

Gambaran Tingkat Remisi pada Leukemia Limfoblastik Akut setelah Fase Induksi di Bangsal Kanker Anak RS Kanker "Dharmais"

EDI SETIAWAN TEHUTERU

SMF Anak Rumah Sakit Kanker "Dharmais"

Diterima tanggal, 27 Juni 2011, Direview 5 Juli 2011, Disetujui 12 September 2011

ABSTRACT

Leukemia, especially acute lymphoblastic leukemia (ALL), is the common malignancy that occur in children. This disease is potential to be cured through chemotherapy, but the successful outcome is depend on many factors, one of it is whatever the patient have reach remission or not. In the induction phase. The aim of this research is to know how the level of remission in the induction phase included the other prognostic factors in children with ALL in "Dharmais" Cancer Hospital. This a descriptive-retrospective study of 69/72 children with ALL that been treated in "Dharmais" Cancer Hospital from January 2000 – Desember 2008.

Result of this study shows that the ALL patient, most of it is boys (43/69), age between 1- < 5 years old L₁ type (53/69), standard risk (38/69) and B cell 33/69 is dominant. Sign and clinical symptoms that occur the most are fever and hepatosplenomegaly. According to the laboratory result, 45/69 have a level of HB between 5 - < 10 g/dl and 30/69 the platelets level between 10.000 - < 50.000/ul. Patients that reach remission after induction are 50/69, the other 1/3 is not reach remission. At the end of this study, 31/69 are passed away, Event free survival for ALL in "Dharmais" Cancer Hospital are 38,1 %.

Eventhough a lot of patients have a remission after induction phase, in the middle and the end of the treatment there are still a lot of patients are passed away. Result of this study hopefully can be used to evaluate the protocol, especially for the phase after induction.

Key words: Leukemia, children, induction

ABSTRAK

Leukemia, khususnya leukemia limfoblastik akut (LLA), adalah jenis keganasan yang paling banyak dijumpai pada anak. Penyakit ini berpotensi untuk disembuhkan dengan cara kemoterapi, namun keberhasilannya ditentukan oleh banyak faktor, di antaranya remisi atau tidaknya anak pasca-kemoterapi fase induksi. Oleh karena itu, tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran tingkat remisi leukemia limfoblastik akut pasca-kemoterapi fase induksi, termasuk faktor prognostik lainnya di bangsal kanker anak RS Kanker "Dharmais" (RSKD).

Penelitian deskriptif-retrospektif terhadap 69/72 anak dengan LLA dari Januari 2000 – Desember 2008 yang diambil dari Bagian Registrasi Kanker Anak – SMF Anak RSKD. Hasil penelitian ini menggambarkan bahwa LLA lebih banyak dijumpai pada anak laki-laki (43/69), usia antara 1 sampai < 5 tahun (24/69). Juga dijumpai pada anak yang bertipe L₁ (53/69), risiko biasa (38/69), dan memiliki *phenotyping* sel B (33/36). Gejala dan tanda klinis yang banyak dijumpai adalah demam dan hepatosplenomegali. Menurut hasil laboratorium, paling banyak adalah anak dengan kadar Hb antara 5 sampai < 10 g/dl (45/69) dan kadar trombosit antara 10.000 sampai < 50.000/ul (30/69). Pasien yang remisi pasca-kemoterapi fase induksi sebanyak 50/69 anak, sementara sepertiga lainnya tidak remisi. Pada akhir penelitian ini, 31/69 anak meninggal. *Event free survival rates* untuk ALL di RSKD adalah 38,1%.

Sekalipun banyak anak yang mengalami remisi pasca-kemoterapi fase induksi, baik pada pertengahan maupun akhir pengobatan masih banyak yang meninggal. Kiranya hasil penelitian ini dapat menjadi bahan untuk mengevaluasi protokol pengobatan yang masih digunakan, khususnya fase setelah fase induksi.

KORESPONDENSI:

dr. Edi Setiawan

Tehuteru, As A,

SMF Anak RS. Kanker

"Dharmais" Lt. 4.

