

## Polisitemia vera; aspek klinis dan tatalaksana terbaru

Muhammad Riswan, Rizqi Aulia Oetama, Muhsin Muhsin

Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh 23111  
Email: [riswanfinasim@gmail.com](mailto:riswanfinasim@gmail.com)

**Abstrak.** Polisitemia Vera (PV) adalah gangguan kronis klonal mieloproliferatif yang ditandai dengan peningkatan hebat dalam jumlah sel darah merah dan volume darah total, dan biasanya disertai dengan leukositosis, trombositosis dan splenomegali. Pada PV terjadi defek primer pada ekson 14 tirosin kinase JAK2 yang menyebabkan hilangnya domain pseudo kinase auto-inhibitor JAK2 serta hipersensitivitas terhadap pembentukan koloni eritroid EPO dan EPO independen. Gejala umum yang muncul biasanya tidak spesifik seperti kelelahan, sakit kepala, pusing, penglihatan kabur sementara, amaurosis fugax dan gejala lain yang menunjukkan serangan *transient ischemic*. Kriteria diagnostik dari *World Health Organization* (WHO) yang diperbarui memperkenalkan beberapa perubahan signifikan dengan kriteria sebelumnya yakni menurunkan ambang batas kadar hemoglobin dan *cut-off* nilai hematokrit, peningkatan fitur histopatologis dan karakterisasi mutasi. Tatalaksana PV meliputi plebotomi untuk mengurangi hematokrit, pemberian obat hydroxyurea, serta antitrombotik, diberikan sesuai dengan stratifikasi risiko. Mitigasi risiko trombosis dan plebotomi penting dilakukan dan juga dapat dilakukan pada fasilitas kesehatan yang ada di Indonesia saat ini. Hal ini penting untuk mencegah terjadinya komplikasi yang akan meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien PV.

Kata kunci: polisitemia vera, janus kinase 2, plebotomi

**Abstracts.** Polycythemia Vera (PV) is a chronic myeloproliferative clonal disorder characterized by severe increase in red blood cell count and total blood volume, and is usually accompanied by leukocytosis, thrombocytosis and splenomegaly. There is a primary defect in exon 14 tyrosine kinase JAK2 which causes the loss of the JAK2 auto-inhibitor pseudo kinase domain and hypersensitivity to the formation of EPO and EPO erythroid colonies. General symptoms that appear in PV patients are usually not specific such as fatigue, headache, dizziness, temporary blurred vision, amaurosis fugax and other symptoms that indicate transient ischemic attacks. The updated diagnostic criteria from the World Health Organization (WHO) introduce some significant changes to the previous criteria, namely lowering the hemoglobin level threshold and hematocrit cut-off, increasing histopathological features and mutation characterization. PV management includes phlebotomy to reduce hematocrit, administration of hydroxyurea drugs, and antithrombotic, which are given according to risk stratification. Mitigation of the risk of thrombosis and phlebotomy is important and can also be done at existing health facilities in Indonesia. This is important to prevent complications that will increase the morbidity and mortality of PV patients.

Keywords: Polycythemia Vera, Janus kinase 2, phlebotomy

### Pendahuluan

Polisitemia Vera (PV) atau disebut juga Polisitemia rubra vera adalah gangguan kronis klonal mieloproliferatif yang ditandai dengan peningkatan hebat dalam jumlah sel darah merah dan volume darah total, dan biasanya disertai dengan leukositosis, trombositosis dan splenomegali. Sumsum tulang biasanya hiperseluler dan penampakan hiperplasia dari garis myeloid, eritroid, dan megakariosit.<sup>1</sup>

Polisitemia vera dapat mengenai semua umur, sering pada pasien berumur 40-60 tahun dengan perbandingan antara pria dan wanita yakni 2 : 1.

Negara maju seperti Amerika sendiri untuk angka kejadian dari polisitemia vera ialah 2,3 per 100.000 penduduk dalam setahun, sedangkan di Indonesia belum ada laporan tentang angka kejadiannya. Sejarah polisitemia vera dimulai tahun 1892 ketika Louis Hendri Vaquez pertama kali menjelaskan polisitemia vera pada pasien dengan eritrositosis dan hepatosplenomegali. Kemudian tahun 1951 William mengklasifikasikan polisitemia vera, trombositosis esensial dan juga mielofibrosis idiopatik sebagai penyakit mieloproliferatif.<sup>2</sup>

Etiopatogenesis dari polisitemia vera belum sepenuhnya dimengerti, suatu penelitian

sitogenetik menemukan adanya kelainan molekular kariotip abnormal di sel induk hematopoiesis, yaitu kariotip 20q, 13q, 11q, 7q, 6q, 5q, trisomi8, trisomi9 dan pada tahun 2005 ditemukannya mutasi JAK2V617F yang dipercaya merupakan hal penting pada etiopatogenesis polisitemia vera.<sup>3</sup>

Manifestasi klinis polisitemia vera terjadi karena peningkatan jumlah total eritrosit yang meningkatkan viskositas atau kekentalan darah yang kemudian menyebabkan penurunan kecepatan aliran darah sehingga dapat menyebabkan trombosis dan penurunan laju transport oksigen dalam tubuh. Hal tersebut mengakibatkan terganggunya oksigenasi jaringan. Pada trombosis, mutasi Jak2 menyebabkan aktivasi dan interaksi.<sup>1,4</sup>

### Definisi, epidemiologi dan pathogenesis

Polisitemia ataupun eritrositosis mengacu pada peningkatan massa dari sel darah merah absolut di dalam tubuh. Dalam praktik, kondisi tersebut dicerminkan dengan peningkatan kadar hemoglobin ataupun hematokrit yang melebihi apa yang dianggap fisiologis untuk usia dan jenis kelamin tertentu. Massa sel darah merah absolut standar biasanya tidak melebihi 36 ml/kg pada pria dan 32 ml/kg pada wanita. Rentang referensi untuk kadar hemoglobin normal dan hematokrit bervariasi tergantung ketinggian wilayah, etnis dan juga negara.<sup>5</sup>

