

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Leukemia mieloid akut (LMA) adalah penyakit yang ditandai dengan transformasi neoplastik dan gangguan diferensiasi sel-sel progenitor dari seri mieloid. Kondisi ini menyebabkan penurunan kemampuan sumsum tulang untuk memproduksi sel-sel darah normal sehingga mengakibatkan gejala seperti anemia, infeksi, dan perdarahan. Leukemia mieloblastik akut memiliki sifat heterogen secara klinis, genetik, dan molekuler, yang berkontribusi terhadap variasi dalam prognosis dan respons terapi pasien.¹

Berdasarkan data *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) tahun 2022, insiden leukemia menempati urutan ke 13 penyakit keganasan di dunia dengan jumlah kasus 487.294 kasus dan urutan ke 10 penyebab mortalitas pada penyakit keganasan dengan jumlah kematian 305.405 kasus. Secara umum leukemia banyak terjadi pada jenis kelamin laki-laki.² Khusus untuk jenis LMA, insiden bertambah seiring meningkatnya populasi usia lanjut. Penelitian Zhou et al., insiden LMA secara global meningkat dari 79.372 kasus pada tahun 1990 menjadi 144.645 kasus pada tahun 2021. Negara yang memiliki jumlah penyakit tertinggi pada tahun 2021 yaitu Amerika Serikat sebanyak 21.533 kasus, Cina sebanyak 17.835 kasus, dan India sebanyak 11.040 kasus. Di Indonesia berdasarkan data GLOBOCAN 2022 terdapat 13.959 kasus baru. Di RSUP Dr. M. Djamil Padang tercatat sebanyak 39 pasien LMA yang dirawat selama Juli 2015 hingga Juni 2016 dengan persentasi terbanyak dari kelompok umur 41-50 tahun. Meningkatnya angka kejadian LMA

kemungkinan disebabkan oleh perluasan populasi, penuaan, dan peningkatan teknologi diagnostik.^{3,4}

Kemoterapi adalah salah satu metode utama dalam pengobatan LMA dengan tujuan untuk menginduksi remisi lengkap dan meminimalkan risiko kambuh. Pada tahun 1973, telah dibuktikan bahwa terapi kombinasi daunorubisin yang diberikan selama tiga hari dan sitarabin yang diberikan selama tujuh hari memiliki tingkat remisi lengkap/*complete remission* (CR) dan ketahanan hidup/*overall survival* (OS) yang signifikan. Sehingga sejak saat itu kombinasi daunorubisin dan sitarabin yang dikenal dengan regimen 3+7 menjadi standar emas pengobatan LMA. Adanya kemajuan pengetahuan mengenai sifat biologi LMA dikembangkanlah terapi baru seperti penghambat FLT3, penghambat IDH1/IDH2, antibodi anti-CD33, agen hipometilasi, dan penghambat BCL2.⁵

Penelitian terbaru dan uji klinis pada LMA telah menunjukkan bahwa terapi saat ini terbukti efektif tetapi terdapat hasil keluaran yang buruk ataupun mortalitas yang tinggi terutama 6 bulan pasca diagnosis. Data secara global yang nyata dibutuhkan dalam memberikan informasi terkait CR dan OS pada pasien LMA. Pada studi di Nigeria tahun 2021 dilaporkan OS sangat rendah dikarenakan keterbatasan layanan suportif, kurangnya fasilitas untuk uji molekular dan sitogenetik, serta sarana yang tidak mencukupi untuk transplantasi sumsum tulang. Selain itu angka kematian dini dilaporkan 70% walaupun sudah diberikan pengurangan dosis kemoterapi.⁵ Dalam Albuquerque et al. OS pasien LMA dalam 5 tahun sebesar 39,4%, OS 2 tahun 56,5%, dan OS 6 bulan 74,9%.⁶ Studi dari Franco et al. didapatkan OS dalam 5 tahun sebesar 40-50% pada pasien yang lebih muda (dibawah 50 tahun) untuk LMA *de novo* dan pasien berusia 60 tahun ke atas

kurang dari 10%. Hal ini dikarenakan setengah pasien usia 60 tahun keatas hanya mendapat kemoterapi non intensif ataupun hanya terapi suportif.⁷ Hal ini menunjukkan perlunya pemahaman lebih lanjut terhadap faktor-faktor yang mempengaruhi kematian dini pada pasien LMA.

