

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Leukemia mieloid akut (LMA) adalah leukemia akut yang paling sering pada dewasa, yang mencakup sekitar 80% dari seluruh jenis leukemia. Di Amerika Serikat, insiden LMA berkisar antara 3 sampai 5 kasus per 100.000 populasi. Pada tahun 2015, diperkirakan terdapat 20.830 kasus baru yang didiagnosis, dengan kematian akibat penyakit ini mencapai lebih dari 10.000 pasien. Insiden LMA meningkat seiring usia, diperkirakan sekitar 1,3 per 100.000 pada pasien berusia kurang dari 65 tahun, dan hingga 12,2 kasus per 100.000 populasi pada usia 65 tahun ke atas.<sup>1</sup>

Berdasarkan *The Global Cancer Observatory: Cancer Today* (GLOBOCAN) tahun 2020, insiden leukemia merupakan yang terbanyak ke-13 dari penyakit keganasan di dunia, yaitu 474.519 kasus. Leukemia merupakan penyebab kematian ke-9 dari seluruh keganasan di dunia. Di Indonesia, leukemia merupakan keganasan dengan insiden terbanyak ke-9 (3,8%) dan penyebab kematian ke-6 (4,9%) dari seluruh keganasan.<sup>2</sup>

Leukemia mieloid akut (LMA) merupakan kelainan heterogen yang ditandai oleh perluasan klonal dari progenitor mieloid (blast) dalam sumsum tulang dan darah perifer. Sebelumnya LMA tidak dapat disembuhkan, namun kini sebesar lebih kurang 35%-40% pasien LMA yang berusia lebih muda dari 60 tahun dapat disembuhkan.<sup>3</sup> Walaupun kemajuan terapi LMA telah membawa perkembangan yang signifikan dalam *outcome* pada pasien yang lebih muda, prognosis pada pasien

usia tua masih tetap buruk. Dengan terapi saat ini, sebanyak 70% pasien usia lebih dari 65 tahun meninggal akibat penyakitnya dalam 1 tahun diagnosis.<sup>1</sup>

Kematian terkait LMA terus meningkat dari 51.770 kasus pada tahun 1990 menjadi 99.900 kasus pada tahun 2017, dengan kasus kematian pada laki-laki lebih banyak daripada perempuan yaitu 57.400 dan 42.500 kasus. Angka kesintasan 5 tahun LMA menurut *Surveillance, epidemiology, and end results* (SEER) tahun 2010 – 2016 adalah 28,7%.<sup>4</sup> Diagnosis LMA baik pada usia muda maupun usia tua juga berhubungan dengan rawatan yang lama dan berulang, seringnya kunjungan rawat jalan, terapi yang mahal yang semuanya menyebabkan biaya perawatan yang tinggi.<sup>5</sup>

Selama beberapa dekade, standar tatalaksana untuk pasien LMA adalah kemoterapi intensif dengan regimen induksi 7+3 yang mengombinasikan sitarabin dan antrasiklin (daunorubisin atau idarubisin), kemudian diikuti terapi konsolidasi paska remisi berdasarkan sitarabin dosis tinggi dengan atau tanpa *hematopoietic stem cell transplantation* alogenik (alloHSCT). Terapi tersebut hanya dapat diberikan pada pasien dengan keadaan klinis yang memenuhi, sementara sebagian besar pasien LMA usia tua tidak sanggup menjalani terapi intensif karena rendahnya *performance status* atau banyaknya komorbid.<sup>6</sup> Dengan kemoterapi induksi dan konsolidasi, angka remisi komplit dicapai pada 50-70% pasien, namun kejadian relaps masih sangat sering hingga mencapai 78% dan respon klinisnya sangat bervariasi.<sup>7</sup>