*Polisitemia vera* (PV) adalah suatu keadaan atau penyakit dimana tubuh memproduksi sel darah merah dalam jumlah yang berlebih. Peningkatan sel darah merah pada polisitemia vera lebih mengarah pada jumlah sel, bukan pada peningkatan masa kehidupan dari sel. Polisitemia vera merupakan bagian kelompok penyakit yang dinamakan dengan *myeloproliferative neoplasm* (MPN). MPN dapat dibagi menjadi beberapa kelompok lagi, yaitu:<sup>6,7,8</sup>

Kromosom Philadelphia positif; *Chronic myelogenous leukemia* (CML) atau leukemia granulositik kronik (LGK)

Kromosom Philadelphia negatif, yakni *Essential thrombocythemia* (ET) dan *Primary Myelofibrosis* (PMF) dan polisitemia vera.

PV ditandai dengan pembentukan sel darah merah berlebih atau disebut juga eritrositosis dan pada sekitar 40% pasien dapat disertai dengan berbagai tingkatan leukositosis dan trombositosis. Perkiraan kejadian PV adalah  $0,4-2,8 \times 10^5$  per tahun di Eropa dan  $0,8-1,3 \times 10^5$  per tahun di Amerika Serikat, serta median usia pasien yang dilaporkan saat diagnosis berkisar antara 65 hingga 74 tahun.<sup>9</sup> Prevalensi PV diperkirakan mencapai sekitar 22 kasus per 100.000 populasi dan diyakini lebih sering terjadi pada orang Yahudi keturunan Eropa Timur daripada Eropa dan Asia lainnya. PV menunjukkan dominansi laki-laki pada semua ras dan etnis, dengan rasio pria terhadap wanita sekitar 2: 1. Usia rata-rata presentasi PV adalah 60 tahun, dengan jarang terlihat pada usia dibawah 40 tahun. Polisitemia akibat hemoglobinopati dan penyakit jantung sianosis kongenital kemungkinan akan terdeteksi pada pasien yang jauh lebih muda.<sup>10</sup>

Defek primer pada hampir 95% kasus polisitemia vera adalah mutasi yang didapat di ekson 14 tirosin kinase JAK2 (V617F).<sup>11</sup> *Myeloproliferative neoplasm* non BCR-ABL dicirikan myeloproliferasi dari klonal sel dan derivasinya yang didorong oleh mutasi terutama pada Janus kinase 2 (JAK2), *calreticulin* (CALR), ataupun *myeloproliferative leukemia virus oncogene* (MPL). Mutasi juga telah dijelaskan dalam exon 12 dari JAK2. Mutasi ini mengakibatkan hilangnya domain pseudokinase auto-inhibitor JAK2, yang mengakibatkan aktivasi konstitutifnya. Aktivasi konstitutif ini menghasilkan hipersensitivitas terhadap pembentukan koloni eritroid EPO dan EPO independen.<sup>7,8,11</sup> Sekitar 96% pasien PV memiliki mutasi JAK2 di exon 14 (JAK2V617F) dan 3% lainnya memperlihatkan mutasi somatik di exon 12 dari JAK2. Mutasi CALR dan MPL juga dapat muncul pada PV walaupun jarang.<sup>7,8</sup>

Penyakit ini melibatkan unsur-unsur hemopoetik dalam sumsum tulang yang awalnya diam-diam tetapi progresif. PV tidak membutuhkan eritropoetin untuk proses pematangannya, hal tersebut jelas membedakannya dari eritrositosis atau polisitemia sekunder dimana eritropoetin tersebut meningkat secara fisiologis sebagai kompensasi atas kebutuhan oksigen yang

meningkat atau secara non fisiologis sebagai sindrom paraneoplastik yang dijumpai daripada manifestasi neoplasma lain yang mensekresi eritropoetin. Kadar eritropoetin pada polisitemia vera biasanya rendah atau tidak ada dan produksi normalnya ditekan oleh naiknya hematokrit dan saturasi oksigen pada hakekatnya normal.<sup>7,8,12</sup> Meningkatnya jumlah sel darah merah dalam sirkulasi darah, menaikkan viskositas darah total, suatu peristiwa yang menyebabkan perlambatan aliran darah dan merupakan penyebab dari banyak manifestasi patofisiologi penyakit ini. Meningkatnya viskositas darah mengakibatkan peningkatan volume darah dan selanjutnya diikuti dengan meningkatnya beban kerja jantung, vasodilatasi serta meningkatnya suplai oksigen ke jaringan.<sup>7,8,12</sup>

### Gejala dan tanda polisitemia vera

Gejala umum yang muncul biasanya tidak spesifik dan yang umum muncul adalah gejala seperti kelelahan, sakit kepala, pusing, penglihatan kabur sementara, amaurosis fugax dan gejala lain yang menunjukkan serangan *transient ischemic* (TIAs). Pasien mungkin mengeluh pruritus setelah mandi air hangat terutama di punggung, meskipun kondisi ini jarang timbul. Riwayat epistaksis, perdarahan gastrointestinal atau mudah memar dapat juga terjadi. Penyakit ulkus peptikum umumnya berdampingan, dan pasien dapat mengalami nyeri perut yang tidak spesifik. Nyeri pada hipokondria kiri dan rasa kenyang dini harus membangkitkan kecurigaan adanya splenomegali. Pasien dapat datang dengan riwayat komplikasi trombotik yang tidak dapat dijelaskan, seperti pada sindrom Budd-Chiari ataupun infark digital meskipun gejala ini jarang dikeluhkan pada pasien. Sangat penting untuk mencoba dan memperoleh riwayat etiologi khusus seperti riwayat merokok, tinggal lama pada daerah ketinggian, penyakit jantung bawaan. Riwayat keluarga yang signifikan dapat ditimbulkan pada pasien dengan hemoglobinopati.<sup>4,12</sup>

### Tanda dan gejala yang predominan terbagi dalam 3 fase<sup>8</sup>

#### Gejala awal (*early symptoms*)

Gejala awal dari Polisitemia Vera sangat minimal dan tidak selalu ada kelainan walaupun telah diketahui melalui tes laboratorium. Gejala awal biasanya sakit kepala (48 %), telinga berdenging (43 %), mudah lelah (47 %), gangguan daya ingat, susah bernafas (26 %), hipertensi (72 %), gangguan penglihatan (31 %), rasa panas pada tangan / kaki (29 %), pruritus (43 %), perdarahan hidung, lambung (24 %), sakit tulang (26 %).

