

Kejadian Demam Neutropenia pada Pasien Kanker Payudara setelah Menerima Regimen Kemoterapi TAC-G-CSF dan FAC di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

Nusaibah A. Hima¹, Retnosari Andrajati¹, Maksum Radji^{1,2}

¹Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia,

²Departemen Bedah Onkologi, Rumah Sakit Umum Pemerintah Dr. Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia

Abstrak

Demam neutropenia merupakan efek samping yang sering terjadi setelah kemoterapi. Demam neutropenia dapat menyebabkan penundaan dosis kemoterapi sehingga dapat mengurangi efektivitas terapi. Kejadian demam neutropenia setelah kemoterapi dapat dicegah dengan pemberian *Granulocyte-colony Stimulating Factor* (G-CSF). Regimen kemoterapi yang digunakan dapat memengaruhi kejadian demam neutropenia. Selain itu, usia, stadium kanker, riwayat kemoterapi dan kadar hemoglobin sebelum kemoterapi merupakan faktor risiko demam neutropenia setelah kemoterapi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan kejadian demam neutropenia regimen Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamide (TAC) dengan profilaksis primer G-CSF dan regimen Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamide (FAC) pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung periode Januari 2017–Juni 2019. Desain penelitian adalah *cross sectional* uji dua populasi. Jumlah sampel sebanyak 61 regimen TAC-G-CSF dan 102 regimen FAC. Kejadian demam neutropenia dianalisis menggunakan *Chi-Square*, *Kruskal Wallis* dan regresi logistik. Hasil penelitian menunjukkan kejadian demam neutropenia setelah kemoterapi pada regimen TAC dengan profilaksis primer G-CSF lebih tinggi dibanding pada regimen FAC. Usia, stadium kemoterapi, riwayat kemoterapi dan kadar hemoglobin sebelum kemoterapi secara statistik tidak signifikan memengaruhi kejadian demam neutropenia setelah kemoterapi.

Kata kunci: Demam neutropenia, FAC, *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF), regimen kemoterapi, TAC

The Incidence of Febrile Neutropenia in Patients with Breast Cancer after Receiving TAC-G-CSF and FAC Chemotherapy Regimen at Dr. Hasan Sadikin Hospital Bandung

Abstract

Febrile neutropenia is a common side effect of chemotherapy, and it reduces the effectiveness of therapy through the delay in chemo doses. *Granulocyte-colony Stimulating Factor* (G-CSF) is administered to prevent its incidence. The chemotherapy regimen affects the incidence of febrile neutropenia. Risk factors for febrile neutropenia include; age, stage of cancer, history of chemotherapy and pre-chemotherapy hemoglobin level. The purpose of this study was to compare the incidence of febrile neutropenia between Docetaxel, Doxorubicin, Cyclophosphamide (TAC) regimen with G-CSF primary prophylaxis and Fluorouracil, Doxorubicin, Cyclophosphamide (FAC) regimen in patients with breast cancer at Dr. Hasan Sadikin Hospital Bandung at the period of January 2017–June 2019. The cross-sectional study design of two populations was used. The sample consisted of 61 TAC and 102 FAC regimens. The Chi-Square, Kruskal Wallis, and logistic regression were used to analyze the incidence of febrile neutropenia. The results showed that the incidence of post-chemotherapy febrile neutropenia in TAC regimen with G-CSF primary prophylaxis was higher compared with FAC regimen. Furthermore, the risk factors had no statistical influence on the incidence of febrile neutropenia.

Keywords: Chemotherapy regimen, FAC, febrile neutropenia, *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF), TAC

Korespondensi: apt. Nusaibah Al Hima, S.Farm., Fakultas Farmasi, Universitas Indonesia, Depok, Jawa Barat 16424, Indonesia, *email*: nusaibah.hima@gmail.com

Naskah diterima: 5 November 2019, Diterima untuk diterbitkan: 2 Oktober 2020, Diterbitkan: 30 Maret 2021

Pendahuluan

Kanker adalah penyakit yang ditandai dengan adanya pertumbuhan dan penyebaran sel yang abnormal. Penyebaran sel abnormal yang tidak terkontrol dapat menyebabkan kematian. Kanker payudara merupakan jenis kanker yang menempati peringkat kedua di dunia di bawah kanker paru dengan angka kematian 626.679. Pada tahun 2018, kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling banyak terjadi di Indonesia dengan angka kejadian sebesar 16,7%.¹ Berdasarkan data distribusi kasus kanker di Rumah Sakit Umum Pemerintah (RSUP) Dr. Hasan Sadikin Bandung pada tahun 2018, kasus kanker terbanyak di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung adalah kanker payudara.

