

TESIS

**KESINTASAN 6 BULAN PENDERITA LEUKEMIA MYELOID AKUT
YANG MENDAPATKAN MODIFIKASI KEMOTERAPI DI RS WAHIDIN
SUDIROHUSODO**

*6-MONTH SURVIVAL OF PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA
WHO RECEIVED MODIFIED CHEMOTHERAPY AT WAHIDIN
SUDIROHUSODO HOSPITAL*

Disusun dan Diajukan oleh:

EDWINDA DESY RATU

C015192016



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2024



**KESINTASAN 6 BULAN PENDERITA LEUKEMIA MYELOID AKUT
YANG MENDAPATKAN MODIFIKASI KEMOTERAPI DI RS WAHIDIN
SUDIROHUSODO**

*6-MONTH SURVIVAL OF PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA
WHO RECEIVED MODIFIED CHEMOTHERAPY AT WAHIDIN
SUDIROHUSODO HOSPITAL*

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

**Program Studi
Ilmu Penyakit Dalam**

Disusun dan Diajukan oleh:
**EDWINDA DESY RATU
C015192016**

Kepada :

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024



LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**KESINTASAN 6 BULAN PENDERITA LEUKIMIAMELOID AKUT YANG
MENDAPATKAN MODIFIKASI KEMOTERAPI DI RS WAHIDIN SUDIROHUSODO**

**6 MONTH SURVIVAL OF COMPARISON WITH ACUTE MYELOID LEUKIMIA WHO
RECEIVED MODIFIED CHEMOTHERAPY AT WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL**

Disusun dan diajukan oleh :

EDWINDA DESY RATU

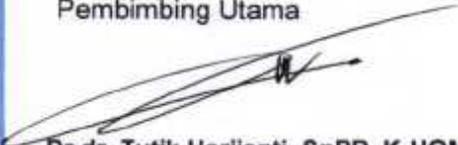
Nomor Pokok : C015192016

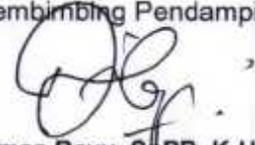
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 20 September 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

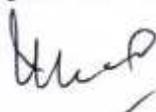
Pembimbing Pendamping


Dr. dr. Tutik Harjianti, SpPD, K-HOM
NIP. 19660916 199903 2 001

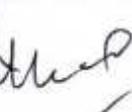

dr. Dimas Bayu, SpPD, K-HOM
NIP. 19830428 2010 2 1 004

Ketua Program Studi Spesialis 1

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana






Dr. dr. Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, KP
NIP. 196805101996032001


Dr. dr. Hayrani Rasyid, M.Kes, Sp.PD, K-GH, Sp.GK
NIP. 196805101996032001



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Edwinda Desy Ratu
NIM : C015192016
Program Studi : Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul : "Kesintasan 6 Bulan Penderita Leukemia Myeloid Akut yang Mendapatkan Modifikasi Kemoterapi di RS Wahidin Sudirohusodo" adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta pihak lain. Apabila dikemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi

Makassar, 20 September 2024

Yang Menyatakan,



dr. Edwinda Desy Ratu



KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala rahmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya akhir untuk melengkapi persyaratan menyelesaikan pendidikan keahlian pada Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini, saya ingin menghaturkan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada :

1. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.PD, K-GH, Sp.GK** Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis dibidang Ilmu Penyakit Dalam. Terima kasih karena senantiasa membimbing, mengarahkan, mengayomi dan memberikan nasehat yang sangat berharga serta kasih sayangnya dalam membantu melaksanakan pendidikan saya selama ini, serta selalu memberikan petunjuk dan bimbingan selama menjalani proses pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
2. **Dr. dr. H. Andi Muh. Takdir, SpAn, KMN** Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran universitas Hasanuddin beserta seluruh staf yang senantiasa memantau kelancaran Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit dalam
3. **Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, Sp.PD, K-GH** selaku guru besar kami, juga mantan ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sekaligus sebagai penguji pada karya akhir saya yang senantiasa meluangkan waktunya untuk mendidik, mengarahkan, dan memberi nasehat selama menempuh pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam.
4. **Prof. Dr. dr. Andi Makbul Aman, SpPD, K-EMD** selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, sekaligus sebagai penguji pada karya akhir saya. Terima kasih telah menjadi sosok guru



gus orang tua yang senantiasa mengajar, membimbing dan memberikan at kepada kami selama menjadi peserta didik di Departemen Ilmu Penyakit n.

5. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD K-P, SpP(K)** selaku Ketua Program Studi Sp-1 Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Terimakasih atas kesediaannya untuk senantiasa memberikan arahan, memotivasi dan membantu dalam mengerjakan tugas-tugas selama mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam.
6. **dr. Endy Adnan, Ph.d, Sp.PD, K-R** selaku sekretaris Departemen Ilmu Penyakit Dalam, terimakasih atas bimbingan dan arahnya selama saya menempuh proses pendidikan.
7. **Dr. dr. Himawan Sanusi, Sp.PD, K-EMD** selaku pembimbing akademik dan pembimbing tugas referat 1 saya. Terimakasih telah senantiasa mendidik, mengajar, membimbing, mengarahkan dan memberikan motivasi kepada saya dalam menjalani proses pendidikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
8. **dr. Agus Sudarso,SP.PD, K-Ger** selaku pembimbing tugas referat 2 saya. Terimakasih telah senantiasa mendidik, mengajar, membimbing, mengarahkan dan memberikan motivasi kepada saya dalam menjalani proses pendidikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
9. **Dr. dr. Tutik Hardjianti, SpPD, K-HOM** selaku pembimbing utama karya akhir saya. Terima kasih telah menjadi guru dan orang tua yang selalu menyediakan waktunya dalam membimbing, mengoreksi, memberikan arahan dan motivasi selama proses pembuatan karya akhir ini sehingga saya dapat mampu menyelesaikan pendidikan ini.
10. **dr. Dimas Bayu, SpPD, K-HOM** selaku pembimbing kedua karya akhir saya. Terima kasih telah menjadi guru dan orang tua yang selalu menyediakan waktunya dalam membimbing, mengoreksi, memberikan arahan dan motivasi selama proses pembuatan karya akhir ini sehingga saya dapat mampu menyelesaikan pendidikan ini.
11. **Dr. dr. A. Alfian Zainuddin, M.KM** selaku pembimbing statistik saya. Terima kasih atas kesediaannya meluangkan waktu untuk memberikan arahan, ngan dan koreksi selama proses penyusunan karya akhir saya.



Dr.dr.Rahmawati Minhajat, SpPD, K-HOM selaku pembimbing tugas an kasus saya selama menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu

Penyakit Dalam. Terima kasih telah memberikan motivasi, koreksi, arahan serta bimbingan untuk perbaikan dan penyempurnaan tugas saya.

