

PENATALAKSANAAN TERAPI DAN EFEKTIVITAS PENGOBATAN PADA PASIEN ANAK DENGAN ACUTE MYELOID LEUKEMIA

MANAGEMENT THERAPY AND EFFECTIVENESS OF TREATMENT IN PEDIATRIC PATIENT WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

¹Mega Putri Agusti, ^{2*}Firnaliza Rizona

^{1,2}Bagian Keperawatan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang

*E-mail: firnaliza.rizona@fk.unsri.ac.id

Abstrak

Acute myeloid leukemia (AML) adalah suatu bentuk kelainan sel hematopoetik yang dikarakteristikan dengan adanya proliferasi berlebihan dari sel mieloid yang dikenal dengan mieloblast. AML dapat berkembang dengan cepat jika tidak diterapi dan dapat berakibat fatal dalam beberapa bulan. Tujuan telaah literatur ini adalah untuk melakukan review artikel tentang penatalaksanaan terapi dan efektivitas pengobatan pada pasien anak dengan AML. Metode yang digunakan adalah literature review dari artikel-artikel penelitian yang diterbitkan tahun 2011-2021 dan bisa diakses seluruh bagian artikel. Artikel dikumpulkan dari jurnal nasional dan internasional dengan menggunakan kata kunci therapy, AML, pediatric. Artikel penelitian diperoleh melalui google scholar, science direct dan PubMed. Hasil telaah literatur menunjukkan bahwa penatalaksanaan terapi pada pasien anak dengan AML berupa kemoterapi induksi, konsolidasi dan transplantasi sel induk. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) yang dilakukan setelah mendapatkan protokol kemoterapi induksi dan konsolidasi dapat meningkatkan angka kelangsungan hidup pasien. Allo-HSCT juga dapat mengurangi risiko kekambuhan dan memberikan prognosis yang baik. Pelayanan keperawatan melalui manajemen kemoterapi diperlukan untuk meningkatkan perkembangan normal anak sehingga dapat memfasilitasi coping terhadap penyakit dan pengobatan

Kata kunci: AML, terapi, anak

Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) is a form of hematopoietic cell disorder characterized by excessive proliferation of myeloid cells known as myeloblasts. AML can progress rapidly if left untreated and can be fatal within a few months. The objective of this literature review is to do review articles on management therapy and effectiveness of treatment in pediatric patient with AML. The method used is literature review from research articles published in 2011-2021 and can be accessed full text. Articles are collected from national and international journals using keywords therapy, AML, pediatric. Articles obtained through google scholar, science direct and PubMed. The results of the literature review refer that the management of therapy in pediatric patients with AML is induction chemotherapy, consolidation and stem cell transplantation. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) performed after induction and consolidation chemotherapy protocols can improve patient survival. Allo-HSCT can also reduce the risk of recurrence and provide a good prognosis. Nursing care through chemotherapy management are needed to improve the normal development of children so that they can facilitate coping concern disease and treatment

Keywords: AML, therapy, pediatric

PENDAHULUAN

Leukemia akut adalah penyakit keganasan yang sering terjadi pada anak. Angka kejadiannya mencapai sepertiga dari keganasan pada anak. Jenis leukemia akut yaitu Leukemia Limfositik Akut (LLA) dan Leukemia Mieloid Akut (LMA).¹ Pada leukemia akut, sel-sel imatur terus memperbanyak diri dan tidak dapat menjadi matur sebagaimana mestinya. Permulaan gejala pada leukemia akut terjadi secara cepat dan jika tidak segera diberikan terapi pengobatan, sebagian besar pasien leukemia akut hanya hidup beberapa bulan.²

