

9-30-2022

Outcome Result of Acute Myeloid Leukemia Undergoing Treatment in Semi-Isolation Chemotherapy Ward

Cosphiadi Irawan

Divisi Hematologi Onkologi Medik, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, cosphiadi.irawan@ui.ac.id

Ricci Steven

Divisi Hematologi Onkologi Medik, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Ralph Girson Gunarsa

Mochtar Riady Comprehensive Cancer Center, Jakarta

Jeffry Bela Tenggara

Mochtar Riady Comprehensive Cancer Center, Jakarta

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>

Recommended Citation

Irawan, Cosphiadi; Steven, Ricci; Gunarsa, Ralph Girson; and Tenggara, Jeffry Bela (2022) "Outcome Result of Acute Myeloid Leukemia Undergoing Treatment in Semi-Isolation Chemotherapy Ward," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 9: No. 3, Article 5.

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol9/iss3/5>

This Original Article is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

Luaran Hasil Leukemia Mieloid Akut yang Menjalani Terapi pada Ruang Kemoterapi Semi-Isolasi

Outcome Result of Acute Myeloid Leukemia Undergoing Treatment in Semi-Isolation Chemotherapy Ward

Cosphiadi Irawan¹, Ricci Steven^{1,2}, Ralph Girson Gunarsa², Jeffry Beta Tenggara²

¹Divisi Hematologi Onkologi Medik, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Mochtar Riady Comprehensive Cancer Center, Jakarta

Korespondensi:

Cosphiadi Irawan, Divisi Hematologi Onkologi Medik, Kelompok Staf Medis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. Jln Diponegoro No.71 Jakarta, 10430. Email: cosphiadi.irawan@ui.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan. Ruangan tekanan positif terstandarisasi tidak tersedia secara luas di Indonesia. Pada beberapa rumah sakit swasta, praktik terbaik adalah mengadmitasi pasien pada ruang rawat semi-isolasi dengan prosedur protektif tambahan. Walaupun terbatas, praktik ini dinilai cukup aman dan dapat menguntungkan pasien Leukemia Mieloid Akut (LMA). Studi ini bertujuan untuk menganalisis profil leukemia dan kesintasan pasien LMA yang diadmitasi pada ruang rawat semi-isolasi.

Metode. Studi kohort retrospektif ini menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien yang terdiagnosis LMA pada Mochtar Riady Comprehensive Cancer Center tahun 2018-2020. Pasien dibagi menjadi kelompok ruang rawat semi-isolasi dan kelompok tidak dirawat pada ruang semi-isolasi. Pada kelompok pasien dirawat dalam ruang semi-isolasi dan mendapatkan kemoterapi standar dilakukan analisis lanjutan berupa komplikasi, luaran terapi, dan kesintasan.

Hasil. Kami mendokumentasikan 45 pasien LMA, 53,3% wanita, 42,2% pasien masuk dalam kelompok usia 40-59 tahun, dan 28,9% pasien adalah LMA-M2. Lima belas pasien mendapatkan regimen kemoterapi standar meliputi D3A7, FLAG, ATRA-Daunorubicin-Sitarabin di ruang rawat semi-isolasi, 60% dari mereka mendapatkan remisi komplet setelah selesai pengobatan. Pasien yang tidak dirawat pada ruang semi-isolasi mendapatkan terapi konservatif berupa hidroksiurea, mercaptopurine, sitarabin sitoreduksi, dan decitabine. Di antara pasien ruang rawat semi-isolasi, sebanyak 41,2% mengalami sepsis dan 29,4% mengalami syok sepsis, dengan sumber terbanyak berasal dari infeksi aliran darah (80%) dan *Acinetobacter baumannii* merupakan mikroorganisme tersering yang ditemukan. Luaran terapi menunjukkan median *Progression Free Survival* (PFS) 11 bulan, kesintasan 1 tahun 47%, dan kesintasan 2 tahun 27%.

Kesimpulan. Pada negara dengan keterbatasan ruang rawat isolasi terstandarisasi, penatalaksanaan pasien LMA di ruang rawat semi-isolasi dengan protokol kontrol infeksi dapat dipertimbangkan agar pasien tetap mendapatkan regimen kemoterapi induksi yang seharusnya. Walaupun terdapat risiko infeksi, kebijakan isolasi yang ketat menghasilkan respons yang baik (60% complete remission).

Kata Kunci: Karakteristik, kesintasan, leukemia mieloid akut, ruang semi-isolasi

ABSTRACT

Introduction. Standard positive pressure isolation room is not yet widely available in Indonesia. In several private hospitals, current best practice is admitting patients to semi-isolation room with additional protective measures. Despite the limitation, this practice is considered safe and might benefit Acute Myeloid Leukemia (AML) patients. This study aimed to analyze the leukemic profile and survival in AML patients admitted to semi-isolation room.

Methods. A retrospective cohort study was conducted using secondary data from medical record of AML patients diagnosed in Mochtar Riady Comprehensive Cancer Center between 2018 – 2020. Patients were divided into semi-isolation room group and not admitted to semi-isolation room group. Semi-isolation room patients who received standard chemotherapy regimen were further analyzed according to complication, outcome, and survival.

Results. We included 45 AML patients, 53.3% were females, 42.2% in the 40-59 years age group, and 28.9% were AML-M2. Fifteen patients received standard chemotherapy regimen including D3A7, FLAG, ATRA-Daunorubicin-Cytarabine in semi-isolation room, 60% of them had complete remission after treatment completion. Patients who not admitted to semi-isolation room received conservative treatments including hydroxyurea, mercaptopurine, cytarabine cytorreduction, and decitabine. Among patients in semi-isolation room, 41.2% had sepsis and 29.4 % had septic shock, with most of the sources coming from bloodstream infection (80%), *Acinetobacter baumannii* remained the most prevalent microorganism. Treatment outcomes showed median *Progression Free Survival* (PFS) of 11 months, 1-year survival was 47%, and 2-year survival was 27%.

