



Perkembangan Terapi Leukemia Mieloid Akut

Yuliana

Dokter Umum di RS Siloam Balikpapan, Balikpapan, Indonesia

ABSTRAK

Leukemia mieloid akut (AML) merupakan keganasan yang berasal dari sel-sel mieloid imatur yang dapat fatal dalam beberapa bulan. Usia rata-rata pasien saat diagnosis AML adalah sekitar 67 tahun. Penyakit ini tidak memiliki tanda dan gejala klinis spesifik. Terapi "3 + 7" masih menjadi terapi standar untuk menginduksi remisi dilanjutkan dengan terapi konsolidasi untuk mencegah kekambuhan dan eradikasi residu. Walaupun pemahaman dan molekuler AML telah berkembang, terapinya masih menjadi tantangan mengingat masih ada kekambuhan. Terapi-terapi baru sedang dikembangkan.

Kata kunci: Leukemia mieloid akut, terapi

ABSTRACT

Acute myeloid leukemia is cancer from immature myeloid cells; it can be fatal within a few months. The average age at diagnosis is around 67 years old. This disease has no specific signs and symptoms. The standard induction therapy is still "3 + 7" treatment to induce remission, followed by consolidation therapy to prevent relapse and to eradicate residues. Despite progress in AML molecular theory, therapy in AML is still challenging. Novel therapies are still being developed. **Yuliana. Advance in Acute Myeloid Leukemia Management.**

Keywords: Acute myeloid leukemia, therapy

PENDAHULUAN

Leukemia adalah kanker yang berasal dari sel-sel yang normalnya akan menjadi sel-sel darah.¹ Salah satu jenis leukemia yang akan dibahas adalah leukemia mieloid akut (*acute myeloid leukemia/ AML*), nama lain penyakit ini antara lain leukemia mielositik akut, leukemia mielogenous akut, leukemia granulositik akut, dan leukemia non-limfositik akut.¹ Istilah akut berarti leukemia dapat berkembang cepat jika tidak diterapi dan berakibat fatal dalam beberapa bulan.^{1,2} Istilah mieloid merujuk pada tipe sel asal, yaitu sel-sel mieloid imatur (sel darah putih selain limfosit, sel darah merah, atau trombosit).¹

EPIDEMIOLOGI

Di AS, diperkirakan ada sekitar 19.950 kasus baru AML dan sekitar 10.430 kematian karena AML pada tahun 2016, sebagian besar pada dewasa.¹ Data di Indonesia sangat terbatas, pernah dilaporkan insidens AML di Jogjakarta adalah 8 per satu juta populasi.³ Penyakit ini meningkat progresif sesuai usia, puncaknya pada usia \geq 65 tahun.⁴ Usia rata-rata pasien saat didiagnosis AML sekitar 67 tahun.¹ AML sedikit lebih sering dijumpai pada pria.¹

FAKTOR RISIKO

Etiologi AML masih belum diketahui pasti, tetapi terdapat beberapa faktor risiko yang diidentifikasi berpotensi leukemogenik, yaitu:

- **Rokok**
Satu-satunya faktor risiko AML yang terbukti terkait gaya hidup adalah merokok.¹ Merokok dilaporkan berkaitan dengan AML tipe M2.⁵
- **Pajanan bahan kimia tertentu**
Risiko AML meningkat karena pajanan bahan-bahan kimia tertentu, misalnya *benzene, formaldehyde*.^{1,6}
- **Obat kemoterapi tertentu**
Kemoterapi dengan agen pengalkil dan platinum dikaitkan dengan meningkatnya risiko AML, puncaknya sekitar 8 tahun setelah kemoterapi.¹ Pasien sering mengalami sindrom mielodisplastik (MDS) sebelum AML.¹ Kemoterapi lain yang juga dikaitkan dengan AML adalah penghambat topoisomerase II.¹ Pada obat ini, AML cenderung dijumpai beberapa tahun setelah terapi dan tanpa didahului MDS.¹
- **Pajanan radiasi**
Pajanan radiasi dosis tinggi (misalnya dari

bom atom, reaktor nuklir) meningkatkan risiko AML.^{1,6} Selain itu, terapi radiasi untuk kanker juga dikaitkan dengan meningkatnya risiko AML.^{1,6}

