

# Faktor Prognostik dan Kesintasan Pasien Leukemia Limfoblastik Akut Anak di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta, 2010–2015

LUSIA PUTRI WIJAYANTI<sup>1</sup>, EDDY SUPRIYADI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

<sup>2</sup>Divisi Hematologi dan Onkologi, Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

Diterima: 4 Juli 2017; Direview: 18 Agustus 2017; Disetujui: 28 Oktober 2017

## ABSTRACT

*Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common hematologic malignancy in children. Improvements in ALL management in developed countries have shown that the survival rate can be up to 90%. This achievement may be attributed to the stratification of therapy based on prognostic factors. This study aims to evaluate the survival rate of childhood ALL at Sardjito Hospital and prognostic factors for survival. Newly diagnosed patients with ALL aged less than 18 years from January 2010 - December 2015 were enrolled. Patients who have previously received chemotherapy, those with ALL type L3, and those with mixed leukemia were excluded. The survival rate was analyzed by Kaplan-Meier method using log-rank test. Cox regression analysis was used to identify prognostic factors. A total of 309 patients were analyzed. The survival rate of childhood LLA in 2010-2015 in Sardjito Hospital was  $56.1 \pm 3.9\%$ . Risk grouping based on National Cancer Institute is a prognostic factor that influences the survival of childhood LLA.*

**Keyword:** survival, childhood acute lymphoblastic leukemia

## ABSTRAK

Leukemia limfoblastik akut (LLA) merupakan keganasan hematologi yang paling sering ditemui pada anak. Perkembangan LLA anak di negara maju menunjukkan kesintasan pasien mencapai 90%. Keberhasilan terapi pada LLA salah satunya adalah karena adanya stratifikasi terapi berdasarkan faktor prognostik yang ada. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kesintasan pasien LLA anak di RSUP Dr. Sardjito. Pasien berusia di bawah 18 tahun yang terdiagnosis LLA pada Januari 2010–Desember 2015 diikutsertakan dalam penelitian. Pasien yang pernah mendapatkan kemoterapi, LLA tipe L3, dan *mixed* leukemia dieksklusi. Kesintasan dianalisis dengan metode Kaplan-Meier menggunakan *log-rank*. Analisis *Cox regression* digunakan untuk mengidentifikasi faktor prognostik. Sejumlah 309 pasien diikutkan dalam analisis. Kesintasan LLA anak tahun 2010–2015 di RSUP Dr. Sardjito sebesar  $56,1 \pm 3,9\%$ . Pengelompokan risiko berdasar *National Cancer Institute* (NCI) merupakan faktor prognostik yang berpengaruh pada kesintasan pasien LLA anak.

**Kata Kunci:** kesintasan, leukemia limfoblastik anak

## KORESPONDENSI:

Lusia Putri Wijayanti

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

Email:

jayanti2013ika@gmail.com

## PENDAHULUAN

Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) merupakan keganasan hematologi yang paling sering dijumpai pada anak, yaitu sebesar 25–30% dari seluruh keganasan pada anak usia 0–14 tahun.<sup>1</sup> Kasus baru LLA di Amerika Serikat tercatat 2.500–3.500 kasus per tahun dengan insiden LLA sebesar 3,4 kasus tiap 100.000 pada anak di bawah 15 tahun.<sup>2</sup> Insiden di Singapura dilaporkan sebesar 3,78 kasus tiap 100.000 anak.<sup>3</sup> Namun, data nasional mengenai angka kejadian LLA belum diketahui secara pasti.

