

**LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT PADA ANAK DAN DEWASA ;
STRATEGI UMUM UNTUK DIAGNOSIS**

Oleh :

Dr. dr. Rikarni, Sp.PK (K)



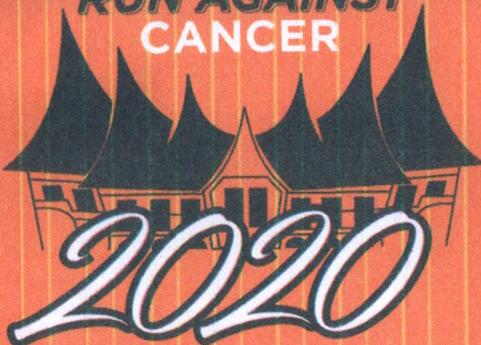
Karya Ilmiah yang disajikan dalam Seminar Nasional
PERINGATAN HARI KANKER SEDUNIA TINGKAT NASIONAL
DI SUMATERA BARAT, SIMPOSIUM DOKTER, PERHIMPUNAN ONKOLOGI INDONESIA
Padang, 15 Februari 2020

I AM
AND
I WILL



World
Cancer Day

MINANGKABAU
**RUN AGAINST
CANCER**



BPJS Kesehatan
Badan Penyelenggara Jaminan Sosial

SERTIFIKAT

Diberikan kepada :

Dr.dr.Rikarni,Sp.PK(K)

atas partisipasinya sebagai

Pembicara

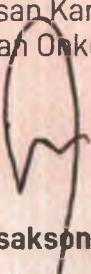
PERINGATAN HARI KANKER SEDUNIA TINGKAT NASIONAL DI SUMATERA BARAT

SIMPOSIUM DOKTER

15 FEBRUARI 2020. GRAND INNA PADANG HOTEL

SKP IDI WIL SUMBAR NO. 1437/IDI-WIL-SB/SK/I/2020
Peserta : 6 SKP, Pembicara : 8 SKP, Moderator : 2 SKP

Ketua Yayasan Kanker Indonesia/
Perhimpunan Onkologi Indonesia



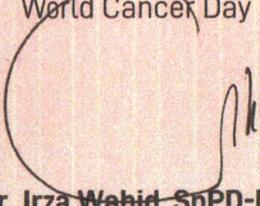
Prof. Dr. dr. Aru Wisaksono Sudoyo, SpPD-KHOM

Kepala Dinas Kesehatan
Provinsi Sumatera Barat



dr. Hj. Merry Yuliesday, MARS

Ketua Panitia
World Cancer Day



Dr. dr. Irza Wahid, SpPD-KHOM

LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK DAN DEWASA ; STRATEGI UMUM UNTUK DIAGNOSIS

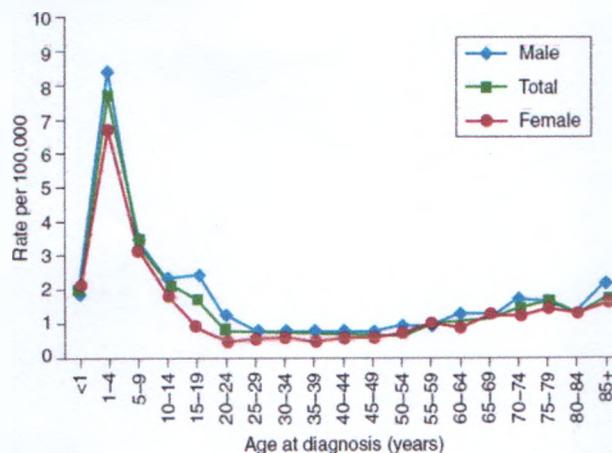
Rikarni

Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr.M.Djamil Padang

PENDAHULUAN

Leukemia limfoblastik akut (*Acute Lymphoblastic Leukemia =ALL*) adalah penyakit keganasan neoplasma yang berasal dari mutasi somatik multistep pada satu sel tunggal progenitor limfosit B atau progenitor limfosit T pada satu tahap dari tahap perkembangannya. Leukemia Limfositik Akut merupakan leukemia akut paling sering pada anak (80-85%), sebaliknya hanya sekitar 15-20% dari semua leukemia pada orang dewasa. Sebagian besar kasus ALL terjadi pada anak, tetapi sebagian besar kematian akibat ALL (sekitar empat dari lima) terjadi pada orang dewasa.¹

Insiden ALL sekitar 41 kasus per 1.000.000 individu usia < 15 tahun (Surveillance Epidemiology and End Results 1975-2010).¹ Sekitar 32 anak persejuta terdiagnosis kasus baru sebagai ALL setiap tahun di Amerika. Insiden ALL anak meningkat 1% pertahun.² Puncak insiden terjadi antara umur 1 sampai 5 tahun. The American Cancer Society memperkirakan di Amerika Serikat ditemukan 6020 kasus baru pada tahun 2014 (3140 pada pria dan 2880 pada wanita). Tingkat kejadian ALL 1,6 per 100.000 pria dan 1,2 per 100.000 wanita pertahun. Insiden tertinggi pada anak di bawah 5 tahun, dan menurun perlahan pada pertengahan 20-an dan naik perlahan setelah usia 50 tahun. Insiden adalah 7,9 per 100.000 anak usia 1 sampai 4 tahun, dan 1,2 per 100.000 dari usia 60 tahun. Insiden sedikit lebih tinggi pada pria dari wanita.³(gambar1).



Gambar 1. Angka insiden ALL berdasarkan usia, jenis kelamin .³ (data dari SEER Cancer Statistics,2010)

ETIOLOGI DAN FAKTOR RISIKO LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT

Permulaan dan perkembangan ALL distimulasi oleh mutasi berurutan yang merubah fungsi seluler, termasuk meningkatkan kemampuan *self-renewal*, hambatan diferensiasi, dan meningkatkan resistensi terhadap sinyal kematian (apoptosis) yang mengakibatkan proliferasi dan akumulasi sel blast tanpa henti

pada sumsum tulang dan darah tepi serta menyebar ke beragam tempat ekstrameduler seperti hepar, limfa, kelenjar limfa, thymus, gonad, meningen. Sel sel leukemia berhasil berkompetensi dengan sel hematopoietik normal, menimbulkan supresi hematopoiesis yang akan menimbulkan anemia, trombositopenia, dan neutropenia.^{1,3}

Interaksi genetik dengan faktor lingkungan tertentu berperan dalam perkembangan penyakit.¹ Faktor risiko leukemia limfoblatik akut meliputi sindrom genetik, faktor lingkungan, farmakogenetik host, perkembangan ALL dalam uterus, dan perubahan genetik didapat. Anak dengan *Down syndrome* berisiko 10-30 kali untuk leukemia. Penelitian memperlihatkan bahwa fusi P2RY8-CRLF2 dan aktivasi mutase JAK bersamaan berperan terhadap leukemogenesis pada sekitar setengah kasus pasien *Down Syndrome* dengan ALL.³ Sindrom genetik dengan defek pada repair DNA juga meningkatkan risiko ALL. Translokasi Robertsonian pada kromosom 15 dan 21 meningkatkan risiko berkembang ALL dengan amplifikasi intrakromosomal kromosom 21.²

Beberapa faktor risiko lingkungan berhubungan berkembangnya ALL. Paparan prenatal oleh radiasi ion berhubungan dengan meningkatnya risiko ALL.² Paparan X-Ray diagnostik saat dalam uterus memberikan sedikit peningkatan risiko ALL dan berkorelasi positif dengan jumlah paparan. Dugaan bahwa paparan medan elektromagnetik beenergi rendah dikaitkan dengan perkembangan ALL masa anak. Paparan pestisida, merokok cigarette, pemberian vitamin K pada neonates, peningkatan kosumsi nitrit makanan konsumsi alkohol ibu selama hamil diduga sebagai faktor risiko, namun masih kontroversial.³

Pharmakogenetik host berperan dalam perkembangan leukemia. Polimorfisme genetik dari enzim metabolism xenobiotic, jalur DNA repair, fungsi checkpoint siklus sel yang berinteraksi dengan faktor lingkungan, diet, dan faktor eksternal lain. Beberapa penelitian menduga peran polimorfisme gen yang mengkode enzyme detoksifikasi (gluthationS transferase, nicotinamide adenine dinukleotida (NADPH, quinone oksidoreduktase), enzim metabolism folat (serin hidroksi metiltransferase dan thimidilate sintetase, sitokrom P450, metilene-tetrahidrofolat reductase, dan inhibitor siklus sel dalam perkembangan ALL anak dan dewasa).^{1,3}

Perubahan genetik umumnya mempengaruhi proses seluler yang mengontrol differensiasi sel B dan sel T. Gambaran genetik dan biologi yang mempengaruhi leukemogenesis dan munculan leukemia diidentifikasi berdasarkan kariotipe konvensional dan *polymerase chain reaction* dan teknologi genomik terbaru. Perubahan genetik mulai dari point mutation sampai menerima atau kehilangan material genetik. Perubahan epigenetik terdiri dari ekspresi gen yang menghilang melalui DNA hipermetilasi, metilasi yang menyimpang, modifikasi histon, perubahan microRNA, dan disregulasi ikatan protein DNA.¹

