

Tasigna Induced Musculoskeletal Disorder pada Pasien Chronic Myeloid Leukemia

Indah Sapta Wardani*

Abstrak

Chronic myeloid leukemia (CML) merupakan salah satu jenis leukemia yang banyak dijumpai pada usia dewasa. Tasigna (Nilotinib) merupakan salah satu pengobatan yang digunakan sebagai target terapi pada CML. Efek samping Tasigna jarang ditemui dan sampai saat ini patogenesisnya belum jelas. Dalam naskah ini dilaporkan sebuah kasus seorang laki-laki 34 tahun yang telah tegak dengan CML fase kronis berdasarkan pemeriksaan sitogenetik dengan BCR-ABL Ph+ dan mendapat *targeted therapy* Tasigna yang merupakan suatu multiprotein kinase inhibitor dengan target menghambat autofosforilasi BCR-ABL, dengan dosis 2x300 mg. Dalam perjalanannya pasien mengalami suatu efek samping terapi yang bermanifestasi berupa perdarahan yang disebabkan oleh trombositopenia yang diinduksi oleh Tasigna dan manifestasi muskuloskeletal yang kemungkinan disebabkan oleh gangguan keseimbangan elektrolit dan mineral, yang membaik dengan penundaan pemberian Tasigna selama perawatan. Tata laksana pasien dilakukan penghentian pemberian Tasigna dan diberikan terapi suportif. Pemberian kembali Tasigna dipertimbangkan apabila efek samping yang ada telah hilang. Bila efek samping menetap, berat, atau muncul pada pemberian ulang, dianggap pasien tersebut tidak toleran terhadap Tasigna dan harus diganti dengan agen target terapi yang lain.

Katakunci

chronic myeloid leukemia (CML), Tasigna, target terapi, efek samping

* Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

* e-mail: indahwardani1980@gmail.com

1. Pendahuluan

Leukemia adalah keganasan pada darah dan sumsum tulang, dengan empat jenis terbanyak adalah *acute myeloid leukemia*, *chronic myeloid leukemia*, *acute lymphoblastic leukemia*, dan *chronic lymphocytic leukemia*. Pada pasien dewasa, *chronic myeloid leukemia* (CML) merupakan salah satu jenis yang banyak dijumpai yang ditandai dengan adanya gen BCR-ABL, kromosom Philadelphia pasien. Gen BCR-ABL menghasilkan suatu protein disfungsi yang disebut dengan BCR-ABL tyrosine kinase yang memacu pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel abnormal yang mendasari kelainan yang terjadi pada CML. Hal inilah yang mendasari dijadikannya gen ini sebagai target terapi pada CML.¹

Tasigna merupakan salah satu agen terapi yang banyak dipakai. Pada beberapa studi menunjukkan bahwa Tasigna berkaitan dengan munculnya beberapa efek samping pengobatan berupa penurunan jumlah sel darah putih dan angka trombosit, abnormalitas enzim pankreas yang bahkan kadang dapat menyebabkan pankreatitis, penurunan kadar fosfat, abnormalitas kadar enzim transaminase hepar, mual, gatal, diare atau konstipasi, nyeri otot dan tulang dan salah satu efek samping terapi yang muncul belakangan yang jarang diperhatikan dan timbul adalah gangguan mineralisasi seperti fosfat, kalsium, magnesium dan kalium. Namun masih diperlukan penelitian dan studi lanjut untuk itu.

Berikut ini kami paparkan contoh kasus seorang penderita CML pada usia muda yang mendapatkan terapi Tasigna yang ternyata mengalami efek samping pada sistem muskuloskeletal dan manifestasi perdarahan karena trombositopenia yang diduga diinduksi oleh Tasigna.

2. Paparan Kasus

Seorang pasien laki-laki usia 34 tahun mengalami nyeri pinggang, tungkai hingga kedua kaki. Pasien adalah penderita CML terdiagnosis tiga bulan sebelumnya dan mendapatkan terapi Tasigna (nilotinib) 2 x 300 mg. Pasien rutin berobat ke Poliklinik Hemato-Onkologi RSUP Dr. Sardjito.