Data di RSUP Dr. Sardjito menunjukkan bahwa terjadi peningkatan angka kejadian LLA dari 1,9 pada tahun 1998 menjadi 5,5 dalam 100.000 orang penduduk di wilayah Daerah Istimewa Yogyakarta dan Jawa Tengah wilayah selatan pada tahun 2009.<sup>4</sup> Data tersebut menunjukkan bahwa angka kejadian LLA semakin meningkat. LLA merupakan kelainan yang bersifat heterogen, di mana karakteristik biologis, seluler, dan molekuler serta respons terapi yang berbeda tiap individu akan memengaruhi luaran terapi.<sup>5</sup>

Perkembangan terapi LLA anak di negara maju menunjukkan kesintasan pasien mencapai 90% pada kelompok dengan prognosis baik.<sup>6</sup> Data di Amerika Serikat menyebutkan bahwa pada pasien LLA kurang dari 15 tahun terjadi peningkatan 5 tahun kesintasan, dari 80,2% pada tahun 1990–1994 menjadi 87,5% pada tahun 2000–2004.<sup>7</sup> Keberhasilan terapi pada LLA ini salah satunya karena adanya stratifikasi terapi berdasarkan faktor prognostik yang telah diteliti sebelumnya. Data epidemiologi menyebutkan bahwa jumlah leukosit saat terdiagnosis, usia saat terdiagnosis, *immunophenotyping* sel *blast*, keterlibatan sistem saraf pusat (SSP), dan mutasi genetik merupakan beberapa faktor prognostik yang memengaruhi luaran pada pasien LLA.<sup>8</sup> Berbeda halnya dengan kondisi di negara berkembang, faktor prognostik yang ada belum sepadan dengan faktor prognostik di negara maju. Pemeriksaan sitogenik dan genetika molekuler untuk stratifikasi LLA belum sepenuhnya dilakukan di negara berkembang.

Penelitian ini bertujuan mengetahui kesintasan pasien LLA anak tahun 2010–2015 di RSUP Dr. Sardjito dan faktor prognostik yang memengaruhinya. Hasil penelitian ini diharapkan bisa memberikan gambaran keberhasilan terapi dan evaluasi terhadap terapi yang telah ada.

## MATERI DAN METODE

Penelitian ini merupakan studi analisis *survival* dengan desain retrospektif pada pasien LLA dengan menggunakan data register Hematologi-Onkologi Anak dan rekam medis di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta.

Pasien berusia di bawah 18 tahun yang terdiagnosis LLA pada Januari 2010–Desember 2015 diikutsertakan dalam penelitian. Pasien yang pernah mendapatkan kemoterapi, memiliki data rekam medis tidak lengkap, dan mengalami LLA tipe L3 atau *mixed* leukemia dieksklusi dari penelitian. Analisis data terakhir 31 Desember 2016. *Overall survival* (OS) atau kesintasan merupakan waktu dimulainya

terapi sampai dengan meninggal dengan sebab apa pun. Kesintasan dianalisis dengan metode Kaplan-Meier menggunakan *log-rank*. Analisis *Cox regression* digunakan untuk mengidentifikasi faktor prognostik. Variabel yang dinilai adalah usia, jenis kelamin, jumlah leukosit saat terdiagnosis, morfologi *French American British* (FAB), protokol kemoterapi, dan pengelompokan risiko berdasar *National Cancer Institute* (NCI). Nilai  $p \leq 0,05$  dinyatakan signifikan secara statistik. Data diolah dengan program *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versi 17.

## HASIL

Sejumlah 309 pasien diikutsertakan dalam analisis penelitian. Karakteristik dasar subjek penelitian diperoleh melalui analisis deskriptif. Data karakteristik subjek penelitian disajikan pada Tabel 1. Pada penelitian ini, subjek terdiri dari 158 laki-laki dan 151 perempuan. Berdasarkan usia saat terdiagnosis, proporsi LLA paling tinggi terdapat pada kelompok 1–9 tahun (49,5%), dengan laki-laki (28,5%) lebih banyak daripada perempuan (21%).