Gejala akhir (*later symptom*) dan komplikasi Pasien Polisitemia Vera mengalami perdarahan/trombosis, peningkatan asam urat (10 %) berkembang menjadi gout dan peningkatan resiko ulkus peptikum.

#### Fase Splenomegali (*Spent phase*)

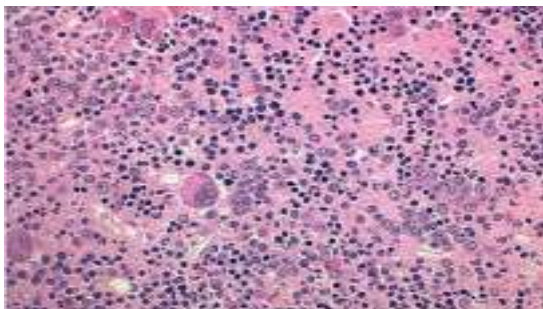
Sekitar 30 % gejala akhir berkembang menjadi fase splenomegali. Pada fase ini terjadi kegagalan Sumsum tulang dan pasien menjadi anemia berat, kebutuhan tranfusi meningkat, hati dan limpa membesar.<sup>4,12</sup>

### Kriteria diagnostik polisitemia vera

Kriteria diagnostik dari *World Health Organization* (WHO) yang diperbarui untuk PV, dan diterbitkan pada tahun 2016 seperti pada Tabel 1, memperkenalkan beberapa perubahan signifikan sehubungan dengan kriteria yang ada sebelumnya. Perubahan signifikan kriteria yang ada sebelumnya yakni menurunkan ambang batas kadar hemoglobin yang digunakan untuk mendiagnosis PV (menjadi 16,5 g/dL pada pria dan 16,0 g/dL wanita) dan memperkenalkan cut-off (batasan) nilai hematokrit (49% pada pria dan 48% wanita). Modifikasi tersebut berasal dari studi retrospektif yang mengakui keberadaan pasien dengan MPN bermutasi Janus kinase 2 V617F, yang paling sering didiagnosis sebagai ET tetapi memiliki fitur sumsum tulang yang konsisten dengan PV, kadar hemoglobin di bawah 18,5 g/dL pada pria dan 16,5 g/dL wanita, diikuti peningkatan risiko komplikasi trombotik selama masa tindak lanjut dan evolusi penyakit yang lebih buruk, dimana pasien tersebut didefinisikan sebagai PV "tersembunyi" atau "prodromik".<sup>13,14</sup>

Batas hemoglobin dan hematokrit yang baru diketahui dapat menyebabkan kelebihan yang signifikan dalam pemeriksaan diagnostik jika digunakan untuk menentukan siapa yang berpotensi untuk terkena PV saat melakukan skrining, terutama laki-laki. Analisis retrospektif 248.839 pasien dengan hasil hitung darah lengkap yang diperkirakan normal menunjukkan bahwa 6,48% laki-laki memiliki kadar hemoglobin di atas 16,5 g/dL atau kadar hematokrit di atas 49%, sedangkan 0,28% perempuan memiliki kadar hemoglobin di atas 16,0 g/dL ataupun tingkat hematokrit di atas 48%. Pada pasien dengan hemoglobin dalam batas *borderline*, penting untuk menilai secara hati-hati kemungkinan dari penyebab polisitemia sekunder dan melakukan pemeriksaan diagnostik untuk PV baik pemeriksaan manifestasi klinis (misalnya, pruritus, splenomegali, trombosis sebelumnya) dan/ atau fitur laboratorium (misalnya, leukositosis, trombositosis) terkait dengan MPN.<sup>15</sup>

Perubahan fitur kriteria terpenting kedua yang diperkenalkan oleh kriteria WHO 2016 adalah peningkatan dari fitur histopatologis pada kriteria diagnostik utama. Morfologi sumsum tulang dalam PV ditandai oleh hiperselularitas



**Gambar 1.** Tampak gambaran sumsum tulang yang hiperseluler akibat peningkatan elemen mieloid, erythroid, dan megakariosit<sup>9</sup>

Pemeriksaan sumsum tulang tidak dilakukan secara rutin, dimana sebagian besar masih terbatas pada kasus di mana kecurigaan klinis polisitemia vera tinggi, meskipun tidak ada mutasi dari JAK2 (V617F), atau jika fasilitas untuk menguji mutasi tidak tersedia. Temuan sangat sugestif termasuk sumsum hypercellular dengan hiperplasia eritroid dan atypia megakaryocytic halus. Hiperproliferasi tri-lineage juga merupakan fitur yang diharapkan.<sup>8,11</sup>

