
Artikel

Prinsip Penatalaksanaan Lekemia

A. Harryanto Reksodiputro, Chairul Amal Nasution

*Subbagian Hematologi-Onkologi Medik Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
Rumah Sakit Dr Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

PENDAHULUAN

Lekemia dilaporkan sebagai suatu kesatuan penyakit pada tahun 1845 oleh Bennet dan Virchow. Kedua orang ini menemukan adanya pembesaran limpa dan darah yang menyerupai nanah pada otopsi penderita penyakit menahun dan progresif, dengan penyebab yang tidak diketahui. Virchow (tahun 1847) menyebut penyakit ini sebagai lekemia.

Penyakit lekemia ditandai oleh adanya proliferasi tak terkendali dari satu atau beberapa jenis sel darah. Hal ini terjadi karena adanya perubahan pada kromosom sel induk sistem hemopoetik.

Pada orang dewasa set sistem hemopoetik dan limfoid berasal dari sel induk multipotensial dalam sumsum tulang. Sel sistem hemopoetik adalah sel yang terus menerus berproliferasi, karena itu set ini lebih potensial untuk bertransformasi menjadi set ganas dan lebih peka terhadap obat toksik seperti sitostatika dan radiasi. Akibat proliferasi sel yang tidak terkendali ini terjadi kenaikan kadar satu atau beberapa jenis sel darah dan penghambatan pembentukan set darah lainnya dengan akibat terjadinya anemi, trombositopeni dan granulositopeni.

Perubahan kromosom yang terjadi merupakan tahap awal onkogenesis dan prosesnya sangat kompleks, melibatkan faktor intrinsik (*host*) dan ekstrinsik (lingkungan). Pengetahuan tentang patogenesis terjadinya lekemia diperoleh berkat hasil penelitian berbagai disiplin ilmu, terutama ahli genetika, ahli biologi molekuler, ahli virus dan ahli imunologi.

Perkembangan teknik sitokimia, petanda imunologik sel, teknik genetika sel, dan adanya mikroskop elektron memungkinkan adanya pembagian atau subklasifikasi lekemia.

ETIOLOGI

Walaupun penyebab lekemia belum sepenuhnya diketahui, sejumlah faktor terbukti berpengaruh dan dapat menyebabkan lekemia, baik faktor intrinsik (*host*) ataupun faktor ekstrinsik (lingkungan).

A. Faktor intrinsik

– *Keturunan*

Lekemia tidak diwariskan, tetapi sejumlah individu memiliki faktor predisposisi untuk mendapatkannya. Risiko terjadinya lekemia meningkat pada kembar identik penderita lekemia akut, demikian pula walaupun jarang, pada saudara lainnya.

– *Kelainan kromosom*

Kejadian lekemia meningkat pada penderita dengan kelainan fragilitas kromosom (Sindrom Bloom dan Anemia Fanconi) atau pada penderita dengan jumlah kromosom yang abnormal seperti pada Sindrom Down, Klinefelter, dan Turner.

– *Defisiensi imun*

Sistem imunitas tubuh kita memiliki kemampuan untuk mengidentifikasi sel yang berubah menjadi sel ganas. Gangguan pada sistem tersebut dapat menyebabkan beberapa sel ganas lolos dan selanjutnya berproliferasi hingga menimbulkan penyakit.

– Disfungsi sumsum tulang, seperti sindrom mielodisplastik, mieloproliferatif, anemia aplastik dan hemoglobinuria nokturnal paroksismal.

B. Faktor Lingkungan

– *Radiasi*

Adanya efek lekemogenik dan ionisasi radiasi, dibuktikan dengan tingginya insidens leukemia pada ahli radiologi (sebelum ditemukannya alat pelindung), penderita dengan pembesaran kelenjar timus, ankilosing spondilitis, dan penyakit Hodgkin yang mendapat terapi radiasi. Diperkirakan 10 persen penderita leukemia memiliki latar belakang radiasi. Bukti yang kuat adalah tingginya insidens leukemia setelah peristiwa pemboman Hiroshima dan Nagasaki.

– *Bahan kimia dan obat-obatan*

Pemaparan terhadap benzen dalam jumlah besar dan berlangsung lama dapat menimbulkan leukemia. Kejadian ini akan sangat meningkat pada penderita anemia aplastik. Demikian pula halnya setelah pengobatan dengan obat golongan antrasiklin.

– *Infeksi*

Belum dapat dibuktikan bahwa penyebab leukemia pada manusia adalah virus, walaupun ada beberapa penelitian yang menyokong teori tersebut antara lain dengan ditemukannya enzim *reverse transcriptase* dalam darah penderita leukemia.

