of life in cancer patients: anemia and fatigue. *Semin Oncol* 1998; 25(suppl 7):43-6
 12. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic quantitative review. *Cancer* 2001; 91: 2214-21
 13. Denison U, Baumann J, Peters-Engl C et al. Incidence of anemia in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 79: 347-53.
 14. Pocock SJ. *Clinical trials a practical approach* chichester: John Willey, Sons 1983.
 15. Venturini M, Bruzzi P, Del Mastro L et al. Effect of adjuvant chemotherapy with or without anthracyclines on the activity and efficacy of first-line cyclophosphamide, epidoxorubicin, and fluorouracil in patient with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 764-73.
 16. Henke M, Sindlinger F, Ikenberg H et al. Blood hemoglobin level and treatment outcome of early breast cancer. *Strahlenther Onkol* 2004; 180: 45-51.
 17. Tas F, Eralp Y, Basaran M et al. Anemia in oncology practice: relation to disease and their therapies. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 371-9.
 18. Lawless GD, Ford JM. Cumulative prevalence of anemia in early-stage breast cancer (ESBC) patients. *Blood* 2000; 96: 390b.
 19. Acs G, Acs P, Beckwith SM et al. Erythropoietin and erythropoietin receptor in human cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 3561-5.
 20. Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G et al. Erythropoietin for patients with malignant disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD003407.