dan *panmyelosis* disesuaikan dengan usia. Sekitar 20% pasien dengan PV memiliki diagnosis fibrosis retikulin sumsum tulang kelas 1, yang tidak selalu menyiratkan diagnosis myelofibrosis tetapi dikaitkan dengan risiko yang lebih tinggi untuk evolusi myelofibrosis.<sup>16</sup> Sebuah studi retrospektif baru-baru ini yang melibatkan 262 pasien dengan PV yang penyakitnya didiagnosis menurut kriteria WHO 2016 mengkonfirmasi hubungan antara fibrosis retikulin sumsum tulang setidaknya pada tingkat 1 saat didiagnosis (hadir dalam penelitian ini pada sebanyak 48% pasien) dan perkembangan fibrotik berikutnya. Perlu dicatat bahwa gambaran klinis dan laboratorium yang ada tidak berbeda secara signifikan antara pasien dengan dan tanpa fibrosis sumsum tulang. Informasi prognostik yang berasal dari biopsi sumsum tulang yang dilakukan saat diagnosis dapat diterjemahkan dalam strategi tindak lanjut yang lebih hati-hati dan mungkin menjadi alasan tambahan melakukan analisis semacam itu diluar kepatuhan dari kriteria diagnostik WHO, terutama pada pasien pria yang lebih muda dengan nilai hemoglobin di atas 18,5 g/dL atau wanita dengan nilai hemoglobin di atas 16,5 g/dL.<sup>16,17</sup> Di bawah ini adalah gambaran sumsum tulang pasien dengan PV.<sup>8,9</sup>

Kriteria diagnostik utama ketiga adalah karakterisasi mutasi. Mutasi dari JAK2, yang menghasilkan aktivasi jalur JAK-STAT, terdapat pada sebagian besar pasien (mutasi V617F terdapat pada 95% hingga 97% pasien dan mutasi ekson 12 pada sebagian besar pasien yang tersisa). Kriteria diagnostik baru memungkinkan diagnosis *JAK2-unmutated* PV, yang sangat jarang. Beberapa kasus dari mutasi CBL ataupun LNK telah dijelaskan, dan

pengujian diagnostik untuk mutasi ini tidak tersedia secara luas. Pasien tanpa penyebab polisitemia sekunder yang jelas dan tanpa mutasi JAK2, maka tindak lanjut lebih disarankan. Tingkat serum erythropoietin (EPO) yang berkurang adalah satu-satunya kriteria diagnostik minor yang tetap dipertahankan dalam kriteria WHO 2016. Namun, sebagian besar pasien dengan PV mulai dari 7% hingga

40% -memiliki nilai EPO serum normal, dan hal ini menunjukkan nilai prediktif negatif yang rendah untuk tes ini.<sup>16,17</sup>

Tabel 1. Kriteria World Health Organization untuk Diagnosis Polisitemia Vera

**Diagnosis polisitemia vera mensyaratkan bahwa ketiga kriteria utama, atau 2 kriteria utama pertama ditambah kriteria minor, harus dipenuhi**

**Kriteria Mayor**

**Kriteria No.1 (Klinis)**

**Hemoglobin** 16,5 g/dL pada pria, >16,0 g/dL pada wanita, atau

**Hematokrit** >49% pada pria, >48% pada wanita, atau

**Sel Darah Merah** Kenaikan 25% di atas rata-rata nilai prediksi normal

**Kriteria No.2 (Morfologi)**

**Morfologi Sumsum Tulang** Hiperselularitas untuk usia dengan pertumbuhan trilineage (panmyelosis), termasuk erythroid, granulocytic, dan proliferasi megakaryocytic yang menonjol dengan megakaryocyte dewasa

**Kriteria No.3 (Genetik)**

**Mutasi JAK2 V617F atau mutasi** Ada

**JAK2 exon** Ada

**Kriteria Minor**

**Kadar erythropoietin serum** Dibawah normal

**JAK2, Janus Kinase 2**

Kriteria Utama No.2 (morfologi sumsum tulang) mungkin tidak diperlukan dalam kasus dengan eritrositosis absolute berkelanjutan : tingkat hemoglobin >18,5 g/dL pada pria (hematocrit, 55,5%) atau >16,5 g/dL pada wanita (hematocrit, 49,5%) bila Kriteria mayor No.3 dan Kriteria minor ada. Namun, Myelofibrosis awal (terpenuhi hingga 20% dari pasien), dapat dideteksi hanya dengan biopsi sumsum tulang ; temuan ini dapat memprediksi perkembangan yang lebih cepat untuk myelofibrosis terbuka (post-polisitemia vera myelofibrosis).

**Tatalaksana polisitemia vera**

Sampai saat ini, pasien dengan PV diindikasikan rawat inap dengan tujuan mengurangi risiko komplikasi vaskular yang mungkin terjadi. Signifikansi klinis dari eritrositosis oleh karena sebab apa pun, terletak pada risiko terkait kejadian trombotik akibat hiperviskositas darah. Selain itu, potensi untuk menjadi leukemia dalam kasus polisitemia vera juga membutuhkan perhatian. Studi oleh ECLAP sebelumnya memberikan data berkualitas tinggi yang

mendukung penggunaan aspirin dosis rendah pada semua pasien yang tidak memiliki kontraindikasi yang jelas. Selain itu, membantu identifikasi pasien berisiko rendah (mereka dengan usia <60 tahun dan tanpa riwayat trombotik) dan pasien berisiko tinggi (yaitu, mereka yang tidak dianggap berisiko rendah). Pasien berisiko rendah biasanya diobati dengan terapi flebotomi dan antiplatelet, sedangkan pasien berisiko tinggi menerima pengobatan *cytoreductive* selain terapi aspirin dosis rendah (tergantung pada jenis dan tanggal kejadian trombotik sebelumnya, antikoagulasi oral dapat diindikasikan sebagai pengganti aspirin dosis rendah).<sup>14,18</sup>