Conclusions. In countries with limited standard isolation room, treatment of AML patients in semi-isolation room with infection control protocol could be considered in order to give the standard induction chemotherapy regimen. Although there was an infection risk, strict isolation policy produced good response (60% complete remission).

Keywords: Acute myeloid leukemia, characteristics, semi-isolation room, survival

PENDAHULUAN

Leukemia Mieloid Akut (LMA) dicirikan oleh infiltrasi darah, sumsum tulang, dan jaringan lainnya oleh sel-sel sistem hematopoietik yang proliferasi, klonal, dan tidak berdiferensiasi.¹ Insiden dari LMA meningkat bertahap dalam beberapa tahun terakhir, dari 63.840 kasus di tahun 1990 menjadi 119.570 kasus pada tahun 2017 (meningkat 87,3%). Secara geografis, Eropa Barat dan Asia Selatan memiliki insiden tertinggi pada tahun 2017, yaitu 20.020 kasus dan 21.460 kasus secara berurutan. Asia Tenggara juga memiliki angka insiden yang cukup tinggi, yaitu 8.970 kasus pada tahun 2017. Eropa Barat, Asia Selatan, dan Amerika Utara merupakan 3 wilayah dengan kematian terkait LMA terbanyak.²

Faktor herediter, radiasi, kimia, paparan lingkungan kerja, dan obat-obatan tertentu berperan dalam terjadinya LMA.^{1,3} Usia rata-rata kejadian LMA adalah 67 tahun, namun studi-studi terbaru menunjukkan insiden terbanyak dimulai dari 50 tahun.^{1,2} Terdapat beberapa faktor yang dapat memprediksi luaran dari pasien-pasien LMA, yaitu usia saat diagnosis, presentasi nilai leukosit yang tinggi, dan profil sitogenetik.^{1,3} Sebuah studi meta-analisis mengevaluasi tindakan isolasi protektif pada pasien-pasien keganasan hematologi. Hasil studi tersebut menunjukkan pengurangan dari seluruh penyebab kematian dan infeksi berkaitan dengan penggunaan profilaksis antimikrobal-antifungal yang dikombinasikan dengan kontrol kualitas udara dan perlindungan ruang isolasi.^{4,5} Pencegahan kontak lainnya berupa penggunaan jubah, sarung tangan, dan menempatkan pasien pada ruangan tersendiri juga direkomendasikan untuk meningkatkan tindakan protektif.⁴⁻⁶

Studi tentang profil LMA masih terbatas, khususnya di Indonesia. Praktik standar terapi kuratif LMA adalah kemoterapi induksi yang dilanjutkan dengan transplantasi sumsum tulang. Tindakan ini membutuhkan ruang isolasi khusus dengan sistem tekanan positif, kebijakan kontrol infeksi yang ketat meliputi baju atau jubah steril untuk tenaga kesehatan, profilaksis antimikrobal-antifungal-antivirus, penapisan infeksi awal melalui kultur darah dan swab tubuh, serta eksklusi infeksi aktif sebelum masuk terapi. Studi ini bertujuan untuk menganalisis profil leukemia dan kesintasan terapi LMA pada ruang rawat semi-isolasi.

METODE

Studi kohort retrospektif ini menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien yang terdiagnosis LMA di *Mochtar Riady Comprehensive Cancer Center* dalam rentang 1 Januari 2018 sampai dengan 31 Desember 2020. Seluruh pasien LMA dimulai dari kelompok usia *Adolescent and Young Adults (AYA)* masuk dalam studi ini. Pasien dibagi menjadi kelompok ruang rawat semi-isolasi dan kelompok tidak dirawat pada ruang semi-isolasi. Kelompok pasien ruang rawat semi-isolasi mendapatkan ruang tersendiri dengan satu tempat tidur dan kamar mandi, tanpa sistem tekanan positif. Protokol kontrol infeksi meliputi jubah steril yang dapat digunakan kembali, sarung tangan medis non-steril, penutup kepala non-steril, masker medis, profilaksis antimikrobal-antifungal-antivirus, penapisan infeksi awal melalui kultur darah, swab *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)*, dan eksklusi infeksi dental dan otolaringologi melalui konsultasi kepada dokter spesialis yang bersangkutan. Seluruh pasien dilakukan analisis komplikasi dan luaran terapi. Pasien yang tidak masuk ruang rawat semi-isolasi mendapatkan perlakuan yang bervariasi meliputi ruang rawat bersama dengan jumlah pasien 2-4 orang dalam satu kamar, tidak mendapatkan beberapa perlakuan berupa protokol kontrol infeksi dan penapisan infeksi awal.

Data pasien yang diambil dari rekam medis, meliputi: (1) karakteristik dan riwayat detail dari pasien: gejala awal, riwayat penyakit dan komorbiditas, riwayat keluarga, indeks massa tubuh (IMT), dan status jaminan kesehatan; (2) investigasi laboratorium: pemeriksaan darah perifer lengkap, *Neutrophil to Leukocyte Ratio (NLR)*, nilai sel *blast* perifer awal, hasil aspirasi sumsum tulang awal, klasifikasi *French-American-British (FAB)*, aberansi CD7 dari *leukemia phenotyping*, data sitogenetik/mutasi yang difokuskan pada BCR-ABL, FLT3, dan NPM1; (3) pasien yang ditata laksana pada ruang rawat semi-isolasi: regimen kemoterapi, aspirasi sumsum tulang setelah selesai terapi, komplikasi, sumber infeksi, dan hasil kultur mikrobiologi, tanggal relaps, dan tanggal kematian; (4) durasi kesintasan sejak diagnosis sampai dengan tanggal akhir sensor yaitu 31 Desember 2021. Pasien yang luaran terapi tidak diketahui tidak dimasukkan dalam analisis kesintasan.

