

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Leukemia mieloid akut (LMA) merupakan penyakit keganasan hematologi yang disebabkan adanya kelainan klonal dari sel induk hematopoitik yang bersifat heterogen dalam hal gambaran klinis maupun kelainan genetik yang mendasari (Owen *and* Fitzgibbon, 2010). Keganasan hematologi pada saat ini merupakan masalah kesehatan yang makin meningkat di Indonesia bahkan di dunia. Data *World Health Organization (WHO)* tahun 2018 melalui *International Agency for Research on Cancer (IARC)* menyatakan insiden leukemia tahun 2018 di Indonesia sebesar 13.498 kasus baru (4,4%) dengan angka kematian sebesar 11.314 kasus (6,4%) yang menempati urutan kelima kematian di Indonesia yang disebabkan keganasan (*IARC*, 2018). Data tersebut meningkat drastis dari data tahun 2012 dengan insiden 5424 /100.000 penduduk/5 tahun dan angka kematian 4673/100.000 penduduk/5 tahun. *National Cancer Institute (NCI)* tahun 2019 melaporkan insiden kasus baru LMA di dunia sebesar 4.3 kasus/100.000 penduduk/tahun dengan angka kematian sebesar 2.8 kasus/100.000 penduduk/tahun dan ketahanan hidup keseluruhan (*overall survival*) 5 tahun sebesar 28,3% (*NCI*, 2019).

Pada saat ini diperkirakan di Indonesia hanya 20% kasus leukemia yang dirawat dengan terapi adekuat di rumah sakit. Data RS Pusat Kanker Nasional Dharmais tahun 2005 – 2007 menunjukkan adanya sekitar 300 kasus baru leukemia akut dengan rincian pada anak didapatkan 21,7% kasus baru LMA dan 78,3% kasus

leukemia limfoblastik akut (LLA), sedangkan pada dewasa 76,3% kasus baru LMA dan 23,7% LLA (Kosasih *et al.*, 2011). Pada anak rerata insiden leukemia akut sebesar 4-4,5 kasus/tahun/100.000 anak di bawah umur 15 tahun dengan sekitar 83% kasus adalah LLA dan 17% kasus adalah LMA (Widiaskara *et al.*, 2010). Data hasil pemeriksaan aspirat sumsum tulang dari rumah sakit swasta di Surabaya melaporkan adanya 108 kasus baru penderita LMA dewasa pada periode tahun 2014-2016, dengan rerata 36 kasus baru LMA/tahun (Notopuro *et al.*, 2018).

Angka kegagalan terapi pada penderita LMA baik anak dan dewasa cukup tinggi yang ditandai tingginya angka kekambuhan, rendahnya ketahanan hidup bebas penyakit yaitu sekitar 15 – 20% dalam 5 tahun. Hal tersebut disebabkan karena belum ditentukannya pemilihan terapi berdasarkan klasifikasi risiko prognosis secara tepat. Deteksi mutasi gen memiliki peranan penting pada klasifikasi dan penentuan prognosis LMA lebih lanjut. Panduan tatalaksana klinik membagi LMA menjadi tiga kelompok risiko prognosis yaitu kelompok risiko baik (*favorable*), intermediet, dan buruk berdasarkan status kelainan sitogenetik dan molekuler penderita (Yohe, 2015). Mutasi gen *FMS like tyrosin kinase 3 – internal tandem duplication (FLT3-ITD)* merupakan mutasi yang cukup sering ditemukan pada penderita LMA. Frekuensi mutasi gen *FLT3-ITD* sebesar 21 - 24% dan *FLT3-tyrosine kinase domain (FLT3-TKD)* sebesar 5 – 10% penderita LMA (Allahyari *et al.*, 2016, Alejandro *et al.*, 2017). Frekuensi mutasi *FLT3* ini dibawah mutasi gen *nucleophosmin 1 (NPM1)* yang merupakan mutasi tersering pada penderita LMA yaitu sebesar 35% pada LMA *de novo* dan 45% LMA dengan sitogenetik normal (Notopuro *et al.*, 2017, Zidan *et al.*, 2013).