13. Seluruh Guru-guru Besar, para Konsultan dan Staf pengajar di Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang senantiasa mendidik, memberikan ilmu yang bermanfaat dan banyak membantu saya dalam memperoleh pengalaman selama pendidikan di Departemen Ilmu Penyakit Dalam
14. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit yang menjadi tempat saya belajar, RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS. PTN UNHAS, RS. Akademis Jaury, RS. Islam Faisal, RS. Stella Maris, RS. Ibnu Sina dan RS. Amalia Bontang atas segala bantuan, fasilitas dan kerjasamanya selama saya menempuh pendidikan.
15. Para staf pegawai Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa turut membantu selama saya menempuh pendidikan. Kepada Pak Udin, Kak Tri, Kak Maya, Ibu Fira, Kak Yayuk, Pak Razak dan Kak Asmi, saya ucapkan banyak terima kasih
16. **Teman Angkatan Januari 2020 (KP16):** dr. Indra, dr. Arief, dr. Dzulfikar, dr. Rizqullah, dr. Ilham, dr. Wahyu, dr. Robi, dr. Endang, dr. Elvira, dr. Fitriani, dr. Aulia, dr. Puspa, dr. Wulan, dr. Dian dan dr. Renny. Terima kasih karena selalu ada dari titik nol sampai selesainya proses pendidikan PPDS Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam.
17. **Teman Seperjuangan di BOARD 49:** dr. Indra, dr. Ilham, dr. Rizqullah, dr. Elvira, dr. Fitriani, dr. Aulia, dr. Puspa, dr. Dian, dr. Renny, dr. Rubi, dr. Ika, dr. Fitrah, dr. Ridho, dr. Luthfi. Terima kasih atas kerjasamanya dalam belajar bersama dan saling mendukung selama persiapan sampai dengan pengumuman kelulusan.
18. **Teman sejawat pada peserta PPDS Sp-1 Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.** Terimakasih atas segala bantuan, jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.



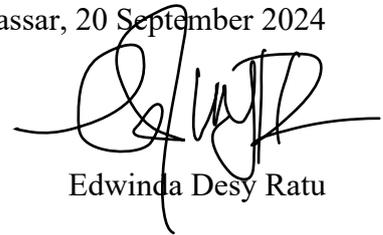
sempatan ini tidak lupa saya menyampaikan rasa cinta, hormat dan perhatian setinggi-tingginya pada kedua orang tua saya : **Ir. Eduard Ratu, S.T** dan **Vidyanti Kiding Allo, S.T.** Terima Kasih atas segala doa, dukungan dan

pengorbanan yang tanpa pamrih dalam membantu saya menyelesaikan proses pendidikan dokter spesialis ini.

Terima kasih pula kepada saudara saya, **Willyam Riman Ratu, S.TI** serta seluruh **keluarga besar Ratu dan Kiding Allo**, terima kasih atas segala bantuan, dukungan dan doa agar ilmu yang saya dapatkan ini kiranya memberikan manfaat dan berkah bagi banyak orang.

Akhir kata, semoga karya akhir ini dapat memberi manfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Kuasa senantiasa melimpahkan rahmatnya bagi kita semua. Amin.

Makassar, 20 September 2024



Edwinda Desy Ratu



ABSTRAK

Edwinda Desy Ratu: **Kesintasan 6 Bulan Penderita Leukemia Myeloid Akut yang Mendapatkan Modifikasi Kemoterapi di RS Wahidin Sudirohusodo** (dibimbing oleh Tutik Hardjianti dan Dimas Bayu).

Latar Belakang dan Tujuan: Kemoterapi standar untuk LMA adalah daunorubisin yang dikombinasikan dengan sitarabin. Namun karena efek mielosupresif yang kuat, pasien yang menerima obat ini harus berada di bawah pengawasan medis yang ketat. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi kesintasan pasien LMA yang diobati dengan regimen kemoterapi yang dimodifikasi di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo, Makassar.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian kohort prospektif di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo, Makassar. Populasi penelitian adalah pasien LMA berusia 18 tahun atau lebih yang telah menjalani kemoterapi yang dimodifikasi selama enam bulan. Data yang dikumpulkan meliputi data harapan hidup, modifikasi kemoterapi, usia, jenis kelamin, dan subtipe LMA. Data dianalisis menggunakan SPSS versi 22.0. Analisis kesintasan hidup dilakukan dengan menggunakan kurva Kaplan-Meier, log-rank, dan uji statistik.

Hasil: Kelompok ini terdiri dari 25 laki-laki (51%) dan 24 perempuan (49%) dengan usia rata-rata 42 tahun. Tingkat kelangsungan hidup 6 bulan adalah 68% untuk perempuan dan 50% untuk laki-laki. Tingkat kesintasan hidup berdasarkan usia adalah 61,3% untuk pasien berusia ≤ 45 tahun, dan 55,6 untuk pasien berusia >45 tahun. Tingkat kesintasan hidup berdasarkan subtipe LMA adalah 40% untuk M1, 63,3% untuk M2, 0% untuk M3, 60% untuk M4, dan 66,7% untuk M5. Kurva kesintasan hidup menunjukkan daunorubisin memiliki tingkat kesintasan hidup 6 bulan yang lebih tinggi daripada cyratatine. Dengan nilai 86,7% untuk daunorubisin dan 47,1% untuk sitarabin ($p < 0,05$).

Kesimpulan: Subjek yang menerima kemoterapi yang dimodifikasi menggunakan isin memiliki tingkat kesintasan hidup 6 bulan yang lebih tinggi daripada ang menerima kemoterapi sitarabin.

ci: Leukemia Mieloid Akut, Kelangsungan Hidup, Kemoterapi, Prognosis.



ABSTRACT

Edwinda Desy Ratu: **6-Month Survival of Acute Myeloid Leukemia Patients Who Received Modified Chemotherapy at Wahidin Sudirohusodo Hospital** (supervised by Tutik Hardjianti and Dimas Bayu).

Background and Aim: Standard chemotherapy for AML is daunorubicin combined with cytarabine. However, due to the potent myelosuppressive agents, patients receiving these drugs should be under close medical supervision. The location of the study which combined solid tumour and haematology patients, also created risk of infections for AML patients. This study aims to evaluate the survival outcomes of AML patients treated with modified chemotherapy regimens at Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar.

Methods and Material: This study was a prospective cohort study at Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar. The study population included AML patients aged 18 years or older who had undergone modified chemotherapy for six months. Data on life expectancy, chemotherapy modifications, age, gender, and AML subtype were collected. Data were analyzed using SPSS version 22.0. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier curve, log-rank, and statistic test.