Data dianalisis menggunakan statistik deskriptif. Kesintasan dinilai dari tanggal diagnosis awal sampai

dengan tanggal kematian menggunakan *life table* dan Kaplan-Meier. Perangkat SPSS versi 25 digunakan untuk analisis statistik.

Studi ini dilakukan sesuai dengan prinsip etik. Pasien dalam penelitian ini sudah menandatangani *general consent* terkait pengambilan data untuk kepentingan penelitian.

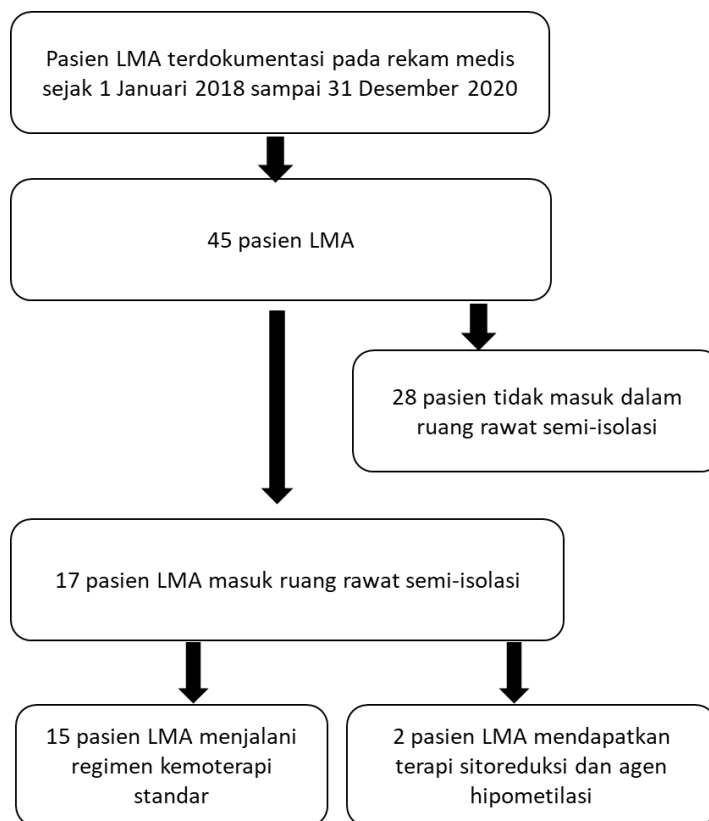
HASIL

Data yang dikumpulkan dari 1 Januari 2018 sampai dengan 31 Desember 2020 menunjukkan 45 pasien LMA yang terdokumentasi dalam rekam medis. Dalam penapisan lanjutan, terdapat 28 pasien tidak masuk dalam ruang rawat semi-isolasi. Dari 17 pasien yang masuk dalam ruang rawat semi-isolasi, dua pasien tidak mendapatkan standar kemoterapi induksi (Gambar 1). Kemoterapi standar yang diberikan berupa D3A7 (daunorubicin 60-90 mg/m² selama 3 hari, sitarabin 100-200 mg/m² selama 7 hari), FLAG (fludarabine 30 mg/m² selama 5 hari, sitarabin 2 gr/m² selama 5 hari, *granulocyte colony stimulating factor* 5 mcg/kg (dimulai 12 jam sebelum kemoterapi sampai hari ke-5 kemoterapi atau dimulai hari ke-6 kemoterapi disesuaikan kebijakan dokter penanggung jawab berdasarkan kondisi klinis dan serial leukosit pasien), ATRA 45 mg/m² dengan daunorubicin 60 mg/m² selama 3 hari dan sitarabin 200 mg/m² selama 7 hari.

Pasien wanita memiliki proporsi lebih banyak dibandingkan pria (53,3% vs. 46,7%), sebagian besar pasien masuk dalam kelompok usia 40-59 tahun (42,2%), menyangkal memiliki komorbiditas dan riwayat keluarga (80% dan 95,6% pasien berurutan), memiliki status IMT Asia obesitas 1 (33,3%) (Tabel 1).

Pasien-pasien memiliki beberapa gejala awal meliputi demam (44,4%), rasa lemas (46,7%), perdarahan (28,9%). Sebanyak 64,4% pasien memiliki gejala multipel, dan 4,4% asimtomatik (Tabel 2). Leukemia mieloid akut tipe M2 merupakan status FAB terbanyak (28,9%) dengan LMA-M3 sebagai status FAB yang paling sedikit (8,9%). Pemeriksaan darah perifer menunjukkan sebagian besar pasien memiliki hemoglobin >8 g/dL (64,4%), leukosit yang meningkat (68,8%) dengan nilai tertinggi 478.200 sel/ μ L, nilai trombosit yang rendah (64,4%), dan nilai NLR yang rendah (<2,0; 75,6%). Nilai sel *blast* tertinggi pada pemeriksaan darah perifer adalah 92% [median 28 (rentang 0-92)] dan nilai sel *blast* sumsum tulang tertinggi adalah 96% [rerata 51,15 (SB 23,28)]. Aberansi CD7 terdapat pada 13,3% pasien. Terdapat 13 pasien yang memiliki data sitogenetik/mutasi, 2 dari pasien tersebut memiliki mutasi BCR-ABL, 1 pasien memiliki mutasi FLT3, dan 1 pasien memiliki mutasi NPM1.