Pada kehamilan, manajemen PV dapat dilakukan dengan langkah terapi standar flebotomi dan juga aspirin dosis rendah sesuai dalam kebanyakan kasus. Wanita yang berisiko tinggi tertentu mungkin memerlukan penambahan *pegylated interferon alpha*. Target umum dari

hematokrit ideal untuk flebotomi ataupun *cytoreduction* telah lama berada dalam kondisi ketidakjelasan dan menghasilkan pendekatan yang berbeda yang sebagian besar tergantung pada kecenderungan dokter. Beberapa dokter akan bertujuan untuk mengontrol hematokrit jauh lebih ketat misalnya, di bawah 45%, sedangkan yang lain yang puas dengan pendekatan yang lebih "santai" yakni mencari nilai hematokrit antara 45% dan 50%, ataupun bahkan dibawah 52%. Uji coba CYTO-PV telah menunjukkan penurunan pada kejadian trombotik fatal dan nonfatal pada kelompok pasien yang dirawat untuk mempertahankan tingkat hematokrit di bawah 45%. Karena itu, ini adalah tujuan perawatan pada semua pasien dengan PV. Namun, faktor risiko tambahan untuk trombosis, seperti leukositosis dan risiko kardiovaskular, perlu dipertimbangkan dalam algoritme pengobatan pasien dengan PV.<sup>6,14,18</sup>

Peningkatan progresif dalam hal jumlah trombosit dianggap sebagai kriteria untuk memulai pengobatan sitoreduktif, dan faktor risiko kardiovaskular yang dapat ditindaklanjuti harus dikelola untuk memperbaiki profil dari risiko pasien. Trombositosis (jumlah trombosit  $> 1000 \times 10^9/L$ ) merupakan faktor risiko, dimana bila terjadi trombositosis, maka disarankan untuk mempertimbangkan penggunaan aspirin dosis rendah dengan hati-hati. Trombositosis ekstrem (jumlah trombosit  $> 1500 \times 10^9/L$ ), walaupun jarang pada PV, dianggap sebagai indikasi pengobatan sitoreduktif. Gejala splenomegali ataupun gejala terkait penyakit dapat menjadi indikasi untuk memulai sitoreduksi. Tujuan mengurangi risiko evolusi menjadi myelofibrosis, MDS, dan/atau AML tetaplah sulit dipahami, meskipun beberapa agen terapeutik dianggap memiliki efek modifikasi penyakit.<sup>6,14,18</sup>

Untuk *cytoreduction*, hydroxyurea merupakan suatu antimetabolit oral yang mencegah sintesis DNA dengan menghambat enzim *ribonucleoside reductase*, dan merupakan agen lini pertama yang paling umum digunakan. Hydroxyurea umumnya ditoleransi dengan baik dan jarang dikaitkan dengan perkembangan efek samping yang signifikan, seperti borok kaki dan toksisitas gastrointestinal (misalnya, mual, diare). Namun,

perlu untuk memperingatkan pasien tentang kemungkinan perubahan kulit dan kuku serta merekomendasikan pengawasan dermatologis yang ketat dalam kasus lesi kulit yang baru.<sup>6,14,18</sup> Bukti manfaat pengobatan Hydroxyurea datang dari sebuah studi oleh *Polycythemia Vera Study Group* (PVSG) menunjukkan tingkat trombosis yang lebih rendah dibandingkan dengan kohort historis yang diobati dengan proses flebotomi saja. Indikasi untuk digunakan meliputi:<sup>6,14</sup>

- 1) Akses vena buruk
- 2) Persyaratan proses mengeluarkan darah yang tinggi
- 3) Ketika flebotomi tidak mungkin karena alasan ketersediaan alat dan juga barang
- 4) Trombositosis berat
- 5) Pruritus yang tidak bisa disembuhkan

Dosis harian standar berkisar dari 500 hingga 1500 mg per hari. Dosis ini disesuaikan dengan target jumlah trombosit di bawah 500.000/mcL. Namun, perlu untuk menyesuaikan dosis sehingga jumlah neutrofil absolut tetap di atas 2000/ mikroliter. Meskipun terdapat kekhawatiran, penelitian belum dapat menemukan hubungan yang signifikan antara hidroksiurea dan peningkatan risiko transformasi leukemia. Tidak ada hubungan pasti yang telah ditunjukkan antara penggunaan hidroksiurea (sebagai agen tunggal, bukan sebagai bagian urutan obat sitotoksik) dan pengembangan AML. Selain itu, penelitian berbasis populasi yang besar telah menunjukkan bahwa 25% orang dengan AML pasca MPN tidak pernah terpajan dengan pengobatan *cytoreductive*, bahwa hidroksiurea pada dosis apa pun tidak terkait dengan peningkatan risiko AML, dan hanya peningkatan dosis kumulatif dari alkylator dikaitkan dengan AML.<sup>6,14,18</sup>

Rekomendasi Jaringan Leukemia Eropa dan pedoman *European Society for Medical Oncology* berikutnya menyarankan penggunaan interferon alfa sebagai alternatif lini pertama untuk hidroksiurea, meskipun interferon alfa tidak disetujui untuk pengobatan PV dalam berbagai presentasi. Interferon alfa diketahui akan menginduksi tingkat respons hematologis yang tinggi dan secara signifikan dapat mengurangi beban dari alel JAK2 V617F. Meskipun beban alel yang meningkat dikaitkan

dengan fitur penyakit lebih agresif, seperti leukositosis, splenomegali, dan peningkatan dari risiko trombosis, serta meskipun beban alel JAK2 V617F di atas 50% dikaitkan dengan peningkatan risiko evolusi myelofibrosis, itu masih tidak jelas apakah dan sejauh mana pengurangan beban mutasi diterjemahkan menjadi manfaat klinis.<sup>6,14,18</sup>

Tatalaksana PV diberikan sesuai dengan stratifikasi risiko, yaitu sebagai berikut:<sup>6,7,8</sup>