Sekitar sepuluh hari sebelum masuk rumah sakit pasien mulai mengeluhkan adanya nyeri pada kedua tungkai, kanan dan kiri, mulai dari setinggi lutut sampai ke telapak kaki. Pasien menyangkal adanya riwayat jatuh maupun terbentur. Pasien menyangkal adanya bercak merah pada badan dan betis kanan dan kiri. Pasien juga menyangkal adanya pembengkakan pada tungkai. Pasien memeriksakan diri ke RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo dan selanjutnya dirawat selama 2 hari. Selama perawatan pasien mengeluhkan nyeri membe-rat. Pasien mengeluhkan mata memerah tetapi tidak mengeluhkan pandangan kabur. Pasien menyangkal adanya demam, nyeri kepala hebat, mual, muntah, batuk, maupun gangguan buang air besar dan buang air kecil.

Pasien kemudian dirujuk ke RSUP Dr. Sardjito.

Pasien menyangkal riwayat sakit kencing manis. Pasien tidak mengetahui dengan jelas sejak kapan mengalami darah tinggi. Pasien tidak pernah mengkonsumsi obat penurun tekanan darah secara rutin.

Pada pemeriksaan fisik, pasien compos mentis dengan gizi cukup dengan tinggi badan 166 cm, berat badan 55 kilogram, dan indeks massa tubuh $19,9 \text{ m/kg}^2$, tampak kesakitan dengan VAS score 7-8, Tekanan darah 160/80 mmHg, nadi 108 kali per menit, irama teratur, isi dan tekanan nadi cukup, frekuensi nafas 20 kali per menit, dan suhu $37,5^\circ \text{ Celcius}$.

Pada pemeriksaan konjungtiva ditemukan adanya konjungtiva yang anemis, sklera tidak ikterik, dan *subconjunctival bleeding* pada kedua mata. Hasil pemeriksaan leher, pemeriksaan paru, dan pemeriksaan jantung dalam batas normal. Pada pemeriksaan abdomen ditemukan petekie pada kulit abdomen. Pemeriksaan ekstremitas menunjukkan adanya purpura di beberapa tempat dan hipoestesi mulai dari setinggi dermatom lumbalis 4 ke bawah dengan hiperalgesia.

Pada pemeriksaan laboratorium ditemukan hemoglobin 7,6 g/dL, jumlah leukosit $11,16 \times 10^3/\mu\text{L}$, jumlah trombosit $7 \times 10^3/\mu\text{L}$, jumlah eritrosit $3,1 \times 10^3/\mu\text{L}$, hematokrit 22%, jumlah netrofil segmen 75,9%, limfosit 15,9%, monosit 8,2%, eosinofil 0, basofil 0, *mean corpuscular volume* 71,0 fL, *mean corpuscular hemoglobin* 24,5 pg, *blood urea nitrogen* (BUN) 29 mg/dL, kreatinin 0,69 mg/dL, dengan enzim transaminase SPGT 10 U/L, SGOT 10 U/L, dan kadar albumin 3,90 mg/dL, kadar natrium 136 mEq/L, kalium 4,8 mEq/L, klorida 100 mEq/L, magnesium 2,19 mg/dL (normal), kalsium 2,08 mg/dL, gula darah sewaktu 158 mg/dL, kadar Fe 209 mg/dL, *Total Iron Binding Capacity* (TIBC) 216 μL , dan index saturasi 97%. Hasil pemeriksaan morfologi darah tepi menunjukkan kesan bisitopenia e causa suspek proses hemolitik pada penderita CML disertai proses infeksi/inflamasi.

Pemeriksaan elektrokardiogram menunjukkan sinus takikardi dengan frekuensi denyut jantung 104 kali per menit. Pemeriksaan rontgen torak menunjukkan kesan paru dan jantung dalam batas normal. Rontgen lumbosakral tidak menunjukkan kelainan pada diskus maupun foramen intervertebrata.

Selama perawatan di UGD, pasien telah dikonsultasikan ke spesialis saraf dengan diagnosis *low back pain* (LBP) cum ischialgia e causa suspek *drug induced polyneuropathy* dengan diagnosis banding diskogenik dan osteogenik. Telah dikonsultasikan kepada spesialis mata ditemukan perdarahan subkonjungtival dan tidak didapatkan adanya perdarahan retina.

Pasien dirawat di bangsal penyakit dalam dengan diagnosis CML pro perbaikan keadaan umum dengan LBP cum ischialgia e causa suspek *drug induced polyneuropathy* dengan diagnosis banding diskogenik dan osteogenik dan observasi perdarahan subkonjungtival, dan hipertensi stadium II. Pemberian Tasigna pada pasien ini dihentikan. Pasien diterapi dengan monosodium sulfat $2 \times 10 \text{ mg}$, injeksi mecobalamin 500mg/12 jam,

dan injeksi metyl prednisolon 62.5 mg/ 8 jam dan No-perten $1 \times 5 \text{ mg}$. Pasien juga memperoleh infus NaCl 0,9% 20 tetes per menit (makro) dan oksigen 4 liter per menit.

