

# CHAPTER | 10

**Summary**  
**Conclusions**  
**Recommendations**  
**Perspectives**

## SUMMARY

In an attempt to improve our treatment strategies in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL) utilizing the Indonesian treatment protocols, we conducted studies in the Pediatric Cancer Unit (PCU) of Dr. Sardjito Hospital (DSH), Yogyakarta from 1999 to 2011. The aims of the studies were to explore the epidemiology and characteristics of childhood acute leukemia, examine the predictors for outcome, and establish the efficacy of the treatment protocols. The results are presented in this thesis and a summary of this work is presented below.

The general introduction (**Chapter 1**) gives an overview of leukemia in general and the situation regarding the treatment of childhood ALL in Indonesia as compared with Western countries.

The study in **Chapter 2** was conducted to investigate the epidemiology of childhood leukemia in the region in and around the DSH, whose catchment area extends beyond the boundaries of the Yogyakarta Special Province (YSP). The medical records of children (aged 0 - 14 years) with acute leukemia hospitalized during 1998 - 2009 were reviewed. The results show that the annual incidence rate of childhood acute leukemia has increased significantly in the catchment area of DSH from 35 per-million person in 1999 to 70 per-million person in 2009 (ANOVA,  $P=0.003$ ), and in the YSP from 15.7 per-million in 1999 to 32.9 per-million in 2009 (ANOVA,  $P=0.325$ ). During 1998 - 2009 the estimated average annual incidence rate of childhood acute leukemia in DSH was 46.2 per-million per-year and in YSP it was 28.8 per-million per-year. Also, a relatively high frequency of children with acute myeloid leukemia (AML), i.e. 25.5% in DSH and 27.7% in YSP, was found. Since the population estimate for YSP is more accurate than that for the DSH catchment area, the data derived from YSP were used for comparison with developed countries. The annual average incidence rate of ALL (20.8) is relatively low compared to Western countries (22.4-37.9). The annual average incidence rate of AML (8.0) is similar to that in Western countries (5.0 - 8.0), resulting in a relatively high percentage of AML versus ALL (27.7%) in YSP.

The study in **Chapter 3** was performed to identify the immunophenotypic pattern of childhood acute leukemia in Indonesia. Bone marrow specimens of 541 children aged 0 - 14 years with acute leukemia were collected from four large cities in Indonesia: Medan, Semarang, Yogyakarta and Manado. The immunophenotype examination

was done in Yogyakarta using a single-color method (136 samples) and a three-color method (405 samples). The data show that a relatively high percentage (23%) of the children have AML. Of the ALL samples, 83% was B-lineage ALL and 17% was T-lineage ALL. In the diagnosis of childhood leukemia there was good concordance ( $\kappa=0.82$ ) between the three-color method and morphological examination. The results of immunophenotyping resulted in a change in the diagnosis in 6.6% of the patients: 9/239 patients with morphologically determined ALL were immunophenotypically AML, and 12/79 patients with morphologically determined AML were in fact ALL. From this multi-center study, we conclude that immunophenotype examination of childhood leukemia is feasible in Indonesia. It has considerable value for risk stratification in an Indonesian risk-based treatment protocol.

It is well established that exposure to chemotherapy induces apoptosis in lymphoblasts; therefore, the profile of the apoptotic cells may represent treatment response in the body. An *in vivo* study to detect circulating apoptotic cells in blood smears under a light microscope is presented in **Chapter 4**. It was found the apoptotic cells were clearly identifiable using this simple method. However, we failed to find these cells in all patients and were unable to determine the ideal time point to undertake this measurement. We conclude that, although this method is simple, inexpensive and available in all PCUs in Indonesia, it is impractical as a tool for the evaluation of treatment response.

The study in **Chapter 5** was designed to explore the incidence and clinical outcome of patients showing poor early response to treatment, i.e. those with an absolute peripheral lymphoblasts count of  $1000/\mu\text{l}$  or more after one week of oral dexamethasone and one dose of intrathecal methotrexate. The study was conducted during 1999 - 2005 in patients treated on the WK-ALL-2000 protocol. Of the 165 patients enrolled in this study, 32 (19.4%) were poor responders. In comparison with good responder patients with absolute peripheral lymphoblast counts of less than  $1000/\mu\text{l}$  at day 8 of treatment, the poor responder patients were significantly associated with adverse parameters at diagnosis such as belonging to a high-risk group, being of older age, having a higher white blood cell count, and a higher percentage of peripheral blasts. Compared with good responders, this group of poor responder patients had a significantly higher induction failure rate (53.1% vs. 23.3%,  $P<0.01$ ), resistant disease rate (15.6 vs. 4.5%,  $P=0.02$ ), a lower 5-year disease-free survival rate ( $24.9 \pm 12.1\%$  vs.  $48.6 \pm 5.7\%$ ,  $P=0.034$ ), and a lower 5-year

event-free survival rate ( $9.7\% \pm 5.3\%$  vs.  $26.3\% \pm 3.8\%$ ,  $P=0.002$ ). However, multivariate analysis failed to show that poor response was an independent prognostic factor for relapse. We conclude that an early response to treatment is a strong predictor for adverse events in childhood ALL treated with a dexamethasone-based Indonesian protocol. The proportion of poor responder patients is higher than that reported in Western countries in which prednisone or prednisolone was used as steroid.

Our randomized double-blind trial to explore the benefit of prophylactic oral ciprofloxacin versus placebo against sepsis and mortality during induction treatment is presented in **Chapter 6**. This study was conducted during 1999 - 2005 among 110 patients treated on the WK-ALL-2000 protocol. In comparison to the placebo arm ( $n=52$ ), the ciprofloxacin arm ( $n=58$ ) had a lower absolute neutrophil count nadir during induction with a median of 62 (range: 5 - 884) vs. 270 (range: 14 - 25,480) cells/ $\mu$ l blood ( $P<0.01$ ), a greater risk for experiencing fever ( $50.0\%$  vs.  $32.7\%$ ,  $P=0.07$ ), a higher incidence of clinical sepsis ( $50.0\%$  vs.  $38.5\%$ ,  $P=0.22$ ) and a higher death rate ( $18.9\%$  vs.  $5.8\%$ ,  $P=0.05$ ). We conclude that in our PCU setting these data caution against using ciprofloxacin prophylaxis during induction treatment.

The study in **Chapter 7** is a randomized trial designed to measure the benefit of treatment intensification using L-asparaginase. The study was conducted in patients treated on the WK-ALL-2000 protocol during 1999-2005. Patients were randomized into two groups: those who received an additional three doses of L-asparaginase during consolidation treatment (3A arm,  $n=61$ ), and those who did not receive additional L-asparaginase (0A arm,  $n=56$ ). Adverse events after achieving complete remission included relapse ( $37.6\%$ ), death ( $16.2\%$ ) and abandonment of treatment ( $15.4\%$ ). There was no significant difference in the relapse rate between the two arms. Patients in the 3A arm vs. the 0A arm had a (non-significant) lower 5-year disease-free survival ( $47.4 \pm 7.9\%$  vs.  $51.7 \pm 7.9\%$ ,  $P=0.72$ ) and a lower 5-year event-free survival ( $29.5 \pm 5.8\%$  vs.  $35.7 \pm 6.4\%$ ,  $P=0.61$ ). We conclude that the use of three additional doses of *E. coli* L-Asparaginase during consolidation treatment offers no clinical advantage in the Indonesian WK-ALL-2000 protocol on long-term follow-up. Moreover, these additional doses will increase the costs of treatment.