Perkembangan ALL telah timbul pada janin dalam uterus. Identifikasi retrospektif dari gen fusi spesifik leukemia (misal MLL_A4 dan TEL-AML1), hiperdiploid, atau perkembangan leukemia pada kembar identik dengan t(4;11)/KMT2A/AFF1, memperlihatkan perkembangan prenatal. Tingkat kecocokan yang lebih rendah pada kembar dengan fusi ETV6-RUNX1 atau fenotipe sel T dan masa laten lebih panjang menunjukkan paparan paska kelahiran diperlukan untuk transformasi maligna.³

Faktor risiko pada dewasa umumnya tidak diketahui, diduga yang paling berperan adalah paparan dari radiasi ion. Diantara paparan kimia dilingkungan, paparan benzene level tinggi yang terjadi sebelum adanya standar pekerja kontemporer disebutkan menjadi penyebab terjadinya aplasia sumsum tulang, kerusakan kromosom dan leukemia, meskipun hubungannya dengan ALL masih kontroversial.⁴

GAMBARAN KLINIS

Gejala klinis ALL sangat bervariasi. Gejala jarang asimptomatis, dan biasanya gejala berhubungan dengan kegagalan sumsum tulang dan infiltasi ke ekstrameduler (tabel 1). Proliferasi sel leukemia menyebabkan kegagalan dan penekanan produksi sel normal yang lain dalam sum sum tulang menimbulkan anemia, trombositopenia, neutropenia yang menyebabkan manifestasi klinik.¹ Gejala anemia termasuk pucat, letargi, malaise, intoleransi terhadap kerja fisik, palpitas, dyspnea setelah kerja fisik, dan pusing. Trombositopenia menimbulkan perdarahan kutaneus dan mukosa dengan petekie, purpura, ekomosis, yang sering pada ekstremitas bawah, terutama pada hitung trombosit < 20.000/mm³. Demam sering terjadi karena inflamasi disebabkan blast leukemia dan segera berhenti setelah inisiasi kemoterapi.^{2,4} Pasien dengan *absolute neutrophil count* < 500 sel/mm³ mempunyai risiko tinggi untuk infeksi.¹

Gejala lain seperti anoreksia, kehilangan berat badan, nyeri tulang atau sendi. Nyeri muskuloskeletal dapat disebabkan ekspansi sumsum tulang, lesi litik, fraktur kompresi, atau artritis. Proliferasi limfoblast juga menyebabkan limfadenopatilokal atau difus dan hepatosplenomegali. Pasien dengan T-ALL merupakan predisposisi untuk adenopati besar, dengan sepertiga memperlihatkan masa mediastinum. ALL sel T lebih sering dari ALL sel B memiliki keterlibatan CNS dan memperlihatkan defisi neurologik, seperti tanda meningkat tekanan intrakranial dan kelumpuhan saraf kranial.^{2,4}

Keterlibatan testikuler memperlihatkan tanpa rasa sakit, keras, pembesaran testikuler nodular pada 1-2 % laki-laki saat diagnosis. Leukemia cutis lebih sering pada B-ALL. Jarang keterlibatan organ ekstrameduler yang lain yang menyebabkan komplikasi klinis berperan dalam diagnosis ALL seperti pankreatitis, pericardial effusion atau epiglottitis.^{2,4}

Tabel 1 Gambaran klinis Leukemia limfoblasti akut pada anak dan dewasa³

Usia (tahun)	anak (%)	dewasa (%)
< 1	2	-
1 - 9	72-78	-
9 -19	20-26	-
20-39	-	40
40-59	-	40
≥60	-	
gejala		
demam	57	33-56
letih	50	sering
perdarahan	43	33
nyeri tulang atau sendi	25	25
limfadenopati	30	51
tidak ada	15	11
ada(>3cm)		
hepatomegali		
tidak ada	34	65
ada	17	jarang
splenomegali		
tidak ada	41	56
ada	17	jarang
Massa mediastinal	8-10	15
CNS leukemia	3	8
testicular leukemia	1	0,3

LABORATORIUM

Hematologi

Evaluasi awal dimulai dengan hitung darah lengkap. Umumnya blast terlihat pada pemeriksaan mikroskop slide darah tepi, tetapi berapa kasus dengan sitopenia ditemukan tanpa blas di darah tepi. Beragam derajat sitopenia ditemukan pada ALL. Trisitopenia ditemukan pada sepertiga kasus. Jarang (< 5%) kasus memperlihatkan hitung darah normal. Sering ditemukan anemia normositik normokrom . Hitung leukosit bervariasi, meningkat, normal, atau menurun. Median hitung leukosit $12.000/\text{mm}^3$, Hampir semua pasien memperlihatkan anemia, retikulositopenia, dan trombositopenia (tabel 2), dengan 59 % memperlihatkan hitung trombosit $< 50.000/\text{mm}^3$. Koagulopati biasanya ringan dan jarang berhubungan dengan perdarahan. Pasien dengan ALL t(17;19) dapat terjadi *disseminated intravascular coagulopathy* (DIC).^{2,4}

Biokimia

Hipokalemia ringan merupakan gannuan elektrolit yang sering pada leukemia akut. Sering ditemukan (50% kasus) hiperurisemia, tetapi kegagalan ginjal berat jarang ditemukan. Hiperkalsemia berhubungan dengan ALL-t (17;19). Enzim hepar dapat meningkat ringan ditemukan pada 10-20 % kasus. Hiperbilirubinemia dapat terjadi jika ALL telah mengenai sinoisidal hepatis.^{2,4} Sindrom lisis tumor setelah terapi dapat timbul berupa hiperfosfatemia, hipokalemia, dan hiperkalemia. Perhatian khusus untuk terapi awal yang krusial karena risiko terjadi sindrom lisis tumor. Turnover sel yang cepat melepaskan kandungan sitoplasmik, menyebabkan hiperurisemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia, dan hipokalemia. Selanjutnya menyebabkan gagal ginjal akut dari pembentukan urat dan kristal calcite. Sindrom lisis tumor didefinisikan secara laboratorium terjadi pada sekitar 21% pasien ALL dan Sindrom lisis tumor didefinisikan secara klinis (dengan bukti gagal ginjal, aritmia, atau tanda klinis lain) terjadi pada 5% pasien ALL.³

	anak kulit putih/hitam (%)	dewasa (%)
cel lineage		
selT	15/24	25
sel B	85/76	75
hitung leukosit (/mm3)		
< 10.000	47/49	42
10.000-49.000	28-31/29	31
50.000-99.000	8-12/14	12
> 100.000	11-12/23	16
Hemoglobin (g/dL)		
< 8	48/58	28
8-10	24/22	16
>10	28/20	46
hitung platelet (/mm3)		
< 50.000	46/40	52
50.000 -100.000	23/20	22
> 100.000	31/40	26
CNS status *		
CNS1	67-79/60	92-95
CNS2	5-24/27	?
CNS3	3/3	5-8
<i>Traumatic lumbar puncture with blast</i>	6-7/10	?
sel blast leukemia dalam sumsum tulang (%)		
< 90	33/46	25
>90	67/54	71
sel blast leukemia dalam darah ada		
ada	87/90	92
tidak ada	13/10	8

*CNS1 = tidak ada sel blast dalam cairan serebrospinal

CNS2 = < 5 leukosit/ μ L dengan sel blast dalam sampel nontraumatik

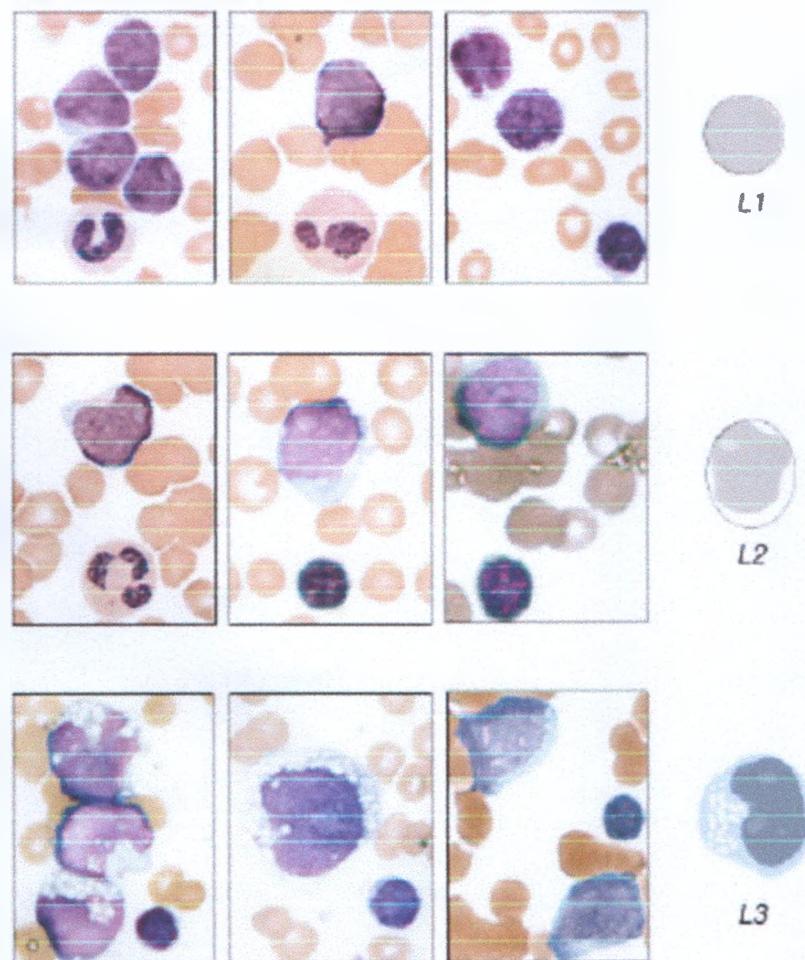
CNS3 = \geq 5 leukosit/ μ L dengan sel blast dalam sampel non traumatis atau *cranial nerve palsy + traumatic lumbar puncture with blast* (\geq 10 eritrosit/ μ L dengan blast)