- **Gangguan darah tertentu**
Pasien MDS memiliki jumlah sel darah merah rendah dan sel-sel abnormal dalam darah dan sumsum tulang.¹ MDS dapat berkembang menjadi AML dan biasanya memiliki prognosis buruk.¹
- **Sindrom genetik**
Beberapa mutasi genetik dan kelainan kromosom saat lahir dapat meningkatkan risiko AML, misalnya anemia Fanconi, sindrom Bloom, ataksia-telangiectasia, anemia Diamond-Blackfan, sindrom Schwachman-Diamond, sindrom Li-Fraumeni, neurofibromatosis tipe 1, neutropenia kongenital berat, sindrom Down, dan trisomi 8.^{1,6}
- **Riwayat dalam keluarga**
Memiliki keluarga dekat pengidap AML meningkatkan risiko juga terkena AML.¹

KLINIS

Tanda dan gejala klinis AML tidak spesifik dan biasanya terkait dengan infiltrasi leukemik ke



sumsum tulang dengan hasil akhir sitopenia.⁴ Pada pasien dapat dijumpai lelah, perdarahan, atau infeksi dan demam karena penurunan sel darah merah, trombosit, atau sel darah putih.⁴

Gejala umumnya adalah pucat, lelah, dan sesak napas saat beraktivitas.^{1,4,6} Dapat pula dijumpai nyeri tulang atau sendi, pembengkakan abdomen, ruam kulit, gejala saraf pusat seperti kejang, muntah, muka kesemutan, penglihatan kabur.¹

Hiperleukositosis (> 100.000 sel darah putih/mm³) dapat menyebabkan gejala leukostasis, misalnya disfungsi atau perdarahan okuler dan serebrovaskular yang termasuk kegawatdaruratan medis, walaupun jarang.^{1,4}

Klasifikasi

Pada tahun 1970-an, AML diklasifikasikan berdasarkan sistem klasifikasi *French-American-British* (FAB) dengan kriteria terutama morfologi dan fenotip/sitokimia.^{1,4,7} Dengan FAB, ada 8 sub tipe AML (FAB M0 sampai M7).⁷

Klasifikasi tersebut kemudian digantikan dengan klasifikasi menurut *World Health Organization* (WHO) dengan kriteria abnormalitas genetika atau genetika molekuler (**Tabel 1**).^{7,8}

DIAGNOSIS

1. Morfologi

Aspirasi sumsum tulang merupakan bagian dari pemeriksaan rutin untuk diagnosis AML.⁸ Pulasan darah dan sumsum tulang diperiksa dengan pengecatan May-Grunwald-Giemsa atau Wright-Giemsa. Untuk hasil yang akurat, diperlukan setidaknya 500 sel *nucleated* dari sumsum tulang dan 200 sel darah putih dari perifer.^{8,9} Hitung *blast* sumsum tulang atau darah ≥ 20% diperlukan untuk diagnosis AML, kecuali AML dengan t(15;17), t(8;21), inv(16), atau t(16;16) yang didiagnosis terlepas dari persentase *blast*.^{8,9}

2. *Immunophenotyping* (**Tabel 2**)

Pemeriksaan ini menggunakan *flow cytometry*, sering untuk menentukan tipe sel leukemia berdasarkan antigen permukaan.^{1,8} Kriteria yang digunakan adalah ≥ 20% sel leukemik mengekspresikan penanda (untuk sebagian besar penanda).^{8,9}