Selama perawatan di bangsal telah dilakukan pemeriksaan *electroneuromyography* (ENMG) dengan hasil didapatkan *bilateral moderate* radikuloneuropati lumbosakral dengan degenerasi aksonal dan demielinisasi nervus tibialis bilateral. Pelacakan rekam medis pasien menunjukkan telah dilakukan pemeriksaan BMP (*bone marrow puncture*) dengan hasil CML fase kronis. Pada BMP ditemukan komposisi sel limfoblas 53%, monoblas 0%, prolimfosit 0%, eosinofil myelosit 3%, dan promonosit 2%. Analisa sitogenetik menunjukkan adanya BCR-ABL tipe major b3a2.

Selama perawatan telah dilakukan perbaikan kondisi umum, pemberian transfusi PRC (*packed red cell*) dan TC (*thrombocyte concentrate*), penanganan hipertensi dan nyeri dan fisioterapi. Pada hari ke-10 perawatan dilakukan evaluasi laboratorium dengan hemoglobin 11,1 g/dL, jumlah leukosit $3,3 \times 10^3/\mu\text{L}$, jumlah trombosit $20 \times 10^3/\mu\text{L}$, jumlah eritrosit $4,15 \times 10^3/\mu\text{L}$, hematokrit 37 %, jumlah netrofil segmen 53,3%, limfosit 33,3%, monosit 13%, eosinofil 0,2%, dan basofil 0. Keluhan nyeri yang telah membaik, tidak ada manifestasi perdarahan dan tanda vital baik, pasien direncanakan untuk pulang dan kontrol saat rawat jalan.

3. Pembahasan

Pada kasus ini kita dihadapkan pada seorang pasien laki-laki yang telah tegak dengan CML melalui pemeriksaan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang dan dengan BCR-ABL Ph + merupakan suatu kasus yang jarang berdasarkan kelompok onset usia. Secara epidemiologi, kasus CML paling banyak ditemukan pada usia 50-60 tahun, walaupun CML sendiri sebenarnya juga dapat ditemukan pada usia muda. Seperti data yang didapatkan berdasarkan *United States Surveillance Epidemiology* bahwa kejadian CML pada tahun 2003-2007 adalah 1,1 dan 2 per 100.000 pria dan wanita, dengan usia rata-rata adalah 65 tahun; 2,5% terdiagnosis pada usia di bawah 20 tahun; 7,4% terdiagnosis pada usia 20-34 tahun; 10,1% terdiagnosis pada usia 35-44 tahun; 13,3% terdiagnosis pada usia 45-54 tahun; 15% terdiagnosis pada usia 55-64 tahun; 19% terdiagnosis pada usia 65-74 tahun; 22,7% terdiagnosis pada usia 75-84 tahun dan 9,9% terdiagnosis pada usia di atas 84 tahun.²

Pasien ini merupakan pasien yang baru terdiagnosis CML dengan BCR-ABL (+) yang mendapat terapi Tasigna $2 \times 300 \text{ mg}$ dan dalam perjalanannya mengalami efek samping terapi berupa polineuropati dan riwayat manifestasi perdarahan pada konjungtiva yang disebabkan oleh trombositopenia yang diinduksi oleh Tasigna. Beberapa kepustakaan, seperti yang direkomendasikan oleh *The European LeukemiaNet* (Tabel 1) untuk CML, menyatakan bahwa terapi lini pertama untuk pasien CML dalam fase kronis adalah dengan pemberian Imatinib 400 mg/ hari. Beberapa studi telah dilakukan