Kemoterapi merupakan salah satu terapi pada kanker payudara. Selain memiliki efek terapi membunuh sel kanker, kemoterapi juga memiliki efek samping karena bekerja secara tidak selektif terhadap sel kanker. Neutropenia merupakan efek samping mielosupresi yang pada umumnya terjadi setelah kemoterapi. Neutropenia dapat meningkatkan risiko infeksi yang ditandai dengan peningkatan suhu tubuh. Kejadian demam neutropenia dapat menyebabkan berkurangnya intensitas dosis kemoterapi karena pengurangan dosis dan/atau penundaan atau penghentian pengobatan sehingga mengganggu efektivitas kemoterapi.²

Angka kejadian demam neutropenia terkait kemoterapi dipengaruhi oleh regimen kemoterapi yang digunakan. Regimen TAC dan FAC merupakan regimen yang digunakan untuk kemoterapi ajuvan kanker payudara. Kedua regimen tersebut berbasis antrasiklin dan diberikan setiap 21 hari sebanyak 6 siklus. Regimen kemoterapi TAC memiliki ketahanan hidup yang lebih baik dan risiko kekambuhan yang lebih rendah, akan tetapi memiliki efek samping demam neutropenia yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan regimen FAC. Kejadian demam neutropenia

pada regimen TAC dapat dicegah dengan pemberian profilaksis primer *Granulocyte-colony Stimulating Factor* (G-CSF).³⁻⁵ Namun, Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) Kesehatan tidak menanggung biaya penggunaan G-CSF sebagai profilaksis primer demam neutropenia, oleh karena itu, regimen FAC merupakan terapi pilihan saat ini meskipun TAC dengan profilaksis primer G-CSF dapat memperpanjang harapan hidup dan menurunkan risiko kekambuhan pasien. Selain regimen kemoterapi, beberapa kondisi seperti usia lanjut, stadium kanker, riwayat kemoterapi, dan kadar hemoglobin merupakan faktor risiko demam neutropenia yang diinduksi oleh kemoterapi.⁶

Kejadian demam neutropenia pada regimen TAC dan FAC belum banyak diteliti pada populasi di Indonesia. Beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa perbandingan kejadian neutropenia dan demam neutropenia pada regimen yang sama atau sejenis sangat bervariasi.⁷ Perbedaan toksisitas dapat terjadi antarnegara yang disebabkan oleh adanya perbedaan variasi farmakogenetik dan farmakoetik. Selain itu, penggunaan regimen TAC pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung mulai dibatasi sejak awal tahun 2019. Hal ini disebabkan oleh risiko demam neutropenia yang tinggi pada regimen TAC.⁸ Oleh karena itu, perlu dilakukan studi mengenai kejadian demam neutropenia pada pasien kanker payudara setelah menerima regimen TAC dan regimen FAC di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung sebagai bahan pertimbangan penggunaan kedua regimen tersebut apabila ditinjau dari efektivitas dan toksisitas yang ditimbulkan. Informasi mengenai berbagai faktor yang memengaruhi kejadian demam neutropenia terkait kemoterapi dapat digunakan sebagai dasar perhatian dan tindakan pencegahan terhadap kejadian demam neutropenia dan komplikasi yang timbul.

Metode

Desain penelitian

Penelitian menggunakan desain kuantitatif dengan rancangan potong lintang (*cross sectional*) uji dua populasi yakni kelompok regimen TAC dengan profilaksis primer G-CSF dan kelompok regimen FAC. Penelitian dilaksanakan di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung pada bulan Mei–Agustus 2019.