Tabel 1. Klasifikasi AML menurut WHO

Kategori
<i>AML with recurrent genetic abnormalities</i> AML with t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 AML with inv(16)(p13.1q22) atau t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 APL with t(15;17)(q22;q12); PML-RARA AML with t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL AML with t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 AML with inv(3)(q21q26.2) atau t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EV11 AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1 AML with mutated NPM1 AML with mutated CEBPA
<i>AML with myelodysplasia-related changes</i>
<i>Therapy-related myeloid neoplasms</i>
AML, not otherwise specified (NOS) AML with minimal differentiation AML without maturation AML with maturation Acute myelomonocytic leukemia Acute monoblastic/monocytic leukemia Acute erythroid leukemia Acute megakaryoblastic leukemia Acute basophilic leukemia Acute panmyelosis with myelofibrosis
<i>Myeloid sarcoma</i>
<i>Myeloid proliferations related to Down syndrome</i> Transient abnormal myelopoiesis Myeloid leukemia associated with Down syndrome
<i>Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm</i>
Acute leukemias of ambiguous lineage Acute undifferentiated leukemia Mixed phenotype acute leukemia with t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1 Mixed phenotype acute leukemia with t(v;11q23); MLL rearranged Mixed phenotype acute leukemia, B/myeloid, NOS Mixed phenotype acute leukemia, T/myeloid, NOS Natural killer cell lymphoblastic leukemia/lymphoma

Tabel 2 Ekspresi marker diagnostik

Expression of markers for diagnoses	
<i>Diagnosis of acute myeloid leukemia (AML)*</i>	
<i>Precursor stage</i>	CD34, CD38, CD117, CD133, HLA-DR
<i>Granulocytic markers</i>	CD13, CD15, CD16, CD33, CD65, cytoplasmic myeloperoxidase (CMPO)
<i>Monocytic</i>	Nonspecific esterase (NSE, CD11C, CD14, CD64, lysozyme, CD4, CD11b, CD36, NG2 homologue#
<i>Megakaryocytic markers</i>	CD41 (glycoprotein IIb/IIIa), CD61 (glycoprotein IIIa), CD42 (glycoprotein 1b)
<i>Erythroid marker</i>	CD235a (glycoprotein A)
<i>Diagnosis of mixed phenotype acute leukemia (MPAL)†</i>	
<i>Myeloid lineage</i>	MPO or evidence of monocytic differentiation (at least 2 of the following: NSE, CD11C, CD14, CD64, lysozyme)
<i>B-lineage</i>	CD19 (strong with at least one of the following: CD79a, cCD22, CD10, or CD19 (weak) with at least 2 of the following: CD79a, cCD22, CD10
<i>T-lineage</i>	cCD3, or surface CD3

3. Sitogenetika

Abnormalitas kromosom terdeteksi pada sekitar 55% pasien AML dewasa.⁸ Pemeriksaan sitogenetika menggambarkan abnormalitas kromosom seperti translokasi, inversi, delesi, adisi.¹

4. Sitogenetika molekuler

Pemeriksaan ini menggunakan FISH (*fluorescent in situ hybridization*) yang juga merupakan pilihan jika pemeriksaan sitogenetika gagal.⁸ Pemeriksaan ini dapat mendeteksi abnormalitas gen atau bagian dari kromosom seperti RUNX1-RUNX1T1,

CBFB-MYH11, fusi gen MLL dan EV11, hilangnya kromosom 5q dan 7q.⁸

5. Pemeriksaan *imaging*

Pemeriksaan dilakukan untuk membantu menentukan perluasan penyakit jika diperkirakan telah menyebar ke organ lain.¹ Contoh pemeriksaannya antara lain X-ray dada, *CT scan*, MRI.¹

TATALAKSANA

Karena AML lebih sering dijumpai pada dewasa, tatalaksana yang dibahas adalah untuk pasien dewasa.



