

---

# Terapi Leukemia Mieloblastik Akut Anak: Protokol *Ara-C*, *Doxorubicine* dan *Etoposide* (ADE) vs Modifikasi *Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology* (m-NOPHO)

*Eddy Supriyadi, Ignatius Purwanto, Pudjo Hagung Widjajanto*

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/ RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

**Latar belakang.** Pengobatan leukemia mieloblastik akut (LMA) telah banyak mengalami kemajuan. Di negara maju, keberhasilan pengobatan sudah mencapai 65%, sementara di Indonesia diperkirakan masih di bawah 10%.

**Tujuan.** Mengetahui profil LMA mengevaluasi keberhasilan pengobatan.

**Metode.** Dilakukan analisis terhadap catatan medis pasien LMA yang dirawat di bangsal anak Rumah Sakit Sardjito Jogjakarta pada tahun 1999-2011. Diagnosis ditetapkan berdasarkan analisis morfologi dan sitokimia terhadap apus sumsum tulang dan atau darah tepi. Analisis *survival* dilakukan terhadap pasien yang diberi pengobatan dengan protokol ADE atau m-NOPHO.

**Hasil.** didapatkan 210 pasien berumur 0–17 tahun yang didiagnosis LMA. Enampuluh delapan mendapat kemoterapi, 46 (32%) dengan protokol ADE, 91 (64%) dengan protokol m-NOPHO, dan 5 (4%) pasien diobati dengan protokol lain. *Event Free Survival* (EFS) setelah lima tahun pada pasien yang mendapat kemoterapi adalah 2,4%, pasien sesudah 4 tahun dengan protokol m-NOPHO (3,7% ± 2,3%), sedangkan semua pasien yang menggunakan protokol ADE meninggal sebelum 1,5 tahun pengamatan ( $p=0,005$ ).

**Kesimpulan.** Tingkat keberhasilan pengobatan LMA di RS Dr. Sardjito masih sangat rendah. Pengobatan dengan protokol m-NOPHO mempunyai tingkat keberhasilan yang lebih baik dibandingkan protokol ADE. **Sari Pediatri** 2013;14(6):345-50.

**Kata kunci:** leukemia, *event free survival* (EFS), *cytarabine*, *anthracycline*

---

## Alamat korespondensi:

Dr. Eddy Supriyadi, Sp.A. Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/ RSUP Dr. Sardjito, I. Kesehatan No. 1 Yogyakarta. Telp. (0274) 551342. E-mail: [e.supriyadi@idai.or.id](mailto:e.supriyadi@idai.or.id), [ybavoe@yahoo.com](mailto:ybavoe@yahoo.com)

**L**eukemia akut adalah keganasan tersering pada anak. Angka kejadiannya mencapai sepertiga dari keganasan pada anak.<sup>1, 2</sup> Terdapat dua kelompok besar leukemia akut, yaitu leukemia limfoblastik akut (LLA) dan leukemia

mieloblastik akut (LMA). Leukemia limfoblastik akut (LLA) adalah leukemia tersering terjadi pada anak. Sedangkan proporsi LMA sebesar 15%-20% dengan insiden 7,1 per satu juta populasi.<sup>3,4</sup> Di Eropa, dalam kurun waktu antara 1988 -1997 insiden leukemia akut sebesar 22,6 per satu juta dengan proporsi LMA 15%.<sup>5</sup> Di Jerman Barat, proporsi LMA 13,1% sedangkan di Amerika Serikat 15,6%.<sup>6</sup> Di Yogyakarta, insiden LLA sebesar 20,8/1.000.000 sedangkan LMA sebesar 8/1.000.000. Angka tersebut menghasilkan proporsi LMA terhadap leukemia akut sebesar 27,7%.<sup>7</sup> Proporsi ini cukup tinggi apabila dibandingkan dengan negara barat.

Berbeda dengan LLA, LMA lebih sulit diobati. Pada tahun 60-an *overall survival* di negara maju kurang dari 10%. Namun demikian, pengobatan LMA mengalami kemajuan dari waktu ke waktu yang berdampak pada membaiknya prognosis LMA, baik pada anak maupun dewasa yang meningkat pada dekade terakhir. Di negara maju, angka harapan hidup LMA mencapai 65%.<sup>8,9</sup> Keberhasilan tersebut bukan hanya karena pemberian kemoterapi saja, akan tetapi juga dipengaruhi oleh membaiknya *supportive care* dan klasifikasi LMA yang didasarkan pada pemeriksaan sitogenetik dan respon awal terhadap pengobatan. Respon awal ini diukur dengan respon sumsum tulang setelah pemberian kemoterapi tahap awal dan atau dengan mengukur *minimal residual disease* (MRD) yang bisa dilakukan dengan teknik *polymerase chain reaction* (PCR) maupun *flow cytometer*.<sup>10-12</sup>