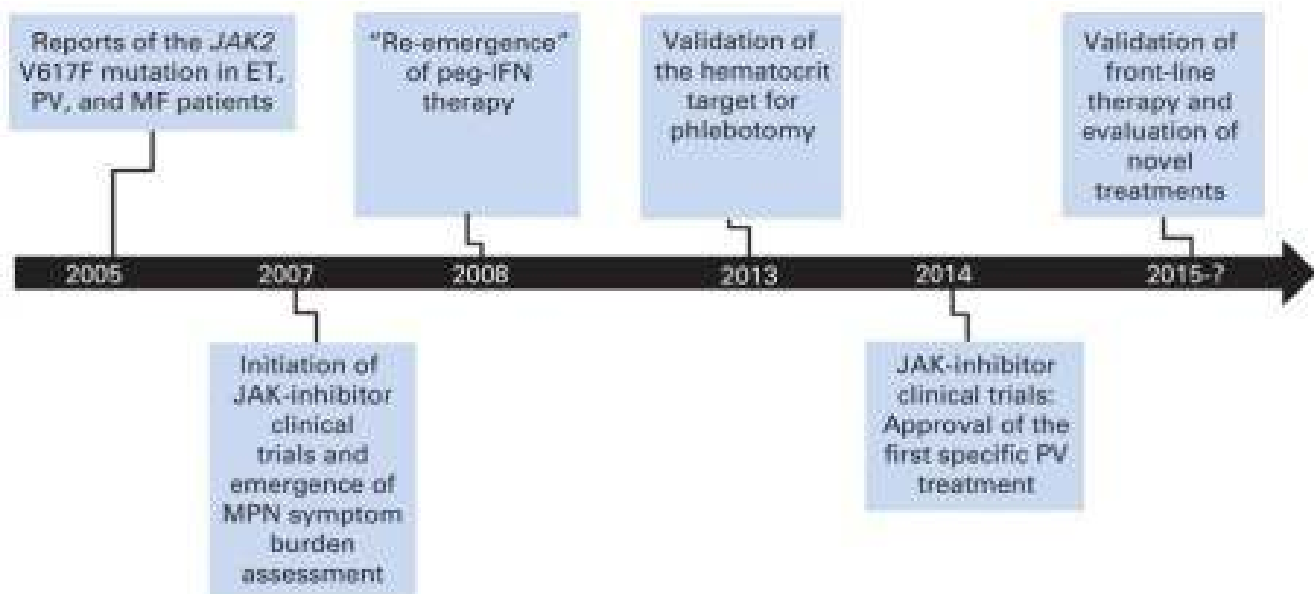
- Risiko rendah tanpa trombotosis ekstrim dengan aspirin dosis rendah dan plebotomi, target hematokrit <45%
- Risiko rendah dengan trombotosis ekstrim; aspirin dosis rendah dengan aktivitas kofaktor ristocetin >30% dan plebotomi
- Risiko tinggi; aspirin dosis rendah, plebotomi, hydroxyurea
- Risiko tinggi dengan refrakter atau intoleran hydroxyurea; aspirin dosis rendah, plebotomi, apabila usia <65 tahun interferon- $\alpha$ , jika usia  $\geq 65$  tahun busulfan

Percobaan PVSG menunjukkan bahwa, meskipun keberlangsungan hidup lebih besar pada pasien yang diobati dengan flebotomi saja, namun diketahui bahwa tindakan itu memiliki

risiko lebih besar terkena trombosis selama 3 tahun pertama terapi. Hal tersebut tampaknya menunjukkan manfaat potensial untuk penggunaan antiplatelet atau antikoagulan secara bersamaan. Percobaan awal menggunakan aspirin ataupun dipyridamole dosis tinggi menunjukkan perdarahan saluran cerna yang tidak memuaskan. Namun penelitian selanjutnya menemukan bahwa dosis aspirin yang lebih rendah dapat digunakan dengan aman. Saat ini, aspirin diindikasikan ketika terdapat kontrol yang tidak memadai dari gejala mikrovaskular setelah mencapai target hematokrit, atau di hadapan faktor risiko kardiovaskular lainnya. Aspirin apabila diindikasikan, direkomendasikan untuk digunakan pada dosis rendah, berkisar antara 40 hingga 100 mg setiap hari.<sup>6,7,8</sup>

### Terapi target untuk PV

Sejak ditemukannya mutasi JAK2, dipikirkan untuk dilakukan pemberian terapi target. Apalagi sejak keberhasilan imatinib pada CML, mendorong peneliti menghasilkan terapi target untuk MPN yang lainnya. Akhirnya pada tahun 2014, ruxolitinib disetujui digunakan untuk pasien PV. Beberapa perkembangan terapi pada MPN dapat dilihat pada bagan di bawah ini:<sup>6,7,8</sup>



**Gambar 2.** Perkembangan terapi polycythemia vera<sup>8</sup>

**Terapi lini pertama: hydroxyurea atau interferon?**

Dua uji coba prospektif dalam pengaturan lini pertama diprioritaskan pada pertemuan *American Society of Hematology* tahun 2016. PROUD-PV (Uji Acak Terkontrol Fase 3 yang membandingkan ropeginterferon Alfa-2b dan hidroksiurea pada pasien Polisitemia Vera) adalah studi multicenter fase 3 kelompok secara acak, terkontrol dan paralel, yang dilakukan pada pasien PV (didiagnosis sesuai dengan Klasifikasi WHO 2008) yang belum mendapatkan pengobatan atau telah diobati dengan hidroksiurea selama kurang dari waktu 3 tahun. Pasien secara acak diintruksikan menerima ropeginterferon alfa-2b atau hydroxyurea. Penelitian ini dirancang dengan remisi hematologis lengkap pada 12 bulan menjadi titik akhir primer. Secara keseluruhan, 45% pasien diketahui memiliki respon hematologi tanpa perbedaan signifikan yang dicatat antara kedua perawatan.<sup>6,14,19</sup>