AML yang tidak diterapi bersifat fatal, dengan *median survival* 11-20 minggu.² Saat ini, penyakit ini “sembuh” (tidak terjadi kekambuhan dalam 5 tahun) pada 35-40% pasien dewasa usia ≤ 60 tahun dan 5-15% pasien usia > 60 tahun.¹⁰

Tujuan terapi AML adalah menginduksi remisi dan mencegah kekambuhan.⁴

Terapi Induksi

Terapi induksi bertujuan untuk mencapai remisi komplrit yang didefinisikan sebagai *blast* dalam sumsum tulang <5%, tidak terdapat *blast* dengan Auer Rods atau penyakit ektrameduler persisten, ANC > 1.000/μL, dan trombosit ≥ 100.000/μL.^{4,8}

Untuk pasien usia 18-60 tahun terapi yang diberikan adalah: Tiga hari *anthracycline* (*daunorubicin* 60 mg/m², *idarubicin* 10-12 mg/m² atau *anthracenedione mitoxantrone* 10-12 mg/m²), dan 7 hari *cytarabine* (100-200 mg/m² infus kontinu) atau dikenal dengan “3 + 7” merupakan standar terapi induksi.^{8,10} Respons komplrit tercapai pada 60-80% pasien dewasa yang lebih muda.^{8,10}

Untuk pasien usia 60-74 tahun terapi yang diberikan serupa dengan pasien yang lebih muda, terapi induksi terdiri dari 3 hari *anthracycline* (*daunorubicin* 45-60 mg/m² atau alternatifnya dengan dosis ekuivalen) dan 7 hari *cytarabine* 100-200 mg/m² infus kontinu.⁸ Penurunan dosis dapat dipertimbangkan secara individual.⁸ Pada pasien dengan status performa kurang dari 2 serta tanpa komorbiditas, respons komplrit tercapai pada sekitar 50% pasien.^{8,10}

Terapi Konsolidasi

Terapi konsolidasi atau pasca-induksi diberikan untuk mencegah kekambuhan dan eradikasi minimal residual leukemia dalam sumsum tulang.⁷

Secara umum, terdapat 2 strategi utama terapi ini, yaitu kemoterapi dan transplantasi sel punca hematopoietik.^{7,8} Pertimbangan pemberian terapi didasarkan pada risiko penyakit yang dinilai dengan profil sitogenetika dan molekuler (Tabel 3).^{2,8}

Pasien usia 16-60 tahun dengan risiko *favorable* mendapat terapi *cytarabine* 1-1,5 g/m² IV setiap 12 jam selama 3 hari atau 1-1,5 g/

Tabel 3. Risiko penyakit dinilai dari profil sitogenetika dan molekuler

Risiko	Subset
<i>Favorable</i>	<i>t</i> (8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> <i>inv</i> (16)(p13.1q22) atau <i>t</i> (16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> <i>mutated NPM1 without FLT3-ITD (normal karyotype)</i> <i>biallelic mutated CEBPA (normal karyotype)</i>
<i>Intermediate-I</i>	<i>mutated NPM1 and FLT3-ITD (normal karyotype)</i> <i>wild-type NPM1 and FLT3-ITD (normal karyotype)</i> <i>wild-type NPM1 without FLT3-ITD (normal karyotype)</i>
<i>Intermediate-II</i>	<i>t</i> (9;11)(p22;q23); <i>MLL3-MLL</i> <i>cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse</i>
<i>Adverse</i>	<i>inv</i> (3)(q21q26.2) or <i>t</i> (3;3)(q21;q26.2); <i>RPN1-EV1</i> <i>t</i> (6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> <i>t</i> (v;11)(v;q23); <i>MLL rearranged</i> <i>-5 or del(5q); -7; abn(17p); complex karyotype</i>

Tabel 4. Skor prognostik

Risiko	Skor Indeks	Probabilitas Survival (%)	
		1 tahun	5 tahun
<i>Favorable</i>	0-6	70	46
<i>Intermediate</i>	7-9	49	18
<i>Unfavorable</i>	10-14	16	4

m² IV hari 1-6 sebanyak 2-4 siklus.¹⁰

Pasien dengan risiko *intermediate I*, *intermediate II*, atau *adverse*, dipertimbangkan untuk dilakukan transplantasi sel hematopoietik alogeneik.¹⁰ Jika tidak mungkin, diberi terapi konsolidasi seperti berikut: *cytarabine* 1-1,5 g/m² IV setiap 12 jam selama 3 hari atau 1-1,5 g/m² IV hari 1-6 sebanyak 2-4 siklus.¹⁰