Tabel 1. Rekomendasi The European LeukemiaNet untuk Terapi CML²

No	Fase	Terapi
1	Fase Kronis Lini Pertama	Imatinib 400 mg per hari
2	Fase Kronis Lini Kedua Imatinib <i>intolerant</i> Imatinib <i>suboptimal response</i> Imatinib <i>failure</i>	Dasatinib atau nilotinib Lanjutkan imatinib dosis tetap; atau imatinib, dasatinib atau nilotinib dosis tinggi Dasatinib atau nilotinib; transplantasi sel punca alogenik pada pasien yang mengalami progresi ke fase akselerasi atau krisis blas dan pada kasus dengan mutasi T315I
3	Fase Kronis, Lini Ketiga Dasatinib atau nilotinib <i>suboptimal response</i> Dasatinib atau nilotinib <i>failure</i>	Lanjutkan dasatinib atau nilotinib dengan pilihan transplantasi sel punca alogenik pada pasien dengan tanda waspada (riwayat resistensi imatinib, mutasi) dan kasus dengan EBMT risk score ≤ 2 Transplantasi sel punca alogenik
4	Fase Akselerasi atau Krisis Blas, Lini Pertama (Pasien TKI <i>naive</i>) Fase Akselerasi atau Krisis Blas, Lini Kedua (Pasien dengan Riwayat Terapi Imatinib)	Imatinib 600 atau 800 mg, dasatinib, atau nilotinib (pada kasus mutasi yang memiliki sensitivitas rendah terhadap imatinib) dilanjutkan dengan transplantasi sel punca alogenik Dasatinib atau nilotinib dilanjutkan dengan transplantasi sel punca alogenik

untuk membandingkan antara terapi Tasigna terhadap Gleevec pada pasien dengan CML yang telah tegak dengan sitogenetik Ph+CML-CP.

Efek samping yang ditemukan pada pasien ini, merupakan salah satu efek samping terapi yang sering ditemukan pada penggunaan Tasigna yang juga ditemukan pada beberapa *center* pengobatan lainnya, pada sebuah studi yang dilakukan oleh Maitreyee dan kawan-kawan dalam suatu *single-arm, open label, phase 2 clinical trial*, yang dilakukan pada 318 pasien dalam fase kronik dan 120 pasien dalam fase akselerasi dengan pemberian Nilotinib 2x 400 mg ditemukan berbagai efek samping terapi yang dapat muncul. Tiga gejala dan tanda efek samping di semua grade efek samping yang paling banyak ditemukan pada CML Fase Kronik adalah ruam, mual dan nyeri kepala, sedangkan CML Fase Akselerasi adalah ruam, demam, dan pruritus.³ Gangguan keseimbangan elektrolit yang dapat disebabkan oleh karena pemakaian Tasigna pada beberapa pasien, dapat mendasari terjadinya gangguan muskuloskeletal yang merupakan suatu *late effect* dari Tasigna, namun masih dalam penelitian lebih lanjut.

Dalam studi yang dilakukan oleh International Randomized Study of Interferon and ST1571 (IRIS study) yang membandingkan imatinib dengan terapi interferon ditambah Citarabine pada 1106 pasien yang baru terdiagnosis CML dengan hasil estimasi respon sitogenik komplrit (tidak ditemukan sel yang masih mengandung kromosom Philadelphia pada sumsum tulang) pada pengamatan selama 18 bulan sebesar 76% pada kelompok yang mendapatkan Imatinib dan 14% pada kelompok yang mendapatkan Interferon ditambah Cytarabine dan jumlah pasien yang bebas dari fase akselerasi atau krisis blast sebesar 97% dan 92%.⁴

Sekitar 15-20% pasien yang baru terdiagnosis CML

dikatakan tidak mengalami respon sitogenetik komplrit dengan Imatinib. Untuk setiap kasus seperti ini (Resisten atau intoleran) maka yang pertama dilakukan adalah memastikan apakah pasien meminum obat sesuai dengan yang diinstruksikan, bila diperlukan sebaiknya di periksa kadar kadarnya didalam serum. Sedangkan untuk pasein yang mengalami respon sitogenetik komplrit yang mengalami relaps maka salah satu pilihan terapi selanjutnya adalah meningkatkan dosis imatinib menjadi 2 x 400 mg, namun sebenarnya lebih dianjurkan dan lebih superior untuk mengganti terapi dengan dasatinib atau nilotinib dibandingkan menaikkan dosis imatinib menjadi 600-800 mg sehari.⁴

Pada pasien ini juga sebaiknya dilakukan evaluasi respon dan efek samping terapi lebih ketat, untuk menilai respon ini kita dapat memakai alur yang disarankan oleh The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), yang dikenal dengan *milestone response* seperti tampak pada Tabel 2. Sehingga perkembangan ataupun efek samping terapi yang muncul dapat diketahui lebih dini dan dapat dilakukan tindakan penggantian terapi jika diperlukan segera.