Penelitian menyebutkan bahwa leukemia mieloid akut terdapat sebanyak 25% dari kasus leukemia pada anak, dengan tingkat kejadian tahunan 5 sampai 7 kasus per juta.³ Pada negara berkembang terdapat kasus leukemia mieloid akut sebanyak 17%, ditemukan pada anak kulit putih dibandingkan kulit hitam.⁴ Data lain menyebutkan bahwa leukemia mieloid akut merupakan penyakit heterogen yang menyumbang sekitar 20% dari keganasan pada anak dan remaja.⁵

Hingga saat ini penyebab pasti dari penyakit leukemia pada anak masih belum diketahui secara jelas, penelitian menyebutkan bahwa banyak faktor yang mempengaruhi kejadian leukemia pada anak, diantaranya faktor genetik, faktor karakteristik kelahiran, faktor lingkungan, faktor imunologi, dan faktor reproduktif orang tua.⁶ Gejala yang terjadi pada anak dengan leukemia yaitu anak terlihat pucat, sesak napas saat beraktivitas, mengalami lelah dan perdarahan, baik itu di kulit, gusi, atau hidung, demam, terdapat petekie atau memar tanpa sebab.⁴

Pengobatan utama leukemia pada anak adalah dengan kemoterapi untuk meningkatkan angka keberhasilan hidup. Sebelum penemuan kemoterapi, rata-rata usia harapan hidup leukemia hanya 3 bulan.⁵ Perawatan AML *pediatric* dibagi menjadi 2 fase kemoterapi yaitu induksi dan konsolidasi pasca-remisi. Kombinasi antara *cytarabine*

dan *antrasiklin* menjadi program utama dalam kemoterapi induksi pada AML anak. Tujuan kemoterapi induksi adalah untuk mencapai remisi komplit atau *Complete Remission* (CR) (pemulihan hematopoietik dengan sel blast <5% di sumsum tulang).⁷ Pasien leukemia akut dinyatakan remisi komplit apabila tidak terdapat lagi tanda leukemia setelah pengobatan yang artinya sumsum tulang mengandung <5% sel blast, jumlah sel darah dalam batas normal, dan tidak ada tanda dan gejala dari penyakit.⁸

Penatalaksanaan terapi untuk mencegah kekambuhan dilakukan melalui modalitas kemoterapi (konsolidasi/ intensifikasi) dan transplantasi sumsum tulang. Transplantasi sumsum tulang diindikasikan pada pasien AML dengan risiko sitogenetik yang tinggi, tingkat remisi komplit $\geq 80\%$ dapat dicapai terutama pada pasien yang lebih muda dengan kelangsungan hidup keseluruhan 5 tahun sebesar 40%.⁹

Efektivitas protokol kemoterapi memiliki keterkaitan dengan adanya peningkatan perawatan suportif dan pilihan pengobatan yang tepat dalam melawan kekambuhan, sehingga dapat memungkinkan kelangsungan hidup secara keseluruhan (*overall survival*) 5 tahun dengan rata-rata lebih dari 60% pada AML.¹⁰ Penelitian lain juga menyebutkan bahwa beberapa dekade terakhir, uji coba *Oncology Group* terhadap AML *pediatric* meningkatkan *overall survival* hingga hampir 65% melalui kemoterapi intensif dan peningkatan perawatan suportif.¹¹

Leukemia mieloid akut merupakan tipe leukemia yang lebih sulit diobati, akan tetapi pengobatan AML terus mengalami kemajuan dari waktu ke waktu sehingga berdampak pada membaiknya prognosis AML yang meningkat pada dekade terakhir. Keberhasilan tersebut bukan hanya karena pemberian kemoterapi saja, akan tetapi juga dipengaruhi oleh pemberian pengobatan atau jenis terapi lain yang sesuai dengan kondisi pasien.¹ Berdasarkan uraian diatas, penulis tertarik untuk menelaah jurnal yang berhubungan dengan penatalaksanaan terapi

dan efektivitas pengobatan pada pasien anak dengan AML.