Terdapat 37,7% pasien yang menjalani regimen kemoterapi standar di ruang rawat semi-isolasi. Sebagian



Gambar 1. Pengumpulan data pasien leukemia mieloid akut dewasa

Tabel 1. Karakteristik pasien leukemia mieloid akut

Variabel	Total (N=45)	Ruang rawat semi-isolasi (N=17)							Non-ruang rawat semi-isolasi (N=28)							
		M1	M2	M3	M4	M5	No FAB	(R)	M1	M2	M3	M4	M5	No FAB	(R)	
Jenis kelamin, n																
Wanita	24 (53,3%)	0	4	2	0	1	0	0	0	3	2	0	2	2	5	3
Pria	21 (46,7%)	2	0	0	3	3	2	0	1	7	2	1	0	0	0	0
Usia (tahun), n																
15-39	15 (33,3%)	0	3	0	1	0	0	0	3	3	1	1	0	2	1	1
40-59	19 (42,2%)	2	1	2	2	4	2	0	0	2	0	1	1	2	1	1
≥60	11 (24,4%)	0	0	0	0	0	1	0	1	4	1	1	1	1	1	1
Usia (tahun), rerata [simpang baku (SB)]	47,4 (15,6)	42,47 (13,09)							50,39 (15,57)							
Indeks massa tubuh (IMT), n																
<i>Underweight</i>	8 (17,8%)	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	3	2	2
Normal	11 (24,4%)	0	1	0	2	0	2	0	1	2	0	1	0	1	1	1
<i>Overweight</i>	10 (22,2%)	1	2	1	0	1	0	0	1	2	0	1	1	0	0	0
Obesitas I	15 (33,3%)	1	1	1	0	2	0	0	2	5	1	1	0	1	0	0
Obesitas II	1 (2,2%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
IMT (kg/m ²), rerata (SB)	23,5 (4,17)	22,8 (3,67)							22,4 (4,51)							
Komorbiditas, n																
Tidak ada	36 (80%)	1	4	2	3	3	1	0	4	6	1	3	1	4	3	3
Ada	9 (20%)	1	0	0	0	1	1	0	0	3	1	0	1	1	0	0
Riwayat penyakit keluarga, n																
Tidak ada	43 (95,6%)	2	4	1	3	4	2	0	4	8	2	3	2	5	3	3
Ada (HCC, hipertensi)	2 (4,4%)	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Status jaminan kesehatan, n																
JKN	15 (33,3%)	0	0	0	0	0	0	0	3	5	1	1	1	4	0	0
Non-JKN	30 (66,7%)	2	4	2	3	4	2	0	1	4	1	2	1	1	3	3

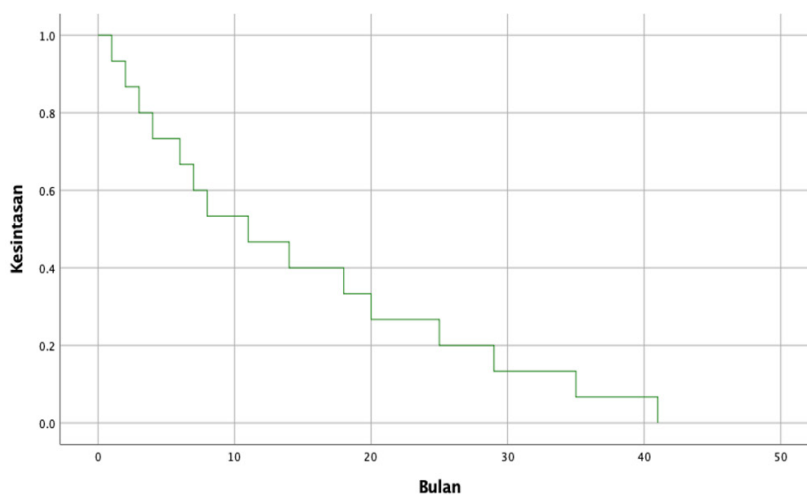
FAB: French-American-British; HCC: hepatocellular carcinoma, JKN=jaminan kesehatan nasional, R=relaps, SD: Standar deviasi

Tabel 2. Profil leukemia mieloid akut

Variabel	Total (N=45)	Ruang rawat semi-isolasi (N=17)							Non-ruang rawat semi-isolasi (N=28)							
		M1	M2	M3	M4	M5	No FAB	(R)	M1	M2	M3	M4	M5	No FAB	(R)	
Gejala awal, n																
Demam	20 (44,4%)	0	1	1	3	2	1	0	3	3	1	1	0	3	1	1
Rasa lemas	21 (46,7%)	1	3	0	0	3	0	0	3	4	1	2	2	1	1	1
Perdarahan	13 (28,9%)	0	3	0	0	1	1	0	0	4	0	0	0	2	2	2
Asimtomatik	2 (4,4%)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Gejala lainnya	26 (57,8%)	1	2	1	2	2	1	0	3	3	1	3	2	3	2	2
Satu gejala	14 (31,1%)	0	1	2	1	1	1	0	0	4	1	1	0	1	1	1
Gejala multipel	29 (64,4%)	0	1	2	1	1	1	0	4	4	1	2	2	4	2	2
Hemoglobin awal (g/dL)																
≤8	16 (35,6%)	2	0	0	0	2	0	0	2	4	0	1	1	3	1	1
>8	29 (64,4%)	0	4	2	3	2	2	0	2	5	2	2	1	2	2	2
Hemoglobin awal (g/dL), rerata (SB) atau median (rentang)	8,5 (2,0)	9,2 (4,10 – 10,70)							8,4 (2,35)							
Leukosit awal (sel/ml)																
<4000	7 (15,6%)	0	1	0	0	0	0	0	2	1	0	1	1	0	1	1
4000 – 10.000	7 (15,6%)	0	0	1	0	0	1	0	1	2	1	0	0	1	0	0
>10.000 - <100.000	20 (44,4%)	1	3	1	3	3	1	0	0	3	0	1	1	3	0	0
≥100.000	11 (24,4%)	1	0	0	0	1	0	0	1	3	1	1	0	1	2	2
Leukosit awal (sel/ml), median (rentang)	21,2 (300– 478.200)	27.200 (2.200 – 264.700)							17.600 (300 – 478.200)							
Trombosit awal (sel/ml)																
<50.000	29 (64,4%)	0	3	2	2	1	1	0	4	8	1	1	1	2	3	3
50.000 - 150.000	13 (28,9%)	2	1	0	1	3	1	0	0	1	1	1	1	1	0	0