MORFOLOGI

Diagnosis ALL dimulai dengan analisis morfologi dengan pewarnaan Romanosky (Wright, Wright-Giemsa atau May Grunwald-Giemsa). Klasifikasi French-American -British (FAB) berdasarkan terutama pada gambaran morfologi dan sitokima dari sel blast. Analisis morfologi dengan pewarnaan Romanosky (Wright, Wright-Giemsa atau May Grunwald-Giemsa). Pewarnaan sitokimia Sudan Black Blue, myeloperoksidase dan nonspesifik esterase, saat ini kurang sering dipakai dibandingkan imunofenotipe. Sistem FAB membutuhkan pemeriksaan darah perifer dan sumsum tulang serta komposisi hitung jenis. dan diagnosis sebagai leukemia akut bila presentase sel blast di sumsum tulang 30%.^{5,6}

Leukemia Limfoblastik Akut terdiri 3 subtipe ALL (L1, L2, L3), yang dibedakan berdasarkan karakteristik morfologik (gambar 1 dan tabel 3). L1 (70-80% kasus), L2 (sekitar 25% kasus), dan L3 (1-2 % kasus). Untuk kasus yang tidak dapat secara akurat diidentifikasi secara morfologi, membutuhkan pemeriksaan profil immunofenotipe atau mikroskop elektron. Pasien yang memperlihatkan morfologi L3 perlu investigasi lebih lanjut dan segera, dan memerlukan pemeriksaan immunophenotyping, dan sitogenetik serta analisis molekuler. Pasien dengan L3 sitologi dan imunofenotipe mature-B, memperlihatkan Burkitt lymphoma-related translocation, atau t(14;18)(q32;21,3), atau limfoma non Hodgkin lymphoma. Prognosis untuk L3 buruk dan perlu optimal penatalaksanaan.⁶

Blast morphology in ALL



Gambar 1. Morfologi blast pada ALL. Kolom kiri pada gambar terdapat 3 contoh dari slide berbeda menggambarkan 3 varian morfologi dari blast, L1,L2,L3 pada Leukemia Limfoblastik Akut. Di sisi paling kanan adalah gambar kartun yang sesuai.⁷

Tabel 3. Tipe blast pada leukemia Limfoblastik Akut⁶

	L1 terutama kecil	L2 besar,heterogen	L3 sedang sampai besar homogen halus, homogen
Ukuran sel			
kromatin inti	cukup homogeny terkondensasi pada beberapa sel regular	heterogen	
bentuk inti		tidak teratur, terbelah dan berlekuk	regular, oval atau bulat
Anak inti	tidak terlihat,kecil dan tidak mencolok	biasanya terlihat, sering besar	biasanya menonjol
Jumlah sitoplasma	hanya sedikit	variasi, sering banyak	sedang
basofilia sitoplasma	sedikit sampai sedang	bervariasi	banayak,kuat
vakuola sitoplasma	bervariasi	bervariasi	sering menonjol

IMMUNOPHENOTYPING, SITOGENETIKA DAN ANALISIS MOLEKULER

Pemeriksaan *immunophenotyping* dengan *flowcytometry* memakai panel antibodi dibutuhkan untuk menetap diagnosis dan membedakan subklas sel leukemia. Panel antibodi yang disarankan sedikitnya terdapat satu penanda sangat sensitif (CD 19 untuk *B-cell lineage*, CD 7 utk *T-cell lineage*, dan CD 13 atau CD 13 untuk sel mieloid), serta antibodi utk penanda sangat spesifik (*cytoplasmic CD79a*, *CD22* untuk *B-cell lineage*, dan *CD3* utk *T-cell lineage*, dan *cytoplasmic myeloperoxidase* untuk sel mieloid). Pemeriksaan sitogenetika dengan *Fluorescence insitu hybridization*(FISH) dan analisis molekuler dengan *reverse transcriptase polymerase chain reaction*. Aplikasi berdasarkan *microarray*, *genome-wide analysis of gene expression* and *DNA copy number*, complemented by *transcriptional profiling*, *resequencing* and *epigenetic approaches*, digunakan untuk identifikasi perubahan genetik.³

Kriteria WHO direvisi tahun 2016 berdasarkan morfologi, sitokimia, immunofenotipe, sitogenetik dan analisis molekuler. Ambang batas menentukan leukemia akut menurun dari 30% blast dalam sumsum tulang (FAB) menjadi 20% blast dalam sumsum tulang untuk AML, sedangkan untuk ALL diagnosis definitif tidak menentukan presentase untuk blast, tetapi disarankan diagnosis ALL tidak dilakukan bila kurang dari 20% blast sumsum tulang. Beberapa protokol penetaksanaan, nilai > 25 % blast dipakai untuk menentukan B-ALL.⁸

Leukemia limfoblastik akut berdasarkan klasifikasi WHO termasuk dalam *precursor lymphoid neoplasia*, dari leukemia limfoblastik akut -B, leukemia limfoblastik akut-T, dan leukemia limfoblastik akut-NK. Untuk leukemia limfoblastik-B terdiri dua yaitu *B-Acute lymphoblastic Leukaemia, not otherwise specified*, dan *B-Acute lymphoblastic leukaemia with recurrent genetic abnormalities (B-Acute lymphoblastic leukaemia with t(9;22)(q34.1;q11.2);BCR-ABL1, B-Acute lymphoblastic leukemia with t(v;11q23.3);KMT24-rearranged, B-Acute lymphoblastic leukaemia with t(12;21)(p13.2;q22.1;ETV6-RUNX1, B-Acute lymphoblastic leukaemia with hyperdiploidy, B-Acute lymphoblastic leukaemia with hypodiploidy, B-Acute lymphoblastic leukaemia with t(5;14)(q31.1;q32.1);IGH/IL3, B-Acute*

lymphoblastic leukaemia witht(1;19)(q23;p13.3);TCF3-PBX1, B-Acute lymphoblastic leukaemia with BCR-ABL1-like, B-Acute lymphoblastic leukaemia with iAMP21). Untuk T-Acute lymphoblastic leukaemia terdiri dari Early T-cell precursors lymphoblastic leukaemia.⁸

Sekitar 85 % dari ALL adalah leukemia limfoblastik sel B. Pada beberapa kasus limfoblast mempunyai *pseudopod cytoplasmid (hand-mirror cell)*.⁸ Immunophenotyping karakteristik limfoblas-B ditandai dengan ekspresi antigen sel-B (CD 19, CD 79a, dan CD20, CD 22,CD24 PAX5), dan penanda *immature* seperti CD 10, TdT, dan CD34.^{7,8} Sejumlah kelainan sitogenetik dapat terjadi pada B-ALL seperti gen hiperdiploid, hipodiploid, t (9;22) (q.34.1;q11.2), kromosom Philadelphia, t(v;11q23.3); KMT24-rearranged, t(12;21)(p13.2);q22.1;ETV6-RUNX1, t(5;14)(q31.1;q32.1)(1;19) (q23;p13.3) Beberapa perubahan genetik memberikan prognostik dan implikasi terapeutik. Prognosis yang baik adalah t(12;21)(p13;q22)/TEL-AML1 dan hiperdiploid. The overall survival (OS) pasien dengan ETV6-RUNX1 atau high-hyperdiploid ALL lebih dari 93 %.^{9,10}

Sekitar 15 % dari ALL adalah leukemia limfoblastik akut sel T. Morfologi limfoblast sama dengan B-ALL. Limfoblast T ditandai umumnya TdT positif, CD3 sitoplasmik positif, dan beragam ekspresi CD2,CD5, CD7, CD1a, CD99, dan CD34. Sel neoplasma dapat ganda positif atau ganda negatif untuk CD4 dan CD8, atau jarang berupa apakah CD4 negatif atau CD8 positif . Beragam sitogenetik abnormalitas dan translokasi sama seperti B-ALL, mutase aktif pada NOTCH1, resptor transmembrane, ditemukan pada sekitar 60 % kasus.^{7,8} Prognosis yang baik terlihat pada pasien ALL sel T- NOTCH .^{9,10}