Pasien usia di atas 60 tahun dengan risiko *favorable* tanpa kondisi penyulit mendapat terapi *cytarabine* 0,5-1 g/m² IV setiap 12 jam hari 1-3 atau 0,5-1 g/m² IV hari 1-6 sebanyak 2-3 siklus.¹⁰

Terapi Kekambuhan

Pada sebagian besar pasien AML yang mencapai remisi komplrit, leukemia akan kambuh dalam 3 tahun setelah diagnosis.⁸ Secara umum, prognosis pasien setelah kambuh adalah buruk.⁸

Pasien dengan kekambuhan dini (respons komplrit pertama kurang dari 6 bulan), sitogenetika *adverse*, atau usia lebih tua memiliki *outcome* buruk.⁸ Terapi disesuaikan dengan kondisi pasien.⁸ Skor prognostik yang memperkirakan harapan hidup dapat menjadi dasar penentuan terapi.⁸

Skor prognostik dihitung sebagai berikut:

- Durasi remisi sebelum relaps: > 18 bulan (skor 0); 7-18 bulan (skor 3); ≤ 6 bulan (skor 5).

- Sitogenetik saat didiagnosis: *inv*(16) atau *t*(16;16) (skor 0); *t*(8;21) (skor 3); lainnya (skor 5).
- Transplantasi sel punca hematopoietik: tidak (skor 0), ya (skor 2).
- Usia saat kambuh: ≤ 35 tahun (skor 0); 36-45 tahun (skor 1); > 45 tahun (skor 2).

Terapi kekambuhan bertujuan untuk mencapai remisi baru dan mengarah pada transplantasi sel punca hematopoietik.¹⁰ Beberapa regimen yang digunakan adalah:⁷

- *Cytarabine* dosis sedang (0,5-1,5 g/m² IV setiap 12 jam hari 1-3)
- MEC (*mitoxantrone* 8 mg/m² hari 1-5, *etoposide* 100 mg/m² hari 1-5, *cytarabine* 100 mg/m² hari 1-5)
- FLAG-IDA (*fludarabine* 30 mg/m² IV hari 1-5, *cytarabine* 1,5 g/m² IV diberikan 4 jam setelah infus *fludarabine* hari 1-5, *idarubicin* 8 mg/m² IV hari 3-5, GCSF 5 μg/kg subkutan dari hari 6 sampai sel darah putih > 1 g/L)

Beberapa studi melaporkan data harapan hidup sekitar 5-15 bulan dengan pemberian regimen terapi *salvage*.¹¹ Jika pasien tidak dapat menerima terapi *salvage* intensif, diberi terapi dengan intensitas lebih rendah (misalnya *cytarabine* dosis rendah, agen hipometilasi) atau perawatan suportif terbaik.¹⁰

Transplantasi sel punca hematopoietik termasuk terapi konsolidasi terpilih jika remisi kedua tercapai.¹¹ *The International Bone*



Marrow Transplant Registry menunjukkan bahwa pada lebih dari 3.500 transplantasi sel punca alogeneik pada pasien AML, 3-year *leukemia free survival rate* sekitar 60%, 35%, dan 25% selama remisi komplit pertama, remisi komplit berikutnya, dan kekambuhan.¹¹

Beberapa Terapi yang Dikembangkan

1. Gemtuzumab ozogamicin (GO)

GO merupakan antibodi anti-CD33 yang dihubungkan dengan agen sitotoksik *calicheamicin*, yang menghambat sintesis DNA dan menginduksi apoptosis.^{8,12} Pada tahun 2000, obat ini disetujui oleh US FDA untuk pasien lanjut usia dengan AML *relapsed* yang bukan kandidat untuk terapi sitotoksik lain.^{12,13} Beberapa uji klinik telah menilai manfaat dan toksisitas dengan penambahan GO pada kemoterapi induksi dan tidak menunjukkan perbedaan efikasi tetapi dengan peningkatan toksisitas hati.¹² Oleh karena itu, GO tidak dipasarkan lagi di US tetapi digunakan dalam uji klinik dan di luar US.¹² GO menghasilkan remisi pada 15-35% pasien lanjut usia yang relaps pertama.⁸