Results: The cohort consisted of 25 males (51%) and 24 females (49%) with a mean age of 42 years. The 6-month survival rates were 68% for females and 50% for males. Age-based survival rates were 61.3% for patients <45 years, and 55.6 for those >45 years. Survival rates by AML subtype were 40% for M1, 63.3% for M2, 0% for M3, 60% for M4, and 66.7% for M5. The survival curve showed daunorubicin have a higher 6-months survival rate than cytarabine. with 86.7% survival for daunorubicin and 47.1% for cytarabine ($p < 0.05$).

Conclusions: Those receiving modified chemotherapy using daunorubicine had a higher 6-month survival rate than those receiving cytarabine chemotherapy.

Keywords: Acute Myeloid Leukemia, Survival, Chemotherapy, Prognosis.



DAFTAR ISI

SAMPUL	i
LEMBAR PENGESAHAN TESIS	Error! Bookmark not defined.
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	Error! Bookmark not defined.
KATA PENGANTAR	iii
ABSTRAK	ix
DAFTAR ISI	1
DAFTAR GAMBAR	3
DAFTAR TABEL	4
DAFTAR SINGKATAN	5
BAB I PENDAHULUAN	7
I.1 Latar Belakang	7
I.2 Rumusan Masalah	8
I.3 Tujuan Penelitian	9
I.3.1 Tujuan Umum:	9
I.3.2 Tujuan Khusus:	9
I.4 Manfaat Penelitian	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	10
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS	20
III.1. Kerangka Teori.....	20
III.2. Kerangka Konsep	20
III.2 Hipotesis.....	20
METODOLOGI PENELITIAN	21
Desain Penelitian.....	21



IV.2	Waktu dan Tempat Penelitian	21
IV.3	Populasi penelitian	21
IV.4	Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi	21
IV.4.1.	Kriteria inklusi:	21
IV.4.2.	Kriteria eksklusi:	21
IV.4.2.	Kriteria drop out:.....	21
IV.5	Jumlah Sampel Penelitian	21
IV.6	Metode Pengambilan Sampel.....	22
IV.7	Definisi Operasional dan Kriteria Objektif	22
IV.8	Analisis Data	23
IV.9	Alur Penelitian	23
BAB V	HASIL PENELITIAN	24
V.1	Karakteristik penelitian	24
V.2	Kesintasan 6 bulan penderita LMA yang mendapatkan modifikasi kemoterapi berdasarkan Variabel Penelitian dan Status Survival.....	25
BAB VI	PEMBAHASAN.....	27
BAB VII	PENUTUP.....	29
VII.1	Ringkasan	29
VII.2	Kesimpulan	29
VII.3	Saran	29
DAFTAR PUSTAKA	30	



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Grafik angka kejadian tahunan kasus LMA sesuai dengan usia	12
Gambar 2. Mekanisme biologis yang mempengaruhi patogenesis LMA	14
Gambar 3. Pendekatan terapi intensif frontline pada LMA	17
Gambar 4. Kesintasan 6 bulan pasien LMA berdasarkan jenis kelamin, usia, regimen terapi dan Subtipe LMA dengan Metode Kaplan Meier	26



DAFTAR TABEL

Tabel 1. Klasifikasi LMA berdasarkan FAB	15
Tabel 2. Kelompok LMA berdasarkan stratifikasi prognostik ¹⁴	18



DAFTAR SINGKATAN

APAF-1	= Apoptotic protease activating factor
APL	= Acute Promyelocytic leukemia
BMP	= Bone marrow puncture
CBF	= Core binding factor
CHIP	= Clonal hematopoiesis of indeterminate potential
CML	= Chronic Myeloid Leukemia
CNL	= Chronic Neutrophilic Leukemia
CPX-351	= dual-drug liposomal encapsulation of cytarabine and daunorubicin that delivers a synergistic 5:1 drug ratio
DISC	= Death-induced signaling complex
DNA	= Deoxyribose nucleic acid
DNMT3A	= DNA methyltransferase 3A
ELN	= European LeukemiaNet
FAB	= French American British
FLAG stimulating	= fludarabine + cytarabine + granulocyte colony- stimulating factor [G-CSF]
FLT3	= FMS-like tyrosine kinase 3
GM-CSF	= Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HM	= Hematopoietic microenvironment
HSC	= Hematopoietic stem cells
IL-6	= Interleukin 6
ITD	= Internal tandem duplication
JAK2	= Janus kinase-2
LDAC	= Low dose cytarabine
LMA	= Leukemia myeloid akut
LSC	= Leukemic stem cell
	= Myelodysplastic syndrome
	= Platelet-derived growth factor receptor beta
	= Protein phosphatase 1D



SCT	= stem cell transplant
SF3B1	= Splicing Factor 3b Subunit 1
TET2	= Ten-eleven translocation 2
TNF	= Tumor necrosis factor
TRAIL/R1	= TNF-related apoptosis-inducing ligand
TRM	= Treatment-Related Mortality
UBA1	= Ubiquitin-like modifier activating enzyme 1
VEGF	= Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	= Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
WHO	= World Health Organization



BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Leukemia Myeloid Akut (LMA) adalah suatu penyakit yang ditandai dengan transformasi neoplastik dan gangguan diferensiasi sel-sel progenitor dari sel mieloid yang dapat menginfiltrasi sumsum tulang, darah, dan jaringan lain oleh sel progenitor yang berproliferasi, kloning, berdiferensiasi tidak normal dari sistem hematopoietik.^{1,2} Penyakit ini ditandai oleh proliferasi abnormal, penghambatan diferensiasi, dan ekspansi sel-sel leukemia yang memblokir tahap awal hematopoiesis. LMA adalah penyakit hematologi ganas dari sel-sel prekursor hematopoietik dari turunan dari sel-sel non-limfoid.³

Di negara maju seperti Amerika Serikat, dari 32% kasus leukimia sebagian besar 85% kasus LMA pada orang dewasa dan 25% kasus pada anak. Secara umum tidak didapatkan adanya variasi antar etnik terhadap insidensi LMA.¹ Di seluruh dunia insidens LMA sekitar 2,5–3 kasus per 100.000 populasi per tahun, dan dilaporkan tertinggi di Australia, Eropa Barat, dan Amerika Serikat. Usia rata-rata saat terdiagnosis LMA adalah 65 tahun, dengan sedikit dominasi oleh pasien laki-laki pada sebagian besar negara.⁴

Pasien LMA biasanya dikaitkan dengan prognosis yang tidak baik, dengan nilai kesintasan 2 dan 5 tahun masing-masing 32% dan 24%. Kesintasan lima tahun untuk pasien tanpa kemoterapi tanpa SCT (*Stem Cell Transplantation*) adalah 12%, kesintasan untuk kelompok yang diobati dengan kemoterapi saja adalah 37,8% dan bagi mereka yang menerima kemoterapi dan SCT adalah 44,1%. Usia pasien LMA yang lebih tua lebih cenderung memiliki harapan hidup keseluruhan yang relatif buruk, dan mayoritas pasien lanjut usia (lebih dari 70%) meninggal dalam waktu 1 tahun setelah diagnosis LMA.⁵