Email:

etehuteru@yahoo.com

PENDAHULUAN

Leukemia merupakan jenis kanker yang paling banyak dijumpai pada anak.¹ Secara umum, leukemia dibagi atas akut dan kronis. Leukemia akut dibagi lagi atas limfoblastik dan myeloblastik. Selanjutnya, penulisan ini akan membahas tentang leukemia limfoblastik akut (LLA).

Secara epidemiologi, kejadian leukemia sebesar 30-40% dari seluruh keganasan pada anak. Puncak kejadian terjadi pada usia 2-5 tahun dan angka kejadian anak di bawah usia 15 tahun rata-rata 4-4,5/100.000 per tahun.^{1,2} Di RS Kanker "Dharmais" (RSKD), setiap tahun rata-rata ditemukan 10 kasus baru leukemia akut pada anak dan selalu menduduki urutan pertama dari 10 jenis kanker terbanyak pada anak. Sementara itu, sejak 2006-2010, angka kematian leukemia pada fase pengobatan apapun di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) dan RSKD sebesar 20-30%.^{3,4}

Leukemia limfoblastik akut sebenarnya merupakan jenis kanker yang potensial untuk disembuhkan dengan cara kemoterapi. Namun, keberhasilannya ditentukan oleh banyak faktor, antara lain remisi atau tidaknya pasien setelah menjalani kemoterapi fase induksi. Sejak RSKD berdiri, belum pernah dilakukan evaluasi tentang hal ini. Oleh karena itu, tujuan penelitian ini adalah mengetahui gambaran tingkat remisi leukemia limfoblastik akut pasca-kemoterapi fase induksi, termasuk faktor prognostik lain, di bangsal kanker anak RSKD. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan bahan untuk mengevaluasi protokol yang saat ini tengah digunakan.

MATERI DAN METODE

Jenis penelitian ini adalah deskriptif - retrospektif. Data pasien anak dengan LLA yang dirawat di RSKD dari Januari 2000 sampai Desember 2008 didapat dari Bagian Registrasi Kanker Anak - SMF Anak RSKD. Selama kurun waktu tersebut diperoleh pasien anak sebanyak 72 kasus. Namun, dikeluarkan 3 kasus dengan diagnosis L3 karena saat ini tata laksana tidak lagi menggunakan protokol leukemia limfoblastik akut yang biasa digunakan, melainkan menggunakan protokol limfoma burkit. Jadi, jumlah kasus pada penelitian ini sebanyak 69 pasien. Data kemudian dianalisis dengan program SPSS guna mendapatkan data yang diperlukan.

HASIL DAN DISKUSI

Jumlah anak dengan leukemia limfoblastik akut di RSKD dari Januari 2000 sampai Desember 2008 sebanyak 69 pasien. Empat puluh tiga di antaranya laki-laki dan selebihnya perempuan dengan nilai ratio antara laki-laki : perempuan adalah 1 : 6. Hal ini sesuai dengan kepustakaan bahwa laki-laki memang lebih banyak menderita LLA dibandingkan perempuan dengan rasio laki-laki dan perempuan adalah 1 : 2.^{1,2}

Tabel 1: Karakteristik anak

Karakteristik anak	Jumlah n (69)
Jenis kelamin:	
Laki-laki	43
Perempuan	26
Usia :	
< 1 tahun	3
1 - < 5 tahun	24
5 - < 10 tahun	19
>10 tahun	23
Klasifikasi morfologik:	
L1	53
L2	16
Faktor risiko:	
Risiko biasa	38
Risiko tinggi	31
<i>Immunophenotyping</i> (yang diperiksa) :	
B cell	33
T cell	3

Menurut usia, kelompok 1 sampai < 5 tahun merupakan kelompok usia dengan jumlah terbanyak, yaitu 24/69 anak. Urutan berikutnya adalah kelompok usia > 10 tahun, sebanyak 23/69 anak, dan usia 5 - < 10 tahun sebanyak 19/69 anak.