## Metode

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil LMA, dan mengevaluasi keberhasilan pengobatannya di RSUP Dr. Sardjito. Faktor yang mempengaruhi atau menghambat keberhasilan pengobatan LMA juga dianalisis, sehingga diharapkan akan memberi kontribusi dalam peningkatan pengobatan anak anak dengan LMA. Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta yang merupakan rumah sakit pendidikan Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Rumah sakit ini juga merupakan rumah sakit rujukan utama kasus kasus keganasan pada anak, termasuk LMA anak untuk Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta, Provinsi Jawa Tengah bagian Selatan dan sebagian Provinsi Jawa Timur bagian Barat Daya. Data diambil secara retrospektif dari catatan medik pasien

LMA anak yang dirawat di RSUP Dr. Sardjito antara Maret 1999 sampai dengan September 2011. Kriteria inklusi adalah pasien anak umur kurang dari 15 tahun yang terdiagnosis LMA. Kriteria eksklusi adalah pasien LMA yang sudah mendapat pengobatan sebelumnya, pasien yang terdiagnosis dengan *mixed leukemia*. Pasien yang menggunakan protokol selain ADE atau NOPHO tidak diikuti dalam analisis. Data yang didapat kemudian dianalisis secara deskriptif dan EFS dihitung dengan menggunakan program SPSS v.13.

## Diagnosis dan klasifikasi LMA

Di RSUP Dr. Sardjito sampai dengan tahun 2006, diagnosis LMA ditegakkan hanya berdasar pada morfologi dan sitokimia dari sumsum tulang dan atau darah tepi. Pengecatan sumsum tulang dan atau preparat darah tepi dilakukan dengan *May-Grunwald-Giemsa*. Pemeriksaan sitokimia dilakukan dengan pengecatan *Sudan Black-B (SBB)* dan *Periodic Acid-Schiff (PAS)*. Sejak pertengahan tahun 2006, selain pemeriksaan tersebut juga dilakukan *immunophenotyping* untuk penegakkan diagnosis leukemia.

Pengelompokan LMA di rumah sakit ini dilakukan sesuai dengan klasifikasi dari *French-American-British/FAB* (Tabel 1). Klasifikasi dari *World Health Organization* (WHO) 2008 memasukkan unsur biologi, temuan klinis, morfologi, sitogenetik dan *immunofenotyping* dalam diagnosis leukemia akut termasuk LMA. Akan tetapi, klasifikasi ini belum secara rutin diterapkan mengingat berbagai perbedaan dan keterbatasan sarana diagnostik pada masing-masing pusat hematologi - onkologi anak.

## Protokol

Selama periode penelitian (1999 - 2011), pengobatan LMA di RSUP Dr. Sardjito menggunakan 3 macam protokol, yaitu *Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology* yang di modifikasi (m-NOPHO), terdiri dari: *6-mercaptopurin*, *cytarabine*, *etoposide*, *anthracycline*, *metothrexate* dan *L-asparaginase*. Protokol diberikan selama 12 minggu fase intensifikasi dan dilanjutkan fase rumatan mulai minggu 13 sampai minggu ke 110. *Ara-C*, *Doxorubicine* dan *Etoposide* (ADE), protokol ini memiliki lama terapi 12 minggu dan *Cancer and Leukemia group B* (CALGB): *cytarabine* dan *anthracycline*, memiliki lama terapi 16 minggu.

## Hasil

Dari bulan Maret 1999 sampai dengan September 2011 terdapat 210 pasien baru LMA yang didiagnosis di RSUP Dr. Sardjito. Rerata jumlah per tahun adalah 16 pasien dengan jumlah tertinggi pada tahun 2010 sebanyak 27 pasien (Gambar 1). Karakteristik dasar pasien tertera pada Tabel 2.

Berdasarkan klasifikasi FAB, LMA-M1 merupakan diagnosis yang paling sering dijumpai (40%), sedangkan *mixed leukemia* didapatkan pada 2 (1%) pasien. Tidak semua pasien mendapatkan kemoterapi. Alasan utama 68 (32%) pasien yang tidak mendapatkan kemoterapi adalah masalah ekonomi. Alasan lainnya adalah menghendaki pengobatan alternatif seperti pengobatan herbal atau pergi ke dukun. Dari 142 (68%) pasien yang mendapatkan kemoterapi, 46 (32%) dengan protokol ADE, 91 (64%) pasien dengan protokol m-NOPHO, dan sisanya menggunakan protokol CALGB.