Tabel 1: Karakteristik subjek penelitian

| Variabel                        | Jumlah n (%) |
|---------------------------------|--------------|
| <b>Usia</b>                     |              |
| < 1 tahun                       | 8 (2,6)      |
| 1–9 tahun                       | 237 (76,7)   |
| ≥ 10 tahun                      | 64 (20,7)    |
| <b>Jenis kelamin</b>            |              |
| Laki-laki                       | 158 (51,1)   |
| Perempuan                       | 151 (48,9)   |
| <b>Morfologi FAB</b>            |              |
| L1                              | 196 (63,4)   |
| L2                              | 105 (34)     |
| L1/L2                           | 8 (2,6)      |
| <b>Immunophenotyping</b>        |              |
| B-precursor ALL                 | 47 (15,2)    |
| T-ALL                           | 8 (2,6)      |
| Tidak ada data                  | 254 (82,2)   |
| <b>Pengelompokan risiko NCI</b> |              |
| Risiko biasa                    | 161 (52,1)   |
| Risiko tinggi                   | 148 (47,9)   |
| Protokol terapi                 |              |
| Indonesia ALL 2006              | 201 (65)     |
| Indonesia ALL 2013              | 108 (35)     |

**Jumlah leukosit (x10<sup>9</sup>/L)**

|        |            |
|--------|------------|
| <10    | 130 (42,1) |
| 10-50  | 74 (23,9)  |
| 50-100 | 44 (14,2)  |
| ≥ 100  | 61 (19,7)  |

Pemeriksaan *immunophenotyping* hanya dilakukan pada 55 pasien (17,8%), dengan B-precursor lebih dominan (85,4%). Jumlah leukosit <10x10<sup>9</sup>/L didapatkan pada 42% pasien. Protokol terapi Indonesia ALL 2006 digunakan pada 65% pasien. Median kesintasan 22,6 bulan (9 hari sampai 77,4 bulan).

Analisis univariat dengan *Cox regression* dilakukan untuk mencari faktor prognostik, diperlihatkan pada Tabel 2.

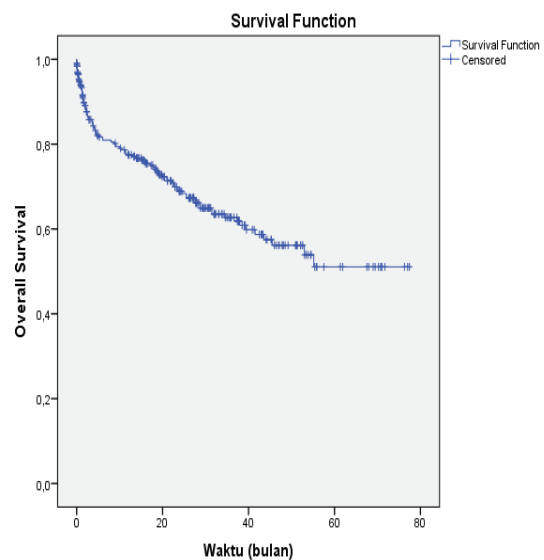
**Tabel 2: Analisis univariat Cox Regression Overall Survival (OS)**