Variabel	Total (N=45)	Ruang rawat semi-isolasi (N=17)							Non-ruang rawat semi-isolasi (N=28)						
		M1	M2	M3	M4	M5	No FAB	(R)	M1	M2	M3	M4	M5	No FAB	(R)
>150.000 - 400.000	3 (6,7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0
>400.000	0 (0%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Trombosit awal (sel/ml), median (rentang)	33 (4.000– 341.000)	44.000 (4.000 – 129.000)							31.000 (7.000 – 341.000)						
<i>Neutrophil lymphocyte ratio (NLR)</i>															
< 2,0	34 (75,6%)	2	4	1	3	4	1	0	4	6	2	2	0	3	2
≥ 2,0	11 (24,4%)	0	0	1	0	0	1	0	0	3	0	1	2	2	1
NLR, median (rentang)	1,25 (0 – 17,4)	1,25 (0 – 17,4)							1,38 (0,02 – 10,60)						
Nilai <i>blast</i> perifer awal (%), median (rentang)	28 (0 – 92)	36 (0 – 92)							29 (0 – 88)						
Nilai <i>blast</i> sumsum tulang saat awal diagnosis (%), rerata (SB)	51,15 (23,28)	59,23 (19,6)							42,5 (24,3)						
<i>Leukemia phenotyping</i>															
Aberansi CD7	6 (13,3%)	0	1	0	0	0	1	0	1	2	0	1	0	0	0
<i>Sitogenetik/ mutase</i>															
Tidak tersedia data	32 (71,1%)	0	0	2	2	2	1	0	3	8	2	3	2	5	2
Terdapat data	13 (28,9%)	2	4	0	1	2	1	0	1	1	0	0	0	0	0
BCR-ABL (+)	2 (4,4%)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
FLT3 (+)	1 (2,2%)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NPM-1 (+)	1 (2,2%)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Pasien ruang rawat semi-isolasi</i>															
Regimen standar kemoterapi		2	4	2	3	4	2	0							
D3A7		2	2	0	2	3	2	0							
FLAG		0	1	0	1	0	0	0							
ATRA based		0	0	2	0	0	0	0							
Non-regimen standar kemoterapi		0	1	0	0	1	0	0							

CD7=Cluster of differentiation 7; BCR-ABL=break cluster region-abelson, FLT3=FMS-like receptor tyrosine kinase-3, FAB=French-American-British; R=relaps, NPM-1=nucleophosmin-1; *pasien ruang rawat non-isolasi mendapatkan tata laksana bervariasi berupa hidroksiurea, mercaptopurine, sitarabin sitoreduksi, decitabine, atau tidak menjalani kemoterapi karena kondisi klinis buruk, masalah finansial dan jaminan kesehatan, serta alasan individual.



Gambar 2. Kurva kesintasan pasien LMA ruang rawat semi-isolasi yang mendapatkan regimen kemoterapi standar

besar pasien mendapatkan regimen induksi D3A7 (73,3%). Seluruh pasien mengalami komplikasi infeksi, sepsis dialami oleh 41,2% pasien, dan syok sepsis dialami 29,4% pasien, dengan sumber infeksi terbanyak berasal dari aliran darah (80%). *Acinetobacter baumannii* merupakan mikroorganisme tersering yang ditemukan dalam pemeriksaan kultur (Tabel 3). Luaran terapi menunjukkan 60% pasien yang diterapi dengan kemoterapi standar mendapatkan remisi komplet, median PFS adalah 11 bulan, kesintasan 1 tahun adalah 47%, dan kesintasan 2 tahun adalah 27% (Gambar 2; Tabel 4).

DISKUSI

Leukemia mieloid akut merupakan kondisi leukemia yang sering ditemukan pada orang dewasa. Insiden kasus ini terus meningkat dalam beberapa tahun terakhir dan wilayah Asia masih menjadi salah satu wilayah dengan insiden yang tinggi.² Studi ini berdasarkan data registrasi kanker rumah sakit yang difokuskan kepada leukemia mieloid akut dewasa. Dalam studi ini, pasien LMA wanita lebih banyak dibanding pria, hal ini berbeda dengan beberapa literatur yang melaporkan insiden LMA lebih sering pada pria.^{1,7,8} Sebagian besar pasien dalam kelompok usia 40-59 tahun dan kelompok *adolescent and young adults* (15-39 tahun) menempati urutan yang kedua. Hasil ini juga berbeda dengan literatur yang menyebutkan insiden LMA lebih sering pada usia lanjut (>65 tahun), namun beberapa studi menunjukkan tingginya prevalensi

LMA pada kelompok usia lebih muda di wilayah Asia. Hal ini dapat disebabkan oleh perbedaan struktur demografis dari penuaan masyarakat dan karakteristik etnis.^{1,9,10}

Seluruh pasien pada studi ini tidak memiliki riwayat leukemia pada keluarga, hal ini dapat disebabkan oleh minimnya penapisan dan pemeriksaan kesehatan berkala pada keluarga. Sebagian besar pasien memiliki status IMT Asia obesitas 1, sejalan dengan beberapa studi yang menyatakan bahwa berat badan berlebih dan obesitas dapat meningkatkan insiden LMA.^{11,12} Hal menarik lainnya adalah tingginya status IMT dapat memprediksi luaran klinis yang buruk.¹² Terdapat beberapa teori yang melandasi kondisi ini, jaringan lemak sebagai organ endokrin aktif dan kompleks dapat mengeluarkan berbagai macam adipokin bioaktif, hormon, faktor peradangan, faktor angiogenesis, dan asam lemak bebas yang dapat berpartisipasi dalam produksi dan progresi tumor, leukemogenesis dari LMA, dan interaksi antiapoptosis sel secara langsung dalam sumsum tulang.¹²⁻¹⁵ Berkurangnya efikasi obat kemoterapi pada pasien-pasien dengan IMT tinggi juga berkaitan dengan luaran yang tidak baik.^{12,14}