Sampel penelitian

Pengambilan data sekunder dilakukan dari rekam medis pasien. Pengambilan sampel dilakukan menggunakan teknik *consecutive sampling*. Sampel merupakan pasien kanker payudara berusia lebih dari 18 tahun yang menerima regimen TAC dengan profilaksis primer G-CSF dan FAC pada periode Januari 2017–Juni 2019 dan memiliki data rekam medis yang lengkap. Jumlah sampel minimal pada penelitian ini adalah 51 pasien untuk masing-masing kelompok dengan perhitungan jumlah sampel minimal menggunakan nilai p_1 =proporsi kejadian demam neutropenia setelah kemoterapi pada kelompok regimen TAC penelitian sebelumnya (18%) dan nilai p_2 pada kelompok regimen FAC penelitian sebelumnya (3%), *power test* 10% dan level signifikansi 5%.⁹

Etik penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan laik etik penelitian dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung dengan nomor LB.02.01/X.6.5/170/2019 dan izin penelitian dari RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung nomor LB.02.01/X.2.2.1/02/2019.

Analisis data

Analisis data menggunakan uji *Chi-Square* dan *Kruskal Wallis*, apabila variabel bebas dan variabel perancu berbeda bermakna antar kelompok, maka dilakukan uji regresi logistik multivariat.

Hasil

Jumlah pasien kanker payudara di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung periode Januari 2017–Juni 2019 yang menerima regimen TAC dan FAC yakni sebanyak 1413 pasien yang terdiri dari 62 pasien regimen TAC dan 1351 pasien regimen FAC. Kemudian, setelah dilakukan pengambilan sampel dengan cara *consecutive sampling*, didapatkan 61 pasien regimen TAC dan 102 pasien regimen FAC. Seluruh pasien yang menerima regimen TAC pada penelitian ini mendapatkan G-CSF sebagai profilaksis primer demam neutropenia setelah kemoterapi. Oleh sebab itu, pada penelitian ini akan dilakukan kajian perbandingan kejadian demam neutropenia setelah kemoterapi siklus pertama antara pasien kanker payudara yang menerima regimen TAC-G-CSF dan regimen FAC.

Data karakteristik pasien ditunjukkan pada Tabel 1. Seluruh pasien pada penelitian ini berjenis kelamin wanita dengan mayoritas berusia <60 tahun (89,0%). Pasien dengan kanker payudara stadium II lebih banyak jika dibandingkan stadium lainnya, dengan persentase sebesar 54,6%. Pasien yang tidak memiliki riwayat kemoterapi lebih banyak dibandingkan dengan pasien dengan riwayat kemoterapi. Berdasarkan kadar hemoglobin (Hb) sebelum kemoterapi, jumlah pasien dengan kadar Hb normal (≥ 12 g/dL) lebih banyak dibandingkan pasien dengan kadar Hb di bawah normal.

Perbandingan kejadian neutropenia dapat dilihat pada Tabel 2. Pasien yang menerima regimen TAC-G-CSF lebih banyak mengalami neutropenia setelah kemoterapi dibandingkan pasien yang menerima regimen FAC, dengan persentase masing-masing 98,0% dan 5,0%. Berdasarkan derajat keparahan neutropenia, pasien yang menerima regimen TAC-G-CSF lebih banyak mengalami neutropenia berat setelah kemoterapi jika dibandingkan dengan pasien yang menerima regimen FAC dengan

Tabel 1 Data Karakteristik Pasien Kanker Payudara yang Menerima Regimen TAC-G-CSF dan FAC