Dari 142 pasien yang mendapat protokol kemoterapi, 10 pasien dieksklusi, dan 132 pasien dianalisis. Luaran pasien LMA selama masa penelitian tertera pada Gambar 3. Pada protokol ADE, 28 (64%) pasien *drop out*, relaps 2 (4%), meninggal 14 (32%) dan tidak ada pasien yang *survived*. Pada protokol m-NOPHO, pasien *drop out* 43 (49%), relaps 4 (4%), meninggal 36 (41%) dan *survived* 5 (6%) pasien. Secara keseluruhan, 2,4% EFS setelah empat tahun pada anak dengan LMA di RS sardjito yang mendapat kemoterapi adalah. Sedangkan apabila dibandingkan antara dua protokol yaitu ADE dan m-NOPHO, didapatkan semua pasien yang menggunakan protokol ADE meninggal sebelum 1,5 tahun pengamatan. Sedangkan EFS pasien yang menggunakan protokol m-NOPHO sebesar  $3,7\% \pm 2,3\%$ ,  $p=0,005$  (Gambar 2.).

Tabel 1. Klasifikasi FAB untuk LMA

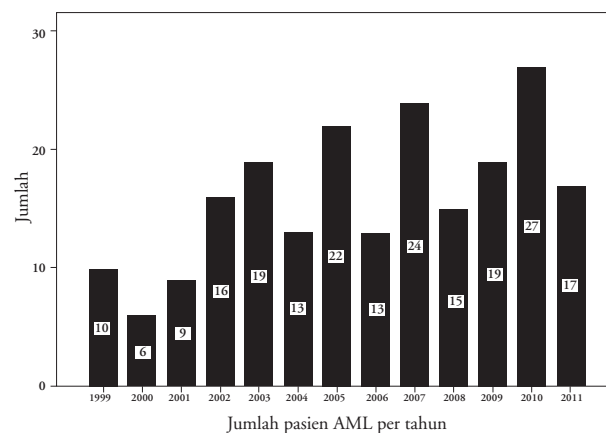
M0	LMA dengan diferensiasi minimal
M1	LMA tanpa maturasi
M2	LMA dengan maturasai
M3	Leukemia promielositik akut
M4	Leukemia mielomonositik akut
M5	Leukemia monoblastik akut
M6	Leukemia eritroblastik akut
M7	Leukemia megakarioblastik akut

FAB: French-American British; LMA: Leukemia Mieloblastik Akut

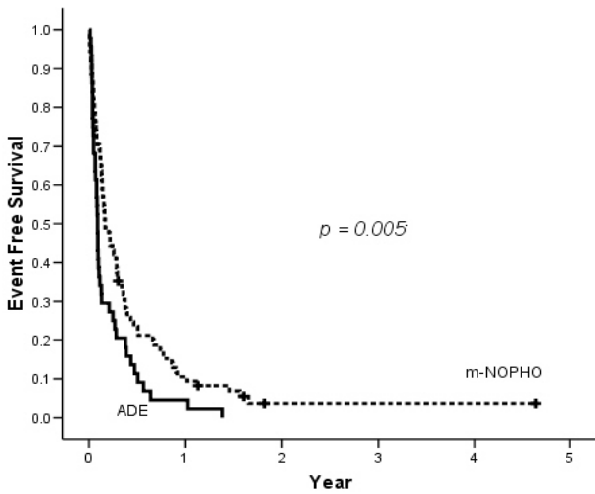
Tabel 2. Karakteristik subjek LMA

	n=210	%
Jenis kelamin		
Laki laki	109	51,9
Perempuan	101	48,1
Usia saat diagnosis (tahun)		
0–5	90	42,9
6–12	87	41,4
13–15	26	12,4
≥16	7	3,3
FAB		
M0	4	1,9
M1	84	40
M2	26	12,4
M3	13	6,2
M4	28	13,3
M5	14	6,7
M6	10	4,8
M7	24	11,4
Mixed	2	1
Tidak ada data	5	2,4
Kemoterapi		
Ya	142	67,6
Tidak	68	32,4
Protokol (n=142)		
ADE	46	32,4
m-NOPHO	91	64,1
Lain	5	3,5