Kelainan paling mendasar dalam proses terjadinya keganasan adalah kelainan genetik sel. Proses transformasi menjadi sel ganas dimulai saat DNA gen suatu sel mengalami perubahan.

Perlu diingat bahwa adanya gangguan pada beberapa tingkatan dan aktifitas faktor-faktor yang diperlukan dalam granulopoiesis yang normal, merupakan faktor yang diperlukan untuk perkembangan dan progresifitas dari leukemia akut dan menahun. Kejadian leukemia berbeda pada berbagai umur, penampilan klinik, kelangsungan hidup dan respons terhadap pengobatan. Hal ini disebabkan adanya variasi respons pejamunya.

PEMBAGIAN LEKEMIA

Leukemia dibagi menjadi leukemia akut dan menahun. Pembagian ini tidak mencerminkan lamanya harapan hidup, tetapi masih menggambarkan kecepatan timbulnya gejala dan komplikasi. Leukemia yang terjadi akibat proliferasi set muda, perjalanan penyakitnya cepat menjadi buruk dan fatal. Penyakit ini digolongkan dalam kelompok leukemia akut; hal sebaliknya terjadi pada leukemia menahun.

Semua leukemia dibagi menurut set asalnya yaitu leukemia yang berasal dari seri limfoid dan yang berasal dari seri bukan limfoid atau mielosit, yaitu sel yang hanya dapat dibentuk dan berdiferensiasi dalam sumsum tulang.

Leukemia non limfoid akut

Leukemia non limfoid akut merupakan 25 persen dari seluruh penderita leukemia, yang menyerang golongan umur menengah dan setengah tua. Harapan hidup median bila tidak diobati hanya 1–2 bulan.

Menurut klasifikasi French American British (FAB) leukemia non limfoblastik akut dibagi menjadi :

M1 : Leukemia mieloblastik tanpa pematangan

M2: Leukemia mieloblastik dengan berbagai derajat pematangan

M3: Leukemia progranulositik

M4: Leukemia mielo-monoblastik

M5 : Leukemia monoblastik

M6 : Eritrolekemia

M7 : Leukemia megakariositik

Leukemia limfoblastik akut

Penderita leukemia limfoblastik akut menunjukkan sekitar 20 persen dari seluruh penderita leukemia dan pada anak-anak merupakan leukemia yang paling sering ditemukan. Sel ganasnya dapat berasal dari sumsum tulang, tumor, dan kelenjar getah bening. Penyakit ini dibagi menurut sifat dan petanda imunologis yang dimilikinya menjadi leukemia limfoblastik akut sub jenis sel T dan sel B. Menurut klasifikasi FAB, leukemia limfoblastik akut dibagi menjadi 3 sub jenis, yaitu L1, L2 dan L3 (Burkitt).

Jangkitan di luar sumsum tulang lebih sering ditemukan pada leukemia limfoblastik akut dibandingkan dengan leukemia non limfoblastik akut. Organ yang sering terjangkit adalah susunan saraf pusat dan testis (terutama pada anak).

Leukemia granulositik kronik

Penyakit leukemia granulositik kronik (LGK) terjadi akibat proliferasi ganas pada sekelompok sel induk multipotensial yang mengalami translokasi kromosom yaitu translokasi sebagian lengan panjang kromosom nomor 22 ke nomor 9. Kromosom yang telah mengalami kelainan ini dinamakan kromosom Philadelphia. Secara klinis LGK dibagi dalam fase kronis, akselerasi dan krisis blastik, yang berbeda dalam penatalaksananya.

Leukemia limfositik kronik

Di negara banal leukemia limfositik kronik merupakan 25 persen dari seluruh penderita leukemia yang menyerang terutama pada usia menengah dan lanjut. Di Indonesia belum diketahui berapa besar persentasinya, nampaknya lebih rendah apabila dibandingkan dengan kejadian di negara Barat.

Leukemia limfositik menahun adalah satu-satunya jenis leukemia dimana pembagian menjadi beberapa stadium penyakit bermanfaat untuk pengobatan penderita. Sesuai kepentingan pengobatan jenis leukemia ini dibagi menjadi stadium 0, 1, 2, 3, dan 4. Harapan hidup seluruh penderita adalah sekitar 5 tahun.

Sebagian kecil penderita leukemia limfositik kronik memiliki petanda dari sifat set T pada sel leukemianya; disebut leukemia limfositik kronik set T.