Kemoterapi standar sebagai lini pertama pengobatan untuk LMA adalah terapi induksi dengan memberikan daunorubisin atau idarubisin yang



dikombinasikan dengan sitosin arabinosida (sitarabin, Ara-C), yang biasa disebut kemoterapi '3+7'. Setelah terapi induksi, pasien yang diberikan terapi konsolidasi, umumnya dilakukan dengan memberikan sitarabin dosis tinggi atau transplantasi sel punca hematopoietik alogenik tergantung pada klasifikasi sitogenetik dan molekuler.⁶ Namun pemberian kombinasi kemoterapi '3+7' juga memiliki efek samping yang cukup berbahaya bagi pasien LMA. Daunorubisin dan sitarabin adalah agen mielosupresif yang sangat kuat. Dilaporkan pasien LMA memiliki risiko *febrile neutropeni* dan pneumonia yang tinggi setelah menjalani kemoterapi induksi daunorubisin dan sitarabin.^{7,8} Laura J et al melaporkan angka kesintasan pasien yang mendapatkan kemoterapi intensif adalah 8,7 bulan,⁹ Pasien yang menerima obat ini harus berada di bawah pengawasan medis yang ketat dan selama terapi induksi, harus dilakukan pemeriksaan rutin leukosit dan trombosit untuk menghindari terjadinya infeksi. Lokasi penelitian studi yang menggabungkan pasien kemoterapi tumor solid dan hematologi juga membuat risiko infeksi yang tinggi bagi pasien LMA. Cospidi I et al yang melakukan studi mengenai luaran pasien LMA yang menjalani kemoterapi di ruangan semi-isolasi masih mendapatkan adanya risiko infeksi yang tinggi.¹⁰

Studi dan temuan terkait kesintasan pasien LMA yang hanya diberikan salah satu jenis kemoterapi masih sangat terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki kesintasan LMA termasuk usia, jenis kelamin, subtype LMA dan pemberian modifikasi kemoterapi yang hanya diberikan daunorubisin atau sitarabin terhadap pasien LMA di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian di atas, maka diajukan rumusan masalah, yaitu bagaimana angka harapan hidup 6 bulan penderita LMA yang mendapatkan modifikasi kemoterapi di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo.



I.3 Tujuan Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum:

Untuk mengetahui angka harapan hidup 6 bulan penderita LMA yang mendapatkan modifikasi kemoterapi di RS dr. Wahidin Sudirohusodo.

I.3.2 Tujuan Khusus:

1. Menganalisis angka harapan hidup 6 bulan penderita LMA yang mendapatkan modifikasi kemoterapi di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo
2. Menganalisis usia, jenis kelamin dan subtipe LMA pada pasien yang mendapatkan modifikasi kemoterapi beserta angka harapan hidup 6 bulannya.

I.4 Manfaat Penelitian

Diharapkan dengan mengetahui angka harapan hidup 6 bulan penderita LMA yang mendapatkan modifikasi kemoterapi di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo, Diharapkan dapat menjadi referensi dalam menilai karakteristik pasien dalam hubungannya dengan tingkat harapan hidup pasien LMA.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

Definisi

Leukemia myeloid akut (LMA) merupakan penyakit klonal dan ganas pada jaringan hematopoietik yang ditandai oleh (1) akumulasi sel *blast* abnormal (leukemia), terutama di sumsum tulang, dan (2) produksi sel darah normal yang terganggu. Akibatnya, infiltrasi sel leukemia di sumsum tulang hampir selalu disertai dengan anemia dan trombositopenia. Selain itu, hitung jumlah absolut neutrofil dapat rendah atau normal tergantung pada jumlah total leukosit.¹¹

Terdapat berbagai faktor predisposisi pada perkembangan LMA. Pada faktor lingkungan, diketahui paparan radiasi dosis tinggi, paparan benzena dosis tinggi secara kronis (≥ 40 bagian per juta [ppm]-tahun), merokok tembakau secara kronis, serta agen kemoterapi (perusak DNA) yang merupakan agen kausal. Terdapat hubungan yang signifikan antara merokok tembakau dan LMA dengan risiko relatif sekitar 1,5 hingga 2,0. Pada faktor endogen, obesitas dapat meningkatkan risiko terkena LMA. Belum diketahui secara pasti mekanismenya, tetapi diduga peningkatan leptin, penurunan kadar adiponektin, dan pemendekan telomer ditemukan pada subjek obesitas. Pada faktor sindrom turunan, terdapat perubahan gen yang ditandai dengan; (1) defek DNA *repair*, misalnya, anemia Fanconi; (2) gen kerentanan yang mendukung mutasi kedua, misalnya, sindrom platelet familial; (3) defek tumor-supresor, misalnya, diskeratosis kongenita; dan (4) mekanisme yang tidak diketahui, misalnya, ataksia-pansitopenia. Pada faktor obat-obatan, diketahui kloramfenikol, fenilbutazon, dan lebih jarang, yaitu klorokuin dan metoksiporsalen dapat menyebabkan kegagalan sumsum tulang yang berkembang menjadi LMA.^{11,12}

Leukemi Myeloid Akut dapat berkembang dari perkembangan gangguan klonal lain pada sel hematopoietik multipotensial, termasuk leukemia myeloid kronik (CML), leukemia mielomonositik kronis, leukemia neutrofilik kronis, polisitemia vera, dan mielofibrosis primer. Progresi klonal terjadi akibat mutasi genomik dan mutasi tambahan yang dipercepat dengan radiasi atau obat. Selain itu, terdapat 19 gen yang terkait dengan leukemia dan/atau



limfoma, dan sembilan di antaranya sering bermutasi (DNMT3A, TET2, JAK2, ASXL1, TP53, GNAS, PPM1D, BCORL1, dan SF3B1).^{11,12}

LMA harus dicurigai pada individu yang menunjukkan sitopenia yang cepat (dalam beberapa hari atau beberapa minggu) dan tidak dapat dijelaskan (penurunan leukosit, hemoglobin, atau trombosit), sel-sel *blast* yang beredar di darah perifer, mudah memar atau berdarah, serta infeksi berulang. Dalam beberapa kasus, pasien dapat menunjukkan gagal ginjal akibat sindrom auto-tumor lysis (auto-TLS). Sel blast memiliki karakteristik rasio nukleus-sitoplasma yang tinggi, kontur nukleus yang tidak teratur, dan kromatin yang halus dengan nukleolus yang menonjol atau banyak. Selain itu, terdapat sitoplasma yang tampak pucat atau biru tua dengan eosinofilik yang bervariasi.¹³