The randomized trial in **Chapter 8** was designed to explore whether prednisone has a different outcome than dexamethasone in childhood ALL treatment in Indonesia. This study included 196 patients

of standard-risk (SR) and high-risk (HR) ALL treated on the Indonesia-ALL-2006 protocol during 2006 - 2011. Patients in the dexamethasone arm (n=102: 68 SR, 34 HR) received dexamethasone 4 mg/m<sup>2</sup>/day (SR) or 6 mg/m<sup>2</sup>/day (HR), while the prednisone arm (n=94: 66 SR, 28 HR) received prednisone 40 mg/m<sup>2</sup>/day (SR and HR). Patients in the dexamethasone arm showed no superior outcome compared to the prednisone arm with regard to death rate (17.7% vs. 14.9%,  $P=0.54$ ), abandonment rate (24.5% vs. 25.5%,  $P=0.91$ ) or leukemic events (13.7% vs. 11.7%,  $P=0.59$ ). A higher death rate was found in the dexamethasone arm of SR patients (16.2% vs. 6.1%,  $P=0.06$ ). In the dexamethasone versus prednisone arm the 3-year event-free survival was  $31.5 \pm 6.6\%$  vs.  $41.5 \pm 5.9\%$  ( $P=0.51$ ), disease-free survival was  $63.7 \pm 9.3\%$  vs.  $74.5 \pm 7.6\%$  ( $P=0.47$ ) and overall survival was  $49.5 \pm 7.7\%$  vs.  $69.3 \pm 6.1\%$  ( $P=0.09$ ). We conclude that, in our setting, because dexamethasone was not superior to prednisone in terms of event-free survival, disease-free survival and overall survival, this suggests that in low-income countries treatment with dexamethasone may be unwarranted. Another finding was that the 4-drug induction in standard-risk patients led to a higher death rate in the dexamethasone arm.

## CONCLUSIONS

The conclusions we derive from the studies in this thesis are as follows:

1. In our PCU the average annual incidence rate of childhood acute leukemia has increased significantly during the last decade. In comparison to Western countries, the average annual incidence rate of childhood acute leukemia shows a relatively high percentage of AML. The immunophenotypic pattern of childhood ALL patients in Indonesia was similar to the pattern worldwide in terms of the proportion of B-cell lineage and T-cell lineage ALL.
2. In our setting, measurement of absolute peripheral lymphoblasts count at day 8 of treatment is important for risk-group stratification and as a predictor for adverse outcomes. Therefore, the standard-risk patients with a poor early response should be moved to the high-risk group and treated accordingly.
3. In our PCU, the high rate of abandonment of treatment and toxic death are the major obstacles. Together with a 'less intensive' protocol this led to a high number of treatment failures. However, it is noteworthy that the treatment outcome of childhood ALL in Indonesia has shown progress during the last decade. This is evidenced by an increase in the 3-year event-free survival from about 23% on the WK- ALL-2000 protocol (1999 - 2005) to 37% on the Indonesia-ALL-2006 protocol (2006 - 2011).
4. In our situation, prophylactic monotherapy of oral ciprofloxacin during induction treatment showed no improvement of outcome on the WK-ALL-2000 protocol.
5. An additional three doses of L-asparaginase during consolidation treatment showed no improvement of outcome on the WK-ALL-2000 protocol.

6. Dexamethasone is not superior to prednisone in preventing relapse and in the overall outcome of patients treated on the Indonesia-ALL-2006 protocol. It leads to a higher induction death rate in the standard-risk group of patients utilizing a four-drug induction treatment.
7. Many of the goals achieved in the PCU of Dr. Sardjito Hospital can be attributed to the benefits derived from our twinning program with the VU University Medical Center (Amsterdam, the Netherlands), which started in 1992 and is still ongoing.

## RECOMMENDATIONS

1. Immunophenotype examination is feasible in Indonesia and should be used to improve the detailed diagnosis of childhood acute leukemia. This will improve the certainty with which ALL and AML can be distinguished. Patients with T-ALL phenotype or poor early response to treatment should be classified as high-risk patients and treated accordingly in all PCUs in Indonesia. As a proven effective method, immunophenotypic examination should be proposed to the Indonesian government as an indispensable tool for diagnosis and treatment stratification; moreover these tests should receive health insurance coverage.
2. A national cancer registry and national treatment protocols should be developed in the near future to enable improved services and more effective research. Instead of efforts based on a single medical center, a multi-center network is essential.
3. The development of a treatment protocol needs to be done with extreme caution in view of the potential life-threatening complications of treatment in PCUs which lack adequate supportive care. In the Indonesia-ALL-2006 protocol for standard-risk patients, we recommend to omit anthracycline administration during induction because this leads to more severe infections and life-threatening conditions in a setting such in Indonesia, which already has a high incidence of infections and poor access to supportive care.
4. Regarding the use of steroids, we recommend to continue the randomization of dexamethasone and prednisone during a three-drug induction in standard-risk patients, while retaining dexamethasone during maintenance therapy.
5. Models of treatment intensification that meet the requirements of the Indonesian setting should be investigated to improve treatment outcome with minimum toxicity and low costs.



## PERSPECTIVES

### **Developing future Indonesian childhood acute leukemia protocols**

The next generation of Indonesian childhood ALL protocols should be developed based on the availability of manpower, sufficient access to supportive care, and an adequate PCU infrastructure. Once these resources have been developed, the protocol may have a more intensive therapeutic design than its predecessors. Challenges for the future include not only how to find the most effective way to reduce toxic death and abandonment rates, but also how to prevent relapse, increase survival and improve the quality of life of children with ALL. The quality of life of the survivors is another important focus of interest. Ideally, the next Indonesian protocol should achieve an event-free survival rate of 60% or more by 2020, increasing by 10% over the coming 10 years. However, we have to remain cautious about the increasing number of cases in view of the limited bed capacity, affordability of medication and supportive care, and the reduced number of experienced pediatric oncologists due, for example, to retirement. Parallel to our efforts to improve outcomes in childhood ALL, we also need to consider the outcome of childhood AML and other cancers; the rates for the latter lag far behind that of childhood ALL. As reported in the Workshop on Diagnosis and Treatment of Childhood AML (Yogyakarta, 30 September - 1 October 2011), in all PCUs in Indonesia the overall cure rate of AML is less than 10%. The experience and expertise already obtained in establishing the childhood ALL treatment protocols will be valuable when developing protocols for childhood AML.