PERBEDAAN LEKEMIA AKUT DAN LEKEMIA KRONIK :

	Leukemia akut	Leukemia kronik
– Umur	Semua umur	Dewasa
– <i>Onset</i> penyakit	Tiba-tiba	Perlahan
– Perjalanan penyakit	< 6 bulan	2–6 tahun
– Sel leukemia	Sel-sel tidak matang	Sel matang
– Anemi, trombositopeni	Menonjol	Ringan
– Jumlah lekosit	Bervariasi	Meningkat
– Pembesaran kelenjar	Ringan	Jelas
– Pembesaran limpa	Ringan	Jelas

GAMBARAN KLINIS

Pada dasarnya sukar membedakan gejala klinis penderita leukemia akut yang satu dengan yang lainnya, kecuali beberapa gejala spesifik seperti hipertropi gusi, ulkus rektum dan vagina yang ditemukan pada leukemia akut mielo-monositik. Pembesaran kelenjar getah bening ditemukan terutama pada leukemia akut limfoblastik.

Perasaan lelah, pucat, demam dan perdarahan adalah gejala utama pada penderita leukemia akibat terdaksaknya hemopoiesis sel normal di dalam sumsum tulang.

Perdarahan gusi, epistaksis, ataupun perdarahan saluran cerna, cepat menarik perhatian dan tak jarang merupakan gejala utama yang menyebabkan penderita memeriksakan diri. Penderita leukemia progranulositik akut umumnya mengalami perdarahan sedang sampai berat dengan adanya ekimosis yang luas di kulit serta cenderung mengalami koagulasi intravaskular diseminata. Pada leukemia limfoblastik akut perdarahan biasanya ringan.

Infeksi, seperti abses piogenik dan atau adanya septikemia, biasanya sering terjadi, terutama pada leukemia non limfoblastik akut yang dapat berakhir fatal dan merupakan keadaan yang segera harus diatasi. Hal ini berhubungan dengan terjadinya neutropeni dan adanya defisiensi imun. Infeksi yang sering dijumpai adalah infeksi saluran napas atas dan bawah, selulitis, paronikia, dan otitis media.

Adanya pembesaran kelenjar getah bening dan limpa dalam ukuran ringan sampai sedang, sering dijumpai pada penderita leukemia limfoblastik akut tapi jarang pada leukemia non limfoblastik.

Gangguan susunan saraf pusat dapat terjadi akibat adanya perdarahan, infiltrasi sel leukemia atau infeksi. Perdarahan dalam susunan saraf pusat acapkali merupakan masalah gawat dan biasanya terjadi akibat kenaikan jumlah leukosit dengan cepat, trombositopeni yang cepat dan adanya koagulopati intravaskular diseminata.

Leukemia meningeal sering terjadi pada anak dengan leukemia limfoblastik akut. Gejala utama komplikasi ini berupa sakit kepala, muntah, gelisah, kelumpuhan saraf otak, meningitis, dan edema papil. Pemeriksaan cairan serebrospinal perlu dilakukan.

Pemeriksaan laboratorium menunjukkan jumlah leukosit yang umumnya normal atau meningkat, biasanya kurang dari 50.000/mm³, atau dapat juga leukopeni. Pada leukemia limfoblastik akut sekurangnya terdapat 50% limfoblast pada 2/3 kasus, sedangkan pada non limfoblastik biasanya bias ditemukan kurang dari 10 persen. Trombositopenia yang berat (< 20.000/mm³), sering dijumpai pada penderita dengan leukemia akut non limfoblastik. Pemeriksaan sumsum tulang menunjukkan hiperseluler, dengan penurunan jumlah eritrosit dan granulosit. Dapat juga ditemukan keadaan hiposeluler seperti pada penderita leukemia non limfoblastik yang berkembang dari anemia aplastik atau nokturnal naroksismal haemoglobinuria atau setelah pengobatan dengan radiasi atau kemoterapi. Umumnya terdapat peningkatan enzim LDH dan asam urat serum.

Gambaran klinis penderita leukemia granulositik kronik tidak jelas. Biasanya penderita mengeluh rasa lemas, perut terasa

penuh dan kadang-kadang sakit akibat limpa yang membesar. Pada darah tepi didapatkan leukositosis yang amat mencolok dengan pergeseran ke kiri. Promielosit dan mieloblast dapat mencapai 5–10 persen, sedang jumlah trombosit biasanya meningkat. Sumsum tulang hiperseluler dengan dominasi seri granulositik. Pada 90% penderita dijumpai kromosom Philadelphia.