Pada umumnya, pasien LMA dapat mengalami berbagai gejala, termasuk infeksi berulang, anemia, mudah memar, pendarahan berlebihan, sakit kepala, dan nyeri tulang. Pada pemeriksaan fisik, didapatkan pucat, memar, dan hepatosplenomegali. Diseminasi koagulasi intravaskuler (DIC) yang ditandai secara klinis oleh perdarahan mukosa oral, purpura, petekie pada ekstremitas umum ditemukan pada LMA.¹¹⁻¹³

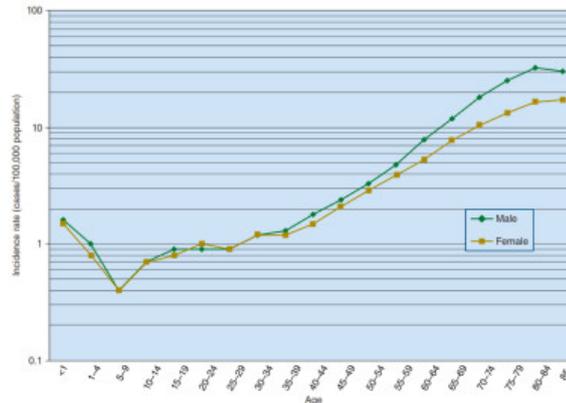
Angka Kejadian

Leukemia Myeloid Akut memiliki angka kejadian yang tinggi pada orang dewasa dengan hampir 80% kasus, sedangkan pada anak-anak sekitar 20%. Seiring bertambahnya usia, kejadian ini meningkat dengan nilai median usia pasien, yaitu 70 tahun. LMA lebih banyak ditemukan pada laki-laki dibandingkan perempuan dengan perbandingan 2,5:1.¹⁴

Angka kejadian LMA berkisar 3,7 per 100.000 orang dengan tingkat kematian sesuai usia, yaitu 2,7-18 per 100.000 orang. Pada tahun pertama kehidupan, angka kejadian berkisar 1,5 per 100.000 orang akibat LMA kongenital dan neonatal (**Gambar 1**). Pada usia kurang dari 65 tahun, angka kejadian berkisar 1,3 per 100.000 orang, tetapi pada usia lebih dari 65 tahun meningkat tajam menjadi 15 per 100.000 orang. Hal ini terkait dengan sel-sel darah dari lebih dari 2 individu (5-6 persen pada orang yang berusia di atas 70 tahun) mengandung



mutasi yang merupakan peristiwa pra-maligna, sehingga dapat menyebabkan ekspansi hematopoietik klonal.^{11,13,14}



Gambar 1. Grafik angka kejadian tahunan kasus LMA sesuai dengan usia¹¹

Patomekanisme

Secara biologis, LMA bersifat heterogen dan secara umum ditandai oleh proliferasi dan diferensiasi abnormal dari prekursor myeloid di sumsum tulang. LMA adalah proses klonal yang berkembang dari sel stem hematopoietik (HSC) yang bertransformasi, sehingga menghasilkan proliferasi klonal. Mutasi LMA yang berulang dapat mengakumulasi dalam sel-sel progenitor hematopoietik seiring bertambahnya usia pada individu yang sehat, menyebabkan pertumbuhan klonal namun tanpa perkembangan leukemia, fenomena yang dikenal sebagai hematopoiesis klonal dengan potensi tidak pasti (CHIP). Faktor yang membedakan hematopoiesis klonal terkait usia dengan pre-LMA, yaitu jumlah mutasi, frekuensi varian alel yang tinggi, dan mutasi pada gen tertentu.¹⁵

Inisiasi mutasi leukemia terjadi pada HSC awal dan mengakibatkan perubahan dalam pembaruan diri. Kapasitas pembaruan diri yang didapat dari HSC mutan memungkinkan akuisisi mutasi tambahan seiring waktu, perkembangan sel induk leukemia (LSC), dan transformasi potensial menjadi leukemia. Akuisisi mutasi tambahan dapat mengganggu diferensiasi, dimana mutasi kelas 1

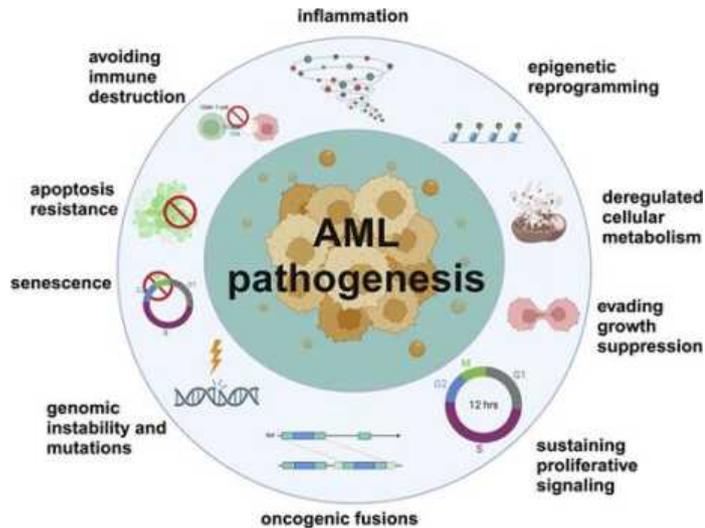
pengaruhi proliferasi sel dan mutasi kelas 2 mempengaruhi diferensiasi atau dengan “two-hit hypothesis”. Kombinasi spesifik mutasi menyebabkan genesis.¹⁶



Nisbah sel punca berpengaruh pada transformasi dari populasi klonal ke perkembangan mutasi tambahan dan pada akhirnya LMA. Terdapat banyak faktor yang menyebabkan terjadinya perkembangan leukemia. Hal ini ditandai dengan adhesi sel yang abnormal, immunosupresi, dan perubahan dalam sinyal sitokin. Perkembangan vaskular yang tergantung pada usia dengan peningkatan pembuluh kapiler perivaskular, peningkatan sel perivaskular positif PDGFRB, pembentukan arteriol, dan lonjakan faktor sel punca seluler dapat berkontribusi pada pengembangan nisbah ini. Akibatnya, terjadi perubahan interaksi sel punca dalam sumsum tulang. Interaksi tambahan LMA dengan nisbah vaskular, seperti melalui E-selectin, VEGF/VEGFR, sinyal Notch, dan sekresi GM-CSF, juga mempengaruhi perkembangan LSC. Interaksi LSC dengan sel stroma mesenkim, osteoblas, dan osteoklas juga berdampak pada perkembangan LMA. Selain itu, sel LMA itu sendiri juga dapat membedakan sel stroma mesenkimal untuk lebih mendukung nisbah.¹⁵