Efek samping yang dapat muncul pada pemakaian TKI seperti Nilotinib dan Imatinib adalah nyeri tulang, sendi dan otot, yang biasanya bisa terjadi pada pemakaian pertama TKI, dan akan hilang dalam beberapa hari atau minggu. Untuk beberapa kasus dapat diberikan obat anti inflamasi non steroid, sedangkan pada kasus dengan keluhan yang menetap dan tidak menghilang dengan terapi ini maka kadang diperlukan pemeriksaan creatinin kinase, dan dapat dari hasil studi terbaru dikatakan pemberian pregabaln 75-300 mg per hari cukup membantu.⁶

Untuk nyeri pada pasien ini yang diduga merupakan efek samping dari pemakaian Tasigna, merupakan salah

Tabel 2. Rekomendasi The National Comprehensive Cancer Network untuk Penilaian Respon Terapi⁵

Waktu (bulan)	Respon	Kriteria
3	Hematologi (komplet)	Normalisasi komplet hitung sel darah tepi dengan jumlah leukosit $<1,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ Jumlah trombosit $<450 \times 10^3/\mu\text{L}$ Tidak ada sel imatur seperti mielosit, promielosit atau sel blast di darah tepi Tidak ada tanda dan gejala gangguan dengan hilangnya splenomegali
6	Sitogenetik respon (parsial atau komplet)	1-35% metafase kromosom Ph (1-7 Ph ⁺ dari 20 metafase) atau tidak ada metafase Ph ⁺ (0 Ph ⁺ dari 20 metafase)
12	Sitogenetik (komplet)	Tidak ada metafase Ph ⁺ (0 Ph ⁺ dari 20 metafase)
18	Sitogenetik (komplet)	Tidak ada metafase Ph ⁺ (0 Ph ⁺ dari 20 metafase)

satu efek samping yang masih belum jelas bagaimana patogenesisnya dan masih dalam studi penelitian. Tetapi pada prinsipnya penanganannya adalah sama dengan penanganan nyeri neuropati lainnya, yaitu mengatasi/menghentikan agen penyebab nyeri (Tasigna) dan obat penghilang nyeri neuropati.

Terdapat beberapa obat penghilang nyeri neuropati yang dapat dipakai berdasarkan tempat kerja obat dalam menghambat nyeri, yaitu 1) Antidepresan yang menghambat pengambilan (re uptake) serotonin dan noradrenalin dengan menghambat pada kanal natrium, 2) Selective serotonin Reuptake inhibitors seperti citalopram, 3) Anticonvulsant seperti carbamazepin dan gabapentin, dibandingkan obat lain maka gabapentin lebih dipilih dalam penanganan painful neuropathy karena efek samping yang lebih sedikit dan jarang seperti pusing.⁷

4. Kesimpulan

Telah dilaporkan sebuah kasus seorang laki-laki 34 tahun, penderita CML fase kronis yang diterapi dengan Tasigna mengalami suatu efek samping terapi berupa perdarahan yang disebabkan oleh trombositopenia yang diinduksi oleh Tasigna dan manifestasi muskuloskeletal yang kemungkinan disebabkan oleh gangguan keseimbangan elektrolit dan mineral, yang membaik dengan penundaan pemberian Tasigna selama perawatan.

Daftar Pustaka

1. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000 Nov;96(10):3343–56.
2. Buyukasik Y, Haznedaroglu IC, Ilhan O. Chronic Myeloid Leukemia: Practical Issues in diagnosis, treatment and follow up. *International Journal of Hematology and Oncology*. 2010;20:1–11.
3. Hazarika M, Jiang X, Liu Q, Lee SL, Ramchandani R, Garnett C, et al. Tasigna for chronic and accelerated phase Philadelphia chromosome-positive chronic

myelogenous leukemia resistant to or intolerant of imatinib. *Clin Cancer Res*. 2008 Sep;14(17):5325–31.

4. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006 Dec;355(23):2408–17.
5. Cornelison M, Jabbour EJ, Welch MA. Managing side effects of tyrosine kinase inhibitor therapy to optimize adherence in patients with chronic myeloid leukemia: the role of the midlevel practitioner. *J Support Oncol*. 2012;10(1):14–24.
6. Iuliano F, Di Maio M, Infusino S, Perricelli A, Pomillo A, Molica S, et al. Efficacy and tolerability of pregabalin in the management of pain associated with administration of high-dose imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia (CML). *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(15_suppl):18007–18007. PMID: 27950822. Available from: https://doi.org/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.18007.
7. Mendell JR, Sahenk Z. Painful Sensory Neuropathy. *N Engl J Med*. 2003;348:1243–55.