Untuk pasien lanjut usia yang baru didiagnosis AML yang tidak bisa mendapatkan kemoterapi intensif, Amadori, dkk. membandingkan penggunaan GO dengan perawatan suportif terbaik.¹⁴ Uji klinik fase III tersebut menghasilkan perbaikan OS dengan GO (4,9 bulan vs 3,6 bulan) dibandingkan perawatan suportif terbaik dan efek samping serius sebanding pada kedua kelompok.¹⁴ Efek samping yang paling sering dijumpai pada kedua kelompok adalah infeksi derajat ≥ 3 .¹⁴ Toksisitas hati derajat ≥ 3 sedikit meningkat pada kelompok GO (7,2% vs 6,1%).¹⁴

2. Penghambat FLT3

Mutasi FLT3-ITD dijumpai pada sampai dengan 25% pasien AML dan dikaitkan dengan 5-year *survival rate* 15%.¹³ Beberapa penghambat *tyrosine kinase* FLT3 generasi pertama, misalnya *midostaurin*, *lestaurtinib*, *sunitinib*.¹⁰ Jika diberikan tunggal pada pasien AML relaps, obat-obat ini memiliki aktivitas anti-leukemia terbatas yang menunjukkan penurunan *blast* dalam darah dan sumsum tulang dengan peningkatan toksisitas.⁷

Hasil uji klinik fase III pada pasien AML dengan mutasi FLT3 menunjukkan

manfaat dalam hal OS (74,7 bulan vs 25,6 bulan) dengan penambahan *midostaurin* atau plasebo pada kemoterapi induksi.¹⁵

Penghambat *tyrosine kinase* FLT3 generasi kedua menjanjikan karena memiliki potensi lebih baik, misalnya *quizartinib* dan *crenolanib*.⁷ Walaupun demikian, dengan agen tunggal *quizartinib*, 50% dari pasien kambuh dalam 3 bulan.¹⁶ *Crenolanib* termasuk penghambat FLT3 pan selektif yang dikembangkan untuk mengatasi resistensi terhadap *quizartinib*.¹⁶ Obat ini sedang diteliti dalam kombinasi dengan kemoterapi induksi pada pasien AML baru didiagnosis dengan mutasi FLT3-ITD atau FLT3-TKD.¹⁶

3. Agen demetilasi

Metilasi abnormal berperan penting dalam keganasan hematologi termasuk AML.¹⁷ Studi-studi menemukan adanya mutasi gen-gen yang berperan dalam metilasi DNA, hal ini menjelaskan mekanisme metilasi DNA yang menyimpang.¹⁷

Agen hipometilasi, *azacytidine*, dan *decitabine* disintesis untuk terapi AML.¹⁷ *Azacytidine* dan *decitabine* memiliki kemampuan menyusup ke dalam DNA, menjebak DNA *methyltransferase*, dan menargetkan enzim tersebut untuk degradasi.¹⁷ Akibatnya adalah terjadi hambatan sintesis DNA dan akhirnya kematian sel.¹⁷

Beberapa uji klinik yang dilakukan pada pasien AML dengan *blast* 20-30% menghasilkan remisi komplit 7-20% dan median OS 10,4-24,5 bulan dengan *azacytidine* dibandingkan regimen kemoterapi konvensional (remisi komplit 0-22% dan median OS 6,5-16 bulan).^{13,17} *Decitabine* menghasilkan remisi komplit 15,7% dengan median OS 7,7 bulan pada pasien AML dengan *blast* > 20% dan risiko *intermediate* dan buruk.¹⁷