Daftar Pustaka

1. Medina A. Introduction : Childhood Leukemia. In : Etiology of Acute Leukemia in Children, Meijia JM,Arangue. New York-London, Springer International Publishing Switzerland,2016;p 1-48.
2. O'Brien MM, Seif AE,Hunger SP. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. In :Wintrobe's Clinical Hematology.14th Ed, Green JP, Philadelphia, Wolters Kluwer,2019;p 5042-114
3. Larson RA; Acute Lymphoblastic Leukemia. In Williams Hematology Malignant Lymphoid Disease. Press OW,Litchman OH, Leonard JP.New York-Toronto.Mc Graw Hill Education,2018; p 13-37
4. Coutre SE. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. In :Wintrobe's Clinical Hematology.14th Ed, Green JP, Philadelphia, Wolters Kluwer,2019;p.4885-934
5. Ballachi R.A; Classificationof Malignant Disorder. In Williams Hematology Malignant Lymphoid Disease. Press OW,Litchman OH, Leonard JP.New York-Toronto.Mc Graw Hill Education,2018;p 1-12
6. Bain BJ. The Nature of Leukemiacytology, Cytochemistry, and the morphological Classification of Acute Leukemia.In.Leukemia Diagnosis.5 th Ed, Oxford, John Willey & Sons Ltd, 2017;p2-62.
7. Weksler BB, Schechter GP, Ely SA; Wintrobe's Atlas of Clinical Hematology, 2 th Ed,Philadelphia-Tokyo.Wolters Kluwer, 2018; p425
8. Borowitz MJ, Chan JK, Downing JR, Le Beau MM, Arber DA; Precursor Lymphoid Neoplasia. In WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoma Tissues.4 th Ed. Swerdlow SH, Campo E,Harri NL,Jaffe SE,Pileri SA. Genewa. WHO Press,2017;p.199-213.
9. Bhowani D,Yan JJ.Pui CH; Biology of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatr. Clin. N. Am.62,2015;p 47-60.
10. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adult. Annals Oncology,27,2016.p 69-82.

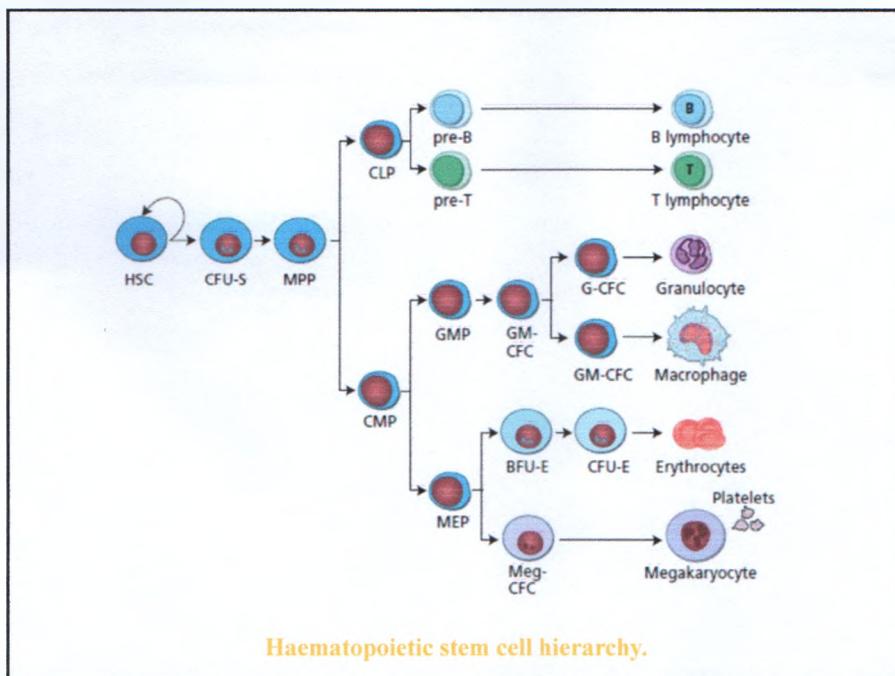


LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT ANAK DAN DEWASA; STRATEGI UMUM UNTUK DIAGNOSIS

Dr.dr.RIKARNI,SpPK(K)

LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT

- Penyakit keganasan neoplasma
- berasal dari mutasi somatik multistep
pada satu sel tunggal progenitor limfosit B
atau progenitor limfosit T pada satu tahap dari tahap perkembangannya

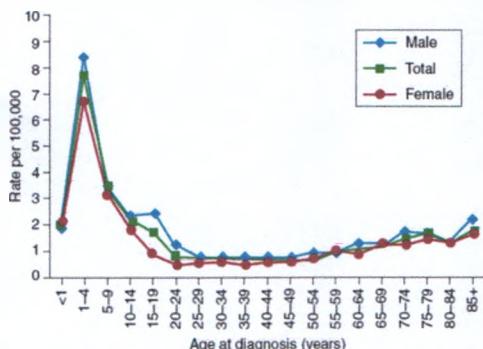


LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT

- leukemia akut paling sering pada anak (80-85%)
pada dewasa (15-20%)
- Sebagian besar kasus ALL terjadi pada anak,
tetapi sebagian besar kematian akibat ALL
(sekitar empat dari lima) terjadi pada orang dewasa

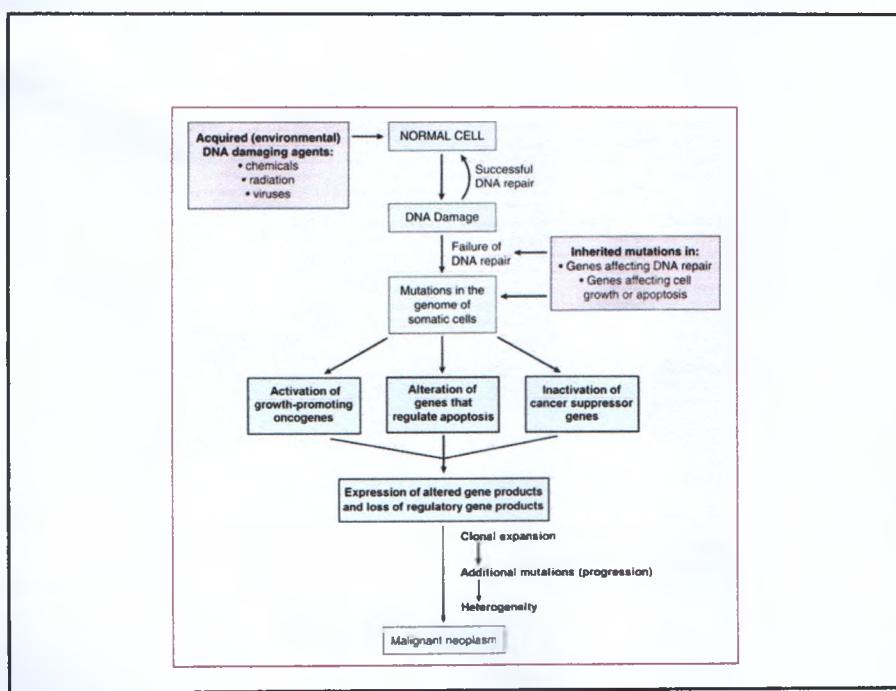
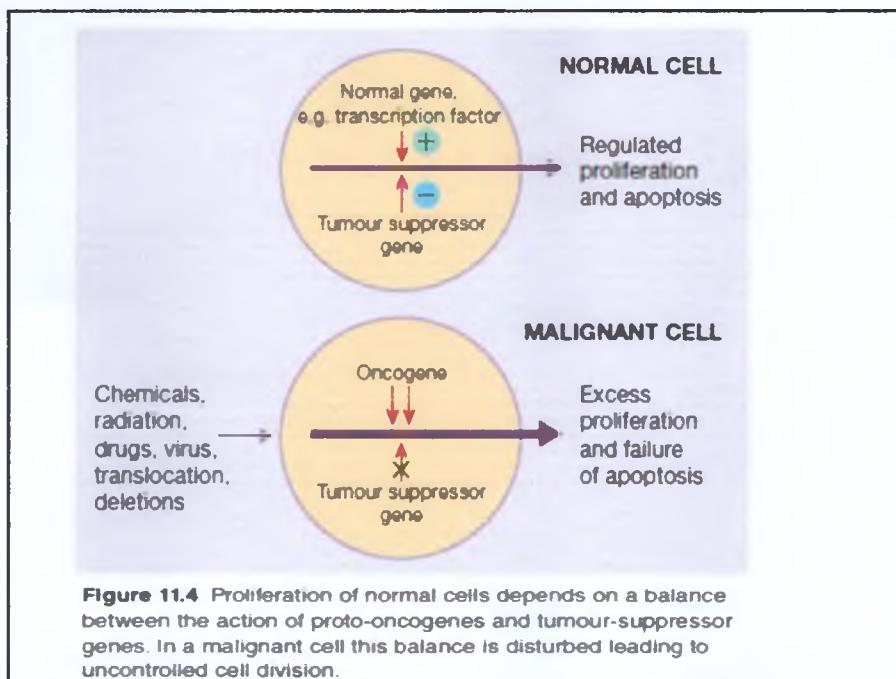
INSIDEN LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT

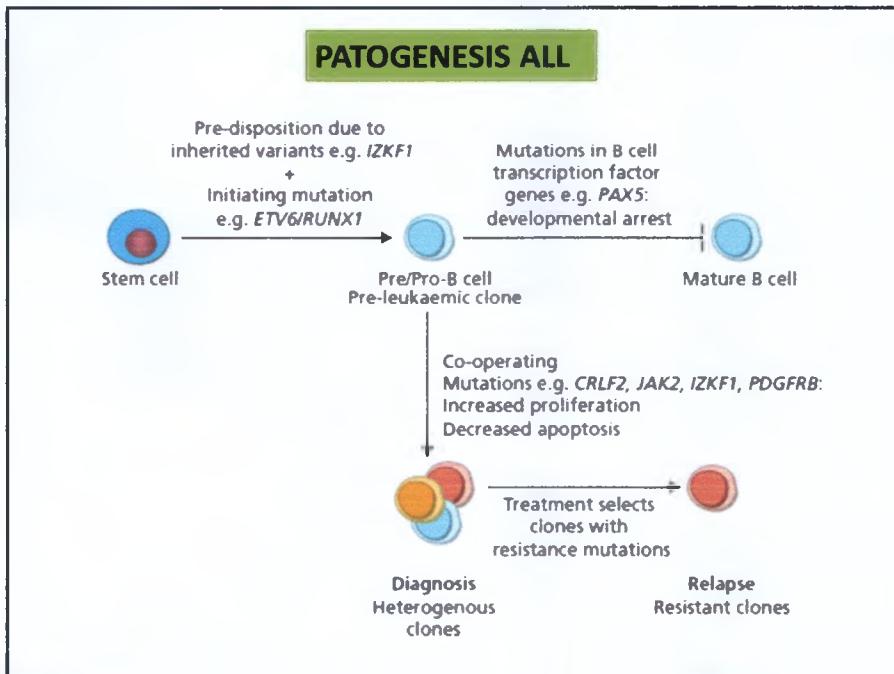
- 41 kasus per 1.000.000 individu usia < 15 tahun
(Surveillance Epidemiology and End Results 1975-2010)
- Insiden ALL anak meningkat 1% pertahun.
- puncak umur 1 -5 tahun.
- kejadian ALL 1,6 per 100.000 pria dan 1,2 per 100.000 wanita pertahun. Insiden tertinggi pada anak di bawah 5 tahun, dan menurun perlahan pada pertengahan 20-an dan naik perlahan setelah usia 50 tahun.
- Insiden adalah 7,9 per 100.000 anak usia 1 sampai 4 tahun, dan 1,2 per 100.000 dari usia 60 tahun. Insiden sedikit lebih tinggi pada pria dari wanita.(gambar1).



Gambar 1. Angka insiden ALL berdasarkan usia, jenis kelamin .(data dari SEER Cancer Statistics,2010)

Insiden tertinggi pada anak di bawah 5 tahun, dan menurun perlahan pada pertengahan 20-an dan naik perlahan setelah usia 50 tahun. Insiden adalah 7,9 per 100.000 anak usia 1 sampai 4 tahun, dan 1,2 per 100.000 dari usia 60 tahun. Insiden sedikit lebih tinggi pada pria dari wanita.³(gambar1).





FAKTOR RISIKO LLA

- sindrom genetik**
- faktor lingkungan,**
- farmakogenetik host,**
- perkembangan ALL dalam uterus, dan**
- perubahan genetik didapat.**

- Anak dengan *Down syndrome***
berisiko 10-30 kali untuk leukemia.
fusi P2RY8-CRLF2 dan aktivasi mutase JAK
- Sindrom genetik dengan defek pada repair DNA**
Translokasi Robertsonian kromosom 15 dan 21

- Paparan prenatal oleh radiasi ion**
- Paparan X-Ray diagnostik saat dalam uterus memberikan sedikit peningkatan risiko ALL**
dan berkorelasi positif dengan jumlah paparan
- Dugaan paparan medan elektromagnetik beenergi rendah**
- Paparan pestisida, merokok cigarette, peningkatan konsumsi nitrit makanan konsumsi alkohol ibu selama hamil diduga sebagai faktor risiko, namun masih kontroversial.**

Pharmakogenetik host berperan dalam perkembangan leukemia.

- Polimorfisme genetik dari enzim metabolism xenobiotic, jalur DNA repair, fungsi checkpoint siklus sel yang
- penelitian menduga peran polimorfisme gen yang mengkode enzyme detoksifikasi (gluthationS transferase, nicotinamide adenine dinukleotida (NADPH, quinone oksidoreduktase), enzim metabolism folat (serin hidroksi meti ltransferase dan thimidilate sintetase, sitokrom P450, metilene-tetrahidrofolat reductase, dan inhibitor siklus sel

- Perubahan genetik diidentifikasi berdasarkan

kariotipe konvensional

polymerase chain reaction

tehnologi genomik terbaru

- Perubahan genetik

point mutation sampai menerima

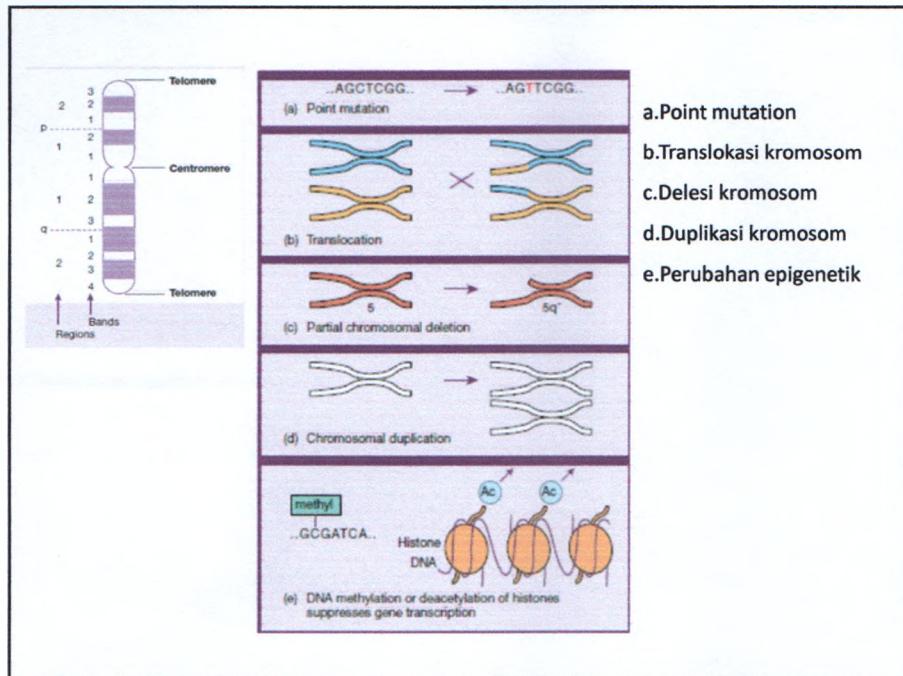
atau kehilangan material genetik.

- Perubahan epigenetic

ekspresi gen yang menghilang melalui DNA hipermetilasi,

metilasi yang menyimpang, modifikasi histon, perubahan

microRNA, dan disregulasi ikatan protein DNA.



- Perkembangan ALL telah timbul pada janin dalam uterus.
- Identifikasi retrospektif dari gen fusi spesifik leukemia
(misal MLL_A4 dan TEL-AML1), hiperdiploid,
atau perkembangan leukemia pada kembar identik dengan
 $t(4;11)/KMT2A/AFF1$, memperlihatkan perkembangan
prenatal.
- Tingkat kecocokan yang lebih rendah pada kembar dengan fusi
ETV6-RUNX1 atau fenotipe sel T dan masa laten lebih panjang
- menunjukkan paparan paska kelahiran diperlukan untuk
transformasi maligna.