| Variabel                                   | N   | Univariat |                   |                               |       |
|--|-----|-----------|-------------------|-------------------------------|-------|
|  |     | p         | Hazard Ratio (HR) | Interval Kepercayaan (IK) 95% |       |
| <b>Jenis kelamin</b>                       |     |           |                   |                               |       |
| Laki-laki                                  | 158 | 0,72      | 1,07              | 0,72                          | 1,60  |
| Perempuan                                  | 151 |           | 1                 |                               |       |
| <b>Usia (tahun)</b>                        |     |           |                   |                               |       |
| <1   | 8   | 0,01      | 4,69              | 1,44                          | 15,32 |
| 1-9  | 237 |           | 1                 |                               |       |
| ≥ 10                                       | 64  | 0,17      | 1,37              | 0,87                          | 2,14  |
| <b>Jumlah leukosit (x10<sup>9</sup>/L)</b> |     |           |                   |                               |       |
| <10  | 130 |           | 1                 |                               |       |
| 10-50                                      | 74  | 0,85      | 1,06              | 0,60                          | 1,84  |
| 50-100                                     | 44  | 0,10      | 1,61              | 0,90                          | 2,87  |
| ≥100                                       | 61  | 0,00      | 2,48              | 1,50                          | 4,10  |
| <b>Morfologi FAB</b>                       |     |           |                   |                               |       |
| L1   | 196 |           | 1                 |                               |       |
| L2   | 105 | 0,89      | 0,97              | 0,63                          | 1,50  |
| L1/L2                                      | 8   | 0,06      | 2,43              | 0,98                          | 6,06  |
| <b>Protokol</b>                            |     |           |                   |                               |       |
| Indonesia 2006                             | 201 | 0,83      | 0,95              | 0,62                          | 1,47  |
| Indonesia 2013                             | 108 |           | 1                 |                               |       |
| <b>Pengelompokan risiko NCI</b>            |     |           |                   |                               |       |
| Risiko tinggi                              | 148 | 0,00      | 2,06              | 1,38                          | 3,09  |
| Risiko biasa                               | 161 |           | 1                 |                               |       |

Hasil analisis tersebut menunjukkan bahwa pengelompokan risiko berdasar NCI merupakan

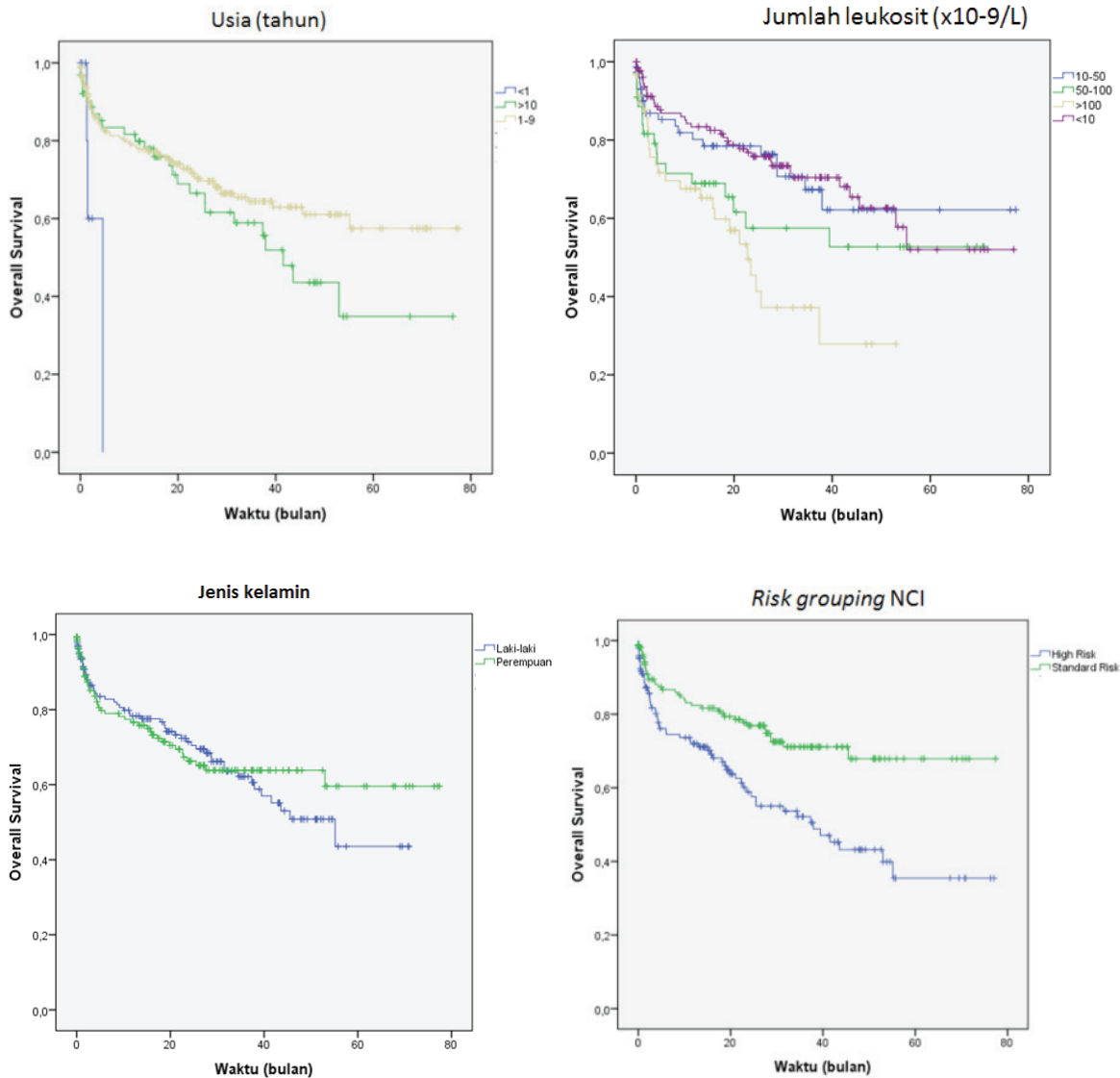
faktor yang memengaruhi kesintasan, di mana usia <1 tahun dan >10 tahun, serta jumlah leukosit >50x10<sup>9</sup>/L dikelompokkan dalam risiko tinggi sedangkan usia antara 1-10 tahun dan jumlah leukosit <50x10<sup>9</sup>/L dikelompokkan dalam risiko biasa. Kelompok risiko tinggi memiliki risiko kematian 2,06 kali dibanding risiko biasa. Usia <1 tahun memiliki risiko kematian 4,69 kali dibanding usia 1-9 tahun, sedangkan kelompok jumlah leukosit >100x10<sup>9</sup>/L memiliki risiko kematian 2,48 kali dibanding jumlah leukosit <10x10<sup>9</sup>/L.