Karakteristik Pasien	Pasien TAC-G-CSF n=61 Jumlah (%)	Pasien FAC n=102 Jumlah (%)	Total Responden n=163 Jumlah (%)	Nilai-p
Jenis Kelamin				
Wanita	61 (100,0)	102 (100,0)	163 (100,0)	
Pria	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Usia				
≥60 tahun	8 (13,1)	10 (9,8)	18 (11,0)	0,693
<60 tahun	53 (86,9)	93 (90,2)	145 (89,0)	
Stadium Kanker Payudara				
Stadium IV	4 (6,6)	5 (4,9)	9 (5,5)	0,326
Stadium III	19 (31,1)	45 (44,1)	64 (39,3)	
Stadium II	38 (62,3)	51 (50,0)	89 (54,6)	
Stadium I	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,6)	
Riwayat Kemoterapi				
Memiliki	3 (4,9)	3 (2,9)	4 (3,7)	0,402
Tidak memiliki	58 (95,1)	99 (97,1)	157 (96,3)	
Kadar Hb sebelum Kemoterapi				
Di bawah normal (<12 g/dL)	28 (45,9)	30 (29,4)	58 (35,6)	0,05
Normal (≥12 g/dL)	33 (54,1)	72 (70,6)	105 (64,4)	

G-CSF=*Granulocyte-colony Stimulating Factor*; Regimen TAC= DoseTaksel, Doktorubisin, Siklofosfamid; Regimen FAC= Fluorourasil, Doktorubisin, Siklofosfamid

persentase masing-masing adalah 83,6% dan 2,0%. Pasien yang tidak mengalami neutropenia lebih banyak terjadi pada pasien yang menerima regimen FAC (Tabel 3).

Pasien yang menerima regimen TAC-G-CSF lebih banyak mengalami demam neutropenia setelah kemoterapi dibandingkan pasien yang menerima regimen FAC, dengan persentase masing-masing adalah 19,7% dan 2% (Tabel 4). Secara statistik, perbandingan kejadian demam neutropenia kedua regimen menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p<0,001$). Kejadian demam neutropenia berdasarkan derajat neutropenia dapat dilihat pada Tabel 5, yaitu semua kejadian demam

neutropenia setelah kemoterapi terjadi pada pasien yang mengalami neutropenia berat dan sedang (derajat 4 dan 3). Hubungan antara usia, stadium kanker, riwayat kemoterapi dan kadar Hb sebelum kemoterapi dapat dilihat pada Tabel 6. Tidak terdapat hubungan yang signifikan dari usia, stadium kanker, riwayat kemoterapi, dan kadar Hb sebelum kemoterapi terhadap kejadian demam neutropenia setelah kemoterapi ($p>0,05$). Hasil uji regresi logistik multivariat menunjukkan bahwa kejadian demam neutropenia terjadi 12 kali lebih banyak pada pasien kanker payudara yang menerima regimen TAC-G-CSF dibanding regimen FAC.

Tabel 2 Perbandingan Kejadian Neutropenia setelah Kemoterapi Regimen TAC-G-CSF dan FAC

Neutropenia	Pasien TAC-G-CSF n=61 Jumlah (%)	Pasien FAC n=102 Jumlah (%)	Total Responden n=163 Jumlah (%)
Ya	60 (98,0)	5 (5,0)	65 (40,0)
Tidak	1 (2,0)	97 (95,0)	98 (60,0)
Total	61 (100,0)	102 (100,0)	163 (100,0)

G-CSF=*Granulocyte-colony Stimulating Factor*; Regimen TAC= DoseTaksel, Doktorubisin, Siklofosfamid; Regimen FAC= Fluorourasil, Doktorubisin, Siklofosfamid

Tabel 3 Perbandingan Kejadian Neutropenia setelah Kemoterapi Regimen TAC-G-CSF dan FAC berdasarkan Derajat Neutropenia

Derajat Neutropenia	Pasien TAC-G-CSF n=61	Pasien FAC n=102	Total Responden n=163
	Jumlah (%)	Jumlah (%)	Jumlah (%)
Neutropenia berat	51 (83,6)	2 (2,0)	53 (32,5)
Neutropenia sedang	7 (11,5)	0 (0,0)	7 (4,3)
Neutropenia ringan	2 (3,3)	3 (3,0)	5 (3,0)
Tidak neutropenia	1 (1,6)	97 (95,0)	98 (60,1)
Total	61 (100,0)	102 (100,0)	163 (100,0)