Gejala klinis yang sering ditemukan pada leukemia limfositik kronik adalah pembesaran kelenjar getah bening dan limpa. Akibat terjadinya penurunan imunitas humoral, frekuensi terjadinya infeksi bakterial meningkat. Pemeriksaan darah tepi menunjukkan kenaikan jumlah limfosit dan pada sumsum tulang ditemukan dominasi sel limfosit tua. Sel ganas pada penyakit ini berada dalam tingkat pematangan yang cukup lanjut sehingga bisa turut dalam sirkulasi.

DIAGNOSIS

Hal terpenting dalam menegakkan diagnosis leukemia, terutama pada jenis akut, adalah mengenal dan membedakan leukemia limfoblastik akut atau leukemia non limfoblastik akut, karena keduanya berbeda pengobatannya. Penentuan jenis leukemia dapat melalui interpretasi gambaran morfologi sel dan reaksi pewarnaan histokimia.

Aktifitas Tdt pada inti sel leukemia sangat membantu, mendiagnosis leukemia limfoblastik akut.

Leukemia dapat didiagnosis melalui pemeriksaan dan pewarnaan sediaan darah tepi pada sebagian besar kasus, namun pemeriksaan aspirasi sumsum tulang selalu dilakukan pada penderita leukemia yang baru untuk mengetahui klasifikasi dan subklasifikasinya. Hal ini berhubungan dengan banyaknya obat atau regimen baru dengan spesifikasi tertentu.

PENGELOLAAN

Pengelolaan penderita dengan kecurigaan leukemia adalah sebagai berikut :

- Membuat riwayat penyakit yang lengkap termasuk riwayat pengobatan yang pernah diperoleh, pekerjaan, radiasi, dan paparan dengan bahan-bahan kimia.
- Pemeriksaan fisik yang lengkap, dengan perhatian khusus pada suhu, kelenjar getah bening, susunan saraf pusat, dan tempat-tempat yang potensial terinfeksi (kulit, karies, mulut termasuk gusi, paru-paru dan daerah perianal).
- Pemeriksaan darah tepi berupa hematokrit, leukosit, trombosit, dan hitung jenis leukosit.
- Pemeriksaan sumsum tulang, baik biopsi untuk mengetahui seluleritas ataupun aspirasi sumsum tulang, dengan pewarnaan Wright dan Sudan Black.
- Pemeriksaan kimia darah berupa elektrolit, asam urat, ureum, kreatinin, dan hemostasis.
- Pemeriksaan cairan serebrospinal pada kasus-kasus tertentu.
- Foto toraks.
- Pemeriksaan golongan darah penderita dan keluarganya.
- Khusus pada penderita leukemia limfoblastik akut periling diperiksa petanda sel B dan T pada permukaannya. Bila hal ini

tidak memungkinkan, lakukan pewarnaan fosfatase asam sediaan sumsum tulang. Hal ini periling untuk mengidentifikasi adanya *leukemia associated antigen* yaitu B ALL, T ALL, Non B Non T, yang sangat berguna untuk mengetahui harapan hidup dan prognosis penderita.

PROGNOSIS

Telah dilaporkan bahwa penderita leukemia akut limfoblastik dengan CALLA positif, baik pada anak atau dewasa, memiliki prognosis yang baik.

PENGOBATAN

Pengobatan leukemia akut bertujuan untuk mencapai keadaan bebas penyakit (remisi sempurna), untuk waktu yang cukup lama. Bila mungkin dicapai kesembuhan sempurna.

Di antara penderita yang mencapai remisi sempurna 15 sampai 30 persen diharapkan akan sembuh, sedangkan di antara penderita yang telah berada dalam keadaan remisi sempurna selama lima tahun, 40–50% diharapkan akan sembuh. Faktor yang berperan dalam keberhasilan pengobatan pada penderita adalah :

- Keadaan umum penderita.
- Usia penderita.
- Jenis leukemia. Angka kesembuhan leukemia limfoblastik akut lebih besar dari pada leukemia akut non limfoblastik. Prognosis leukemia non limfoblastik akut bergantung pada subjenisnya. M1 (klasifikasi FAB) memiliki prognosis paling baik, sedangkan M7 paling buruk.
- Jumlah lekosit sebelum diobati. Penderita dengan jumlah lekosit tinggi hasil pengobatannya kurang baik dibandingkan dengan lekosit rendah.

Tahap pengobatan leukemia akut dengan sitostatika :

- induksi : bertujuan untuk menurunkan jumlah sel lekosit muda ke tingkat yang normal, atau disebut keadaan remisi lengkap. Tahap ini berlangsung 1–1,5 bulan.
- konsolidasi : bertujuan untuk lebih menurunkan kadar sel leukemia serendah mungkin. Berlangsung 1–1,5 bulan.
- *maintenance* : bertujuan untuk menjaga agar kadar sel leukemia tetap pada tingkat serendah-rendahnya.