### **National hospital-based cancer registry**

Although we have not yet established a population-based cancer registry, our hospital-based cancer registry has shown substantial benefits. It has provided accurate data on epidemiology, on the efficacy of our treatment strategies, and on factors related to treatment failure. Our cancer registry forms the basis of our research efforts, and has resulted in many congress abstracts, prizes for congress contributions, articles in peer-reviewed journals, and PhD theses. From this viewpoint, the cancer registry in our PCU is more of a necessity than a luxury. In the future we aim to gain more benefits from cancer registration and to participate in

international cancer studies. In our opinion the time is ripe to develop the Indonesian national cancer registry to facilitate multicenter studies in the future.

### **Role of twinning program**

Twinning programs that are established between advanced and developing PCUs offer many mutual benefits. For example, programs between the VU University Medical Center (Amsterdam, the Netherlands) and our PCU, between the St. Jude Children's Research Hospital (USA) and El Salvador and Guatemala, and between Italy and Nicaragua. We propose to organize twinning programs between our PCU and other hospitals in the catchment area of Dr. Sardjito Hospital. The aim of that program is to train physicians and nurses to adequately deal with the common symptoms and with the administration of chemotherapy for childhood cancers during maintenance treatment in their hospitals. Hopefully this will reduce the queues and waiting lists in tertiary hospitals, enable a faster response by the physicians, and will be less burdensome and costly for the patients, their families and government. We have designed a program to connect all patients with our PCU via a mobile phone network to remind them of their treatment schedule and to monitor their latest condition. These programs may help to reduce the rates of abandonment and toxic death. In addition, the twinning programs between the PCU of Dr. Sardjito Hospital and advanced centers abroad should be maintained for childhood cancers other than childhood ALL, in the hope that this will further help in also improving the outcome of all children with cancer in Yogyakarta.

## NEDERLANDSE SAMENVATTING

### Behandeling van acute lymfatische leukemie bij kinderen in ontwikkelingslanden: De Indonesische ervaring

Ons onderzoek was er op gericht om de behandeling te verbeteren van acute lymfatische leukemie bij kinderen (ALL), gebruik makend van de Indonesische behandelprotocollen. Onze studies werden verricht in de kinderoncologische afdeling (Pediatric Cancer Unit, PCU) van het dr Sardjito Hospital (DSH) in Yogyakarta gedurende de jaren 1998 tot en met 2010. De doelen van ons onderzoek waren het vastleggen van epidemiologische gegevens, de types ALL die in onze regio voorkomen, het zoeken naar factoren die de prognose bepalen, en het onderzoeken van de effectiviteit van onze behandelstrategie. De resultaten van dit onderzoek zijn gebundeld in dit proefschrift en hieronder volgt een samenvatting daarvan, alsmede aanbevelingen en een toekomstperspectief.

De Algemene Inleiding (**Hoofdstuk 1**) geeft een overzicht van leukemie in het algemeen, en de situatie in Indonesië vergeleken met die in de Westerse wereld.

Het onderzoek in **Hoofdstuk 2** beschrijft de epidemiologie van kinderleukemie in de regio rond het DSH: de provincie Yogyakarta (Yogyakarta Special Province, YSP) en de omliggende gebieden op midden Java. Alle medische statussen van kinderen (0 - 14 jaar) opgenomen met leukemie in de jaren 1998 tot 2009 werden geanalyseerd. De resultaten laten zien dat de opnames elk jaar (Annual Incidence Rate: AIR) stegen, overeenkomende met een stijging van de AIR in het adherentie gebied van het DSH van 35 tot 70 per miljoen kinderen (ANOVA test  $P=0,003$ ). In de YSP was de stijging van 15,7 per miljoen kinderen in 1999 tot 32,9 in 2009 (ANOVA  $P=0,325$ ). Gemiddeld over de jaren 1999-2009 werd een AIR gevonden van 46,2 voor het hele adherentie gebied van DSH en 28,8 in YSP. Er werd een relatief hoog aantal gevallen van AML gevonden: 25,5% in DSH adherentie gebied, en 27,7 in YSP. Omdat de cijfers betreffende adherentie van het DSH veel minder betrouwbaar zijn dan de populatie gegevens binnen de YSP, hebben we de laatste gebruikt voor vergelijking met ontwikkelde, Westerse landen. De Annual Average Incidence Rate (AAIR) van ALL in YSP (20,8) is relatief laag in vergelijking met Westerse landen (22,4 - 37,9). De AAIR van AML (8,0) daarentegen is vergelijkbaar met die in Westerse landen (5,0 - 8,0), hetgeen resulteert in een relatief hoog percentage van AML (27,7%) in YSP.

Het onderzoek in **Hoofdstuk 3** werd gedaan om het patroon van het immunofenotype van ALL in Indonesië vast te stellen. Beenmerg aspiraten van 541 kinderen met leukemie in de leeftijdsgroep 0 - 14 jaar werden verzameld uit 4 grote steden in Indonesië: Medan, Semarang, Yogyakarta en Manado. In Yogyakarta werd het immunofenotype bepaald, aanvankelijk met een enkel-kanaals (single color) methode (n=136), later met een 3-kanaals methode (n=405). De resultaten lieten opnieuw een hoog percentage AML zien van 23%. Van de ALL gevallen bleek 83% B-lijn ALL te zijn en 17% T-ALL. Tussen de morfologische klassificering en de immunofenotypering was een goede concordantie (kappa 0,82) voor de drie kleuren methode. Toch waren er nog 6,6% gevallen waarin morfologie en immunofenotype niet overeen kwamen: 9 van 239 patiënten die morfologisch als ALL waren geclassificeerd bleken immunologisch AML en 12 van 79 patiënten die als AML te boek stonden hadden een ALL immunofenotype. Deze multicenter studie heeft ons geleerd dat immunofenotypering in Indonesië tot de mogelijkheden behoort. Het is belangrijk voor risico stratificatie in SR (standaard risico) of HR (hoog risico) in het Indonesische behandelingsprotocol.

Het is goed gedocumenteerd dat chemotherapie apoptose induceert in leukemische cellen. Het profiel van apoptose zou dus een maat kunnen zijn voor de reactie op therapie. Wij deden een *in vivo* licht microscopisch onderzoek naar apoptotische cellen in de bloedbaan (**Hoofdstuk 4**). Het bleek mogelijk met deze eenvoudige methode apoptotische cellen te vinden. Ze waren echter niet in alle gevallen in het bloed aanwezig en het beste tijdstip na begin van de behandeling om deze meting uit te voeren hebben we dus niet kunnen vaststellen. Onze conclusie was helaas dat, hoewel de methode simpel is en uitvoerbaar in alle kinderoncologische klinieken in Indonesië, het toch niet praktisch bruikbaar is als maat voor reactie op behandeling.