Demam (44,4%), dan rasa lemas (42,2%) merupakan gejala tersering LMA pada studi ini, sebagian besar pasien memiliki campuran gejala (64,4%). Hal ini sesuai dengan literatur dan studi lainnya yang melaporkan demam dan rasa lemas merupakan gejala tersering pada LMA.^{1,16} Dalam studi ini, hanya 4,4% pasien tidak memiliki gejala. Leukemia mieloid akut tipe M2 merupakan status FAB

Tabel 3. Profil mikrobiologi pasien leukemia mieloid akut ruang rawat semi-isolasi dalam episode demam neutropenia

Patogen	Sumber infeksi					
	Darah (N=12), n (%)	Paru/BAL (N=3), n (%)	Urin (N=8), n (%)	Tenggorokkan (N=5), n (%)	Gastrointestinal (N=3), n (%)	Kulit & jaringan lunak (N=1), n (%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3 (20)	1 (6,7)	3 (20)	1 (6,7)		
<i>Klebsiella sp.</i>	3 (20)		2 (13,3)		2 (13,3)	
<i>Staphylococcus sp.</i>	2 (13,3)					
<i>Escherichia coli</i>	2 (13,3)		1 (6,7)		1 (6,7)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (6,7)			1 (6,7)		
<i>Streptococcus viridans</i>	1 (6,7)					
<i>Dermacoccus sp.</i>	1 (6,7)					
<i>Stenotrophomonas sp.</i>	1 (6,7)					
<i>Aspergillus sp.</i>		1 (6,7)				
<i>Candida sp.</i>			2 (13,3)	2 (13,3)		
<i>Morganella sp.</i>			1 (6,7)			
<i>Enterococcus faecalis</i>			1 (6,7)			
<i>Gemella morbillorum</i>			1 (6,7)			
<i>Stenotromonas maltophilia</i>				1 (6,7)		
<i>Enterobacter cloacae complex</i>				1 (6,7)		
<i>Proteus mirabilis</i>					1 (6,7)	
<i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>						2 (13,3)
<i>Staphylococcus aureus</i>						1 (6,7)

BAL: Bronchoaveolar lavage

Tabel 4. Luaran pasien leukemia mieloid akut yang ditata laksana dalam ruang semi-isolasi

Variabel	Ruang rawat semi-isolasi
Komplikasi, n (%)	
Infeksi	15 (100)
Sepsis	7 (41,2)
Syok sepsis	5 (29,4)
Perdarahan	1 (6,7)
Koagulasi intravaskular diseminata	1 (6,7)
Sindrom gangguan pernapasan akut	1 (6,7)
Acute kidney injury	1 (6,7)
Keterlibatan sistem saraf pusat	1 (6,7)
Luaran terapi*, n (%)	
Remisi komplet	9 (60)
Telusur setelah terapi selesai	
Remisi	5 (33,3)
Relaps	3 (20)
Relaps dan meninggal	1 (6,7)
Meninggal	6 (40)
Analisis kesintasan*	
Median <i>progression free survival</i> (bulan)	11
Kesintasan 1 tahun (%)	47
Kesintasan 2 tahun (%)	27
Median Kesintasan (bulan)	11,25

*pasien mendapatkan regimen kemoterapi standar

terbanyak (28,8%), dengan status FAB paling sedikit adalah LMA-M3 (8,9%). Hasil ini konsisten dengan studi lainnya di Amerika, India, dan Pakistan yang menyebutkan subtype LMA yang tersering adalah LMA dengan maturasi (M2).^{16,17} Pemeriksaan darah perifer menunjukkan sebagian besar pasien memiliki nilai hemoglobin >8 g/dL (64,4%), peningkatan leukosit (68,8%), trombosit yang rendah (64,4%), dan nilai NLR yang rendah (<2,0) sebanyak 75,6%. Hasil tersebut cukup serupa dengan studi LMA lainnya.¹⁷

Dalam beberapa studi, nilai hemoglobin <8 g/dL berkaitan signifikan dengan menurunnya kesintasan 1 dan 5 tahun dibandingkan pasien LMA dengan nilai hemoglobin >8 g/dL.¹⁸ Nilai NLR yang tinggi juga berpengaruh terhadap prognosis yang buruk pada LMA. Nilai tersebut merefleksikan respons imun pada pasien, inflamasi kronik persisten dapat menjadi faktor pemicu tumorigenesis, sekresi sitokin (IL-2, IL-10, TNF- α) yang selanjutnya meningkatkan perkembangan kanker dan penurunan respons antitumor.¹⁹⁻²³

Dalam studi ini, nilai median sel *blast* pada sumsum tulang lebih rendah dibandingkan studi LMA lainnya.¹⁹ Aberansi CD7 terjadi pada 13,3% pasien LMA. CD7 merupakan penanda limfoid yang dapat diekspresikan pada 30% kasus LMA dan berkaitan dengan prognosis yang buruk.²⁴ Hal ini sesuai dengan studi ini, yaitu remisi komplet hanya didapat pada satu pasien dengan aberasi

CD7, dan dalam pemantauan pasien tersebut mengalami relaps pada enam bulan pasca terapi. Terdapat 13 pasien yang memiliki data sitogenetik/mutasi, 2 di antaranya memiliki mutasi BCR-ABL, 1 pasien memiliki mutasi FLT3, dan 1 pasien memiliki mutasi NPM1. Identifikasi abnormalitas sitogenetik dan mutasi merupakan hal yang penting dalam evaluasi pasien LMA.²⁵⁻²⁶ Mutasi FLT3 dan BCR-ABL menunjukkan kesintasan yang buruk pada pasien-pasien LMA.²⁶⁻²⁸ Mutasi pada gen NPM1 berkaitan dengan prognosis yang baik.²⁹ Hal ini sesuai dengan studi ini yang menunjukkan bahwa pasien dengan mutasi FLT3 dan BCR-ABL memiliki kesintasan yang rendah, dan pasien dengan mutasi gen NPM1 memiliki kesintasan tertinggi.