Mutasi gen *FLT3-ITD* terjadi akibat adanya insersi dan duplikasi sejumlah basa kelipatan 3 pada gen *FLT3* ekson 14 dan 15, sedangkan mutasi gen *FLT3-TKD(D835)* terjadi karena adanya *missense mutation* pada ekson 20 kodon nomer 835 yang menyandi aspartat. Deteksi mutasi gen *FLT3* sangat penting dilakukan sebagai dasar pertimbangan terapi LMA berdasarkan kelompok risiko prognosis, karena penderita LMA dengan kelainan sitogenetik dan mutasi gen apapun bila disertai adanya mutasi gen *FLT3* akan dikelompokkan ke dalam kelompok risiko buruk (Yohe, 2015). Penelitian Elyamany tahun 2014 melaporkan bahwa hanya sepertiga penderita LMA dewasa dengan mutasi gen *FLT3* yang dapat mencapai remisi lengkap sehingga adanya mutasi gen *FLT3* merupakan faktor prognostik tunggal yang kuat penderita LMA, yang berhubungan dengan progresi penyakit, tingginya kekambuhan, dan rendahnya ketahanan hidup dengan median ketahanan hidup 10 bulan (Elyamany *et al.*, 2014b).

Kontroversi hubungan mutasi gen *FLT3* dengan jumlah *blast* sumsum tulang dan ekspresi *cluster of differentiation 34+* (*CD34+*) dilaporkan pada beberapa penelitian terdahulu (Schuurhuis *et al.*, 2010, Zhu *et al.*, 2013, Burnatt *et al.*, 2017, Elakkad *et al.*, 2019), sehingga hubungan tersebut berpeluang untuk diteliti lebih lanjut di Indonesia. Aktivasi reseptor *FLT3* mempengaruhi jumlah sel *blast* dengan ekspresi *CD34+* sumsum tulang melalui kombinasi peningkatan aktivitas jalur proliferasi dan jalur antiapoptosis (Zheng *et al.*, 2002, Peschel *et al.*, 2017). Pengaruh mutasi gen *FLT3-ITD* dan *FLT3-TKD* pada aktivasi jalur sinyal dibawahnya yaitu *signal transducer and activator of transcription 5 (STAT5)* mengakibatkan terjadinya hambatan fosfatase seluler yang menyebabkan amplifikasi dan multiplikasi efek

proliferasi, hambatan proses apoptosis yang ditandai peningkatan protein anti apoptosis dan blokade diferensiasi yang secara simultan menentukan jumlah sel *blast* sumsum tulang dengan ekspresi *CD34+*. Sel ganas leukemia secara umum menunjukkan peningkatan ekspresi *B cell leukemia-xL (Bcl-xL)*, suatu protein antiapoptosis yang diduga berperan sebagai penyebab resistensi terhadap proses apoptosis pasca kemoterapi (Pallis *et al.*, 1997). Gangguan mesin kendali siklus sel pada sel ganas leukemia berupa peningkatan ekspresi *cyclin D1* menyebabkan tingginya tingkat proliferasi sel (Aref *et al.*, 2006). Sepanjang penelusuran kepustakaan, saat ini tidak ada penelitian mengaitkan hubungan mutasi gen *FLT3* pada LMA dengan ekspresi *Bcl-xL* sebagai penanda aktivitas antiapoptosis dan *cyclin D1* sebagai penanda proliferasi sel *in vivo*.

Cytosine arabinoside (ara-C) merupakan tulang punggung utama kemoterapi fase induksi dan konsolidasi pada pengobatan LMA. Penelitian sebelumnya melaporkan kejadian resistensi sel *blast* terhadap *ara-C* karena adanya gangguan kuantitatif dan kualitatif *human equilibrative nucleoside transporter 1 (hENT1)*, suatu *transporter* influks *ara-C* masuk sel *blast* (Lamba, 2009). Penelitian Jin tahun 2009 melaporkan bahwa mutasi *FLT3-ITD* yang diekspresikan pada sel kultur deret mieloid manusia dan tikus menyebabkan *downregulation* ekspresi *hENT1* (Jin *et al.*, 2009). Penelitian Catala tahun 2016 melaporkan bahwa *FLT3* meregulasi aktivitas *hENT1* pada penderita LLA anak. Kadar *messenger ribonucleic acid (mRNA) FLT3* berkorelasi positif dengan *mRNA hENT1* pada penderita LLA anak (Catala *et al.*, 2016). Hubungan mutasi gen *FLT3-ITD, -TKD(D835)* dengan ekspresi *hENT1* sel

blast pada penderita LMA secara *in vivo* sepanjang penelusuran kepustakaan belum pernah diteliti.