Het onderzoek beschreven in **Hoofdstuk 5** werd verricht om het aantal leukemische cellen in het bloed te bepalen 8 dagen na de start van de behandeling met dexamethason plus één dosis methotrexaat intrathecaal. We onderzochten hoe vaak het voorkwam dat na een week (dag 8) nog meer dan 1.000 leukemische cellen per microliter in het bloed voorkwamen (zogenaamde 'poor early responders'), en hoe het klinisch beloop bij deze patiëntjes ging. De studie werd verricht van 1999 tot 2005 bij patiënten die met het WK-ALL-2000 protocol werden behandeld. Van 165 patiënten waren er 32 (19,4%) poor responders. In vergelijking met de patiënten die een lager aantal leukemische cellen in het bloed over hadden (good

responders) bleken de poor responders significant vaker slecht-prognose kenmerken te hebben, zoals inschaling in de HR groep, een hoger aantal leucocyten bij diagnose, en een hoger percentage leukemische cellen in het bloed. Ook hadden de poor responders significant vaker falende inductie therapie (53,1% tegen 23,3%,  $P < 0,01$ ), en resistente leukemie (15,5% tegen 4,5%,  $P = 0,02$ ), een lagere 5 jaars overleving ('disease-free survival, DFS'; 24,9% tegen 48,6%,  $P = 0,034$ ). Ook vonden wij een lagere zgn Event-Free Survival (EFS, hier worden naast recidief leukemie ook overlijden door andere oorzaken en het zich onttrekken aan de behandeling als mislukte behandeling gerekend). De EFS van de poor responders was  $9,7 \pm 5,3\%$  en van de good responders  $26,3 \pm 3,8\%$ ,  $P = 0,002$ ). Echter, multivariabele analyse kon niet aantonen dat poor response een onafhankelijke prognostische factor is. Onze conclusie is dat poor early response op initiële behandeling een sterke prognostische factor is voor het mislukken van de behandeling in het Indonesische op dexamethason gebaseerde ALL protocol. Het percentage poor responders is hoger dan in Westerse studies waar prednison als steroïed werd gebruikt.

In **Hoofdstuk 6** presenteren wij onze dubbel blind gerandomiseerde studie naar het voordeel van profylactische behandeling met ciprofloxacin ter voorkoming van ernstige infecties en overlijden tijdens de inductie behandeling, de eerste 6 weken van de behandeling van ALL. Ook deze studie werd verricht in het kader van het WK-ALL-2000 protocol, tussen 1999 en 2005. In totaal werden 110 patiënten gerandomiseerd: 52 in de placebo arm en 58 in de ciprofloxacin arm. In de ciprofloxacin groep constateerden we lagere aantallen neutrofielen (absolute neutrophil count, ANC), namelijk 62 per microliter (spreiding: 5 - 884) dan in de placebo groep (270, spreiding: 14 - 25.480,  $P < 0,01$ ). Ook was er een hoger aantal kinderen met koorts in de ciprofloxacin groep (50,0% tegen 32,7%  $P = 0,07$ ), een hoger aantal met klinische tekenen van sepsis (50,0% tegen 38,5%,  $P = 0,22$ ) en een hoger aantal kinderen dat overleed tijdens de inductie (18,9% tegen 5,8%,  $P = 0,05$ ). Daarom waarschuwen we tegen het gebruik van ciprofloxacin als profylaxe tijdens de inductie behandeling van ALL in de setting van onze kinderoncologische kliniek.

Het onderzoek beschreven in **Hoofdstuk 7** betreft een gerandomiseerde trial om het effect vast te stellen van intensivering van de behandeling met L-Asparaginase. Ook hier betrof het een studie in het kader van het WK-ALL-2000 protocol in de jaren 1999 - 2005. Randomisatie vond plaats in twee groepen: de ene groep kreeg drie extra doses L-Asparaginase tijdens de consolidatie fase (groep 3A, 61 patienten)

de andere groep kreeg de standaard behandeling zonder extra L-Asparaginase (groep 0A, 56 patiënten). Falende behandeling na het bereiken van complete remissie werd gedefinieerd als volgt: recidief ALL (37,6%), overlijden (16,2%) en voortijdig staken van de behandeling (15,4%). Het aantal recidieven in beide groepen was niet significant verschillend. Kinderen in de 3A arm hadden een (niet-significant) lagere 5 jaars ziektevrije overleving (47,4% tegen 51,7%,  $P=0,72$ ) alsmede een lagere 5 jaars EFS (29,5% tegen 35,7%,  $P=0,61$ ). Onze conclusie is dat 3 extra doses *E. Coli* L-Asparaginase tijdens de consolidatie behandeling geen voordeel biedt in het WK-ALL 2000 protocol bij evaluatie na langdurige observatie. Integendeel, de extra doses genereren extra bijwerkingen en extra kosten.

De gerandomiseerde studie beschreven in **Hoofdstuk 8** werd ontworpen om na te gaan of prednison en dexamethason gelijkwaardige steroïden zijn in het kader van de ALL behandeling in de Indonesische protocollen. Hoewel dexamethason effectiever tegen ALL is dan prednison, is ook de toxiciteit hoger, en dat laatste zou in de Indonesische situatie wel eens heel belangrijk kunnen zijn. Deze studie betrof 196 kinderen, zowel SR als HR, die in de jaren 2006 - 2011 werden behandeld volgens het Indonesia-ALL-2006 protocol. Patiënten in de dexamethason arm ( $n=102$ , 68 SR en 34 HR) kregen dexamethason in een dosis van  $4\text{mg}/\text{m}^2/\text{dag}$  (SR) dan wel  $6\text{mg}/\text{m}^2/\text{dag}$  (HR), terwijl de patiënten in de prednison arm ( $n=94$ , 66 SR, 28 HR) behandeld werden met prednison  $40\text{mg}/\text{m}^2/\text{dag}$  (gelijk voor SR en HR). Patiënten in de dexamethason arm hadden geen betere uitkomst vergeleken met de prednison arm wat betreft overlijden (17,7% tegen 14,9%;  $P=0,54$ ), terugtrekken uit de behandeling (24,5% tegen 25,5%;  $P=0,91$ ) of leukemische incidenten (geen complete remissie, of recidief: 13,7% tegen 11,7%,  $P=0,59$ ). In de dexamethason arm werd in de SR groep wel een hoger aantal gevallen van overlijden geconstateerd (16,2% tegen 6,1%,  $P=0,06$ ). Volgens de Kaplan Meier methode was de EFS na 3 jaar 31,5% in de dexamethason groep en 41,5% in de prednison groep ( $P=0,51$ ), de leukemie-vrije overleving (Leukemia Free Survival, LFS) was 63,7% respectievelijk 74,5% ( $P=0,47$ ) en de overleving (overall survival, OS) was 49,5% respectievelijk 69,3% ( $P=0,09$ ). Onze conclusie is dat, gezien het feit dat dexamethason niet beter was dan prednison in termen van EFS, LFS en OS, in armere landen dexamethason wellicht niet de beste keuze is voor inductie therapie. Met name in een inductie met vier in plaats van drie middelen kan dexamethason leiden tot een hoger aantal gevallen van overlijden door toxiciteit van de behandeling.