G-CSF=Granulocyte-colony Stimulating Factor; Regimen TAC=Dosetaksel, Doktorubisin, Siklofosfamid; Regimen FAC=Fluorourasil, Doktorubisin, Siklofosfamid; Neutropenia berat=Absolute Neutrophil Count (ANC)<500/ μ L; Neutropenia sedang=ANC \geq 500–<1000/ μ L; Neutropenia ringan=ANC \geq 1000–<1500/ μ L; Tidak neutropenia=ANC \geq 1500/ μ L

Tabel 4 Perbandingan Kejadian Demam Neutropenia setelah Kemoterapi Regimen TAC-G-CSF dan FAC

Regimen	Demam Neutropenia setelah Kemoterapi		Nilai-p	OR
	Ya F (%)	Tidak F (%)		
TAC - G-CSF	12 (19,7)	49 (80,3)	<0,001	12,245
FAC	2 (2,0)	100 (98,0)		

G-CSF=Granulocyte-colony Stimulating Factor; Regimen TAC=Dosetaksel, Doktorubisin, Siklofosfamid; Regimen FAC=Fluorourasil, Doktorubisin, Siklofosfamid

Pembahasan

Pasien yang mendapatkan regimen TAC-G-CSF lebih banyak mengalami neutropenia jika dibandingkan regimen FAC. Dosetaksel merupakan salah satu obat kemoterapi pada regimen TAC-G-CSF yang memiliki efek samping neutropenia yang tinggi. Regimen kemoterapi juga dapat memengaruhi derajat neutropenia yang dialami pasien.¹⁰ Pasien yang menerima regimen TAC-G-CSF lebih

banyak mengalami efek samping neutropenia sedang-berat dibanding regimen FAC (95% vs 2%). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Martin dkk. dengan hasil persentase kejadian neutropenia sedang-berat pada regimen TAC-G-CSF sebesar 50,8% dan regimen FAC 39,5%.³ Perbedaan persentase kejadian neutropenia dapat disebabkan oleh insiden neutropenia pada regimen yang sama atau sejenis sangat bervariasi.⁷

Rujukan untuk mengidentifikasi demam

Tabel 5 Perbandingan Kejadian Demam Neutropenia setelah Kemoterapi berdasarkan Derajat Neutropenia

Derajat Neutropenia	Demam Neutropenia setelah Kemoterapi		Total Responden n=163	Nilai-p
	Ya (n=14) Jumlah (%)	Tidak (n=149) Jumlah (%)		
Neutropenia berat	13 (24,5)	40 (75,5)	53 (100,0)	<0,001
Neutropenia sedang	1 (14,3)	6 (85,7)	7 (100,0)	
Neutropenia ringan	0 (0,0)	5 (100,0)	5 (100,0)	
Tidak neutropenia	0 (0,0)	98 (100,0)	98 (100,0)	
Total	14 (8,6)	149 (91,4)	163 (100,0)	

Neutropenia berat=Absolute Neutrophil Count (ANC)<500/ μ L; Neutropenia sedang=ANC \geq 500–<1000/ μ L; Neutropenia ringan=ANC \geq 1000–<1500/ μ L; Tidak neutropenia=ANC \geq 1500/ μ L

Tabel 6 Hubungan antara Faktor Risiko dengan Kejadian Demam Neutropenia setelah Kemoterapi

Variabel Perancu	Demam Neutropenia setelah Kemoterapi		Nilai-p	OR
	Ya F (%)	Tidak F (%)		
Usia				
≥60 tahun	2 (11,1)	16 (88,9)	0,475	1,385
<60 tahun	12 (8,3)	133 (91,7)		
Stadium Kanker Payudara				
Stadium IV	1 (11,1)	8 (88,9)	0,965	
Stadium III	6 (9,4)	58 (90,6)		
Stadium II	7 (7,9)	82 (92,1)		
Stadium I	0 (0,0)	1 (100,0)		
Riwayat Kemoterapi				
Memiliki	1 (16,7)	5 (83,3)	0,422	2,215
Tidak memiliki	13 (8,3)	144 (91,7)		
Kadar Hb sebelum Kemoterapi				
Di bawah normal (<12 g/dL)	7 (12,1)	51 (87,9)	0,186	1,922
Normal (≥12 g/dL)	7 (6,7)	98 (93,3)		