MPD-RC (*Myeloproliferative Disorders Research Consortium*) 112 Global Phase III Trial membandingkan interferon pegilasi alfa-2a dan hidroksiurea dalam PV dan ET. Kelompok PV meliputi pasien dengan PV yang didiagnosis <5 tahun dan pasien yang belum pernah menggunakan pengobatan yang berisiko tinggi untuk trombosis (usia > 60 tahun, riwayat trombosis dan trombotosis ekstrem, splenomegali gejala, dan / atau faktor risiko kardiovaskular yang tidak terkontrol). Remisi hematologis lengkap setelah 12 bulan adalah titik akhir primer. Sebanyak 168 pasien telah terdaftar, tanpa perbedaan signifikan dalam presentasi klinis yang dicatat antara 2 kelompok tersebut. Remisi hematologis lengkap dan hematologi parsial, dan respons keseluruhan telah diamati pada 33%, 36%, dan 69% pasien yang diobati dengan hidroksiurea dan pada 28%, 53%, dan 81% pasien yang diobati dengan interferon pegilasi, tanpa perbedaan signifikan secara statistik. Di antara 38 pasien, flebotomi dilakukan pada tidak satu pun dari mereka yang diobati dengan hidroksiurea vs 20% dari mereka yang diobati dengan interferon pegilasi ( $P = 0,02$ ). Tidak ada perbedaan dalam Formulir Penilaian Gejala MPN Total Skor Gejala yang telah dilaporkan (> 50% penurunan skor gejala total pada 32% -35% pasien). Mengenai toksisitas, efek samping telah terjadi pada 14%

pasien yang diobati dengan hidroksiurea dan 44% pasien yang diobati dengan interferon pegilasi.<sup>19,20</sup>

Secara keseluruhan, ketika hasil pengamatan 12 bulan dari 2 studi prospektif ini diperhitungkan, hidroksiurea tetap menjadi pengobatan lini pertama pilihan pada pasien yang berisiko tinggi dengan PV, dapat dibilang dengan beberapa pengecualian, seperti pada wanita yang memiliki potensi melahirkan anak dengan risiko tinggi dan pasien muda berisiko tinggi yang menolak hidroksiurea karena takut hal itu mungkin mendukung evolusi leukemia.<sup>19,20</sup>

### Terapi lini kedua

Rekomendasi dari LeukemiaNet Eropa menempatkan hydroxyurea ataupun interferon sebagai terapi *cytoreductive* lini yang kedua untuk pasien yang masing-masing menerima interferon ataupun hydroxyurea. Kemanjuran interferon pegilasi dalam PV telah ditunjukkan secara retrospektif. Analisis tersebut melaporkan pengurangan beban dari JAK2 V617F dari nilai awal pada 48% pasien. Respon hematologis keseluruhan sangat baik (95%), walaupun 24% pasien menghentikan interferon pegilasi oleh karena toksisitas. Hasil serupa diperoleh pada 40 pasien yang dirawat setelah rata-rata waktu sekitar 5 tahun dari diagnosis PV. Tingkat respons hematologis keseluruhan adalah 80%, dan pencabutan klon V617F terjadi pada 14% kasus. Namun, harus dikatakan bahwa (walaupun pendahuluan) hasil dari percobaan PROUD-PV dan juga MPD-RC 112, yang dilaporkan pada bagian sebelumnya, telah menurunkan harapan untuk interferon. Di sisi lain, konsep terapi lini kedua dalam PV tidak begitu jelas. Kriteria intoleransi hidroksiurea dan resistensi untuk uji klinis (bukan untuk praktik klinis) telah diusulkan berkat upaya internasional. Baru-baru ini, sebuah penelitian Spanyol memberikan ukuran kondisi ini secara keseluruhan, kriteria intoleransi atau resistensi hidroksiurea ditemukan pada 15% dari 890 pasien dengan PV.<sup>14,19,20</sup>

Secara rinci, *cytoreduction* dilaporkan pada 3,3%, myeloproliferation tidak terkontrol di 1,6%, kegagalan untuk mengurangi

splenomegali besar di 0,8%, sitopenia pada dosis hidroksiurea terendah mencapai respon 1,7%, dan toksisitas ekstra hematologi di 9%. Mengenai peran prediktif dari kriteria ini, sitopenia mempengaruhi kelangsungan hidup, pro-depresi terhadap myelofibrosis, dan AML, serta splenomegali meningkatkan terjadinya myelofibrosis. Dua prospektif, studi acak yakni RESPON (Studi Keberhasilan dan Keamanan pada Subjek Polycythemia Vera Yang Tahan atau Tidak Bertoleransi terhadap Hidroksiurea: JAK Inhibitor Tablet INC424 Versus Perawatan Terbaik yang Tersedia) dan juga RESPONSE-2 (Khasiat Ruxolitinib dan Keamanan pada Pasien dengan Tahan HU atau Polycythemia Vera Intoleransi vs Terapi Terbaik yang Tersedia), telah melaporkan data dalam 2 tahun terakhir. RESPON mencakup 222 pasien dengan intoleransi/resistensi hidroksiurea, membutuhkan proses mengeluarkan darah, dan splenomegali, dan RESPONSE-2 melibatkan 173 pasien dengan kriteria masuk yang sama kecuali untuk splenomegali. Pasien secara acak ditugaskan untuk menerima ruxolitinib (Jakafi, Incyte) atau terapi terbaik yang tersedia. Terapi standar awal termasuk hydroxyurea (59% RESPONSE, 49% RESPONSE-2); interferon (12% RESPONSE, 13% RESPONSE-2); ataupun tanpa pengobatan (15% dalam RESPON, 28% dalam RESPONSE-2).<sup>21,22</sup>

Titik akhir komposit primer meliputi kontrol hematokrit (independensi flebotomi dari minggu ke 8 hingga minggu ke 32, dengan flebotomi  $\leq 1$  setelah pengacakan) tanpa adanya proses *cytoreduction* dan pengurangan 35% volume limpa pada minggu ke 32 (yang terakhir tidak ada pada RESPONSE-2). Secara keseluruhan, hasil dari percobaan RESPONSE dan RESPONSE-2 menunjukkan bahwa ruxolitinib adalah standar perawatan untuk terapi lini kedua pada populasi pasien yang sebelumnya diobati dengan obat hidroksiurea. Data yang berasal dari penelitian RESPONSE menunjukkan bahwa pasien yang menerima ruxolitinib (dari pengacakan atau setelah crossover) memiliki pengurangan yang konsisten pada beban alel JAK2 V617F (hingga 40%) selama penelitian. Hubungan antara perubahan beban alel dan juga

hasil klinis pada pasien dengan PV, bagaimanapun, masih belum jelas.<sup>14,21,22</sup>