Adapun tujuan dari telaah literatur ini adalah untuk mereview jurnal tentang penatalaksanaan terapi dan efektivitas pengobatan pada pasien anak dengan AML. Mengidentifikasi dan mengetahui keefektifan berbagai penatalaksanaan terapi dan pengobatan pada pasien anak dengan AML.

METODE

Metode yang digunakan adalah *literature review* dengan cara mengumpulkan, membaca dan menganalisis artikel-artikel penelitian mengenai berbagai penatalaksanaan terapi dan efektivitas pengobatan pada pasien anak dengan AML. Artikel dikumpulkan dari jurnal-jurnal dengan menggunakan kata kunci *AML, therapy, pediatric*. Kriteria hasil literatur ini adalah artikel yang diterbitkan antara tahun 2011-2021 dan bisa diakses *full text*. Artikel penelitian diperoleh melalui google scholar, *science direct* dan *PubMed*.

HASIL

Hasil telaah *literature* didapatkan 10 artikel penelitian yang menganalisis terkait dengan judul yaitu penatalaksanaan terapi dan efektivitas pengobatan pada pasien anak dengan AML. Penelitian-penelitian tersebut dilakukan di Indonesia, Inggris, Amerika, Cina, Pakistan, Jerman, Austria, Swiss, Republik Ceko. Penelitian-penelitian yang ditelaah paling sedikit memiliki jumlah sampel sebanyak 9 responden dan paling banyak 1.022 responden.

PEMBAHASAN

Patogenesis utama AML adalah adanya blokade maturitas (penghentian proses pematangan) yang menyebabkan proses diferensiasi/ perkembangan sel-sel seri mieloid terhenti pada sel-sel muda (*blast*). Sehingga terjadinya akumulasi *blast* di sumsum tulang yang akan menyebabkan gangguan hematopoiesis normal dan pada

gilirannya akan mengakibatkan sindroma kegagalan sumsum tulang (*bone marrow failure syndrome*).¹² AML dapat berkembang cepat jika tidak diterapi dan berakibat fatal dengan median *survival* 11-20 minggu.¹³

AML memiliki gejala klinis, morfologi sel darah, kelainan genetik, dan respons terhadap terapi yang sangat bervariasi. Sebagian besar pasien AML biasanya akan mengalami kekambuhan dalam perjalanan penyakitnya. Kejadian kekambuhan dalam 5 tahun sebesar 9% untuk kekambuhan di ekstramedulari dan 29% kekambuhan di sumsum tulang.⁹ Tujuan dilakukannya terapi AML adalah untuk menginduksi remisi/ mencapai remisi komplit dan mencegah kekambuhan.¹³ Kecenderungan terjadinya penurunan tingkat mortalitas yang dini dan meningkatnya "*leukemic free survival*" dipengaruhi oleh penatalaksanaan terapi dan efektivitas pengobatan terhadap pasien AML.

Pengobatan utama leukemia pada anak adalah dengan kemoterapi untuk meningkatkan angka keberhasilan hidup.⁵ Perawatan AML *pediatric* dibagi menjadi 2 fase kemoterapi yaitu induksi dan konsolidasi pasca-remisi. Terapi induksi biasanya menggunakan kombinasi 2 jenis obat kemoterapi yang diberikan sesuai dengan usia penderita yaitu *cystosine arabinoside* atau *cytarabine* dan *anthracycline antibiotic*.¹³ Tujuan kemoterapi induksi adalah untuk mencapai remisi komplit (pemulihan hematopoietik dengan sel blast <5% di sumsum tulang) sedangkan kemoterapi konsolidasi bertujuan untuk mengurangi risiko kambuh AML.⁷ Terapi konsolidasi terdiri atas 2 strategi utama yaitu kemoterapi (dosis yang sama atau lebih tinggi seperti yang digunakan pada terapi induksi) dan transplantasi sel punca hematopoietic.¹³