Dengan adanya identifikasi mutasi gen dan kelainan sitogenetik yang dihubungkan dengan presentasi klinis pasien LMA, penanda genetik menjadi kunci

dalam membuat keputusan klinis. Berbagai penanda genetik ditemukan berhubungan dengan kondisi klinis dan faktor prognostik pasien seperti usia, jumlah leukosit, dan morfologi, serta respon terapi seperti pencapaian remisi komplit setelah induksi, angka relaps, dan *overall survival* (OS). Mutasi NPM1 dan CEBPA bialelik berhubungan dengan sensitivitas terhadap kemoterapi dan OS yang lebih baik. Sedangkan mutasi FLT3, KIT dan TP53 dikaitkan dengan OS yang lebih rendah dan angka relaps yang tinggi. Penemuan ini secara signifikan meningkatkan penatalaksanaan klinis pada leukemia. Beberapa terapi target juga telah ditemukan dan terus dikembangkan, yang dapat menjadi intervensi terapi dengan efikasi yang tinggi dan dapat ditoleransi. Saat ini, masih terdapat mutasi yang belum diketahui pada 20 – 30% LMA dengan kariotipe normal, yang menunjukkan masih adanya mutasi lain yang perlu diteliti.<sup>7</sup>

Mutasi tunggal tidak cukup untuk menyebabkan transformasi leukemia akut. Model yang dipahami untuk terbentuknya leukemogenesis adalah model *two-hit*, yang menyatakan bahwa dibutuhkan dua mutasi genetik yang berbeda untuk menyebabkan transformasi keganasan pada prekursor mieloid. Mutasi tersebut adalah mutasi kelas I yang menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkontrol serta kemampuan menghindari apoptosis yaitu mutasi *FLT3*, *K/NRAS*, *TP53* dan *c-KIT*. Sedangkan mutasi kelas II berperan menghambat diferensiasi antara lain mutasi *NPM1* dan *CEBPA*. Penemuan terbaru kemudian menemukan adanya mutasi lain yang sebelumnya tidak terdeteksi yang berhubungan dengan kontrol epigenetik genom. Mutasi epigenetik ini menyebabkan leukemogenesis melalui hipermetilasi DNA dan modifikasi histon. Beberapa mutasi epigenetik yaitu mutasi *DNMT3A*, *IDH1/2* dan *TET2*.<sup>8</sup>

Mutasi pada *isocitrate dehydrogenase* (IDH) merupakan mutasi gen metabolik yang paling sering ditemukan pada kanker. Terdapat tiga isoform IDH pada manusia, yaitu IDH1 yang berada di sitoplasma serta IDH2 dan IDH3 yang berada di mitokondria.<sup>9</sup> Mutasi *IDH1* ditemukan pertama kali tahun 2008 pada glioblastoma multiformis dan LMA. Penelitian berikutnya menemukan bahwa homolognya yaitu *IDH2* juga bermutasi pada penyakit yang sama. Mutasi *IDH1* dan *IDH2* kemudian juga ditemukan pada kondrosarkoma, kolangiokarsinoma, dan limfoma sel T angioimunoblastik.<sup>9</sup> Hingga saat ini tidak ada tumor atau keganasan yang ditemukan berhubungan dengan mutasi *IDH3*.<sup>9</sup> Mutasi *IDH* ditemukan pada sekitar 30% pasien LMA, yang meliputi 6 – 16% mutasi *IDH1* dan 8 – 19% mutasi *IDH2*. Kedua mutasi tersebut hanya ditemukan bersamaan pada sekitar 0,3% pasien.<sup>11</sup> Mutasi *IDH1* dan *IDH2* bersifat heterozigot dan terjadi pada tiga residu arginin yaitu R132 untuk *IDH1* serta R140 dan R172 untuk *IDH2*.<sup>10</sup>

Dalam keadaan normal, IDH1 dan IDH2 mengkatalisir dekarboksilasi oksidatif tergantung NADP+ *isocitrate* (ICT) menjadi *2-ketoglutarate* (2KG), dalam pola yang mengatur kadar ICT dan 2KG dan menghasilkan NADPH. Mutasi pada *IDH1/2* membentuk reaksi neomorfik yang mengkonversi 2KG menjadi *D-2-hydroxyglutarate* (D-2HG) dan menggunakan NADPH sebagai ko-substrat.<sup>10</sup> Penelitian *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa enzim *IDH* mutan secara eksklusif memproduksi D-2HG yang merupakan onkometabolit. Pada pasien yang memiliki mutasi *IDH* terutama *IDH2*, produksi D-2HG jauh melebihi eliminasinya sehingga konsentrasinya meningkat hingga 100 kali lipat.<sup>9</sup> Pada mutasi *IDH2*, D-2HG lebih banyak diproduksi dibandingkan pada mutasi *IDH1*, hal ini mungkin

disebabkan ketersediaan substrat 2KG yang jauh melimpah dalam mitokondria dibandingkan di sitoplasma.<sup>12</sup>