- Faktor risiko pada dewasa umumnya tidak diketahui,
- diduga yang paling berperan adalah
 - paparan dari radiasi ion
 - paparan kimia dilingkungan,
 - paparan benzene level tinggi

STIMULASI OLEH MUTASI BERURUTAN

merubah fungsi seluler
meningkatkan kemampuan *self-renewal*
hambatan diferensiasi
meningkatkan resistensi terhadap sinyal kematian



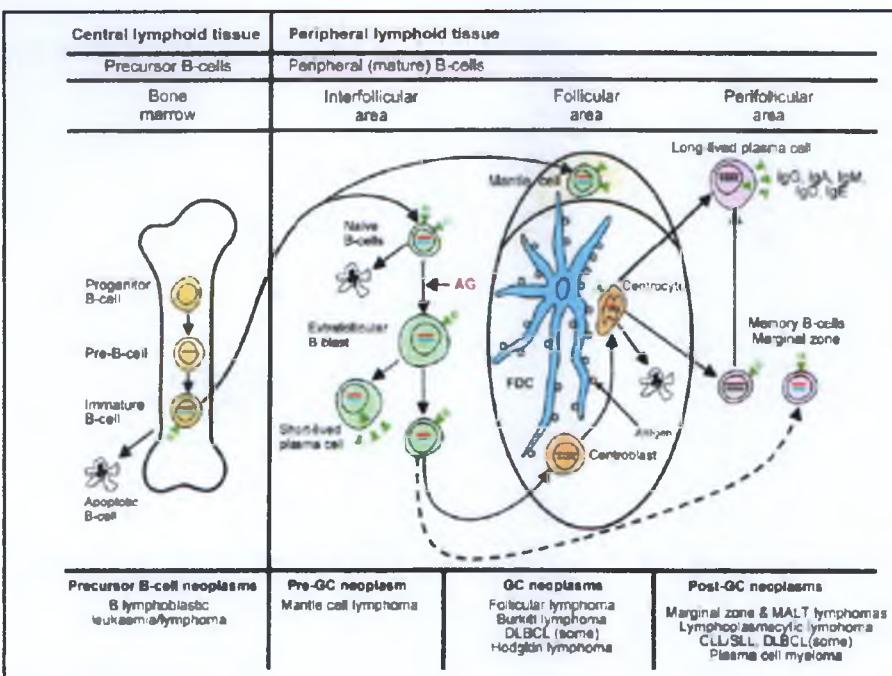
Proliferasi dan akumulasi sel blast tanpa henti
pada sumsum tulang dan darah tepi
serta menyebar ke beragam tempat ekstrameduler
(hepar,limfa,kelj. Limfa,thymus,gonad, meningen)



Supresi sel hematopoiesis normal



Anemia,trombositopenia,neutropenia



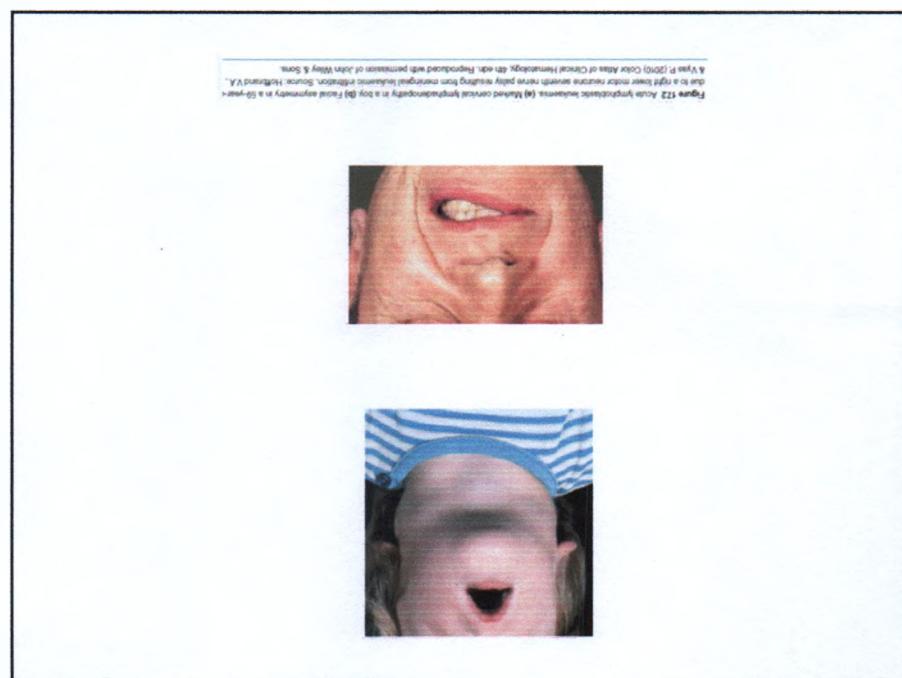
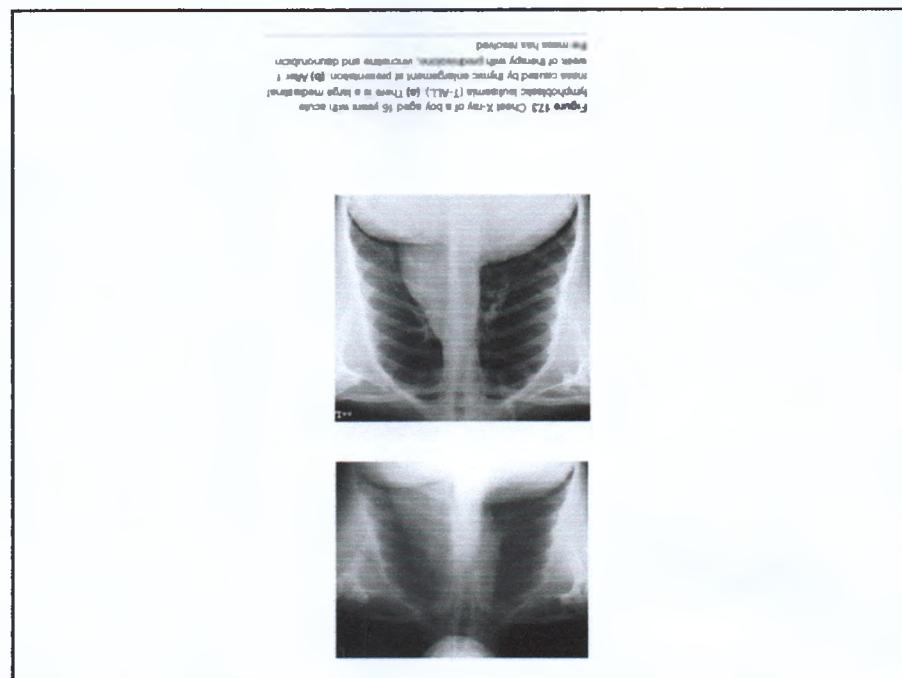
GAMBARAN KLINIS

- Jarang Asimptomatis
- gejala kegagalan sumsum tulang dan infiltrasi ke ekstrameduler
- anemia, trombositopenia, neutropenia
- pucat, letargi, malaise, intoleransi terhadap kerja fisik, palpitas, dyspnea setelah kerja fisik, dan pusing.
- perdarahan kutaneus dan mukosa dengan petekie, purpura, ekomosis, yang sering pada ekstremitas bawah,
- terutama pada hitung trombosit $< 20.000/\text{mm}^3$.
- Demam
- Pasien dengan *absolute neutrophil count* $< 500 \text{ sel}/\text{mm}^3$
mempunyai risiko tinggi untuk infeksi.

Gejala lain

- **anoreksia, kehilangan berat badan, nyeri tulang atau sendi.**
- **Nyeri muskuloskeletal , artritis**
- **lesi litik, fraktur kompresi, atau artritis.**
- **limfadenopatilokal atau difus**
- **hepatosplenomegali.**
- **Pasien dengan T-ALL merupakan predisposisi untuk adenopati besar, dengan sepertiga memperlihatkan masa mediastinum.**
- **ALL sel T lebih sering dari ALL sel B**
memiliki keterlibatan CNS dan memperlihatkan defisit neurologik,
meningkat tekanan intrakranial dan kelumpuhan saraf kranial

- **Keterlibatan testikuler memperlihatkan tanpa rasa sakit, keras, pembesaran testikuler nodular pada 1-2 % laki laki saat diagnosis.**
- **Leukemia cutis lebih sering pada B-ALL.**



Tabel 1 Gambaran klinis Leukemia limfoblasti akut pada anak dan dewasa³

Usia (tahun)	anak (%)	dewasa (%)
< 1	2	-
1 - 9	72-78	-
9 -19	20-26	-
20-39	-	40
40-59	-	40
≥60	-	20
gejala		
demam	57	33-56
letih	50	sering
perdarahan	43	33
ngangkuk atau sendi	25	25
limfadenopati		
tidak ada	30	51
ada	15	11
hepatomegali		
tidak ada	34	65
ada	17	jarang
splenomegali		
tidak ada	41	56
ada	17	jarang
Massa mediastinal	8-10	15
CNS leukemia	3	8
testicular leukemia	1	0,3

Hematologi

- hitung darah lengkap.
- anemia, leukopenia, trombositopenia
- hitung leukosit (meningkat 59%,normal 14 %,menurun 27 %)
15 % hitung leukosit . 100.000/mm³
- umumnya blast terlihat pada pemeriksaan mikroskop slide darah tepi,
- tetapi berapa kasus, tanpa blas di darah tepi.
- Koagulopati biasanya ringan dan jarang berhubungan dengan perdarahan.