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk melihat faktor yang berperan dalam mortalitas yang menyebabkan rendahnya OS pasien LMA. Malfuson et al. yang melakukan penelitian pada 416 pasien usia lanjut di Perancis mengidentifikasi sitogenetik dengan risiko tinggi dan terdapat tiga faktor yang berperan, yaitu umur ≥ 75 tahun, performa status yang buruk, dan leukosit $\geq 50.000/\text{mm}^3$. Kantarjian et al. menemukan usia ≥ 80 tahun, kariotipe kompleks, performa status yang buruk, peningkatan kreatinin $>1,3$ mg/dL sebagai prediktor independen untuk mortalitas 8 minggu. Walter et al. pada 2238 pasien dewasa yang dirawat di MD Anderson Cancer Center dan 1.127 pasien dari 10 uji SWOG menemukan usia tua, performa status buruk, dan nilai trombosit yang rendah sebagai faktor risiko kematian dini setelah mendapat terapi induksi untuk pasien yang baru didiagnosis LMA.⁸ Penelitian Alsulami, et al. mengungkapkan beberapa faktor seperti umur, jenis kelamin, indeks masa tubuh (IMT), jumlah sel darah putih, dan jumlah sel *blast* sumsum tulang saat pasien didiagnosis LMA menjadi faktor kematian dini.⁹ Dari penelitian yang ada, faktor yang mempengaruhi mortalitas pasien LMA merupakan kombinasi beberapa faktor seperti karakteristik pasien (termasuk umur dan status performa), komorbid, status gizi, serta faktor dari biologis penyakit.

Usia berperan penting dalam mortalitas pada LMA. Secara epidemiologi LMA lebih sering terjadi pada usia diatas 60 tahun, namun dapat terjadi di semua kelompok umur. Usia lanjut memiliki tantangan dalam penatalaksanaan semua

penyakit keganasan diakibatkan rendahnya toleransi dan respon pengobatan yang dikaitkan dengan penurunan status fungsional dan komorbid yang muncul terkait usia.¹⁰ Pasien LMA usia lanjut memiliki karakteristik yang berbeda dengan kelompok usia lebih muda. Kelompok usia lanjut umumnya tidak dapat menerima terapi intensif, peningkatan insiden resistensi multiobat, dan sangat sedikit yang memiliki sitogenetika yang baik.¹¹

Semakin bertambahnya usia, pasien akan berisiko untuk mengalami penyakit degeneratif. Adanya komorbid akan mempengaruhi perjalanan penyakit pada pasien LMA. Pasien dengan komorbid seperti penyakit jantung, diabetes, dan ginjal kronik cenderung memiliki daya tahan tubuh yang rendah untuk menghadapi stres akibat leukemia ataupun kemoterapi. Dalam praktik klinik, terdapat beberapa kasus pasien lebih muda dengan komorbiditas memiliki prognosis yang buruk dibandingkan kelompok yang lebih tua tanpa komorbid. Sehingga usia bersamaan dengan komorbid dan status performa biasanya digunakan untuk menilai kesiapan pasien dalam mendapatkan terapi intensif.¹²

Faktor lainnya yang mempengaruhi keluaran penyakit LMA yaitu status gizi. Prevalensi malnutrisi pada pasien dengan keganasan lebih kurang sebanyak 30-85%. Malnutrisi pada LMA terjadi dipengaruhi oleh beberapa aspek yaitu kondisi metabolik pada keganasan, efek samping terkait pengobatan, dan asupan makanan yang tidak memadai. Malnutrisi berdampak pada lamanya rawatan di rumah sakit, peningkatan rasio kunjungan ke rumah sakit, dan peningkatan mortalitas terkait keganasan.¹³ Selain malnutrisi, obesitas juga berisiko terjadi pada pasien LMA dan mempengaruhi prognosis. Mekanisme yang mendasari masih belum jelas, namun diduga keterlibatan gangguan fungsi kekebalan tubuh dan

inflamasi kronik terkait obesitas, serta efek tumorigenik dari peningkatan sekresi insulin.¹⁴

Parameter laboratorium awal memiliki peranan penting dalam menentukan prognosis pasien LMA. Pemeriksaan laboratorium yang rutin dilakukan saat diagnosis awal tidak hanya berfungsi sebagai alat bantu diagnostik, tetapi juga berpotensi menjadi indikator risiko kematian dini. Sejumlah studi menunjukkan bahwa abnormalitas pada parameter hematologi maupun biokimia dapat mencerminkan derajat keparahan penyakit dan menjadi penanda risiko mortalitas. Dalam Liu et al., faktor yang berhubungan dengan kematian dini LMA diantaranya leukosit $\geq 100 \times 10^9/L$ dan blast di sumsum tulang $\geq 70\%$. Parameter lain seperti anemia juga memiliki kaitan dengan prognosis buruk. Pada studi Cinar et al. pasien dengan hemoglobin (Hb) serum dibawah 8 g/dL pada kelompok umur kecil 60 tahun memiliki prognosis buruk.^{8,15}