*D-2-hydroxyglutarate* memodulasi sejumlah jalur yang terlibat dalam transformasi keganasan.<sup>13</sup> D-2HG secara struktural analog dengan 2KG dan bertindak sebagai inhibitor kompetitif 2KG, sehingga pembentukan D-2HG pada mutasi *IDH1/2* dapat mengganggu berbagai fungsi enzim yang membutuhkan 2KG sebagai ko-substrat.<sup>14</sup> Onkometabolit D-2HG menyebabkan terjadinya hipermetilasi DNA, hipermetilasi histon, dan kerusakan DNA melalui *reactive oxygen species* (ROS). Perubahan epigenetik yang disebabkan oleh akumulasi D-2HG mampu menghambat diferensiasi sel hematopoietik.<sup>13</sup> Adanya bukti akumulasi D-2HG sebagai pemicu gangguan epigenetik pada mutasi *IDH1* dan *IDH2* juga menjadikan D-2HG berpotensi untuk digunakan sebagai *biomarker* non invasif pada LMA.<sup>15</sup>

Berbagai penelitian menemukan ekspresi IDH pada pasien LMA dan kemudian meneliti ada atau tidaknya mutasi pada gen IDH tersebut. Penelitian-penelitian tersebut menemukan kaitan IDH yang bermutasi dengan karakteristik klinis dan faktor prognostik pasien. Penelitian Lin *et al.* (2012) menemukan pasien dengan mutasi *IDH1* dan *IDH2* datang dengan usia yang lebih tua, dan jumlah leukosit saat diagnosis yang lebih tinggi pada pasien dengan mutasi *IDH2*.<sup>16</sup> DiNardo *et al.* (2015) menemukan bahwa pasien dengan mutasi *IDH* berusia lebih tua, memiliki jumlah trombosit yang lebih tinggi, dan jumlah blast di perifer yang lebih tinggi dibandingkan pasien dengan IDH tipe liar.<sup>11</sup> Aref *et al.* (2015) juga menemukan usia yang lebih tua, dan jumlah blast sumsum tulang yang lebih tinggi pada pasien dengan mutasi *IDH1* dan mutasi *IDH2*.<sup>17</sup> Penelitian oleh Boddu *et al.*

(2017) melaporkan jumlah leukosit yang lebih tinggi pada pasien pasien baru LMA dengan mutasi *IDH* dibandingkan *IDH* tipe liar.<sup>18</sup>

Nilai prognostik mutasi *IDH* dari berbagai penelitian masih kontroversial, namun sebagian besar penelitian sepakat bahwa mutasi *IDH* memberikan dampak yang buruk pada LMA risiko rendah, yaitu pasien dengan kariotipe normal dan *NPM1<sup>mut</sup>/FLT3<sup>wt</sup>*.<sup>19,20</sup> Yamaguchi *et al.* (2014) melaporkan bahwa pasien dengan mutasi *IDH* tanpa mutasi *NPM1* memiliki angka survival 5 tahun yang lebih rendah secara signifikan.<sup>21</sup> Mutasi *IDH1* dan *IDH2* juga relatif stabil dan menunjukkan korelasi langsung dengan status penyakit, sehingga mutasi ini dapat digunakan untuk memantau respon terapi, *minimal residual disease* (MRD), dan relaps.<sup>20</sup>