Kesintasan LLA anak selama 2010-2015 di RSUP Dr. Sardjito sebesar 56,1±3,9%, disajikan pada Gambar 1.



**Gambar 1: Grafik uji Kaplan-Meier OS**

Kesintasan berdasar usia, jumlah leukosit saat terdiagnosis, jenis kelamin, dan pengelompokan risiko NCI disajikan pada Gambar 2. Angka kesintasan berdasar usia: usia <1 tahun, 1-9 tahun, dan >10 tahun masing-masing sebesar 60%; 61,1%; dan 47,9% (*log rank p*<0,05). Angka kesintasan berdasar jumlah leukosit yaitu <10x10<sup>9</sup>/L, 10-50x10<sup>9</sup>/L, 50-100x10<sup>9</sup>/L, dan >100x10<sup>9</sup>/L masing-masing sebesar 62,6%; 62,1%; 52,7%; dan 45,4% (*log rank p*<0,05). Angka kesintasan berdasar jenis kelamin yaitu laki-laki sebesar 53,0% dan perempuan sebesar 63,8% (*log rank p*>0,05). Angka kesintasan berdasar pengelompokan risiko NCI yaitu risiko biasa sebesar 57,4% dan risiko tinggi sebesar 40,3% (*log rank p*<0,05).



Gambar 2: Grafik Kaplan-Meier berdasar usia, jumlah leukosit saat terdiagnosis, jenis kelamin, dan pengelompokan risiko NCI

**DISKUSI**

Pada penelitian ini, frekuensi jenis kelamin laki-laki sedikit lebih banyak daripada perempuan, yaitu 51,1% dan 48,9%. Penelitian sebelumnya di Yogyakarta, data pada tahun 1998–009, juga menyebutkan bahwa laki-laki mempunyai proporsi lebih tinggi, yaitu 60%, dan perempuan 40%.<sup>4</sup>