Analisis mutasi gen *FLT3-ITD*, *-TKD (D835)* dengan jumlah *blast*, status ekspresi *CD34*, ekspresi *Bcl-xL* (penanda antiapoptosis), *cyclin D1* (penanda proliferasi sel), dan *hENTI* penderita perlu diteliti lebih lanjut, karena informasi tersebut diharapkan dapat menyempurnakan pemberian terapi LMA berdasarkan klasifikasi risiko khususnya bila disertai mutasi gen *FLT3*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Adakah perbedaan jumlah *blast*, status ekspresi *CD34*, ekspresi *cyclin D1*, *Bcl-xL* dan *hENTI* pada penderita LMA dengan dan tanpa mutasi gen *FLT3-ITD*?
2. Adakah hubungan mutasi gen *FLT3-ITD* dengan jumlah *blast*, status ekspresi *CD34*, ekspresi *cyclin D1*, *Bcl-xL* dan *hENTI* pada penderita LMA?
3. Adakah perbedaan jumlah *blast*, status ekspresi *CD34*, ekspresi *cyclin D1*, *Bcl-xL* dan *hENTI* pada penderita LMA dengan dan tanpa mutasi gen *FLT3-TKD(D835)*?
4. Adakah hubungan mutasi gen *FLT3-TKD(D835)* dengan jumlah *blast*, status ekspresi *CD34*, ekspresi *cyclin D1*, *Bcl-xL* dan *hENTI* pada penderita LMA ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis perbedaan jumlah *blast*, status ekspresi *CD34*, ekspresi *Bcl-xL*, *cyclin D1*, *hENTI* pada penderita LMA dengan dan tanpa mutasi gen *FLT3-ITD*, *-TKD (D835)*, dan menganalisis hubungan mutasi tersebut dengan jumlah *blast*, status ekspresi *CD34*, ekspresi *Bcl-xL*, *cyclin D1*, *hENTI* penderita LMA.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis adanya perbedaan jumlah *blast*, status ekspresi *CD34*, ekspresi *cyclin D1*, *Bcl-xL* dan *hENTI* pada penderita LMA dengan dan tanpa mutasi gen *FLT3-ITD*
2. Menganalisis hubungan status mutasi gen *FLT3-ITD* dengan jumlah *blast*, status ekspresi *CD34*, ekspresi *cyclin D1*, *Bcl-xL* dan *hENTI* pada penderita LMA.
3. Menganalisis adanya perbedaan jumlah *blast*, status ekspresi *CD34*, ekspresi *cyclin D1*, *Bcl-xL* dan *hENTI* pada penderita LMA dengan dan tanpa mutasi gen *FLT3-TKD(D835)*.
4. Menganalisis hubungan status mutasi gen *FLT3-TKD(D835)* dengan jumlah *blast*, status ekspresi *CD34*, ekspresi *cyclin D1*, *Bcl-xL* dan *hENTI* pada penderita LMA.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan data frekuensi kejadian mutasi gen *FLT3-ITD*, *-TKD (D835)* pada penderita LMA di Surabaya.
2. Hasil penelitian ini diharapkan memberikan wacana baru pengembangan ilmu dan penelitian lanjut bagi ahli patologi klinik di bidang hematologi onkologi molekuler dalam hal deteksi mutasi gen *FLT3-ITD*, *-TKD (D835)* penderita LMA dan deteksi berbagai penanda baru risiko gagal pengobatan.

1.4.2 Manfaat praktis

1. Manfaat bagi subjek penelitian

Hasil penelitian diharapkan memberikan informasi klasifikasi risiko prognosis dan kemungkinan modifikasi alur pengobatan penderita LMA sehingga dihasilkan peningkatan capaian remisi lengkap, penurunan angka kekambuhan, dan peningkatan ketahanan hidup bebas penyakit dan keseluruhan.

2. Manfaat kebijakan

Hasil penelitian diharapkan memberikan masukan untuk klinisi ahli hematologi onkologi dalam penyempurnaan tatalaksana dan pertimbangan penentuan terapi berdasarkan klasifikasi risiko prognosis sehingga angka keberhasilan terapi penderita LMA dapat meningkat. Hasil ini diharapkan menjadi dasar pengembangan protokol baru tatalaksana LMA secara nasional terutama dalam ketepatan klasifikasi risiko prognosis penderita.