## Kesimpulan

Polisitemia vera merupakan suatu keganasan derajat rendah sel-sel induk hematopoetik dengan karakteristik peningkatan jumlah eritrosit absolut dan volume darah total yang biasanya disertai dengan leukositosis, trombositosis serta splenomegali. Polisitemia vera dapat mengenai semua umur, sering pada pasien berumur 40-60 tahun. Polisitemia adalah penyakit kronis dengan survival median pasien sesudah terdiagnosa tanpa diobati 1,5-3 tahun sedangkan yang dengan pengobatan lebih dari 10 tahun. Pengobatan terhadap polisitemia vera ditujukan untuk mengurangi resiko kesakitan dan juga kematian akibat komplikasi yang ditimbulkan. Diagnosis polisitemi vera memerlukan ketelitian yang cermat untuk membedakannya dengan penyebab sekundernya. Pemeriksaan mutasi gen wajib dilakukan namun menurut pengalaman beberapa klinisi, hanya bisa dilakukan di laboratorium khusus. Mitigasi risiko trombotik dan plebotomi penting dilakukan dan juga dapat dilakukan pada fasilitas kesehatan yang ada di Indonesia saat ini.

## Daftar Pustaka

1. Supandiman I, Sumahtri R. Polisitemia Vera. Pedoman Diagnosis dan terapi Hematologi Onkologi Medik. 2003;83-90
2. Prenggono D. Polisitemia Vera Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II. Edisi IV. Penerbit IPD FKUI. 2006;702-705.
3. Tefferi A. Polycythemia Vera: a comprehensive review and clinical recommendation. *Mayo Clinic Proc.* 2003;78:174-194.
4. Anunayi J, Motrapu ML, Monasiddiqui, et al. Polycythemia Vera in a Young Adult: A Rare Case Report. *Sch J Med Case Rep* 2014;2 (4):2.
5. Mandala WL, Gondwe EN, MacLennan JM, Molyneux ME, MacLennan CA. Age- and sex-related changes in hematological parameters in healthy Malawians. *Journal Blood Med.* 2017;8:123-130.
6. Stein BL, Oh ST, Berenzon D, Hobbs GS, Kremianskaya M, Rampal RK, et al. Polycythemia vera: an appraisal of the biology

- and management 10 years after the discovery of JAK2 V617F. *Journal Clin Oncol*. 2015 Nov 20;33(33):3953–60.
7. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Finazzi G, Vannucchi AM, Tefferi A. The 2016 revision of WHO classification of myeloproliferative neoplasm/MPN: Clinical and molecular advances. *Blood Rev*. 2016;30(6):453–9.
  8. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2015 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am Journal Hematol*. 2015 ;90(2):162–73.
  9. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes, et al; ESMO Guidelines Committee. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(suppl 5):v85-v99.
  10. Ma X, Vanasse G, Cartmel B, Wang Y and Selinger HA. Prevalence of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am. J. Hematol*. 2008 May;83(5):359-62.
  11. Lakey MA, Pardanani A, Hoyer JD, Nguyen PL, Lasho TL, Tefferi A, Hanson CA. Bone marrow morphologic features in polycythemia vera with JAK2 exon 12 mutations. *Am Journal Clin Pathol*. 2010 Jun;133(6):942-8.
  12. Raedler LA. Diagnosis and management of polycythemia vera: proceedings from a multidisciplinary roundtable. *Am Health Drug Benefits*. 2014 Oct;7(7 Suppl 3):S36-47.
  13. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the world health organization classification of myeloid neoplasm and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405.
  14. Maffioli M, Mora B, Passamonti F. Polycythemia vera: from new, modified diagnostic criteria to new therapeutic approaches. *Clinical Advances in Hematology & Oncology*. 2017;15 (9):700-707
  15. Barbui T, Thiele J, Passamonti, et al. Initial bone marrow reticulin fibrosis in polycythemia vera exerts an impact on clinical outcome. *Blood*. 2012;119(10):2239-2241.
  16. Passamonti F, Elena C, Schnittger S, et al. Molecular and clinical features of myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations. *Blood*. 2011;117(10):2813-2816.
  17. Silver RT, Krichevsky S, Gjoni S, Cross NCP. Evaluation of serum erythropoietin values as defined by 2016 World Health Organization criteria for the diagnosis Of polycythemia vera. *Leuk Lymphoma*.
  18. Barbui T, Barosi G, Birgegard G, et al; European Leukemia. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European Leukemia Net. *J Clin Oncol*. 2011;29(6):761-770.
  19. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, et al. Final results from PROUD-PV a randomized controlled phase 3 trial comparing ropeginterferon alfa-2b to hydroxyurea in polycythemia vera patients ASH abstract 475. *Blood*. 2016;128 (22) (suppl).
  20. Mascarenhas JO, Prchal JT, Rambaldi A, et al. Interim analysis of the Myeloproliferative Disorders Research Consortium (MPD-RC) 112 global phase III trial of front Line pegylated interferon alpha-2a vs. Hydroxyurea in high risk polycythemia vera and essential thrombocythemia ASH abstract 479. *Blood*. 2016;128 (22) (suppl).
  21. Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol*. 2017;18(1):88-99.
  22. Verstovsek S, Vannucchi AM, Griesshammer M, et al. Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. *Haematologica*. 2016;101(7):821-829.
  23. Floris HF, 2016, Rapid Phenotype Hemoglobin Screening by High-Resolution Mass Spectrometry on Intact Proteins, *Clinica Chimica Acta*, Vol 460, pp.220-260.
  24. WHO, UNICEF, UNU. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control, a guide for programme managers. Geneva, World Health Organization, 2001.