Sebanyak 37,7% pasien menjalani terapi di ruang rawat semi-isolasi. Terdapat beberapa alasan terkait hal ini, yaitu masalah finansial, kondisi klinis yang buruk, penolakan keluarga, dan status jaminan kesehatan yang tidak menanggung perawatan khusus ruang rawat semi-isolasi. Pasien-pasien yang tidak masuk dalam ruang rawat semi-isolasi menjalani beberapa kondisi, yaitu diterapi menggunakan kemoterapi sitoreduksi, tidak menerima kemoterapi karena kondisi klinis yang buruk dan masalah finansial, dan tidak melanjutkan terapi oleh karena alasan finansial, dan tidak melanjutkan terapi oleh karena alasan individual. Pasien LMA pada ruang rawat semi-isolasi sebagian besar mendapatkan induksi D3A7, 2 di antaranya tidak mendapatkan regimen kemoterapi standar (sitarabin sitoreduksi dan *decitabine*). Sebanyak 60% pasien yang mendapatkan kemoterapi standar di ruang rawat semi-isolasi mendapatkan remisi komplet. Seluruh pasien mengalami komplikasi infeksi meliputi sepsis (41,2%) dan syok sepsis (29,4%) dengan sumber infeksi utama berasal dari aliran darah (80%). *Acinetobacter baumannii* merupakan mikroorganisme tersering yang ditemukan pada pemeriksaan kultur.

Dalam studi ini, walaupun secara teori ruang rawat semi-isolasi dengan protokol kontrol infeksi dapat mengurangi risiko infeksi pada pasien-pasien keganasan hematologi⁴⁻⁶, seluruh pasien yang masuk dalam ruang rawat tersebut tetap mengalami komplikasi infeksi. Hal ini mungkin dapat disebabkan oleh keterbatasan fasilitas ruang semi-isolasi yang belum memenuhi standar, terutama belum memiliki sistem tekanan positif. Seluruh komplikasi infeksi terjadi saat pasien mengalami neutropenia ketika menjalani kemoterapi agresif. Infeksi dan kematian terkait infeksi merupakan tantangan utama saat terapi induksi LMA.^{30,31} Dalam studi ini, *Acinetobacter baumannii*, bakteri gram negatif, paling banyak ditemukan pada setiap lokasi kultur (darah, urin, tenggorokan, sekret bronkoalveolar). Hal tersebut sesuai dengan studi lainnya yang melaporkan bahwa infeksi bakteri gram negatif

sering ditemukan pada setiap fase terapi pasien LMA.³⁰⁻³²

Dalam studi ini, pasien LMA yang selesai menjalani rangkaian kemoterapi pada ruang rawat semi-isolasi menunjukkan remisi komplet sebesar 60%, median PFS 11 bulan, kesintasan 1 tahun 47%, dan kesintasan 2 tahun 27%. Di Indonesia, ruang rawat isolasi standar internasional untuk kemoterapi dan transplantasi sumsum tulang pada LMA tidak tersedia secara luas. Institusi tempat studi kami menggunakan ruang rawat semi-isolasi dengan protokol infeksi yang ketat untuk mendapatkan penatalaksanaan terbaik pada pasien LMA yang menjalani kemoterapi induksi. Studi ini menunjukkan manfaat yang baik pada pasien LMA yang menjalani kemoterapi induksi di ruang rawat semi-isolasi dengan protokol infeksi, walaupun saat pandemi COVID-19. Keterbatasan dari studi ini meliputi jumlah sampel yang sedikit dan banyak pasien yang tidak dapat masuk dalam ruang rawat semi-isolasi karena beberapa alasan pribadi, finansial, dan penjamin sehingga mengurangi jumlah sampel pasien LMA ruang rawat isolasi dengan terapi standar yang dapat dianalisis.

SIMPULAN

Pada negara dengan keterbatasan ruang rawat isolasi terstandarisasi, ruang rawat semi-isolasi dengan protokol kontrol infeksi dalam tata laksana pasien LMA masih dapat dipertimbangkan agar pasien tetap mendapatkan regimen kemoterapi induksi yang seharusnya. Walaupun terdapat risiko infeksi, kebijakan isolasi yang ketat menghasilkan respons yang baik (60% *complete remission*). Studi lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar dibutuhkan untuk menganalisis faktor-faktor dan variabel modifikasi dari kesintasan LMA.