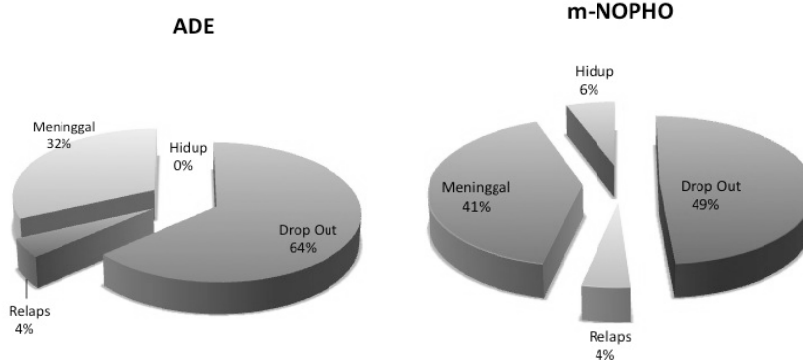
LMA: Leukemia Mieloblastik Akut; FAB: French-American British; ADE: Protokol *Ara-C*, *Doxorubicin* dan *Etoposide*; m-NOPHO: *Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology* yang dimodifikasi



Gambar 1. Histogram pasien LMA yang didiagnosis di RS DR. Sardjito, 1999 – 2011



Gambar 2. *Event Free Survival* pasien LMA yang diterapi dengan protokol m-NOPHO (garis putus) dan protokol ADE (garis utuh)



Gambar 3. Luaran klinis protokol ADE dan m-NOPHO

## Pembahasan

Secara keseluruhan, *survival* pasien anak LMA yang mendapat kemoterapi di RSUP Dr. Sardjito masih sangat rendah, yaitu  $2,4\% \pm 1,5\%$ . Angka tersebut masih sangat jauh dari yang diharapkan, apabila dibandingkan dengan negara maju yang sudah mencapai 65%.<sup>8, 13</sup> Apabila dianalisis lebih jauh didapatkan sebagian besar pasien meninggal dalam tahun pertama pengamatan, bahkan kelompok yang menggunakan protokol ADE, semua pasien meninggal sebelum mencapai 1,5 tahun pengamatan. Penyebab kematian tahun pertama tersebut bisa terjadi karena efek samping dari penggunaan kemoterapi (*toxic-related death*) ataupun kematian yang berhubungan dengan penyakitnya sendiri (*disease-related death*). Hal tersebut sangat berkaitan erat dengan kualitas dari pelayanan

pendukung (*supportive care*) termasuk pengendalian infeksi (*infection control*).<sup>14-18</sup> Pada penelitian kami, sebagian besar pasien meninggal karena infeksi yang dialaminya. Salah satu kelemahan penelitian kami adalah pengumpulan data dilakukan secara retrospektif. Hal tersebut mengakibatkan terbatasnya informasi yang didapat sehingga data lain yang mempengaruhi *survival* seperti status sosial-ekonomi pasien, status gizi, penyebab kematian tidak didapatkan untuk semua subjek penelitian. Data pasien yang kurang lengkap pada catatan medis merupakan masalah tersering terjadi di negara berkembang. Hal tersebut terjadi karena infrastruktur di negara berkembang masih sangat terbatas.<sup>19-22</sup>

Pengobatan mutakhir LMA terdiri atas kemoterapi yang berbasis pada *cytarabine* dan *anthracycline* yang diberikan secara intensif. Keberhasilan yang dicapai dengan protokol tersebut menyebabkan sebagian

besar grup LMA di Eropa memilih untuk tidak melakukan transplantasi sumsum tulang pada remisi pertama.<sup>8,10,23</sup> Pengobatan LMA di RS Dr. Sardjito digunakan dua protokol yang berbasis pada *cytarabine* dan *anthracycline*. Perbedaannya adalah penggunaan *6-mercaptopurin*, *methotrexate*, dan *L-asparaginase* pada protokol yang didaptasi dari protokol NOPHO yang dimodifikasi, dan lama pengobatannya. Protokol ADE yang digunakan, sejak tahun 1999 sampai pertengahan 2005. Semua pasien yang menggunakan protokol ini meninggal dengan waktu pengamatan paling lama 1,4 tahun. Dengan berbagai macam pertimbangan sejak pertengahan tahun 2005, mulai diterapkan m-NOPHO. Sembilanpuluh satu pasien menggunakan protokol ini. Pengamatan yang dilakukan selama hampir 5 tahun terhadap 88 pasien yang masuk kriteria

inklusi menghasilkan EFS sebesar 3,7%. Secara statistik  $p=0,005$ , terdapat perbedaan yang bermakna di antara 2 protokol yang diterapkan.