Faktor lainnya yang mempengaruhi prognosis adalah karakteristik genetik dan molekular LMA. Mutasi tertentu seperti mutasi FLT3-ITD sering dikaitkan dengan prognosis yang buruk dan resistensi terhadap kemoterapi intensif. Contoh lainnya mutasi NPM1 tanpa adanya FLT3-ITD menunjukkan prognosis yang lebih baik dengan respons yang lebih tinggi terhadap kemoterapi induksi. Panduan *European LeukemiaNet* (ELN) 2022 menekankan pentingnya stratifikasi risiko berbasis mutasi genetik seperti FLT3-ITD, NPM1, dan TP53.¹⁶ Adanya kendala pemeriksaan genetik pada LMA khususnya di Indonesia dikarenakan keterbatasan sarana dan biaya sehingga pemeriksaan ini jarang dilakukan. Namun gambaran imunofenotip tertentu telah diidentifikasi pada subset LMA yang sangat berkorelasi dengan morfologi dan kelainan genetik. Seperti LMA dengan mutasi NPM1

dengan/tanpa FLT3-ITD cenderung mengekspresikan CD117. Subset LMA dengan fusi RUNX1::RUNX1T1 biasanya mengekspresikan CD34, HLA-DR, mieloperoksidase, dan CD13. Namun beberapa imunofenotip masih memiliki perbedaan hasil terkait prognosis di beberapa studi. Seperti CD34 pada beberapa studi sejak lama menyatakan memiliki prognosis buruk. Namun dalam studi metanalisis yang besar dinyatakan CD34 tidak memiliki nilai prognostik. Sehingga beberapa ekspresi imunofenotip masih perlu penelitian lebih lanjut.^{17,18}

Keberhasilan kemoterapi sangat dipengaruhi oleh berbagai faktor yang kompleks dikarenakan sifat penyakit yang heterogen. Regimen terapi intensif dengan regimen standar 3+7 umumnya memberikan peluang remisi yang lebih tinggi daripada regimen non intensif. Namun lebih dari 60% pasien LMA yang mendapat terapi standar mengalami kejadian kambuh.¹⁹ Dalam Sasaki et al., setelah pasien mendapat kemoterapi intensif dengan regimen standar 3+7, terdapat angka kematian dini dalam empat minggu sebanyak 5-40%. Diantara pasien muda, tingkat respon lengkap dengan kemoterapi regimen 3+7 berkisar antara 50-80% dan kelangsungan hidup jangka panjang berkisar antara 20-50%. Angka ini dipengaruhi juga oleh kasus *de novo* atau akibat sekunder, status performa, dan perawatan suportif.²⁰

Dengan tingginya angka mortalitas pada pasien LMA terutama pada kelompok usia lanjut dan perbedaan hasil dalam berbagai terapi, analisis survival berbasis metode statistik sangat diperlukan. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi faktor prognostik utama yang memengaruhi OS 6 bulan pasien LMA menggunakan teknik analisis survival. Saat ini belum ada studi terkait prognosis LMA dengan pendekatan survival di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Adanya data

survival LMA di RSUP Dr. M. Djamil Padang dapat menambah literatur dengan memberikan bukti yang lebih mendalam mengenai prognosis pasien LMA terutama 6 bulan setelah diagnosis dan prediktor ketahanan hidup LMA. Dengan demikian peneliti menilai penting untuk melakukan penelitian mengenai “faktor prognostik *overall survival* 6 bulan pasien LMA di RSUP Dr. M. Djamil Padang”.

1.2 Rumusan Masalah

Apa saja faktor prognostik OS 6 bulan pasien LMA di RSUP Dr. M. Djamil Padang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis faktor prognostik OS 6 bulan pasien LMA di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik pasien LMA di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
2. Mengetahui median OS 6 bulan (hari) pasien LMA di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
3. Mengetahui hubungan faktor risiko usia, jenis kelamin, IMT, status komorbid, nilai hemoglobin, leukosit, trombosit, blast di perifer, marker CD34, dan status kemoterapi, dengan OS 6 bulan pasien LMA di RSUP Dr. M. Djamil Padang.
4. Mengetahui faktor prognostik paling dominan terhadap OS 6 bulan pasien LMA di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat untuk Akademik

Penelitian ini diharapkan dapat menambah bukti ilmiah mengenai faktor prognostik OS 6 bulan pada pasien LMA, khususnya pada populasi di Sumatera Barat. Hasil penelitian juga diharapkan dapat memperkaya data ketahanan hidup LMA dan menjadi dasar penelitian lanjutan berbasis analisis *survival*.

1.4.2 Manfaat untuk Klinisi

Penelitian ini diharapkan dapat membantu klinisi dalam melakukan stratifikasi risiko dan pengambilan keputusan klinis pada pasien LMA sejak awal diagnosis. Dengan mengidentifikasi faktor prognostik yang bermakna diharapkan dapat mendukung pemilihan terapi yang lebih rasional dan optimalisasi pemantauan pasien dengan risiko tinggi sehingga berpotensi menurunkan mortalitas dini.

1.4.3 Manfaat untuk Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat berkontribusi secara tidak langsung dalam meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan pada pasien LMA melalui pendekatan yang lebih tepat dan berbasis bukti. Selain itu dapat menjadi bahan edukasi yang berbasis bukti ilmiah sehingga diharapkan dapat membantu pasien dan keluarga memahami perjalanan penyakit, prognosis, serta pentingnya kepatuhan dalam menjalani terapi yang diberikan.