DAFTAR PUSTAKA

- Marcucci G, Bloomfield CD. *Acute myeloid leukemia*. In: Longo DL, editor. *Harrison's hematology and oncology* 3rd Ed. USA: Mc-Graw-Hill; 2017. p.168-80.
- Ming Yi, Anping Li, Linghui Zhou, Qian Chu, Yongping Song, Kongming Wu. The global burden and attributable risk factor analysis of acute myeloid leukemia in 195 countries and territories from 1990 to 2017: estimates based on the global burden of disease study 2017. *J Hematol Oncol*. 2020;13:72.
- Shoket N, Muzamil J, Zargar TB, Wani B, Toka V, Bhat JR, et al. Clinical profile of acute myeloid leukemia in north india and utility of nontransplant measures in its management. *Indian J Pediatr Oncol*. 2019;40:544-53.
- Ariza-Heredia EJ, Chemaly RF. Update on infection control practices in cancer hospitals. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:340-55.
- Schlesinger A, Paul M, Gafter-Gvili A, Rubinovitch B, Leibovici L. Infection-control interventions for cancer patients after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:97-107.
- Ariza-Heredia EJ, Chemaly RF. Infection control practices in patients with hematological malignancies and multidrug-resistant organisms: special considerations and challenges. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14(suppl):S104-10.
- Acharya UH, Halpern AB, Wu Q, Voutsinas JM, Walter RB, Yun S, et al. Impact of region of diagnosis, ethnicity, age, and gender on survival in acute myeloid leukemia (AML). *J Drug Assess*. 2018;7(1):51-3.
- Kanaan MN, Acharya UH, Cui Haiyan, Roe DJ. Do ethnicity, age, or gender independently predict overall survival in patients with acute myeloid leukemia – a SEER Review of AML diagnosis from 2004-2007. *Blood*. 2014;124(21):1269.
- Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: recent progress and enduring challenges. *Blood Rev*. 2019;36:70-87.
- Huang H-H, Chen C-M, Wang C-Y, Hsu WW-Y, Chen H-M, Ko B-S, et al. The epidemiology, treatment patterns, healthcare utilizations and costs of acute myeloid leukaemia (AML) in Taiwan. *PLoS ONE*. 2022;17(1):e0261871.
- Poynter JR, Richardson M, Blair CK, Roesler MA, Hirsch BA, Nguyen P, et al. Obesity over the life course and risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Cancer Epidemiol*. 2016;40:134-40.
- Li S, Chen L, Jin W, Ma X, Ma Y, Dong F, et al. Influence of body mass index on incidence and prognosis of acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:17998.
- Mazzarella L. Why does obesity promote cancer? *Epidemiology, biology, and open questions*. *Ecancermedicalscience*. 2015;9:554.
- Ahergorabi Z, Khazaei M, Moodi M, Chamani E. From obesity to cancer: a review on proposed mechanisms. *Cell Biochem Funct*. 2016;34:533.
- Scheller EL, Cawthorn WP, Burr AA, Horowitz MC, MacDougald OA. Marrow adipose tissue: trimming the fat. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27:392.
- Kulsoom B, Shamsi TS, Ahmed N, Hasnain SN. Clinical presentation of acute myeloid leukaemia – A decade-long institutional follow-up. *J Pak Med Assoc*. 2017;67(912):1837-42.
- Chang F, Shamsi TS, Waryah AM. Clinical and hematological profile of acute myeloid leukemia (AML) patients of Sindh. *J Hematol Thrombo Dis*. 2016;4:239.
- Kumar M, Gaur V, Chowdhry M, Makroo RN, Sharma P. Hemoglobin level and karyotype status are independent prognostic parameters for acute myeloid leukemia: Pilot study of 244 patients. *Int J Med res Health Sci*. 2019;8(6):135-42.
- Zhang Q, Yang Q, Weng Y, Huang Z, Chen R, Zhu Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with prognosis and response to chemotherapy in patients with non-M3 de novo acute myeloid leukemia. *Transl Cancer Res*. 2021;10(2):1013-24.
- Wang J, Zhou X, Liu Y, Li Z, Li X. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diffuse large B-cell lymphoma: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12:e0176008.
- Onec B, Okutan H, Albayrak M, Can ES, Aslan V, Koluman BU, et al. The predictive role of the neutrophil/lymphocyte ratio in survival with multiple myeloma: A single-center experience. *J Clin Lab Anal*. 2017;31:e22032.
- Stefaniuk P, Szymczyk A, Podhorecka M. The neutrophil to lymphocyte and lymphocyte to monocyte ratios as new prognostic factors in hematological malignancies – a narrative review. *Cancer Manag Res*. 2020;12:2961-77.
- Mushtaq MU, Chaudhary SG, Murthy GSG, Hall AC, Atallah EL, Mattison RJ. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2018;132:5246.
- Rai S, Singh S, Gupta R. Prognostic significance of CD56 and CD7 in acute myeloid leukaemia and their outcome. *Am J Blood Res*. 2020;10(4):109-17.
- Gupta M, Mahapatra M, Saxena R. Cytogenetics impact on the prognosis of acute myeloid leukemia. *J Lab Physicians*. 2019;11(2):133-7.
- Niparuck P, Limsuwanachot N, Pukiat S, Chanrathammachart P, Rekamnuaichoke B, Magmuang S, et al. Cytogenetics and FLT3-ITD mutation predict clinical outcomes in non transplant patients with acute myeloid leukemia. *Exp hematol Oncol*. 2019;8:3.
- Neuendorff NR, Hemmati P, Arnold R, Ihlow J, Dörken B, Müller-Tidow C, et al. BCR-ABL⁺ acute myeloid leukemia: are we always dealing with a high-risk disease? *Blood Adv*. 2018;2(12):1409-11.
- Neuendorff NR, Burmeister T, Dörken B, Westermann J. BCR-ABL-

positive acute myeloid leukemia: a new entity? Analysis of clinical and molecular features. *Ann Hematol.* 2016;95(8):1211-21.

29. Chen Y, Hu Jianda. Nucleophosmin1 (NPM1) abnormality in hematologic malignancies, and therapeutic targeting of mutant NPM1 in acute myeloid leukemia. *Ther Adv Hematol.* 2020;11:1-15.
30. Jain H, Rengaraj K, Sharma V, Bonda A, Chanan R, Thorat J, et al. Infection prevalence in adolescents and adults with acute myeloid leukemia treated in an Indian tertiary care center. *JCO Global Oncol.* 2020;6:1684-95.
31. Pandian J, Raghavan V, Manuprasad A, Shenoy PK, Nair CK. Infection at diagnosis: a unique challenge in acute myeloid leukemia treatment in developing world. *Support Care Cancer.* 2020;28:5449-54.
32. Murali NA, Ganesan P, Vijayakumar V, Kannan K, Radhakrishnan V, Ganesan TS, et al. Increasing incidence of multidrug-resistant gram-negative septicaemia during induction therapy of acute myeloid leukaemia. *J Hosp Infect.* 2016;93:314-15.