Berdasarkan klasifikasi morfologi, anak dengan LLA-L1 lebih banyak dijumpai daripada anak dengan LLA-L2, yaitu 53/69. Berdasarkan faktor risiko, 38/69 anak adalah LLA risiko biasa dan selebihnya adalah risiko tinggi. Pemeriksaan *immunophenotyping* hanya dilakukan terhadap 36 anak dan 33 di antaranya adalah sel B.

Penyebab LLA belum diketahui secara pasti, namun diperkirakan bahwa kanker, termasuk leukemia, dapat terjadi akibat interaksi 4 faktor, yaitu keturunan, zat kimia, virus, dan radiasi.^{1,2,5-9} Menurut usia, hal ini sesuai dengan kepustakaan yang telah tertulis sebelumnya di awal tulisan ini.^{1,2} Klasifikasi morfologi, faktor risiko, dan *immunophenotyping* merupakan beberapa faktor yang juga dapat menentukan prognosis anak dengan LLA.

Menurut tanda dan gejala klinis, pada saat pertama kali datang ke RSKD, anak-anak ini kebanyakan mengalami demam (39/69), hepatosplenomegali (48/69), dan splenomegali (40/69). Timbulnya gejala dan tanda klinis merupakan akibat dari penggantian komponen sumsum tulang normal dengan sel-sel leukemia. Pada umumnya, anak akan mengalami pucat, lemah, demam, perdarahan, nyeri tulang, memar spontan, dan infeksi. Pada pemeriksaan fisis bisa ditemukan pucat, demam, hematom, petekiae, pembesaran kelenjar getah bening, hepatosplenomegali, pembesaran ginjal, didapatkan massa mediastinum, paresis nervus kranial atau meningitis.⁶ Demam terjadi karena pada leukemia ditemukan jumlah

Tabel 2: Gejala atau tanda klinis

Gejala atau tanda klinis	Jumlah n (69)
Demam:	
Ya	39
Tidak	30
Nyeri tulang:	
Ya	10
Tidak	59
Hepatomegali:	
Ya	48
Tidak	21
Splenomegali:	
Ya	40
Tidak	29
Pembesaran kelenjar getah bening:	
Ya	12
Tidak	57
Perdarahan :	
Ya	27
Tidak	42

Tabel 3: Hasil laboratorium pada pasien LLA

Laboratorium	Jumlah n (69)
Kadar Hb (g/dl):	
< 5	6
5 - < 10	45
>10	18
Jumlah trombosit (/ul) :	
< 10.000	10
10.000 - < 50.000	30
50.000 - <10.0000	13
> 10.0000	16

leukosit yang tidak normal dan bekerjanya tidak efektif, sehingga memudahkan terjadinya infeksi dan demam yang berulang. Penurunan leukosit secara otomatis juga akan menurunkan daya tahan tubuh karena leukosit yang berfungsi untuk mempertahankan daya tahan tubuh tidak dapat bekerja secara optimal. Sedangkan hepatomegali terjadi karena adanya infiltrasi sel leukemia pada ekstra medular yang akan mengakibatkan terjadinya hepatomegali, serta splenomegali dan pembesaran kelenjar getah bening.¹

Kadar hemoglobin anak saat diperiksa pertama kali menunjukkan paling banyak berkisar antara 5 sampai < 10 g/dl, yaitu 45/69 anak. Sedangkan kadar trombosit anak-anak tersebut antara 10.000 - < 50.000, sebanyak 30/69, diikuti kadar trombosit > 10.000, yaitu 16/69.

Faktor prediksi terpenting dalam prognosis LLA

adalah umur dan jumlah leukosit pada saat diagnosis. Prognosis yang baik ditemukan pada anak yang lebih muda, namun pada bayi kurang dari satu tahun prognosis menjadi buruk. *The National Cancer Institute (NCI)/Rome* mengklasifikasikan pasien LLA sebagai kelompok risiko biasa atas dasar anak berusia 1 – 9,99 tahun dengan jumlah leukosit \leq 50.000/ul dan kelompok risiko tinggi atas dasar anak berusia > 10 tahun dan/atau jumlah leukosit \geq 50.000/ul.^{11,12} Leukosit merupakan gambaran beban tumor, sekalipun mekanisme pasti mengenai prognosis yang berbanding terbalik dengan peningkatan jumlah leukosit belum diketahui secara pasti.¹¹

Setelah menjalani kemoterapi fase induksi, 48/69 anak mengalami remisi total dan 2/69 anak mengalami remisi parsial. Selebihnya (19/69), belum remisi. Dalam penelitian ini, disebut sebagai remisi total bila jumlah sel blast < 5%, remisi parsial bila jumlah sel blast > 5% namun masih di bawah 20%, dan belum remisi bila jumlah sel blast > 20%.