## CONCLUSIES

Onze conclusies zijn als volgt:

1. In ons kinderoncologisch centrum is er een significante toename van het aantal kinderen met leukemie in de afgelopen decade. In vergelijking met Westerse landen komt AML bij ons relatief veel voor. Het immunofenotype van kinderen met ALL in Indonesië is daarentegen vergelijkbaar met dat wat internationaal wereldwijd wordt gevonden in termen van B-lijn ALL en T-ALL.
2. In onze situatie is het meten van het absolute aantal leukemische cellen in de bloedbaan op dag 8 van de behandeling belangrijk voor stratificatie in risico groepen, als predictor voor falen van de behandeling. Derhalve moeten de SR patiënten met 'poor early response' ingedeeld worden in de HR groep en als zodanig worden behandeld.
3. In ons kinderoncologisch centrum zijn het voortijdig staken van de behandeling en overlijden ten gevolge van complicaties nog steeds de belangrijkste oorzaken van falende behandeling. Samen met een minder intensief protocol leidt dit tot een hoog aantal falende behandelingen. Echter, het is ook duidelijk dat de resultaten van de behandeling van kinderen met ALL vooruitgang heeft geboekt in de laatste decade. De drie jaar EFS steeg van 23% in het WK-ALL-2000 protocol (1999 - 2005) tot 37% in het WK-ALL-2006 protocol (2006 - 2011).
4. In onze situatie heeft profylactische behandeling met ciprofloxacin tijdens de inductie behandeling in het WK-ALL-2000 protocol geen voordeel.
5. Drie extra doses L-Asparaginase tijdens de consolidatie fase bleken geen verbetering van de resultaten te geven in het WK-ALL-2000 protocol.

6. Dexamethason bleek niet superieur ten opzichte van prednison in het voorkomen van recidief ALL, en in de overleving van kinderen behandeld volgens het Indonesia-ALL-2006 protocol. Dexamethason leidde wel tot een hogere kans op overlijden in dit protocol dat 4 inductie middelen gebruikt.
7. Veel van de resultaten bereikt in het kinderoncologisch centrum van het dr. Sardjito Ziekenhuis kunnen worden toegeschreven aan de voordelen die het 'twinning' project met het VU Universitair Medisch Centrum (Amsterdam, Nederland) heeft geboden, dat in 1992 van start ging en thans nog voort gaat.



## AANBEVELINGEN

1. Immunofenotypering van leukemie is haalbaar in Indonesië en zou algemeen moeten worden ingevoerd om de precieze diagnose van kinderleukemie te verbeteren. Hiermee kan het onderscheid tussen ALL en AML met meer zekerheid worden gemaakt. Patiënten met T-ALL en zij met 'poor early response' dienen als hoog risico (HR) patiënten te worden geclassificeerd, en dienovereenkomstig worden behandeld in alle kideroncologische centra in Indonesië. Als bewezen effectief dient het gebruik van immunofenotypering aan de Indonesische overheid te worden voorgesteld als een essentiële techniek voor diagnose en behandelingsstratificatie, deze laboratorium test dient tevens onder de vergoedingen van de ziektekostenverzekeringen te vallen.
2. Een nationale kanker registratie en nationale behandelingsprotocollen dienen in de naaste toekomst te worden ontwikkeld teneinde betere behandelingsresultaten en meer effectief wetenschappelijk onderzoek te bereiken. In plaats van inspanningen gebaseerd op een enkel medisch centrum, is een multi-center netwerk essentieel.
3. Ontwikkeling van nieuwe behandelingsprotocollen dient met uiterste zorgvuldigheid en voorzichtigheid te gebeuren, met het oog op levensbedreigende complicaties in omstandigheden met een gebrek aan ondersteunende behandeling. Wij adviseren in het Indonesische ALL protocol om het middel anthracycline in de inductie behandeling in het SR protocol niet langer te gebruiken omdat het leidt tot te veel (fatale) infecties en andere levensbedreigende complicaties. Dit advies geldt met name in Indonesië, waar de infectiedruk hoog is en de ondersteunende behandeling nog gebrekkig is.

4. Wat betreft het gebruik van steroïden adviseren wij om door te gaan met de randomisatie van Dexamethason en Prednison in een setting met drie inductie middelen bij standaard risico (SR) patiënten, en in de onderhoudsbehandeling dexamethason te gebruiken als steroïed.
5. Modellen voor intensificatie van de behandeling, toegesneden op de Indonesische situatie, dienen te worden ontwikkeld teneinde de behandelingsresultaten te verbeteren met minimale toxiciteit en tegen zo laag mogelijke kosten.

## TOEKOMST PERSPECTIEF

### **Ontwikkeling van nieuwe Indonesische protocollen voor kinderleukemie.**

De volgende generatie Indonesische kinder-ALL protocollen dient rekening te houden met de beschikbaarheid van voldoende stafleden, van ondersteunende behandeling en van een adequate infrastructuur van PCU's. Wanneer aan deze voorwaarden is voldaan kan een meer intensief therapie protocol worden gebruikt. Uitdagingen voor de toekomst betreffen niet alleen het terugdringen van dood door complicaties en van uitval uit de behandeling, maar ook het voorkomen van recidieven, het verbeteren van de overleving in aantal en in kwaliteit van de overleving van kinderen met ALL. Dat laatste, kwaliteit van overleven van de kinderen die van ALL zijn genezen, is een belangrijk nieuw punt van overweging. In het ideale geval is de EFS in 2020 hoger dan 60%, en dat getal zou elke 10 jaar nog met 10% moeten toenemen. Echter, enige terughoudendheid is geboden, gezien de toenemende aantallen patiënten, het beperkte aantal bedden, betaalbaarheid van medicijnen alsmede het afnemende aantal ervaren kinderoncologen, bijvoorbeeld door pensionering. Tegelijk met onze inzet om de prognose van ALL te verbeteren moeten we ook kijken naar AML en andere vormen van kinderkanker. De genezingskansen daarvan liggen nog ver achter bij die van ALL. In de Workshop 'Diagnosis and Treatment of Childhood AML', gehouden in Yogyakarta 30 september -1 oktober 2011, bleek dat de genezingskans van AML in alle PCU's in Indonesië lager dan 10% is. De ervaring opgedaan in de behandeling van ALL zal heel bruikbaar zijn voor het ontwikkelen van protocollen voor AML bij kinderen.

### **Nationale registratie van kinderkanker in Indonesische ziekenhuizen**

Hoewel er nog geen nationale registratie van kanker bestaat in Indonesië, heeft ons registratie systeem op ziekenhuis niveau zijn nut al ruimschoots bewezen. Het heeft geleid tot nauwkeurige schatting van de epidemiologie, van de effectiviteit van onze behandeling, en leerde ons over factoren die het mislukken van de behandeling veroorzaken. Onze kanker registratie vormt tevens de basis van ons wetenschappelijk onderzoek. Dit heeft geleid tot een groot aantal abstracts op internationale

congressen, prijzen voor posters en presentaties op die congressen, artikelen in internationale medische tijdschriften en universitaire promoties tot doctor in de geneeskunde. Ook in dit opzicht is kanker registratie een absolute noodzaak voor ons kinderoncologisch centrum. In de toekomst hopen we meer te oogsten van ons registratie systeem en deel te nemen in internationale studies naar kinderkanker. Wij zijn van mening dat de tijd rijp is om een nationale Indonesische kanker registratie te ontwikkelen om in de toekomst multi-center studies te kunnen ontwikkelen.