neutropenia adalah suhu tubuh tunggal $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ atau $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ selama lebih dari 12 jam pada pasien dengan kadar *Absolute Neutrophil Count* (ANC) $< 500/\mu\text{L}$ atau ANC $\leq 1000/\mu\text{L}$ yang diperkirakan akan turun menjadi $< 500/\mu\text{L}$ dalam waktu 24 jam.¹¹ Namun, terdapat kendala dalam mengidentifikasi demam neutropenia pada penelitian ini, hal tersebut disebabkan kurang baiknya pencatatan suhu tubuh pada rekam medis pasien. Oleh karena itu, penggunaan antibiotik dan atau antipiretik pada pasien digunakan sebagai identifikasi demam neutropenia. Antibiotik digunakan sebagai terapi demam neutropenia untuk mengurangi jumlah dan keparahan infeksi sistemik selama kondisi neutropenia.¹² Selain itu, antipiretik juga umum digunakan sebagai terapi lini pertama demam neutropenia terkait kemoterapi untuk menangani demam yang dialami pasien.

Penelitian ini menunjukkan bahwa kejadian demam neutropenia setelah kemoterapi regimen TAC-G-CSF yang mengandung Dasetaksel lebih tinggi dibandingkan regimen FAC yang mengandung Fluorourasil (19,7% vs 2%). Temuan pada penelitian ini sesuai

dengan meta-analisis dan *systematic review* yang dilakukan oleh Truong dkk. tahun 2016 dengan 55 penelitian observasional (n=7812) yang menyatakan bahwa kejadian demam neutropenia regimen TAC dengan profilaksis primer G-CSF lebih tinggi dibandingkan regimen FAC, dengan persentase masing-masing adalah 18% dan 3%.⁹

Pasien yang menerima regimen TAC perlu diberikan profilaksis primer G-CSF berdasarkan rekomendasi *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) karena memiliki risiko demam neutropenia yang tinggi. G-CSF memicu produksi, maturation dan aktivasi neutrofil serta meningkatkan migrasi dan sitotoksitas neutrofil.^{11,12} G-CSF diberikan pada pasien yang menerima regimen TAC di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung mulai hari pertama (minimal 24 jam setelah selesai kemoterapi) sampai maksimal 14 hari atau sampai ANC pasien mencapai $10.000/\mu\text{L}$. Rentang penggunaan G-CSF pada pasien yang menerima regimen TAC adalah 6–11 hari (rata-rata=9 hari, median=9 hari). Temuan ini serupa dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Park dkk. (2017) mengenai pemberian

filgrastim pada pasien TAC dengan kanker payudara di siklus pertama kemoterapi dapat mencapai ANC selama 10 hari.¹³

Perbedaan kejadian demam neutropenia regimen TAC dan FAC berhubungan dengan perbedaan mekanisme kerja Dosetaksel dan Fluorourasil dalam menghambat pembentukan neutrofil. Dosetaksel menghambat sintesis DNA pada fase S, G2 dan M sedangkan Fluorourasil menghambat sintesis DNA hanya pada fase S. Dosetaksel merupakan agen antimitotik yang bekerja dengan cara berikanan dengan tubulin bebas. Hal ini menyebabkan stabilisasi mikrotubulus yang kemudian dapat menghambat depolimerisasi mikrotubulus sehingga menghambat proses pembelahan sel. Selain itu, Dosetaksel memperpanjang waktu transit postmitotik neutrofil dan menghambat migrasi neutrofil matang dari sumsum tulang belakang menuju sirkulasi darah. Fluorourasil merupakan agen antimetabolik yang bekerja menghambat sintesis DNA neutrofil pada fase S dengan menghambat kerja enzim timidilat sintetase sehingga menghambat sintesis timidilat pirimidin yang merupakan nukleosida yang dibutuhkan untuk replikasi DNA.⁵

Selain perbedaan mekanisme kerja, waktu terjadinya neutropenia setelah kemoterapi pada kedua agen kemoterapi juga berbeda. Pasien yang menerima Fluorourasil mengalami neutropenia pada hari ke 9–14, namun pasien yang menerima Dosetaksel mengalami neutropenia pada hari ke-7 atau lebih awal.⁵ Pasien yang mengalami neutropenia lebih mudah mengalami infeksi yang ditandai dengan demam (disebut demam neutropenia).² Mekanisme antikanker yang berbeda yang menyebabkan perbedaan waktu terjadinya neutropenia pada kedua regimen menjelaskan bahwa regimen yang mengandung Dosetaksel memiliki risiko demam neutropenia setelah kemoterapi yang lebih tinggi dibandingkan regimen yang mengandung Fluorourasil.