## Kesimpulan

Keberhasilan pengobatan LMA masih sangat rendah. Diperlukan kerjasama dari berbagai pihak untuk mewujudkan tingkat keberhasilan pengobatan yang tinggi. Perawatan suportif termasuk di dalamnya pengendalian infeksi mempunyai pengaruh yang cukup besar dalam keberhasilan pengobatan LMA, disamping kemoterapinya sendiri yang idealnya disesuaikan dengan karakteristik populasi kita.

## Daftar pustaka

1. Chowdhury T, Brady HJ. Insights from clinical studies into the role of the MLL gene in infant and childhood leukemia. *Blood Cells Mol Dis* 2008;40:192-9.
2. Golub TR, Arceci RJ. Acute Myelogenous Leukemia. Dalam: Pizzo PA, Poplack DG, penyunting. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Edisi ke-4. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2002.h. 545-89.
3. Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. Dalam: Pizzo PA, Poplack DG, penyunting. *Principles and practice of pediatric oncology*. Edisi ke-5. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2002.h. 1605-16.
4. Kinlen L. Infections and immune factors in cancer: the role of epidemiology. *Oncogene* 2004;23:6341-8.
5. Coebergh JW, Reedijk AM, de Vries E. Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42:2019-36.
6. Bhatia S, Ross JA, Greaves MF, Robinson LL. Epidemiology and etiology. Dalam: Pui CH, penyunting. *Childhood Leukemias*. Cambridge: Cambridge University Press; 1999. h. 38-49.
7. Supriyadi E, Widjajanto PH, Purwanto I, Cloos J, Veerman AJ, Sutaryo S. Incidence of childhood leukemia in Yogyakarta, Indonesia, 1998-2009. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:588-93, Epub ahead of print.
8. Kaspers GJ, Creutzig U. Pediatric acute myeloid leukemia: international progress and future directions. *Leukemia* 2005;19:2025-9.
9. Shah M, Agarwal B. Recent advances in management of acute myeloid leukemia (AML). *Indian J Pediatr* 2008;75:831-7.
10. Kaspers GJ, Zwaan CM. Pediatric acute myeloid leukemia: towards high-quality cure of all patients. *Haematologica* 2007;92:1519-32.
11. Bacher U, Kern W, Schoch C, Schnittger S, Hiddemann W, Haferlach T. Evaluation of complete disease remission in acute myeloid leukemia: a prospective study based on cytomorphology, interphase fluorescence in situ hybridization, and immunophenotyping during follow-up in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer* 2006;106:839-47.
12. Zwaan CM, Meshinchi S, Radich JP. FLT3 internal tandem duplication in 234 children with acute myeloid leukemia: prognostic significance and relation to cellular drug resistance. *Blood* 2003;102:2387-94.
13. Rubnitz JE, Crews KR, Pounds S, et al. Combination of cladribine and cytarabine is effective for childhood acute myeloid leukemia: results of the St Jude AML97 trial. *Leukemia* 2009;23:1410-16.
14. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Stary J, Lehrnbecher T. Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol* 2004;22:4384-93.
15. Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J, Reinhardt D, Klingebiel T, Creutzig U. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia* 2004;18:72-7.
16. Slats AM, Egeler RM, van der Does-van den Berg A. Causes of death--other than progressive leukemia--in childhood acute lymphoblastic (ALL) and myeloid leukemia (AML): the Dutch Childhood Oncology Group experience. *Leukemia* 2005;19:537-44.
17. Howard SC, Marinoni M, Castillo L. Improving outcomes for children with cancer in low-income countries in Latin America: a report on the recent meetings of the Monza International School of Pediatric Hematology/Oncology (MISPHO)-Part I. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:364-9.
18. Rubnitz JE, Gibson B, Smith FO. Acute myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;24:35-63.
19. Usmani GN. Pediatric oncology in the third world. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:1-9.

20. Nandakumar A, Anantha N, Appaji L. Descriptive epidemiology of childhood cancers in Bangalore, India. *Cancer Causes Control* 1996;7:405-10.
21. Kasili EG. Leukaemia and lymphoma in Kenya. *Leuk Res* 1985;9:747-52.
22. Howard SC, Metzger ML, Wilimas JA. Childhood cancer epidemiology in low-income countries. *Cancer* 2008;112:461-72.
23. Gibson BE, Wheatley K, Hann IM. Treatment strategy and long-term results in paediatric patients treated in consecutive UK AML trials. *Leukemia* 2005;19:2130-8.