Mutasi *IDH* memiliki potensi yang besar sebagai target terapi pada LMA, terutama karena mutasi tersebut muncul pada awal transformasi leukemia. Aktivitas enzimatik *gain-of-function* bersama dengan penggunaan D-2HG sebagai *biomarker*, semakin memicu penelitian untuk menjadikan *IDH* sebagai target terapi yang baru.<sup>22</sup> Dari kedua mutasi *IDH1* dan *IDH2*, mutasi *IDH2* memiliki prevalensi yang lebih sering pada LMA dan overekspresinya menyebabkan lebih banyak produksi onkometabolit D-2HG. Berdasarkan latar belakang di atas, penulis ingin meneliti korelasi antara ekspresi *IDH2* dengan kadar *D-2 hydroxyglutarate*, jumlah mieloblast dan jumlah leukosit pada pasien LMA. Adanya mutasi dari gen lain dapat mempengaruhi jumlah mieloblast dan leukosit pada pasien LMA, namun mutasi-mutasi tersebut tidak diperiksa dalam penelitian ini, sehingga hal ini akan menjadi faktor perancu penelitian.

## 1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara ekspresi IDH2 dengan kadar D-2HG, jumlah mieloblast dan jumlah leukosit pada pasien leukemia mieloid akut?

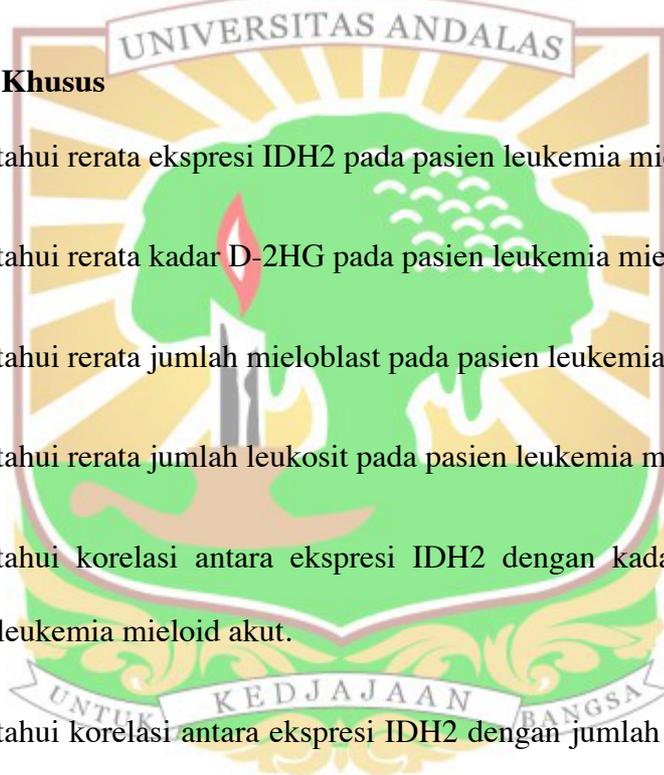
## 1.3. Tujuan Penelitian

### 1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui korelasi antara ekspresi IDH2 dengan kadar D-2HG, jumlah mieloblast dan jumlah leukosit pada pasien leukemia mieloid akut.

### 1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui rerata ekspresi IDH2 pada pasien leukemia mieloid akut.
2. Mengetahui rerata kadar D-2HG pada pasien leukemia mieloid akut.
3. Mengetahui rerata jumlah mieloblast pada pasien leukemia mieloid akut.
4. Mengetahui rerata jumlah leukosit pada pasien leukemia mieloid akut.
5. Mengetahui korelasi antara ekspresi IDH2 dengan kadar D-2HG pada pasien leukemia mieloid akut.
6. Mengetahui korelasi antara ekspresi IDH2 dengan jumlah mieloblast pada pasien leukemia mieloid akut.
7. Mengetahui korelasi antara ekspresi IDH2 dengan jumlah leukosit pada pasien leukemia mieloid akut.



#### 1.4. Manfaat Penelitian

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan data dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang korelasi antara ekspresi IDH2 dengan kadar D-2HG, jumlah mieloblast dan jumlah leukosit pada pasien leukemia mieloid akut.
2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan penelitian lebih lanjut penggunaan ekspresi IDH2 dan kadar D-2HG sebagai *biomarker* prognostik dan target terapi pada pasien leukemia mieloid akut.