### **Rol van internationale samenwerking: 'twinning'**

Twinning programma's zijn samenwerkingsverbanden tussen kinderoncologische centra in hoogontwikkelde, veelal westerse, landen, met klinieken in ontwikkelingslanden. Deze programma's zijn van wederzijds voordeel. Voorbeelden zijn het programma dat onze PCU heeft met het VU Medisch Centrum in Amsterdam, zowel als het Outreach programma van St Jude Children's Research Hospital (USA), en het programma dat Italië verbindt met verschillende lage lonen landen in Midden en Zuid Amerika. Wij stellen voor om een vergelijkbaar programma op te stellen tussen ons kinderoncologisch centrum en andere ziekenhuizen in het adherentie gebied van het Dr Sardjito Ziekenhuis. Het doel van een dergelijk programma is om artsen en verpleegkundigen te trainen in de behandeling van in de kinderoncologie veel voorkomende complicaties, en in de toediening van chemotherapie tijdens de onderhoudsbehandeling in hun eigen ziekenhuis. Dit kan hopelijk de wachtlijsten in de tertiaire ziekenhuizen verminderen, sneller ingrijpen door de artsen mogelijk maken, en het zal minder belastend zijn en ook minder duur, voor de patiënten, hun families en voor de overheid. Wij hebben een programma ontwikkeld om met alle patiënten contact te houden via mobiele telefoons, zodat we ze kunnen herinneren aan het innemen van hun medicijnen, en we hun gezondheidstoestand kunnen volgen. We hopen dat dit programma de voortijdige uitval uit de behandeling kan voorkomen, en dat het overlijden ten gevolge van complicaties vermindert. Bovendien willen wij het twinning programma tussen ons kinderoncologisch centrum in het dr. Sardjito Ziekenhuis en geavanceerde internationale centra uitbreiden naar andere vormen van kinderkanker dan alleen ALL, in de hoop dat dit de genezing van alle kinderen met kanker in Yogyakarta ten goede zal komen.

## RINGKASAN BAHASA INDONESIA

### Pengobatan leukemia limfoblastik akut pada anak di negara dengan pendapatan rendah: Pengalaman dari Indonesia

Dalam upaya meningkatkan hasil pengobatan leukemia limfoblastik akut (LLA) pada anak yang diterapi menggunakan protokol Indonesia pada kurun 1999 - 2011, kami melakukan penelitian di Pusat Pelayanan Kanker Anak (PPKA) Rumah Sakit Dr. Sardjito (RSDS), Yogyakarta. Penelitian bertujuan untuk mengetahui data epidemiologi, karakteristik dari anak dengan leukemia akut, prediktor luaran terapi dan efikasi protokol terapi. Hasil penelitian dirangkai dalam tesis ini dengan ringkasannya sebagai berikut:

**Bab 1** berisi pengantar umum tentang leukemia. Gambaran kondisi di Indonesia dibahas dan dibandingkan dengan di negara maju.

Penelitian pada **Bab 2** dilakukan untuk mengetahui epidemiologi leukemia akut pada anak di wilayah cakupan pelayanan RSDS dan di Propinsi Daerah Istimewa Yogyakarta (DIY) dan sekitarnya. Rekam medik anak usia 0 - 14 tahun dengan leukemia akut yang dirawat di RSDS periode 1998 - 2009 diteliti. Hasilnya menunjukkan Angka Insiden Tahunan (*Annual Incidence Rate, AIR*) untuk wilayah cakupan pelayanan RSDS telah meningkat secara bermakna dari 35 per satu juta penduduk pada 1999 menjadi 70 per satu juta penduduk pada 2009 (*Anova, P=0,003*) sementara di Propinsi DIY angka tersebut meningkat dari 15,7 per satu juta penduduk menjadi 32,9 per satu juta penduduk (*Anova, P=0,325*). Perkiraan rerata AIR leukemia akut anak pada kurun 1998 - 2009 di wilayah cakupan RSDS sebesar 46,2 per satu juta penduduk per tahun dan di Propinsi DIY adalah 28,8 per satu juta penduduk per tahun. Ditemukan frekwensi yang relatif tinggi anak dengan leukemia myeloid akut (LMA), yaitu 25,5% di wilayah cakupan RSDS dan 27,7% di wilayah Propinsi DIY. Mengingat perkiraan angka populasi untuk Propinsi DIY lebih tepat daripada wilayah cakupan RSDS maka data dari Propinsi DIY digunakan untuk membandingkan dengan angka di luar negeri. Rerata AIR dari LLA (20,8) relatif lebih rendah dibandingkan dengan di negara Barat (22,4 - 37,9), sedangkan rerata AIR untuk LMA (8,0) adalah setara dengan di negara Barat (5,0 - 8,0), sehingga secara relatif menghasilkan persentase yang lebih tinggi untuk LMA terhadap LLA (27,7%) di Propinsi DIY.

**Bab 3** memaparkan hasil penelitian yang dilakukan untuk mengetahui pola imunofenotip anak dengan leukemia akut di Indonesia.

Sampel sumsum tulang anak usia 0-14 tahun dengan leukemia akut dikumpulkan dari 4 kota besar di Indonesia: Medan, Semarang, Yogyakarta dan Manado. Pemeriksaan imunofenotip dilakukan di Yogyakarta menggunakan metoda *single-color* (136 sampel) dan metoda *three-color* (405 sampel). Hasilnya menunjukkan bahwa LMA memiliki persentase relatif tinggi (23%). Delapan puluh tiga persen dari sampel LLA merupakan sel-B dan sisanya 17% adalah sel-T. Terdapat kesesuaian yang baik antara metoda *three-color* dan pemeriksaan morfologis untuk diagnosis leukemia anak ( $\kappa=0,82$ ). Imunofenotip mengubah diagnosis pada 6.6% pasien: 9/239 pasien secara morfologis LLA pada pemeriksaan imunofenotip adalah LMA, dan 12/79 pasien secara morfologis LMA ternyata adalah LLA menurut imunofenotip. Dari penelitian multi-senter ini disimpulkan bahwa pemeriksaan imunofenotip pada leukemia anak dapat dilakukan di Indonesia. Hasil pemeriksaan imunofenotip sangat bermanfaat untuk mengklasifikasikan pasien kedalam kelompok risiko yang menjadi dasar penetapan protokol terapi Indonesia yang akan digunakan.