4. Lenalidomide

Obat ini termasuk agen imunomodulasi yang mempengaruhi lingkungan mikro sumsum tulang melalui mekanisme yang belum diketahui pasti.¹³ Indikasi *lenalidomide* yang telah diakui US FDA adalah mieloma multipel, sindrom mielodisplastik dengan delesi 5q, dan limfoma sel *Mantle*.¹³ Namun, terdapat data yang menunjukkan potensinya untuk AML terlepas dari status delesi 5q.¹³ Dalam

studi fase I, *lenalidomide* untuk leukemia relaps atau refrakter, *lenalidomide* 50 mg per hari menghasilkan remisi komplit pada 16% dari pasien AML.¹³ Toksisitas yang dijumpai yaitu *fatigue* dan infeksi.¹³ Studi fase II pada pasien AML lanjut usia dengan delesi 5q yang belum diterapi, yang menolak kemoterapi standar diberikan *lenalidomide* 50 mg selama 28 hari sebagai terapi induksi dan 10 mg selama 21 hari setiap 28 hari sebagai terapi pemeliharaan.¹⁸ Agen ini menghasilkan aktivitas sedang dengan respons parsial atau komplit 14% dan median *survival* 2 bulan.¹⁸

5. Vosaroxin

Vosaroxin merupakan anti-kanker derivat *quinolone* yang bekerja dengan interkalasi DNA dan menghambat enzim topoisomerase II, sehingga menginduksi pemutusan untai ganda DNA yang mengakibatkan terhentinya fase G2 dan kematian sel melalui apoptosis.¹⁹ Beberapa sifat *vosaroxin* yang dikatakan bermanfaat yaitu:^{19,20}

- Tidak menghasilkan radikal bebas yang dikaitkan dengan kardiotoxikitas diinduksi *anthracycline*.
- Memiliki profil farmakokinetik *favorable* (dimetabolisme minimal dan bersihan dominan melalui ekskresi bilier dan sekresi intestinal).
- Tidak menginduksi atau menghambat berbagai enzim CYP450 *in vitro*, sehingga potensi interaksi obat rendah.
- Bukan substrat *P-glycoprotein* sehingga dapat menghindari resistensi.
- Proses apoptosis diinduksi *vosaroxin* tidak tergantung p53.

Dalam perbandingan *vosaroxin* dengan AraC dosis rendah (LDAC) dan *vosaroxin plus* LDAC dengan LDAC pada pasien lanjut usia dengan AML yang tidak dapat diberi terapi intensif, hasil analisis interim pertama kurang memuaskan.²⁰ Tidak terdapat perbaikan *survival* dengan *vosaroxin* dan ditemukan kematian dini pada kelompok *vosaroxin* + LDAC.²⁰ Oleh karena itu, studi dihentikan lebih awal. Hasil studi lain juga kurang memuaskan, yaitu tidak terdapat perbedaan dalam hal median OS (7,5 bulan vs 6,1 bulan;



$p=0,061$) pada pasien AML relaps atau refrakter yang diberikan terapi *vosaroxin* atau plasebo *plus cytarabine*.²¹

6. Terapi lain

Terapi lain yang dikembangkan antara lain penghambat IDH1 (*isocitrate dehydrogenase*) dan IDH2 (contohnya AG-120 dan AG-221), *nuclear exporter inhibitor* (contohnya *selinexor*), penghambat jalur *Hedgehog* (*vismodegib*), penghambat

mTOR (contohnya *everolimus* dan *temsirolimus*), dan sebagainya.^{7,10}

SIMPULAN

Leukemia mieloid akut merupakan keganasan berasal dari sel-sel mieloid imatur yang jika tidak diterapi, dapat berakibat fatal dalam beberapa bulan. Penyakit ini lebih sering dijumpai pada dewasa dan rata-rata didiagnosis pada usia sekitar 67 tahun. AML tidak memberikan tanda dan gejala klinis

yang spesifik. Terapi terdiri dari terapi induksi, dimana terapi "3 + 7" masih menjadi standar; dan terapi konsolidasi dengan kemoterapi atau transplantasi sel punca hematopoietik. Walaupun telah terdapat perkembangan mengenai pemahaman dan molekuler AML, pasien dapat mengalami kekambuhan. Belum semua terapi yang dikembangkan memberikan hasil memuaskan, dan terapi-terapi lain masih terus dikembangkan.