Semua pasien yang mengalami demam

neutropenia pada penelitian ini merupakan pasien yang mengalami neutropenia berat dan sedang (derajat 4 dan 3), sedangkan tidak ada satupun pasien dengan neutropenia ringan dan pasien dengan ANC normal (tidak neutropenia) mengalami demam neutropenia. Temuan ini sesuai dengan penelitian Kim dkk. tahun 2016 yang menyatakan bahwa pasien dengan neutropenia berat (derajat 4=ANC<500/ μ L) memiliki risiko tinggi mengalami demam neutropenia dibandingkan pasien yang tidak mengalami neutropenia berat.¹⁴ Hubungan antara derajat neutropenia dengan kejadian demam neutropenia menunjukkan hasil yang signifikan ($p=0,001$). Hal ini serupa dengan hasil penelitian Kim dkk. yang menghasilkan nilai-p yang sama (0,001). Neutropenia dapat meningkatkan risiko infeksi yang ditandai dengan peningkatan suhu tubuh (demam). Kondisi tersebut dikenal dengan demam neutropenia.²

Pasien-pasien yang mengalami demam neutropenia paling banyak berusia ≥ 60 tahun. Usia >65 tahun merupakan faktor risiko yang kuat terjadinya demam neutropenia setelah kemoterapi. Risiko demam neutropenia meningkat pada usia lanjut dapat disebabkan oleh imunosenesens, yaitu sebuah istilah yang mengacu pada penurunan sistem imun secara perlahan karena penuaan. Imunosenesens secara signifikan memengaruhi efektivitas kemoterapi.¹²

Pasien yang mengalami demam neutropenia setelah kemoterapi paling banyak memiliki kanker payudara stadium IV diikuti oleh stadium III, II, dan I. Stadium lanjut (≥ 2) merupakan faktor risiko yang tinggi untuk demam neutropenia.¹² Temuan ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kim dkk. tahun 2016 pada pasien kanker payudara stadium dini (I–III) yang menyatakan bahwa kejadian demam neutropenia lebih banyak dialami oleh pasien kanker payudara stadium III yang lalu diikuti oleh stadium II dan I.¹⁴

Pasien yang memiliki riwayat kemoterapi

mengalami demam neutropenia lebih tinggi (16,7%) dibandingkan dengan pasien yang tidak memiliki riwayat kemoterapi (8,3%). Temuan ini sesuai dengan penelitian Kim dkk. tahun 2016 bahwa pasien yang memiliki riwayat kemoterapi mengalami demam neutropenia lebih banyak jika dibandingkan dengan pasien yang tidak memiliki riwayat kemoterapi dengan persentase masing-masing sebesar 21,4% dan 13,1%.¹⁴

Persentase kejadian demam neutropenia pada pasien dengan nilai Hb<12 g/dL lebih tinggi jika dibandingkan pasien dengan nilai Hb≥12 g/dL (12,1% vs 6,7%). Hal tersebut sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa nilai Hb sebelum kemoterapi <12 g/dL merupakan faktor risiko terjadinya demam neutropenia setelah kemoterapi.¹²

Keterbatasan pada penelitian ini adalah penggunaan antibiotik dan/atau antipiretik digunakan sebagai pengidentifikasi demam neutropenia karena pencatatan suhu tubuh yang kurang baik pada rekam medis. Selain itu, diagnosis terjadinya demam neutropenia tidak tercantum di rekam medis, hal ini dapat menyebabkan pengidentifikasi demam neutropenia yang bias.