- **Hipokalemia ringan**
- **Sering ditemukan (50% kasus) hiperurisemia,**
- **tetapi kegagalan ginjal berat jarang ditemukan.**
- **Hiperkalsemia**
- **Enzim hepar dapat meningkat ringan ditemukan pada 10-20 % kasus**
- **Hiperbilirubinemia dapat terjadi jika ALL telah mengenai sinoisidal hepatis.**

Tabel 2. Laboratorium Leukemia Limfositik Akut pada Anak dan Dewasa *		
	anak/kulit putih/hitam (%)	dewasa (%)
cel lineage		
sel T	15/24	25
sel B	85/76	75
hitung leukosit [/mm ³]		
< 10.000	47/49	42
10.000-49.000	28-31/29	31
50.000-99.000	8-12/14	12
> 100.000	11-12/23	16
Hemoglobin [g/dL]		
< 8	48/58	28
8-10	24/22	16
>10	28/20	46
hitung platelet [/mm ³]		
< 50.000	46/40	52
50.000 -100.000	23/20	22
>100.000	31/40	26
CNS status *		
CNS1	67-79/60	92-95
CNS2	5-24/27	?
CNS3	3/3	5-8
Traumatic lumbar puncture with blast		
sel blast leukemia dalam sumsum tulang (%)		
< 90	33/46	25
>90	67/54	71
sel blast leukemia dalam darah ada		
ada	87/90	92
tidak ada	13/10	8

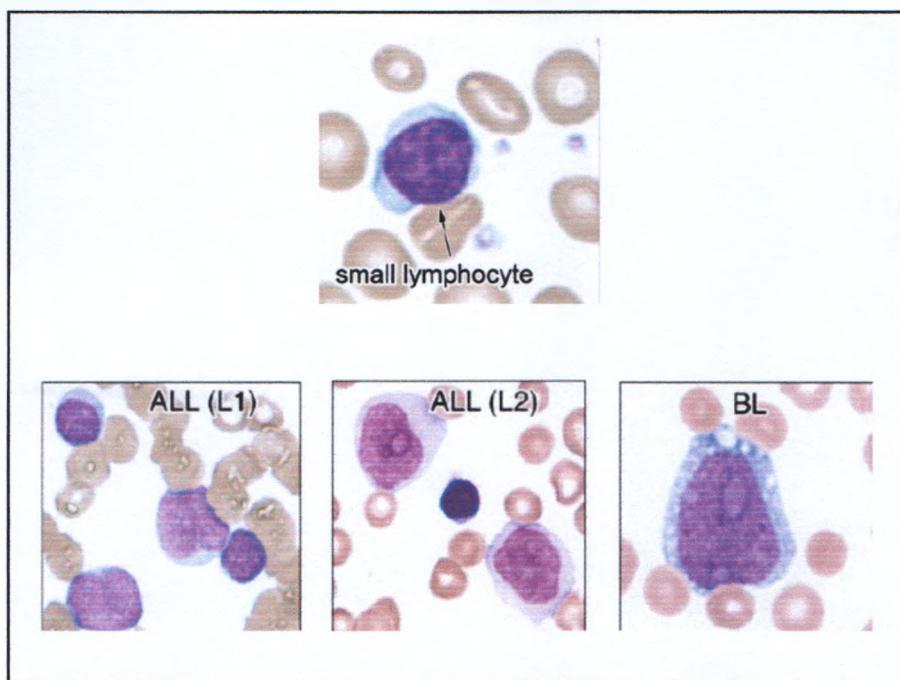
*CNS1 = tidak ada sel blast dalam cairan cerebrospinal
 CNS2 = < 5 leukosit/ μ L dengan sel blast dalam sampel nontraumatis
 CNS3 = \geq 5 leukosit/ μ L dengan sel blast dalam sampel non traumatis atau
cranial nerve palsy +
traumatic lumbar puncture with blast (\geq 10 eritrosit/ μ L dengan blast)

MORFOLOGI

- analisis morfologi dengan pewarnaan Romanosky (Wright,Wright-Giemsa atau May Grunwald-Giemsa).
- Pewarnaan sitokimia Sudan Black Blue, myeloperoksidase kurang sering dipakai dibandingkan imunofenotipe
- SBB -, MPO-
- Klasifikasi French-American -British (FAB) berdasarkan pada gambaran morfologi dan sitokima dari sel blast. serta komposisi hitung jenis.

Morfologi limfoblas :

Pleomorfik dengan beragam ukuran dari kecil hingga besar,
Nukleus mengandung nucleolus menonjol atau tidak
Kromatin padat atau terdispersi
Sitoplasma biru, abu abu biru, sedikit, kadang bervakuola



Infiltrasi sel leukemia (blast) pada darah tepi dan sumsum tulang

Sumsum tulang hiperseluler dengan infiltrasi sel blast

Blast >25 % (WHO)

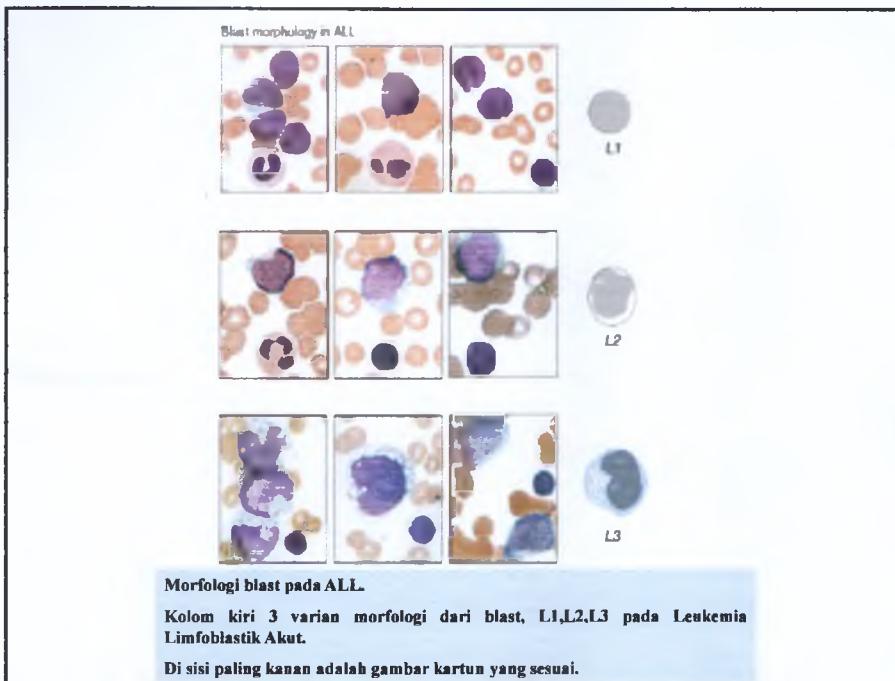
Sering >50 %

Beberapa kasus sukit diaspirasi

karena meningkat retikulin → Perlu trepin biopsy

- terdiri 3 subtipe ALL (L1, L2, L3),
- L1 (70-80% kasus), L2 (sekitar 25% kasus), dan L3 (1-2 % kasus)
- Untuk kasus yang tidak dapat secara akurat diidentifikasi
- membutuhkan pemeriksaan profil immunofenotipe , sitogenetika, analisis molekuler

	L1	L2	L3
Ukuran sel	terutama kecil	besar,heterogen	sedang sampai besar homogen
kromatin inti	cukup homogen terkondensasi pada beberapa sel	heterogen	halus, homogen
bentuk inti	regular	tidak teratur, terbelah dan berlekuk	regular, oval atau bulat
Anak inti	tidak terlihat,kecil dan tidak mencolok	biasanya terlihat, sering besar	biasanya menonjol
Jumlah sitoplasma	hanya sedikit	variasi, sering banyak	sedang
basofilia sitoplasma	sedikit sampai sedang	bervariasi	banyak,kuat
vakuola sitoplasma	bervariasi	bervariasi	sering menonjol



- Pemeriksaan *immunophenotyping* dengan *flowcytometry*
- memakai panel antibodi.
- Panel antibodi yang disarankan
 - sedikitnya terdapat satu penanda sangat sensitif
(CD 19 untuk *B-cell lineage*, CD 7 utk *T-cell lineage*,
dan CD 13 atau CD 13 untuk sel mieloid),
 - serta antibodi utk penanda sangat spesifik
(cytoplasmic CD79a, CD22 untuk *B-cell lineage*,
dan CD3 utk *T-cell lineage*, dan cytoplasmic myeloperoxidase
untuk sel mieloid).