Paparan kemoterapi telah diketahui akan menginduksi apoptosis untuk eliminasi limfoblas, dengan demikian profil sel yang mengalami apoptosis dapat menggambarkan respon tubuh terhadap terapi. Penelitian *in vivo* untuk mendeteksi sel yang mengalami apoptosis pada apusan darah tepi dengan menggunakan mikroskop cahaya dituliskan pada **Bab 4**. Sel yang mengalami apoptosis dapat diidentifikasi dengan jelas menggunakan metoda sederhana ini. Meskipun demikian kami tidak menemukannya pada seluruh pasien yang diperiksa dan kesulitan dalam menentukan saat untuk pemeriksaan (*time point*) yang ideal. Disimpulkan bahwa walaupun metoda ini sederhana, murah dan tersedia di semua PPKA di Indonesia, tetapi tidak praktis sebagai perasat untuk menilai respon terhadap terapi.

Penelitian pada **Bab 5** dirancang untuk mengeksplorasi keberadaan dan luaran klinis dari pasien dengan respon awal terapi buruk, ialah mereka dengan jumlah absolut limfoblas darah tepi 1000/ $\mu$ l atau lebih pasca-terapi satu minggu pemberian deksametason oral dan 1 dosis metotreksat intratekal. Penelitian dilakukan pada pasien yang diterapi menggunakan protokol WK-ALL-2000 pada kurun 1999 - 2005. Dari 165 pasien, 32 (19,4%) merupakan kelompok dengan respon awal terapi buruk. Dibandingkan dengan kelompok respon awal terapi baik, yaitu mereka dengan jumlah absolut limfoblas darah tepi kurang dari

1000/ $\mu$ l, kelompok respon awal terapi buruk secara bermakna berkorelasi dengan presentasi buruk saat diagnosis seperti kelompok risiko tinggi (*high risk*), kelompok usia lebih tua, kelompok dengan angka leukosit lebih tinggi, dan persentase limfoblas darah tepi yang tinggi. Kelompok pasien ini secara bermakna menunjukkan angka yang lebih tinggi untuk gagal terapi (53,1% vs. 23,3%,  $P < 0,01$ ), gagal mencapai remisi di akhir induksi (*resistant disease*, 15,6% vs. 4,5%,  $P = 0,02$ ) dengan pencapaian yang lebih rendah untuk angka 5-tahun bebas leukemia (*disease-free survival/DFS*,  $24,9 \pm 12,1\%$  vs.  $48,6 \pm 5,7\%$ ,  $P = 0,034$ ) dan 5-tahun bebas kejadian (*event-free survival/EFS*,  $9,7 \pm 5,3\%$  vs.  $26,3 \pm 3,8\%$ ,  $P = 0,002$ ). Meskipun demikian, hasil analisis multivariabel tidak menunjukkan respon awal terapi buruk sebagai faktor prognosis independen untuk kekambuhan atau relaps. Disimpulkan bahwa respon awal terapi buruk merupakan prediktor kuat untuk kegagalan terapi pada LLA anak yang mendapatkan terapi dengan protokol Indonesia berbasis deksametason sebagai steroid. Jumlah pasien yang memiliki respon buruk pada awal terapi lebih tinggi daripada yang dilaporkan di negara Barat yang protokol terapinya berbasis prednison atau prednisolon sebagai steroid.

Penelitian klinis acak buta ganda (*randomized double blind clinical trial*) untuk mengeksplorasi manfaat dari profilaksis siprofloksasin oral untuk pencegahan terjadinya sepsis dan kematian selama fase terapi induksi versus plasebo dibahas pada **Bab 6**. Penelitian dilakukan terhadap 110 pasien yang diterapi menggunakan protokol Indonesia WK-ALL-2000 pada kurun waktu 1999 - 2005. Dibandingkan kelompok plasebo ( $n=52$ ), kelompok siprofloksasin ( $n=58$ ) memiliki nadir angka absolut netrofil selama fase induksi lebih rendah dengan median 62 sel/ $\mu$ l (rentang: 5 - 884) versus 270/ $\mu$ l (rentang: 14 - 25.480,  $P < 0,01$ ), angka yang lebih tinggi untuk risiko mengalami demam (50,0% vs. 32,7%,  $P = 0,07$ ) dan mengalami sepsis secara klinis (50,0% vs. 38,5%,  $P = 0,22$ ) serta angka kematian yang lebih tinggi (18,9% vs. 5,8%,  $P = 0,05$ ). Disimpulkan bahwa dengan latar belakang suasana PPKA di RSDS, data menunjukkan penggunaan siprofloksasin profilaksis selama fase induksi tidak bermanfaat.

Penelitian klinis acak (*randomized trial*) pada **Bab 7** bertujuan untuk menilai manfaat intensifikasi terapi menggunakan L-asparaginase pada pasien yang diterapi menggunakan protokol Indonesia WK-ALL-2000 pada kurun 1999-2005. Dilakukan randomisasi pasien kedalam kelompok yang mendapatkan tambahan 3 dosis L-asparaginase selama fase konsolidasi (kelompok 3A,  $n=61$ ) dan yang tidak mendapatkan tambahan

3 dosis L-asparaginase (kelompok 0A, n=56). Kejadian setelah tercapainya remisi komplit adalah relaps (37,6%), kematian (16,2%) dan putus-terapi (*abandonment*, 15,4%). Angka relaps pada kedua kelompok randomisasi tidak berbeda bermakna. Pasien kelompok 3A versus 0A memiliki angka yang lebih rendah (tidak bermakna) untuk 5-tahun DFS ( $47,4 \pm 7,9\%$  vs.  $51,7 \pm 7,9\%$ ,  $P=0,72$ ) dan 5-tahun EFS ( $29,5 \pm 5,8\%$  vs.  $35,7 \pm 6,4\%$ ,  $P=0,61$ ). Disimpulkan bahwa penambahan 3 dosis *E. coli* L-Asparaginase selama fase konsolidasi tidak memberikan manfaat klinis pada protokol Indonesia WK-ALL-2000 setelah pengamatan berjangka waktu panjang.