Dalam kurun waktu penelitian ini, obat-obat kemoterapi yang digunakan dalam fase induksi antara lain Vincristine, Methotrexate (intratekal dan dosis tinggi), Kortikosteroid, Daunorubicin, L-Asparaginase, 6-Mercaptopurine, dan Cyclophosphamide.¹ Di Belanda sebagai negara yang juga pernah menggunakan protokol dengan komposisi yang hampir sama dengan apa yang digunakan saat ini di RSKD, menunjukkan bahwa efektivitas protokol ini lebih kurang 70%.¹³

Seperti telah diungkapkan sebelumnya bahwa remisi atau tidak remisinya seorang anak pasca-menjalani kemoterapi fase induksi dapat menjadi salah satu penentu prognosis dari anak-anak dengan LLA. Mengingat sepertiga dari anak-anak ini masih belum remisi, perlu kiranya dilakukan evaluasi terhadap protokol yang tengah digunakan, khususnya pada fase induksi.

Di akhir kurun waktu penelitian, didapatkan 19/69 anak masih hidup dan 31/69 anak sudah meninggal. Selebihnya *lost to follow up*.

Tabel 4: Gambaran remisi pasca-fase induksi

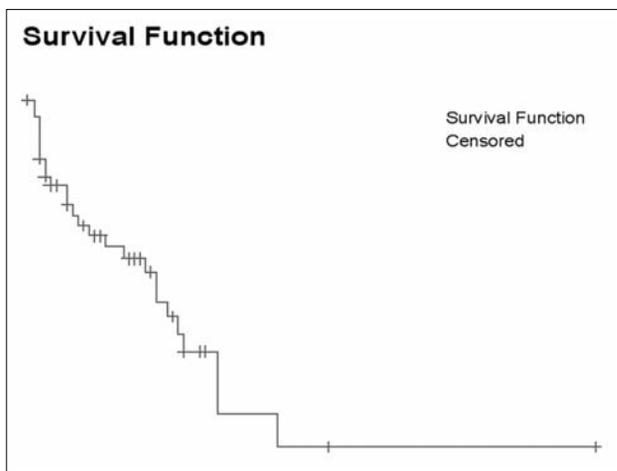
Hasil	Jumlah n (69)
Remisi total	48
Remisi parsial	2
Belum remisi	19

Table 5: Hasil di akhir penelitian

Hasil	Jumlah n (69)
Hidup	19
Meninggal	31
<i>Lost to follow up</i>	19

Prognosis LLA ditentukan oleh jumlah leukosit awal (leukosit awal > 50.000/ul mempunyai prognosis buruk), usia pasien saat diagnosis (di bawah 18 bulan dan di atas 10 tahun mempunyai prognosis lebih buruk), fenotip imunologis sel B mempunyai prognosis lebih baik daripada sel T, jenis kelamin (perempuan memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan laki-laki, dan remisi pasca-kemoterapi fase induksi memiliki prognosis lebih baik dibanding bila tidak remisi).¹ Melihat banyaknya anak yang remisi pasca-kemoterapi fase induksi dibanding dengan banyaknya pasien yang meninggal di akhir masa penelitian ini, tampak ada sesuatu yang harus diperbaiki. Perlu dilakukan evaluasi terhadap protokol, khususnya pada fase-fase setelah fase induksi. Prognosis pasien anak dengan ALL di RSKD, selama Januari 2000 sampai Desember 2008 dapat dilihat pada Grafik 1 dengan *event-free survival rates* sebesar 38,1%.