Alternatif pengobatan leukemia akut adalah sebagai berikut:

- Pengobatan dengan sitostatika konvensional.
- Pengobatan dengan sitostatika, yang setelah dicapai keadaan remisi dilanjutkan dengan transplantasi sumsum tulang. Transplantasi sumsum tulang dimaksudkan untuk mencapai presentasi kesembuhan yang lebih tinggi.

OBAT SITOSTATIKA YANG SERING DIPAKAI DALAM LEKEMIA

– Leukemia Akut Limfoblastik :

- * Induksi : Kombinasi vinkristin, daunorubisin, prednison asparaginase, (Remisi komplit mencapai 94%).
- * Konsolidasi, dengan komposisi yang sama seperti fase induksi atau kombinasi tenoposide dengan sitosin arabinoside atau metotreksat dengan leucovorin.

- * Diberikan profilaksis leukemia meningeal segera sebelum atau sesudah pengobatan konsolidasi dengan metotreksat secara intratekal.

- * *Maintenance*, dengan 6 merkaptopurin dan methotrexat selama 30 bulan.

- * Bila terjadi relaps diberikan Amsacrine 75–90 mg/m²/hari selama 7 hari atau Mitoxantron.

– Leukemia granulositik akut

- * Induksi : daunorubisin dan sitosin arabinosida. Remisi komplit mencapai lebih 65% dalam 2–3 minggu.

- * Post remisi : Sitosin arabinosida dengan 6 merkaptopurin setiap 3 bulan selama 3 tahun.

- * Profilaksis leukemia meningeal tidak diberikan.

Saat ini diketahui pula bahwa leukemia promielogranulositik akut sensitif terhadap daunorubisin, sedangkan leukemia monositik akut sensitif terhadap etoposide. Juga diketahui pula bahwa leukemia promielositik akut juga responsif terhadap tretinoin (*all-trans retinoic acid*).

– Leukemia granulositik kronik

Pengobatan leukemia granulositik kronik bertujuan untuk mengatasi gejala yang diakibatkan oleh sel leukemia, baik yang terdapat dalam darah maupun dalam berbagai organ tubuhnya (limpa, hati).

Pengobatan dengan obat hanya mampu memperbaiki kualitas hidup penderita namun tidak banyak pengaruhnya pada perjalanan penyakit penderita. Yang dapat mengubah perjalanan penyakit penderita adalah transplantasi sumsum tulang. Transplantasi sumsum tulang alogenik dapat menyembuhkan sebagian penderita. Tanpa transplantasi harapan hidup penderita leukemia granulositik kronik adalah 3–4 tahun.

Obat yang paling sering digunakan termasuk kelompok obat-obat *alkylating* yaitu busulfan dan hidroksiurea. Radiasi dapat mengecilkkan splenomegali.

– Leukemia limfositik kronik

Pengobatan leukemia limfositik kronik pada dasarnya tidak akan mengubah harapan hidup, karena itu pengobatan bertujuan untuk mengatasi gejala penyakit dan komplikasinya. Penyakit ini berespon terhadap kortikosteroid dan obat-obat *alkylating* (siklofosamid, klorambusil).

Pengobatan sebaiknya dilakukan pada tempat yang memiliki kemampuan pengobatan suportif, misalnya sarana transfusi trombosit, di samping kelengkapan tenaga dan ruangan yang dapat mengurangi kejadian infeksi selama pengobatan dengan sitostatika, terutama pada saat aplastik. Keberadaan ruangan semi steril bahkan ruangan steril sangat menunjang keberhasilan pengobatan.

KEPUSTAKAAN

1. Isbiter JP. Clinical Haematology. A Clinical Oriented Approach. Williams & Wilkins Adis Pty Limited. NSW, Australia, 1986.
2. Buchner T, Schellong G, Hidenman W, Urbanitz D, Rittu J (eds), Acute Leukemias, Prognostic factors and treatment strategies. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1987.
3. Firkin F, Chesterman C, Penington D, Rush B. de Gruchy's Clinical Haema-

- tology in Medical Practice. 5th eds. Oxford London Edinburg: Blackweil, 1989. 5. Fralkov RJ. Chronic Leukemia. p. 1816-1847.
4. Wiemik PH. Acute leukemias cancer. Principles and Practice of Oncology, in Vincent Devita Jr et al 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott CO, 1991, 1809-24.
 5. Fralkov RJ, Chronic Leukemia, p. 1816-1847
 6. Roy ES. Leukemia. Fundamental of Clinical Hematology, Laurell and Thomp's, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1987, 578-606.
-