Simpulan

Kejadian demam neutropenia setelah kemoterapi pada pasien kanker payudara yang menerima regimen TAC dengan profilaksis primer G-CSF lebih tinggi dibanding regimen FAC di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. Demam neutropenia setelah kemoterapi 12 kali lebih banyak terjadi pada regimen TAC dengan profilaksis primer G-CSF dibanding regimen FAC. Faktor umur, stadium kanker, riwayat kemoterapi, dan kadar hemoglobin tidak berpengaruh terhadap kejadian demam neutropenia setelah kemoterapi pada pasien kanker payudara yang menerima regimen TAC dengan profilaksis primer G-CSF dan FAC.

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai dari sumber hibah apa pun.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan bahwa tidak terdapat potensi konflik sehubungan dengan penelitian, kepengarangan, dan/atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492
2. Weycker D, Li X, Edelsberg J, Barron R, Kartashov A, Xu H, et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with metastatic solid tumors. J Oncol Pract. 2015;11(1):47–54. doi: 10.1200/JOP.2014.01492
3. Martín M, Seguí MA, Antón A, Ruiz A, Ramos M, Adrover E, et al. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. N Engl J Med. 2010;363(23):2200–10. doi: 10.1056/NEJMoa0910320
4. Eiermann W, Pienkowski T, Crown J, Sadeghi S, Martin M, Chan A, et al. Phase III study of doxorubicin/cyclophosphamide with concomitant versus sequential docetaxel as adjuvant treatment in patients with human epidermal growth factor receptor 2-normal, node-positive breast cancer: BCIRG-005 trial. J Clin Oncol. 2011;29(29):3877–84. doi: 10.1200/JCO.2010.28.5437
5. Furuya Y. Early neutropenia on day 8 treated with adjuvant Docetaxel-based

- chemotherapy in early breast cancer patients: Putative mechanisms within the neutrophil pool system. *PLoS One.* 2019; 14(4):e0215576. doi: 10.1371/journal.pone.0215576
- 6. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014;90(3):190–9. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.12.006
 - 7. Budiana, ING, Febiani M. Febrile neutropenia pada pasien pascakemoterapi. *Indones J Cancer.* 2017;11(2):281–5. doi: 10.33371/ijoc.v11i2.505
 - 8. Lee J, Lee JE, Kim Z, Han SW, Hur SM, Kim SY, et al. Pegfilgrastim for primary prophylaxis of febrile neutropenia in breast cancer patients undergoing TAC chemotherapy. *Ann Surg Treat Res.* 2018; 94(5):223–8. doi: 10.4174/astr.2018.94.5.223
 - 9. Truong J, Lee EK, Trudeau ME, Chan KKW. Interpreting febrile neutropenia rates from randomized, controlled trials for consideration of primary prophylaxis in the real world: A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2016;27 (4):608–18. doi: 10.1093/annonc/mdv619
 - 10. Rosary R, Sjakti HA. Penggunaan granulocyte colony-stimulating factor pada pasien tumor padat yang mengalami neutropenia. *Sari Pediatri.* 2016;11(6): 428. doi: 10.14238/sp11.6.2010.428-33
 - 11. Aarts MJ, Peters FP, Mandigers CM, Dercksen MW, Stouthard JM, Nortier HJ, et al. Primary granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis during the first two cycles only or throughout all chemotherapy cycles in patients with breast cancer at risk for febrile neutropenia. *J Clin Oncol.* 2013;31(34):4290–6. doi: 10.1200/JCO.2012.44.6229
 - 12. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Oncol Pract.* 2013;31 (6):794–810. doi: 10.1200/JCO.2012.45.8661.
 - 13. Park KH, Lee S, Park JH, Kang SY, Kim HY, Park IH, et al. A randomized, multi-center, open-label, phase III study of once-per-cycle DA-3031, a pegylated G-CSF, in comparison with daily filgrastim in patients receiving TAC chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer.* 2017;25(2):505–11. doi: 10.1007/s00520-016-3429-2
 - 14. Kim HS, Lee SY, Kim JW, Choi YJ, Park IH, Lee KS, et al. Incidence and predictors of febrile neutropenia among early-stage breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy in Korea. *Oncol.* 2016;91(5):274–82. doi: 10.1159/000449226