Penelitian Rubnitz *et al* (2011) mengelompokkan pasien yang diberikan terapi induksi berdasarkan sub tipe sitogenetik atau morfologi. Penelitian ini membagi pasien berdasarkan dosis tinggi *cytarabine* (18 g/ m²) dan dosis rendah (2

g/m²).¹⁴ Pada induksi I, *Cytarabine* (A) diberikan bersama dengan *Daunorubicin* (D) dan *Etoposide* (E), sedangkan pada induksi II diberikan ADE dengan atau tanpa *Gemtuzumab Ozogamicin* (GO). Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa tingkat remisi komplrit mencapai 80% dari total sampel penelitian setelah induksi I dan 94% setelah Induksi II Penelitian lain melalui studi retrospektif juga meneliti hasil pengobatan AML dengan dan tanpa pemberian *etoposide* dalam fase induksi kemoterapi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tingkat remisi komplrit hampir sama antara kelompok ADE dengan kelompok AD (78,8% vs 80,0%).⁷ Sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian ADE dalam kemoterapi baik dikombinasikan dengan GO ataupun tidak dapat mencapai remisi komplrit pada AML *pediatric*.

Penelitian yang dilakukan di RSUP Dr. Sardjito yang membandingkan pemberian protokol ADE dengan modifikasi *Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology* (m-NOPHO) menunjukkan bahwa EFS setelah 5 tahun pada pasien yang mendapat kemoterapi adalah 2,4%. Pasien sesudah empat tahun yang diberikan protokol m-NOPHO mencapai EFS 3,7%, sedangkan semua pasien yang mendapatkan protokol ADE meninggal sebelum mencapai 1,5 tahun pengamatan.¹ Hal ini menunjukkan bahwa pengobatan dengan protokol m-NOPHO mempunyai tingkat keberhasilan yang lebih baik dibandingkan protokol ADE. Apabila dilihat berdasarkan kelompok ras terhadap pasien yang menerima kemoterapi induksi, hasil penelitian menyebutkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan dalam mortalitas pasien antara pasien kulit hitam dan putih (3,1% vs 3,3%). Akan tetapi, pasien kulit hitam memiliki median durasi tindak lanjut yang lebih lama daripada pasien kulit putih, sedangkan *Length of Stay* (LOS) kumulatif menunjukkan hasil yang serupa pada kedua kelompok ras tersebut.¹⁵

Pasien AML (12%) dapat mengalami *Left Ventricular Systolic Dysfunction* (LVSD) dalam waktu 1 tahun setelah terapi induksi

dan secara signifikan mengurangi EFS dan OS selama 5 tahun. Sehingga, hal ini akan meningkatkan mortalitas akibat pengobatan/*Treatment-Related Mortality* yang lebih tinggi.¹¹ Penelitian yang dilakukan terhadap 1.022 pasien AML (sebagian besar berusia kurang dari 10 tahun) menjelaskan insiden kardiotoxikisitas pada AML *pediatric*, hasil penelitian menyebutkan bahwa sekitar 12% pasien mengalami kardiotoxikisitas lebih dari 5 tahun pada masa tindak lanjut dan >70% terjadinya bahaya selama protokol terapi. Kardiotoxikisitas yang terjadi selama masa terapi akan terjadi kembali setelah pelaksanaan terapi. Meskipun pemberian *antrasiklin* efektif, namun *antrasiklin* dikaitkan dengan peningkatan risiko kardiotoxikisitas, termasuk terjadinya LVSD (penurunan secara progresif dari fungsi ventrikel kiri).¹¹