Kemajuan di bidang terapi dan adanya faktor prognostik telah meningkatkan kesintasan LLA anak. Di negara maju, angka kesintasan dapat mencapai 90%.<sup>7</sup> Faktor prognostik LLA seperti usia, jenis kelamin, jumlah leukosit saat terdiagnosis,

*immunophenotyping*, indeks DNA, dan mutasi genetik telah diketahui memengaruhi kesintasan pasien LLA anak.<sup>9</sup>

Pada analisis univariat *Cox regression* OS didapatkan bahwa hanya variabel pengelompokan risiko NCI yang merupakan variabel yang berpengaruh terhadap kesintasan (HR=2,06 IK95% 1,38-3,09) sehingga tidak dapat dilakukan analisis multivariat. Kelompok *high risk* mempunyai risiko kematian 2,06 kali lebih tinggi daripada perempuan (HR=2,06 IK95% 1,38-3,09). Variabel pengelompokan risiko NCI pada penelitian oleh Hunger *et al.* (2012) juga

menyebutkan bahwa pengelompokan risiko NCI merupakan salah satu faktor prognostik pada pasien di atas 1 tahun. Disebutkan bahwa kelompok risiko biasa mempunyai kesintasan lebih baik ( $p < 0.001$ ). Pada penelitian tersebut, faktor prognostik lain yang berpengaruh yaitu jenis kelamin, ras, usia, dan *immunophenotyping*.<sup>10</sup> Pada penelitian ini, pemeriksaan *immunophenotyping* belum dilakukan secara rutin.

Angka kesintasan LLA anak di RSUP Dr. Sardjito sebesar  $56,1 \pm 3,9\%$ . Angka ini jauh berbeda dengan angka kesintasan di negara maju. Kondisi ini menunjukkan masih tingginya kasus kematian pada penelitian kami. Penelitian oleh Mostert et al. (2005) di Yogyakarta menyebutkan bahwa kasus kematian sebesar 23%.<sup>11</sup> Angka kematian pada fase induksi di penelitian kami masih tinggi bila dibanding literatur, yaitu berkisar dari 1,2–7%.<sup>12</sup> Kemungkinan penyebab kematian selama fase induksi adalah keterbatasan terapi suportif dan kurangnya ruang isolasi saat terjadi infeksi yang berkaitan dengan neutropenia.<sup>13</sup> Penelitian oleh Mulatsih (2002) di Yogyakarta menyebutkan mortalitas pada LLA anak sebesar 29% dan disebabkan adanya komplikasi saat terapi.

Angka kesintasan berdasar usia, jumlah leukosit saat terdiagnosis, dan pengelompokan risiko NCI menunjukkan hasil yang bermakna secara statistik. Faktor usia memengaruhi kesintasan LLA anak, di mana usia  $< 1$  tahun dan  $> 10$  tahun memiliki kesintasan yang lebih rendah.<sup>14</sup> Pada penelitian kami, kesintasan paling baik pada usia 1–9 tahun, yaitu sebesar 61,1%. Prognosis baik didapatkan pada kelompok usia 1–9 tahun.<sup>15</sup> Jumlah leukosit saat terdiagnosis juga memengaruhi kesintasan LLA anak. Hal ini menunjukkan agresivitas limfoblast. Jumlah leukosit lebih dari  $50 \times 10^9/L$  (hiperleukositosis) berhubungan dengan angka kesintasan yang rendah dan risiko relaps yang tinggi.<sup>16</sup> Jumlah leukosit di atas  $100 \times 10^9/L$  merupakan faktor prognostik terjadinya kegagalan fase induksi.<sup>17</sup> Sedangkan jenis kelamin tidak menunjukkan kesintasan yang berbeda signifikan antara laki-laki dan perempuan (53% dan 63,8%, *log rank*  $p > 0,05$ ). Hal ini sesuai dengan penelitian di RS Cipto Mangunkusumo yang mendapati bahwa kesintasan laki-laki sebesar 46% dan perempuan sebesar 53% (*log rank*  $p > 0,05$ ).<sup>13</sup> Namun, data di beberapa senter menunjukkan perempuan mempunyai kesintasan yang lebih baik dibanding laki-laki.<sup>12</sup> Perbedaan hasil penelitian ini dapat disebabkan oleh perbedaan lama pengamatan pasien lebih dari 10 tahun. Penelitian kami hanya

melakukan pengamatan retrospektif dari tahun 2010–2015, perbedaan populasi, dan tidak dilakukan pemeriksaan *immunophenotyping*.