Mikro-inflamasi juga telah dikaitkan dengan perkembangan LMA. Sebagai contoh, pasien dengan CHIP dan mutasi TET2 memiliki peningkatan interleukin-8, yang mana hal ini telah dikaitkan dengan sejumlah penyakit termasuk aterosklerosis dan penyakit jantung. Pasien dengan sindrom VEXAS, sebuah kondisi inflamasi sistemik yang ditandai oleh mutasi somatik dalam UBA1, memiliki peningkatan MDS dan tingkat CHIP yang tinggi dengan mutasi TET2 dan DNMT3A. Sel klonal dengan mutasi TET2 atau DNMT3A mungkin memiliki keunggulan proliferasif dalam atau berkontribusi pada mikro-inflamasi, memengaruhi perkembangan LMA meskipun hubungan ini belum jelas. Sinyal inflamasi intrinsik sel dapat memodulasi proliferasi sel mieloid, dan penekanan inflamasi dalam LMA dapat berkontribusi pada kelangsungan hidup.¹⁵





Gambar 2. Mekanisme biologis yang mempengaruhi patogenesis LMA¹⁵

Klasifikasi

Klasifikasi LMA saat ini menggunakan klasifikasi *World Health Organization* (WHO) yang mencakup berbagai kelompok biologis yang berbeda berdasarkan fitur klinis, morfologi, dan kelainan sitogenetik serta molekuler (Tabel 1). Berbeda dengan skema Prancis-Amerika-Inggris (FAB) yang digunakan sebelumnya, klasifikasi WHO memberikan penekanan terbatas pada sitokimia. Perbedaan utama antara sistem WHO dan FAB adalah batasan sel *blast* untuk diagnosis LMA dibandingkan dengan sindrom mielodisplastik (MDS).^{12,16}

Pada klasifikasi WHO dengan relevansi imunofenotipe, dapat menggunakan *flow-cytometry* multiparameter setelah sel-sel leukemia ditandai dengan antibodi monoklonal terhadap antigen permukaan sel. Hal ini dapat penting untuk memisahkan LMA dari leukemia limfoblastik akut (ALL) dan mengidentifikasi beberapa subtype LMA. Sebagai contoh, LMA dengan diferensiasi minimal yang ditandai oleh morfologi yang belum matang dan tidak adanya reaksi sitokimia spesifik garis keturunan dapat didiagnosis dengan demonstrasi *flow-cytometric* dari antigen spesifik mieloid, yaitu *cluster designation* (CD) 13 dan/atau 117.¹²



klasifikasi WHO juga mempertimbangkan fitur klinis dalam membagi sebagai contoh, identifikasi LMA terkait terapi sebagai entitas terpisah dari yang berkembang setelah terapi sebelumnya (misalnya, agen alkilasi,

inhibitor topoisomerase II, radiasi ionisasi). LMA dengan perubahan yang berkaitan dengan mielodisplasia didasarkan pada riwayat medis dari MDS sebelumnya atau neoplasma mielodisplastik/mieloproliferatif. Fitur klinis ini dapat berkontribusi terhadap prognosis LMA.¹²

Klasifikasi WHO dengan relevansi temuan genetik menggunakan kriteria klinis, morfologis, sitogenetik, dan/atau molekuler untuk mengidentifikasi subtipe LMA. Dalam klasifikasi ini, subtipe LMA diakui berdasarkan ada tidaknya kelainan genetik berulang tertentu. Sebagai contoh, diagnosis leukemia promielositik akut (APL) didasarkan pada adanya pengaturan sitogenetik t(15;17)(q22;q12) atau produk fusi PML-RARA dari translokasi tersebut.¹²

Tabel 1. Klasifikasi LMA berdasarkan FAB

Subtipe FAB	Nama Umum (% kasus)	Hasil Pengecatan			Translokasi dan penyusunan kembali (% kasus)	Gen yang terlibat
		Myeloper oksidase	Sudan Black	Esterase Non-spesifik		
M0	Leukemia mieloblastik akut diferensiasi minimal (3%)	-	-	-	Inv(3q26) dan t(3;3) (1%)	EV11
M1	Leukemia mieloblastik akut tanpa maturasi (15- 20%)	+	+	-		
M2	Leukemia mieloblastik dengan maturasi (25-30%)	+	+	-	t(8;21)(40%) t(6;9) (1%)	AML1-ETO, DEK-CAN
M3	Leukemia promielositik akut (5-10%)	+	+	-	t(15;17)(98%) t(11;17)(1%) t(5;17) (1%)	PML-RAR α , PLZF-RAR α NPM RAR α
M4	Leukemiamielomonositik akut (20%)	+	+	+	11q23 (20%), inv(3q26) dan t(3;3) (3%)	MLL, DEK-KAN, EV11
M4E ₀	Leukemia mielomonositik dengan eosinofil abnormal (5-10%)	+	+	+	Inv(16), t(16;16) (80%)	CBF β -MYH11
M5	Leukemia Monositik Akut (2-9%)	-	-	+	11q23(20%), t(8;16) (2%)	MLL
M6	Eritroleukemia (3-5%)	+	+	-		
M7	Leukemia megakariositik akut (3-12%)	-	-	+*	T(1;22) (5%)	Tidak diketahui



at ini, genetika atau subtipe LMA tidak berdampak signifikan pada pi induksi *front-line*. Pada setting terapi *front-line*, diberikan midostaurin

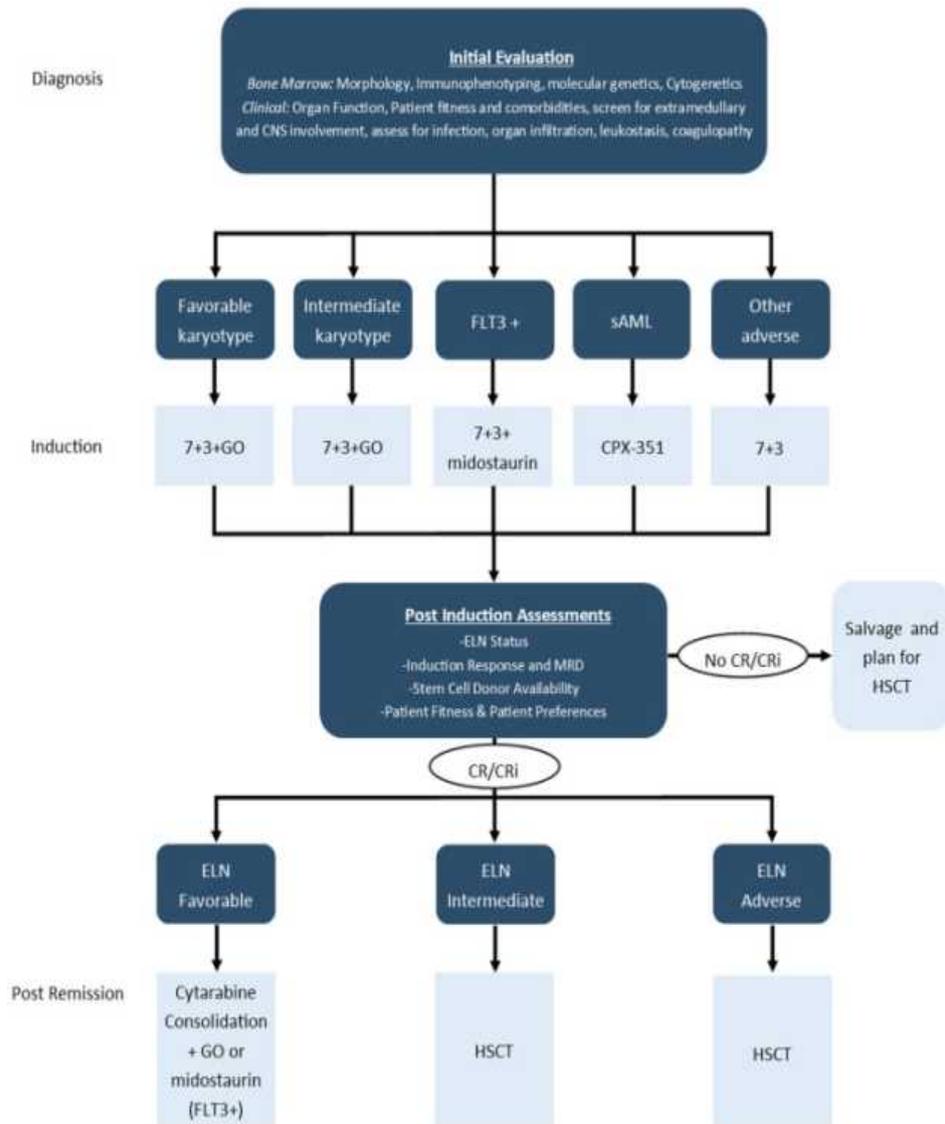
pada pasien mutasi FLT-3, gemtuzumab-ozogamicin pada pasien kariotipe risiko intermediate atau *favorable* dan CPX-351 pada pasien dengan LMA sekunder.¹⁶