Menurut penelitian terhadap pasien AML anak yang mendapat pengobatan kemoterapi fase induksi di RS Dr.Saiful Anwar Malang, respon dari hasil kemoterapi dapat diketahui dengan ekspresi *Bax* dan *Bcl-2* maupun rasio *Bax/Bcl 2*. Target obat kemoterapi adalah kematian sel terprogram atau apoptosis. Sebagai agen proapoptosis adalah protein *Bax* dan agen antiapoptosis adalah protein *Bcl-2*. Adanya ketidakseimbangan pro dan antiapoptosis mempengaruhi prognosis terapi. Penelitian ini menjadikan hasil *Bone Marrow Puncture* (BMP) sebaagi marker prognosis setelah pasien mendapat kemoterapi fase induksi dalam 12 minggu pengobatan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa peningkatan *Bax* maupun *Bcl-2* tidak berhubungan signifikan dengan hasil respons kemoterapi fase induksi sedangkan hubungan tidak signifikan antara rasio *Bax/Bcl2* dengan hasil BMP (semakin tinggi rasio *Bax/Bcl-2* semakin tidak remisi).⁵

Selain kemoterapi, penatalaksanaan terapi untuk mencegah kekambuhan AML yaitu dengan transplantasi sumsum tulang yang diindikasikan pada pasien dengan risiko sitogenetik yang tinggi. Tingkat remisi komplrit $\geq 80\%$ dapat dicapai melalui transplantasi sumsum tulang, terutama pada

pasien yang lebih muda dengan kelangsungan hidup keseluruhan 5 tahun sebesar 40%.⁹

Penelitian yang dilakukan terhadap 125 pasien AML *pediatric* dengan pemberian kemoterapi dan/ atau *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT)* menunjukkan bahwa *allo-HSCT* dapat meningkatkan *Relapse-Free Survival (RFS)* dibandingkan dengan kemoterapi (87,4% vs 61,9%). Tingkat OS 5 tahun pada kelompok *allo-HSCT* juga lebih baik daripada kelompok kemoterapi (82,8% vs 71,4%; P= 0,260). Akan tetapi jika terjadinya *Infiltrasi ekstrameduler (EI)* dapat menyebabkan terjadinya insiden kambuh kumulatif yang tinggi.¹⁶

Menurut penelitian Klusmann *et al* (2012) yang membandingkan kelompok yang menerima *Matched Sibling Donor (MSD) allo-SCT* dengan kelompok kemoterapi (tidak memiliki *MSD*), menunjukkan bahwa EFS 5 tahun tidak berbeda secara signifikan. Efek samping lebih sering terjadi setelah transplantasi sel induk alogenik dibandingkan dengan hanya pemberian kemoterapi (72,5% vs 31,8%). Hasil penelitian ini bertentangan dengan penelitian Hu *et al* (2020) karena sampel dalam penelitian ini adalah pasien tipe HLA dengan AML risiko tinggi. Pasien AML *pediatric* risiko tinggi, prognosinya buruk dengan transplantasi sel induk alogenik karena tingginya rata-rata tingkat gejala sisa jangka panjang, seperti disfungsi endokrin, sirosis hati, kelainan sumsum tulang yang parah dan penyakit keganasan lainnya.^{10,16}

SIMPULAN

Penatalaksanaan terapi pada pasien AML *pediatric* berupa kemoterapi induksi, konsolidasi dan transplantasi sel induk. *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT)* yang dilakukan setelah mendapatkan protokol kemoterapi induksi dan konsolidasi dapat meningkatkan angka kelangsungan hidup pasien AML

pediatric. *Allo-HSCT* dapat mengurangi risiko kekambuhan dan memberikan prognosis yang baik bagi pasien AML *pediatric*