REFERENSI:

1. Leukemia-acute myeloid (myelogenous). American Cancer Society [Internet]. 2016 Feb 22 [cited 2016 June 16]. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003110-pdf.pdf>
2. Acute myeloid leukemia. Alberta Health Services [Internet]. 2015 [cited 2016 Sept 30]. Available from: <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe006-aml.pdf>
3. Supriyadi E, Purwanto I, Widjajanto PH. Terapi leukemia mieloblastik akut anak: Protokol Ara-C, doxorubicin dan etoposide (ADE) vs modifikasi Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (m-NOPHO). *Sari Pediatri* 2013;14(6):345-50.
4. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1999;341(14):1051-62.
5. Pogoda JM, Preston-Martin S, Nichols PW, Ross RK. Smoking and risk of acute myeloid leukemia: Results from a Los Angeles County case-control study. *Am J Epidemiol*. 2002;155:546-53.
6. Davis AS, Viera AJ, Mead MD. Leukemia: An overview for primary care. *Am Fam Physician* 2014;89(9):731-8.
7. Saultz JN, Garzon R. Acute myeloid leukemia: A concise review. *J Clin Med*. 2016;5:33.
8. Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: Recommendations from an international expert, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010;115:453-74.
9. Hasserjian RP. Acute myeloid leukemia: Advances in diagnosis and classification. *Int Jnl Lab Hem*. 2013;35:358-66.
10. Dohner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373:1136-52.
11. Mangan JK, Luger SM. Salvage therapy for relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2011;2(2):73-82.
12. Rowe JM, Lowenberg B. Gemtuzumab ozogamicin in acute myeloid leukemia: A remarkable saga about an active drug. *Blood* 2013;121(24):4838-41.
13. Lin TL, Levy MY. Acute myeloid leukemia: Focus on novel therapeutic strategies. *Clinical Medicine Insights: Oncology* 2012;6:205-17.
14. Amadori S, Suci S, Selleslag D, Aversa F, Gaidano G, Musso M, et al. Gemtuzumab ozogamicin versus best supportive care in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia unsuitable for intensive chemotherapy: Results of the randomized phase III EORTC-GIMEMA AML-19 trial. *J Clin Oncol*. 2016. ;34:972-9.
15. McBride A. Midostaurin prolongs survival in patients with newly diagnosed AML. *Cancer Therapy Advisor* [Internet]. 2015 Dec 6 [cited 2016 Oct 8]. Available from: <http://www.cancertherapyadvisor.com/ash-2015/acute-leukemia-aml-midostaurin-better-survival-treatment/article/458064/>
16. Stein EM, Tallman MS. Emerging therapeutic drugs for AML. *Blood* 2016;127(1):71-8.
17. Cruijssen M, Lubbert M, Wijermans P, Huls G. Clinical results of hypomethylating agents in AML treatment. *J Clin Med*. 2015;4:1-17.
18. Sekeres MA, Gundacker H, Lancet J, Advani A, Petersdorf S, Liesveld J, et al. A phase 2 study of lenalidomide monotherapy in patients with deletion 5q acute myeloid leukemia: SWOG study S0605. *Blood* 2016. doi: 10.1182/blood-2011-02-337303.
19. Kadia TM, Ravandi F, Cortes J, Kantarjian H. New drugs in acute myeloid leukemia (AML). *Ann Oncol*. 2016. doi: 10.1093/annonc/mdw015.
20. Dennis M, Russell N, Hills RK, Hemmaway C, Panoskaltzis N, McMullin MF, et al. Vosaroxin and vosaroxin plus low-dose Ara-C (LDAC) vs low-dose Ara-C alone in older patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2015;125(19):2923-32.
21. Ravandi F, Ritchie EK, Sayar H, Lancet JE, Craig MD, Vey N, et al. Vosaroxin plus cytarabine versus placebo plus cytarabine in patients with first relapsed or refractory acute myeloid leukaemia (VALOR): A randomised, controlled, double-blind, multinational, phase 3 study. *Lancet* 2015;16(9):1025-36.