Faktor prognostik pada LLA sampai saat ini masih terus berkembang. Pemeriksaan *immunophenotyping*, *Minimal Residual Disease* (MRD), dan genetik molekuler diharapkan dapat dikerjakan di negara berkembang dengan harapan semakin meningkatnya kesintasan pasien LLA anak.

## KESIMPULAN

Kesintasan LLA anak tahun 2010–2015 di RSUP Dr. Sardjito sebesar  $56,1 \pm 3,9\%$ . Faktor prognostik yang berpengaruh pada kesintasan LLA anak yaitu pengelompokan risiko berdasar NCI.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Scheurer ME, Bondy ML, Gurney JG. *Epidemiology of childhood cancer*. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. PA, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. pp. 2-16.
2. Ries LAG, Smith MA., Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. *NIH Pub No 99-4649* 1999;179:1-192.
3. Katz AJ, Chia VM, Schoonen WM, Kelsh MA. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes Control* 2015;26:1627–1642.
4. Supriyadi E, Widjajanto PH, Purwanto I, Cloos J, Veerman AJP, Sutaryo S. Incidence of childhood leukemia in Yogyakarta, Indonesia, 1998-2009. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57:588–593.
5. Pui C-H, Robison LLL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008;371:1030–43.
6. Pieters R, Carroll WL. Biology and Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;24:1–18.
7. Ma H, Sun H, Sun X. Survival improvement by decade of patients aged 0-14 years with acute lymphoblastic leukemia: a SEER analysis. *Sci Rep* 2014;4:4227.
8. Shuster JJ, Wacker P, Pullen J, Humbert J, Land VJ, Mahoney DH et al. Prognostic significance of sex in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998;16:2854–63.
9. Vrooman LM, Silverman LB. Childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:1–8.

10. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ et al. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2012;30:1663–9.
11. Mostert S, Sitaresmi MN, Gundy CM, Sutaryo, Veerman AJP. Influence of socioeconomic status on childhood acute lymphoblastic leukemia treatment in Indonesia. *Pediatrics* 2006;118:e1600-6.
12. Ishii E, Eguchi H, Matsuzaki A, Koga H, Yanai F, Kuroda H et al. Outcome of acute lymphoblastic leukemia in children with AL90 regimen: impact of response to treatment and sex difference on prognostic factors. *Med Pediatr Oncol* 2001;37:10–19.
13. Permatasari E, Windiastuti E, Satari HI. Survival and prognostic factors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Paediatr Indones* 2009;49:365–371.
14. Hossain MJ, Xie L, McCahan SM. Characterization of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Survival Patterns by Age at Diagnosis. *J Cancer Epidemiol* 2014;2014.
15. Wang L, Bhatia S, Gomez SL, Yasui Y. Differential inequality trends over time in survival among U.S. children with acute lymphoblastic leukemia by race/ethnicity, age at diagnosis, and sex. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:1781–1785.
16. Robison LL. Late effects of acute lymphoblastic leukemia therapy in patients diagnosed at 0-20 years of age. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:238–42.
17. Oudot C, Auclerc MF, Levy V, Porcher R, Piguet C, Perel Y et al. Prognostic factors for leukemic induction failure in children with acute lymphoblastic leukemia and outcome after salvage therapy: The FRALLE 93 study. *J Clin Oncol* 2008;26:1496–1503