Pada pasien yang lebih muda (umumnya berusia kurang dari 70 tahun), individu yang dianggap sehat (skala status kinerja ECOG ≤ 2), dan pasien dengan LMA de novo tanpa karakteristik kompleks yaitu, ≤ 3 kelainan atau risiko buruk, regimen yang diberikan adalah protokol "7+3". Regimen ini melibatkan infus kontinu sitarabin (Ara-C) selama 7 hari yang dikombinasikan dengan pemberian antrasiklin pada hari ke-1 hingga ke-3. Penggunaan daunorubicin dengan dosis 90 mg/m²/hari memiliki efek peningkatan OS (*overall survival*). Pendekatan ini dapat dilihat pada **Gambar 3**.⁹¹³

Pada pasien dengan sitogenetika kompleks atau risiko buruk, LMA sekunder atau terkait terapi, regimen yang diberikan adalah FLAG (fludarabine + cytarabine + *granulocyte colony-stimulating factor* [G-CSF]). Selain itu, untuk pasien berusia 18 hingga 75 tahun yang menerima terapi induksi standar 7+3 dengan mutasi FLT3-ITD, quizartinib juga harus ditambahkan.^{13,16}

Mayoritas pasien LMA merupakan usia lanjut, sehingga tidak dapat diberikan kemoterapi intensif karena toleransi yang buruk. Pilihan terapi utama kelompok ini, yaitu kemoterapi non-intensif, seperti cytarabine dosis rendah (LDAC) dan azacitidine dengan terapi suportif. Terapi suportif yang diberikan berupa transfusi, analgesik, antibiotik, dan terapi paliatif. Azacitidine telah terbukti meningkatkan sedikit OS pada pasien LMA yang lebih tua dibandingkan dengan perawatan konvensional. Saat ini, azacitidine kombinasi venetoclax merupakan standar baru terapi pada kelompok ini.¹⁶





Gambar 3. Pendekatan terapi intensif frontline pada LMA¹⁶

Prognosis

Penilaian prognosis yang akurat adalah kunci dalam pengelolaan LMA. Diantara faktor klinis, peningkatan usia dan status kinerja yang buruk, keduanya terkait dengan tingkat remisi lengkap (CR) yang lebih rendah dan penurunan tingkat OS. Usia dan status kinerja pada diagnosis juga membantu memprediksi risiko TRM (Treatment-Related Mortality). Pada analisis model multivariat selain usia,



ombosit, kreatinin serum, atau albumin berperan dalam peningkatan risiko la pasien lanjut usia. LMA terkait terapi dan LMA yang terkait dengan n hematologis sebelumnya juga memiliki prognosis signifikan yang lebih

buruk. Meskipun faktor-faktor klinis memiliki peran penting dalam panduan terapi, perubahan sitogenetik merupakan faktor prognostik tunggal terkuat untuk CR dan OS dalam LMA. Pasien dengan t(15;17) memiliki prognosis yang sangat baik (~85% sembuh), (8;21) dan inv(16) memiliki prognosis yang baik (~55% sembuh), sedangkan pada pasien tanpa kelainan sitogenetik memiliki risiko hasil yang *intermediate* (~40% sembuh). Pasien dengan kariotipe kompleks, t(6;9), inv(3), atau -7 memiliki prognosis yang sangat buruk. Oleh karena itu, European LeukemiaNet (ELN) 2022 mengelompokkan kasus LMA ke dalam kelompok risiko prognostik yang *favorable*, *intermediate*, atau *adverse* berdasarkan profil sitogenetik (Tabel 2).^{12,16}

Tabel 2. Kelompok LMA berdasarkan stratifikasi prognostik¹⁶

Prognostic-risk group	Cytogenetic profile alone	Cytogenetic profile and molecular abnormalities
Favorable	t(8:21)(q22;q22) inv(16)(p13;q22) t(15;17)(q22;q12)	t(8:21)(q22;q22) with no c-KIT mutation inv(16)(p13;q22) t(15;17)(q22;q12) Mutated NPM1 without FLT3-ITD (CN-AML) Mutated biallelic CEBPA (CN-AML)
Intermediate	CN-AML t(9;11)(p22;q23) Cytogenetic abnormalities not included in the favorable or adverse prognostic risk groups	t(8:21)(q22;q22) with mutated c-KIT CN-AML other than those included in the favorable or adverse prognostic group t(9;11)(p22;q23) Cytogenetic abnormalities not included in the favorable or adverse prognostic risk groups
Adverse	inv(3)(q21;q26.2) t(6;9)(p23;q34) 11q abnormalities other than t(9;11) -5 or del(5q) -7 Complex karyotype	TP53 mutation, regardless of cytogenetic profile CN with FLT3-ITD CN with DNMT3A CN with KMT2A-PTD inv(3)(q21;q26.2) t(6;9)(p23;q34) 11q abnormalities other than t(9;11) -5 or del(5q) -7 Complex karyotype

Abbreviations: AML, acute myeloid leukemia; ITD, internal tandem duplications.