Menggunakan terapi intensif yang modern, remisi akan tercapai pada 98% pasien. Dua sampai tiga persen dari pasien anak akan meninggal dalam *continuous complete remission* dan 25-30% akan kambuh. Penyebab utama kegagalan terapi adalah kambuhnya penyakit.^{1,2,14,15}



Grafik 1: *Event-free survival* pasien LLA anak RS Kanker "Dharmais" 2000-2008

KESIMPULAN

Leukemia limfoblastik akut adalah jenis keganasan yang paling banyak dijumpai pada anak-anak di RSKD sepanjang 2000-2008. Kasus ini lebih banyak terjadi pada anak laki-laki kelompok usia 1 sampai < 5 tahun dengan jenis ALL-LI dan risiko biasa yang terbanyak. Leukemia limfoblastik akut dapat dilihat dari temuan awal pemeriksaan fisis anak, antara lain pucat, demam, perdarahan, hepatomegali, splenomegali, dan adanya pembesaran kelenjar getah bening serta temuan awal laboratorium, antara lain kadar Hb yang rendah, jumlah leukosit yang meningkat, dan jumlah trombosit yang cenderung turun.

Selain itu, saat dilakukan upaya pengobatan, penting untuk mencapai remisi pasca-kemoterapi fase induksi dan tentu pada fase-fase selanjutnya. Diharapkan angka kematian yang masih tinggi dapat semakin berkurang sejalan dengan dilakukannya evaluasi terhadap protokol yang saat ini masih digunakan. *Event free survival* pasien anak dengan ALL di RSKD dalam kurun waktu penelitian ini sebesar 38,1%. ❖

DAFTAR PUSTAKA

- Permono B, Ugrasena IDG. Leukemia akut. Dalam : Permono B, Sutaryo, Ugrasena IDG, Windiastuti E, Abdulsalam M. *Buku Ajar hematologi-onkologi anak*. 2005. Badan penerbit IDAI. P 236-47.
- Voite PA, Barrett A, Stevens MCG, Caron HN. *Cancer in children Clinical management* 5th ed 2005. P 138-70.
- Data Registrasi Kanker Anak – SMF Anak Rumah Sakit Kanker "Dharmais".
- Data Registrasi Kanker Anak – Divisi Hematologi-Onkologi Anak Departemen Ilmu Kesehatan Anak Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo.
- Subdit. Kanker - Kementerian Kesehatan RI. Buku Panduan Kanker Anak (belum dipublikasi).
- D'angio GJ, Sinniah D, Meadows AT, Evans AE Pritchard J. *Practical pediatric oncology* 1992. P 235-244.
- Alderton LE, Spectorz LG, Blair CK, Roesler M, Olshan AF, Robison LL et al. Child and Maternal Household Chemical Exposure and the Risk of Acute Leukemia in Children with Down's Syndrome: A Report from the Children's Oncology Group. *Am J Epidemiol* 2006;164:212–21.
- Frohling S, Dohner H. Chromosomal Abnormalities in Cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 722-34.
- Petridou E, Ntouvelis E, Dessypris N, Terzidis A, Trichopoulos D. Maternal Diet and Acute Lymphoblastic Leukemia in Young Children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(8):1935–9.
- Acute lymphoblastic Leukemia. Diunduh dari www.marlow.org/patient/understand_disease_treat/learn_about_disease/ALL/index.html
- Carroll WL, Bhojwani D, Min DJ, Raetz E, Relling M Davies S et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematology* 2003: 102-31.
- Khamly KK, Thursfield VJ, Fay M, Desai J, Toner GC, Choong PFM, Ngan SYK, Powell GJ, Thomas DM. Gender-specific activity of chemotherapy correlates with outcomes in chemosensitive cancers of young adulthood. *Int. J. Cancer* 2009:1-6.
- Diskusi pribadi dengan Henk van den Berg – Department of Oncology Amsterdam Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam.
- Silverman MA, Arkin S, Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia : results of Dana-Farber consortium protocol 91-01. *Blood* (97) 2001: 1211-1217
- Ribeiro RC, Pui CH. Saving the Children – Improving Childhood Cancer Treatment in Developing Countries. *N Engl J Med* 2005: 352: 2158-60.