REFERENSI

1. Supriyadi, E., Purwanto, I., & Widjajanto, P. H. (2013). Terapi leukemia mieloblastik akut anak: protokol ara-c, doxorubicine dan etoposide (ade) vs modifikasi nordic society of pediatric hematology and oncology (m-nopho). *Jurnal Sari Pediatri*, 14(6), 345–350.
2. Lawrenti, H. (2017). Tatalaksana leukemia mieloid kronik. *Cerminan Dunia Kedokteran*, 44(1), 1–6.
3. Taga, T., Tomizawa, D., Takahashi, H., & Adachi, S. (2016). No Title. *Pediatr Int*, 58(2), 71–80.
4. Kementerian Kesehatan RI. (2015). *Situasi penyakit kanker*. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kemenkes RI.
5. Supraptiningsih, E. S., Nugroho, S., & Wahyuni, E. S. (2019). Hubungan antara ekspresi bax, bcl-2, dan rasio bax/bcl-2 dengan respons kemoterapi fase induksi pada leukemia mieloid akut anak. *Jurnal Majalah Kesehatan*, 6(4), 236–243.
6. Kennedy, A. (2013). Genetic markers, birth characteristics, and childhood leukemia risk. In *Dissertation*. Florida International University.
7. Ghafoor, T., Ahmed, S., Khalil, S., & Farah, T. (2019). Optimum induction chemotherapy for pediatric acute myeloid leukemia: experience from a developing country. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 25(4), 288–294. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.4.288>
8. Liem, E. F., Mantik, M., & Novie, R. (2019). Hubungan kadar hemoglobin dan tercapainya remisi pada anak penderita leukemia akut. *Jurnal Medik Dan Rehabilitasi (JMR)*, 1(3), 1–7.
9. Hastuti, T. S., Sumantri, R., & Wijaya, I. (2019). Complete remission of acute myeloid leukemia in induction and consolidation chemotherapy without Bone marrow transplantation: lessons learned

- from good presentation case. *Majalah Kedokteran Bandung*, 51(1), 31–38. <https://doi.org/10.15395/mkb.v51n1.1634>
10. Klusmann, J., Reinhardt, D., Zimmermann, M., Kremens, B., Vormoor, J., Dworzak, M., Creutzig, U., & Klingebiel, T. (2012). The role of matched sibling donor allogeneic stem cell transplantation in pediatric high-risk acute myeloid leukemia: results from the AML-BFM 98 study. *Haematologica*, 97(1), 21–29. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.051714>
 11. Getz, K. D., Sung, L., Ky, B., Gerbing, R. B., Leger, K. J., & Leahy, A. B. (2018). Occurrence of treatment-related cardiotoxicity and its impact on outcomes among children treated in the aaml0531 clinical trial: a report from the children’s oncology group. *Journal Of Clinical Oncology*, 31(1), 12–22. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00313>
 12. Fahrul. (2018). Ekspresi nucleophosmin-1(npm1) pada pasien leukemia mieloid akut dan hubungannya dengan jumlah leukosit, jumlah blast serta hipertropi gingiva di rsup dr. m. djamil padang. *Tesis*.
 13. Yuliana. (2017). Perkembangan terapi leukemia mieloid akut. *Cerminan Dunia Kedokteran*, 44(3), 216–220.
 14. Rubnitz, J. E., Inaba, H., Dahl, G., Ribeiro, R. C., Lacayo, N. J., Cao, X., & Meshinchi, S. (2011). Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the aml02 multicentre trial. *The Lancet Oncol*, 11(6), 543–552. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70090-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70090-5). Minimal
 15. Yimei, L., Newton, J. G., Getz, K. D., Huang, Y.-S., Seif, A. E., Fisher, B. T., Aplenc, R., & Winestone, L. E. (2020). Comparable on-therapy mortality and supportive care requirements in black and white patients following initial induction for pediatric acute myeloid leukemia. *Pediatric Blood Cancer*, 66(4), 1–15. <https://doi.org/10.1002/pbc.27583>
 16. Hu, G., Cheng, Y., Lu, A., Wang, Y., Zuo, Y., Yan, C., Wu, J., Sun, Y., Suo, P., Chen, Y., Chen, H., Jia, Y., Liu, K., Han, W., & Xu, L. (2020). Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation can improve the prognosis of high-risk pediatric t (8;21) acute myeloid leukemia in first remission based on MRD- guided treatment. *BMC Cancer*, 20(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07043-5>