Diperkirakan sekitar 60% hingga 70% orang dewasa dengan LMA dapat mencapai status CR setelah terapi induksi. Lebih dari 25% orang dewasa dengan LMA (sekitar 45% yang mencapai CR) dapat diharapkan bertahan hidup 3 tahun atau lebih dan mungkin sembuh. Pada studi retrospektif dengan pasien *fit* yang telah mendapatkan terapi kemoterapi intensif, terdapat OS median adalah 8,7 bulan, dan tingkat *survival* bebas penyakit adalah 26,3% pada *follow-up* median 33,7 bulan.⁹

Pada penelitian pasien dewasa yang mendapatkan kemoterapi di Amerika ditemukan bahwa tingkat *survival* relatif (RS) semakin lama semakin seiring bertambahnya usia saat diagnosis. RS menurun secara signifikan lan pertama, kecuali untuk leukemia promielositik akut, pola penurunan



terus berlanjut setelahnya untuk LMA dengan *core binding factor* (CBF), LMA dengan kondisi/terapi sebelumnya, dan seluruh LMA lainnya. Selain itu, HR (*Hazard Ratio*) lebih rendah pada perempuan dibandingkan laki-laki di semua kelompok usia, kecuali kelompok usia tertua (≥ 75 tahun). Temuan lainnya, yaitu adanya peningkatan OS pada seluruh kelompok usia dan LMA yang mendapatkan kemoterapi pada tahun 2013-2018 dibandingkan 2001-2006. Hal ini disebabkan oleh temuan penggunaan azacitidine dan decitabine pada terapi.¹⁷

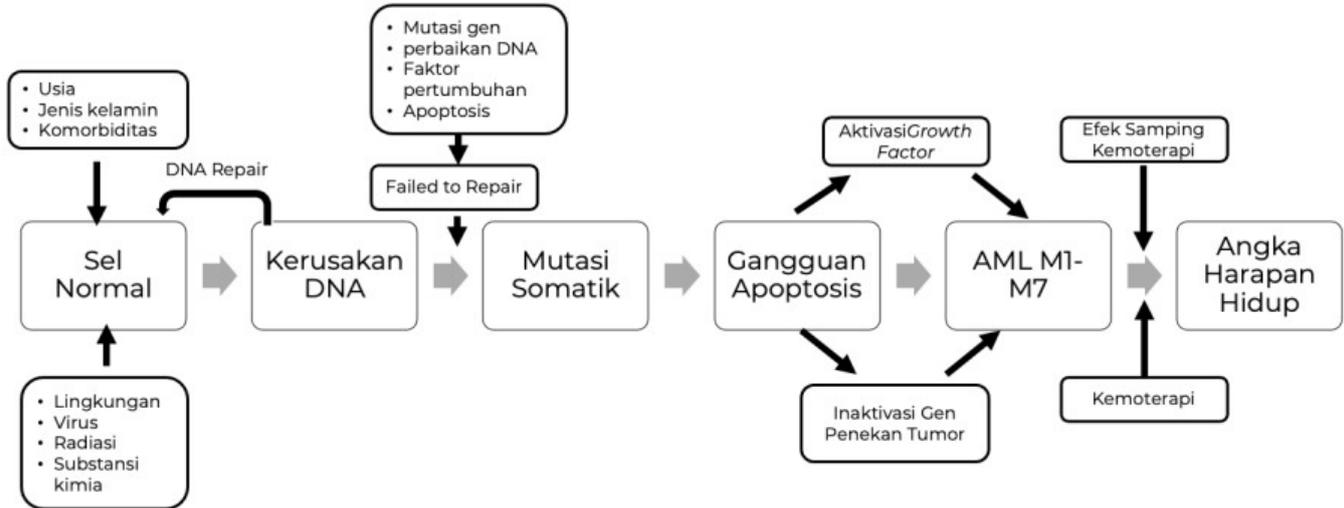
Kemoterapi juga lebih superior dibandingkan agen hipometilasi pada pasien LMA berusia ≥ 70 tahun. Kemoterapi memiliki median OS sebesar 10,9 bulan dibandingkan agen hipometilasi, yaitu 9,2 bulan. Selain itu, terdapat perbedaan yang signifikan antara CR kemoterapi (56,1%) dengan CR agen hipometilasi (19,7%).¹⁸ Adapun, kemoterapi dengan transplantasi *stem cell* (SCT) lebih superior dibandingkan tanpa kemoterapi atau kemoterapi saja. Pada pasien LMA dewasa, tingkat *5-years survival* untuk pasien tanpa kemoterapi dan tanpa SCT adalah 12%, *survival* untuk kelompok yang hanya diterapi dengan kemoterapi saja adalah 37,8%, dan pada pasien yang mendapatkan kemoterapi maupun SCT adalah 44,1%. Terapi dengan kemoterapi saja dan kemoterapi ditambah SCT memiliki HR untuk kematian sebesar 0,42 dan 0,35 dibandingkan dengan tanpa kemoterapi atau SCT.¹⁹



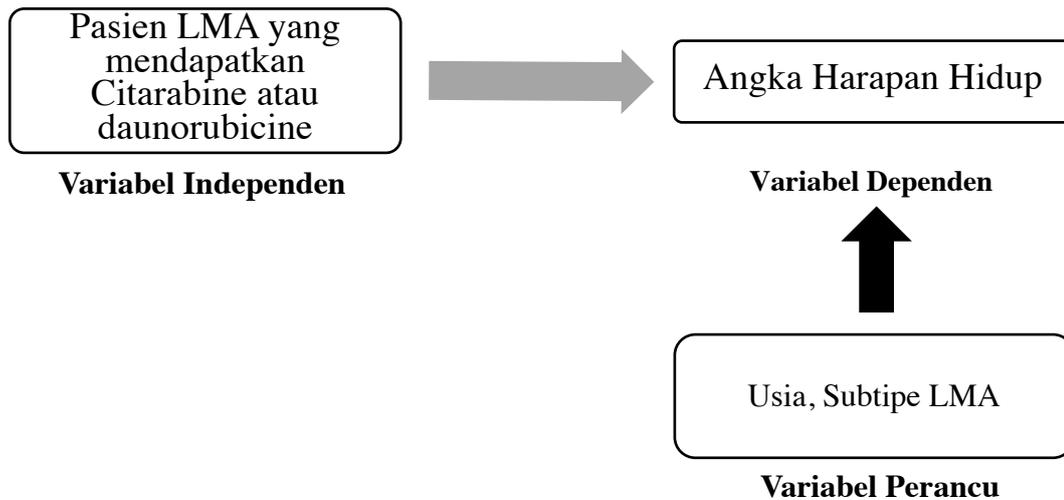
BAB III

KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS

III.1. Kerangka Teori



III.2. Kerangka Konsep



III.3 Hipotesis

Modifikasi kemoterapi mempengaruhi angka harapan hidup 6 bulan penderita Leukemia Myeloid Akut.