PANEL OF MONOCLONAL ANTIBODIES FOR THE CLASSIFICATION OF ACUTE LEUKAEMIAS

Haematopoietic precursors	: CD34, HLA-Dr, TdT, CD45
B-lineage	: CD19, CD20, CD22, CD79a
T-lineage	: CD2, CD3, CD5, CD7
Myeloid	: CD13, CD33, CD15, MPO, CD117
Megakaryoblastic	: CD41, CD61

- Pemeriksaan sitogenetika dengan *Fluorescence insitu hybridization*(FISH)
- analisis molekuler dengan *reverse transcriptase polymerase chain reaction*
- Aplikasi berdasarkan *microarray*,
- *genome-wide analysis of gene expression and DNA copy number*
- *complemented by transcriptional profiling, resequencing and epigenetic approaches*

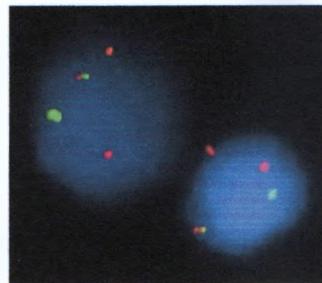


Fig. 4.2 Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) demonstrating *ETV6-RUNX1* fusion in interphase cells of a patient with ALL. A dual-colour translocation probe has been used. The *ETV6* probe (green) binds 5' to the 12p13.2 breakpoint. The *RUNX1* probe (red) spans the entire gene including the 21q22 breakpoint. Normal cells will thus have separate red and green signals (two of each). The leukaemic cells shown have one normal green *ETV6* signal, one large red signal (normal *RUNX1*), one smaller red signal (residual *RUNX1*) and one fused double-colour *ETV6-RUNX1* signal. (With thanks to Dr Helen Wordsworth and Sullivan Nicolaides Pathology, Brisbane.)

Kriteria WHO direvisi tahun 2016

- berdasarkan morfologi, sitokimia, immunofenotipe, sitogenetik dan analisis molekuler.
- Ambang batas menentukan leukemia akut menurun dari 30% blast dalam sumsum tulang (FAB) menjadi 20% blast dalam sumsum tulang untuk AML,
- sedangkan untuk ALL diagnosa definitif tidak menentukan presentase untuk blast,
- tetapi disarankan diagnosis ALL tidak dilakukan bila kurang dari 20% blast sumsum tulang.
- Beberapa protokol penatalaksanaan, nilai > 25 % blast dipakai untuk menentukan B-ALL.⁸

KLASIFIKASI ALL (WHO 2016)
utk precursor lymphoid neoplasia

B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma

B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma NOS

- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities
- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(9;22)(q34; q11.2); *BCR-ABL1*
- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(v;11q23); *MLL* rearranged
- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(12;21) (p13;q22); *TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)*
- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hyperdiploidy
- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with hypodiploidy
- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(5;14)(q31; q32); *IL3-IGH*
- B-lymphoblastic leukaemia/lymphoma with t(1;19)(q23; p13.3); *TCF3-PBX1*

T-lymphoblastic leukaemia/lymphoma

- Sekitar 85 % dari ALL adalah leukemia limfoblastik sel B.
- Immunophenotyping karakteristik limfoblas-B
- ditandai dengan ekspresi antigen sel-B (CD 19, CD 79a, dan CD20, CD 22, CD24 PAX5),
dan penanda *immature* seperti CD 10, TdT, dan CD34.
- Sejumlah kelainan sitogenetik dapat terjadi pada B-ALL seperti gen hiperdiploid, hipodiploid, t (9;22) (q.34.1;q11.2), kromosom Philadelphia, t(v;11q23.3); KMT24-rearranged, t(12;21)(p13.2); q22.1; ETV6-RUNX1, t(5;14)(q31.1;q32.1)(1;19) (q23;p13.3)
- Beberapa perubahan genetik memberikan prognostik dan implikasi terapeutik. Prognosis yang baik adalah t(12;21)(p13;q22)/TEL-AML1 dan hiperdiploid. The overall survival (OS) pasien dengan ETV6-RUNX1 atau high-hyperdiploid ALL lebih dari 93 %.^{9,10}

- Sekitar 15 % dari ALL adalah leukemia limfoblastik akut sel T.
- Morfologi limfoblast sama dengan B-ALL.
- Limfoblast T ditandai umumnya TdT positif, CD3 sitoplasmik positif, dan beragam ekspresi CD2,CD5, CD7, CD1a, CD99, dan CD34.
- Sel neoplasma dapat ganda positif atau ganda negatif untuk CD4 dan CD8, atau jarang berupa apakah CD4 negatif atau CD8 positif
- Beragam sitogenetik abnormalitas dan translokasi sama seperti B-ALL, mutase aktif pada NOTCH1, resptor transmembrane, ditemukan pada sekitar 60 % kasus.
- Prognosis yang baik terlihat pada pasien ALL sel T- NOTCH ^{9,10}

TABLE 2-7. Adverse Prognostic Factors in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia

Factors	Precursor B Cell	Precursor T Cell
Age (years)*	>35	>35
Leukocyte count ($\times 10^9/L$)	>30	>100
Immunophenotype	Pro-B (CD10-)	Pre-T
Genetics	t(9;22) [BCR-ABL1] t(4;11) [MLL-AF4]	HOX11L2 expression? ERG expression?
	Hypodiploidy	
	Ph-like genotype	
Treatment response	Delayed remission (>4 weeks) Minimal residual disease $>10^{-4}$ after induction	Delayed remission (>4 weeks) Minimal residual disease $>10^{-4}$ after induction

Factor	Poor risk	Neutral or good risk
Presenting WCC	$30 \times 10^9/l$ B-ALL $>100 \times 10^9/l$ T-ALL	Low presenting WCC
Age	Worse outcome with advancing age	Younger age
Immunophenotype	T-cell phenotype better outcome than B-cell phenotype Early T precursor ALL (ETP) Expression of CD20 worse outcome (some studies)	Expression of myeloid antigens generally not associated with worse outcome
Cytogenetics	t(9;22) (BCR-ABL1) t(4;11) (MLL/AF4) Complex karyotype (five or more chromosomal abnormalities) Low hypodiploidy/near triploidy	t(12;21) (ETV6/RUNX1) Hyperdiploidy
Specific genetic abnormalities	IKZF1 deletions, particularly in Ph+ ALL	NOTCH1 and FBXW7 mutations in T-ALL
Early response to steroid	Poor initial response to steroid therapy	
MRD	Positive signal at protocol-relevant time point	Negative signal at protocol-relevant time point

Procedure	Mandatory (M)/ Recommended (R)
Clinical assessment:	
• Full history	M
• Clinical examination of the CNS	M
• Height, weight and body surface area	M
• Assessment of performance status	R
Investigations:	
• Full blood count and film	M
• Coagulation screen	M
• Biochemical profile, LDH and urate levels	M
• Blood cultures if patient is febrile	M
• G-6-PD status if rubrurylate to be used	R
• Pregnancy test for women of childbearing age	M
• HIV testing	R
• FISH and/or C-scopy if monoclonal antibody therapy, e.g. rituximab, is part of the planned therapeutic regimen	M
• Bone marrow aspirate:	
• • Morphology	M
• • Flow cytometry	M
• Cytogenetics (G-banding and FISH analysis)	M
• Molecular diagnostics	M
• Evaluation for MRD marker	M
• Lumbar puncture if evidence of CNS involvement	M
• Examination of CSF for blasts by cytospin	M
• Flow cytometry of CSF	R
• CXR	M
• CT of neck, thorax, abdomen and pelvis if evidence of nodal/extramedullary disease	R
• CT head if clinical evidence of CNS/epithelial disease	M
• Tissue biopsy of patient and siblings (unless a young adult being treated on a paediatric protocol)	R
Pretreatment:	
• Gain IV access. Avoid central line in phase 1 induction if possible	R
• Adequate hydration. Use IV fluids if WCC is high or significant extramedullary disease	M
• IV access if patient is febrile	M
• Prevention of uric acid nephropathy with allopurinol or rasburicase	M
• Infection prophylaxis agents:	
• • Pneumocystis jirovecii	M
• • Varicella zoster	M
• • Fungi	R
• Growth factor support during induction	R
• Thromboprophylaxis if platelets < $50 \times 10^9/l$	R
Treatment:	
• Standard prephase for 3–7 days	R
• Consider early into clinical trial if available	R

KESIMPULAN

1. Diagnosis ALL berdasarkan FAB berdasarkan morfologi dan komposisi hitung jenis ; ALL-L1,ALL-L2,ALL-L3
1. Diagnosis ALL berdasarkan WHO 2016 berdasarkan morfologi, immunophenotyping, sitogenetika, analisis molekuler
3. Gambaran klinis berupa asimptomatis berhubungan dengan kegagalan sumsum tulang dan infiltrasi ke ekstra meduler
3. Sitokimia ; SBB-,MPO-,
4. Morfologi darah tepi dan sumsum tulang infiltrasi sel leukemia , blast . 25 %
6. Pemeriksaan Immunophenotyping memakai panel antibodi sedikitnya terdapat satu penanda sangat sensitif (CD 19 untuk *B-cell lineage*, CD 7 utk *T-cell lineage*, dan CD 13 atau CD 13 untuk sel mieloid), serta antibodi utk penanda sangat spesifik (*cytoplasmic CD79a*, *CD22* untuk *B-cell lineage*, dan *CD3* utk *T-cell lineage*, dan *cytoplasmic myeloperoxidase* untuk sel mieloid).
7. Analisis molekuler dengan PCR, *microarray*, *analisis genom*

Terimakasih