Penelitian klinis acak pada **Bab 8** dirancang untuk membandingkan manfaat klinis penggunaan prednison versus deksametason pada anak dengan LLA yang diterapi menggunakan protokol Indonesia-ALL-2006 pada kurun 2006 - 2011. Penelitian ini melibatkan 196 pasien LLA kelompok risiko standar, RS (*standard risk*) dan risiko tinggi, RT (*high risk*). Pasien dalam kelompok deksametason (n=102: 68 RS, 34 RT) menerima deksametason  $4 \text{ mg/m}^2/\text{hari}$  (RS) atau  $6 \text{ mg/m}^2/\text{hari}$  (RT), sementara kelompok prednison (n=94: 66 RS, 28 RT) mendapatkan prednison  $40 \text{ mg/m}^2/\text{hari}$  (RS dan RT). Pasien kelompok deksametason tidak menunjukkan kelebihan luaran klinis dibanding dengan kelompok prednison dalam angka kematian (17,7 vs. 14,9%,  $P=0,54$ ), angka putus-terapi (24,5% vs. 25,5%,  $P=0,91$ ) atau angka kejadian gagal mencapai remisi induksi plus relaps (*leukemic events*; 13,7% vs. 11,7%,  $P=0,59$ ). Pasien dengan risiko standar pada kelompok deksametason memiliki angka kematian yang lebih tinggi dibandingkan kelompok prednison (16,2% vs. 6,1%,  $P=0,06$ ). Angka kesintasan 3-tahun kelompok deksametason versus prednison untuk EFS adalah  $31,5 \pm 6,6\%$  vs.  $41,5 \pm 5,9\%$  ( $P=0,51$ ), DFS adalah  $63,7 \pm 9,3\%$  vs.  $74,5 \pm 7,6\%$  ( $P=0,47$ ) dan *overall survival*, OS adalah  $49,5 \pm 7,7\%$  vs.  $69,3 \pm 6,1\%$  ( $P=0,09$ ). Disimpulkan bahwa di PPKA RSDS penggunaan deksametason sebagai steroid dalam protokol Indonesia untuk LLA anak tidak menunjukkan kelebihan dibandingkan prednison dalam angka EFS, DFS dan OS. Hal ini mengisyaratkan bahwa di negara berpenghasilan rendah, *low-income countries*, terapi menggunakan deksametason kemungkinan tidak menjanjikan hasil yang lebih baik. Disamping itu penggunaan 4 macam kemoterapi untuk fase induksi pada pasien dengan risiko standar memberikan angka kematian terkait toksisitas yang lebih tinggi pada kelompok deksametason.



## KESIMPULAN

Sebagai kesimpulan penelitian dalam tesis ini adalah:

1. Angka insiden tahunan (AIR) leukemia anak di PPKA RS Dr. Sardjito mengalami kenaikan bermakna selama dekade terakhir ini. Dibandingkan dengan di negara Barat, rerata AIR menunjukkan persentase LMA relatif lebih tinggi. Pola imunofenotip pasien LLA anak di Indonesia serupa dengan temuan di seluruh dunia dalam hal proporsi sel-B dan sel-T asal LLA.
2. Pengukuran jumlah absolut limfoblas hari ke 8 terapi adalah penting untuk stratifikasi kelompok risiko dan prediktor luaran buruk di PPKA RSDS. Dalam hal ini kelompok risiko standar dengan respon buruk pada awal terapi dialihkan menjadi kelompok risiko tinggi dan mendapatkan terapi yang sesuai.
3. Angka putus berobat dan kematian yang tinggi merupakan hambatan besar di PPKA RSDS, ditambah dengan protokol yang tidak cukup intensif menghasilkan angka gagal terapi yang tinggi. Meskipun demikian, patut dicatat bahwa luaran terapi LLA anak di Indonesia telah mencapai kemajuan pesat selama dekade terakhir ini. Angka 3 tahun EFS meningkat dari 23% pada protokol WK- ALL-2000 (1999 – 2005) menjadi 37% pada protokol Indonesia-ALL-2006 (2006 – 2011).
4. Di PPKA RSDS, profilaksis monoterapi menggunakan siprofloksasin oral selama fase induksi atau penambahan 3 dosis L-asparaginase selama fase konsolidasi tidak membawa peningkatan luaran klinis pada protokol WK-ALL-2000. Dibandingkan dengan prednison, penggunaan deksametason sebagai steroid tidak menunjukkan kelebihan dalam mencegah relaps dan luaran klinis keseluruhan pada protokol Indonesia-ALL-2006. Terdapat kecenderungan meningkatnya angka kematian fase induksi pada kelompok risiko standar yang mendapatkan deksametason pada protokol Indonesia-ALL-2006 yang menggunakan 4 macam kemoterapi di fase induksi.

5. Keberhasilan terapi yang dicapai di PPKA RSDS tersebut menggambarkan manfaat kerjasama melalui *twinning program* kami dengan VU University Medical Center, Amsterdam, Belanda sejak 1992 hingga sekarang.

## REKOMENDASI

1. Pemeriksaan imunofenotip terbukti dapat dilakukan di Indonesia dan selayaknya diterapkan untuk memperbaiki diagnosis leukemia akut pada anak di Indonesia. Pemeriksaan ini meningkatkan kepastian dalam membedakan LLA dengan LMA. Anak dengan LLA sel-T atau yang memberi respon buruk di awal terapi dikelompokkan ke dalam kelompok risiko tinggi dan diterapi sesuai kelompok risiko tersebut di seluruh Indonesia. Mengingat peranannya yang sangat penting, pemeriksaan imunofenotip diusulkan kepada pemerintah Indonesia untuk digunakan sebagai perasat utama diagnosis dan stratifikasi sebagai dasar terapi di seluruh PPKA di Indonesia dan dijamin biaya pemeriksaannya melalui program kesehatan pemerintah.
2. Registrasi dan protokol terapi nasional untuk kanker anak harus dikembangkan untuk pelayanan yang lebih baik dan penelitian di masa mendatang. Kerjasama multisenter harus dirintis menggantikan usaha di tiap senter pelayanan dan penelitian di Indonesia.
3. Dalam mengembangkan protokol terapi harus dilakukan sangat berhati-hati berkaitan dengan potensi toksisitas dan komplikasi yang dapat mengancam jiwa, terlebih di PPKA dengan fasilitas suportif yang terbatas. Kami merekomendasikan penghentian penggunaan antrasiklin selama fase induksi protokol Indonesia-ALL-2006 untuk kelompok risiko standar karena adanya kecenderungan peningkatan angka kematian.
4. Terkait penggunaan steroid, kami merekomendasikan untuk melanjutkan randomisasi pada protokol dengan 3 macam kemoterapi fase induksi untuk kelompok risiko standar, sementara tetap mempertahankan penggunaan deksametason di fase rumatan (*maintenance*)
5. Model intensifikasi terapi yang cocok dengan kondisi di Indonesia harus ditemukan untuk meningkatkan luaran terapi dengan toksisitas minimum dan biaya terjangkau.

## PERSPEKTIF

### Tantangan mengembangkan protokol leukemia akut anak di Indonesia mendatang

Generasi mendatang protokol terapi LLA anak di Indonesia harus dikembangkan sesuai dengan kemampuan sumber daya manusia, ketersediaan akses pelayanan suportif dan infrastruktur PPKA. Protokol terapi dapat dirancang lebih intensif dibandingkan sebelumnya bilamana sumber daya tersebut telah memadai. Problem di masa mendatang tidak hanya berkaitan dengan upaya menemukan model terbaik menurunkan angka putus terapi dan kematian, melainkan juga upaya meningkatkan kualitas hidup anak dengan leukemia akut. Kualitas hidup *survivor* adalah hal lainnya yang harus menjadi perhatian. Sangat ideal jika protokol terapi di masa mendatang dapat menghasilkan EFS lebih dari 60% pada tahun 2020 dan meningkatkannya dengan 10% setiap 10 tahun. Untuk itu kita harus bijaksana dalam mengantisipasi peningkatan jumlah kasus baru hubungannya dengan terbatasnya kapasitas tempat tidur, ketersediaan obat, dan akses perawatan suportif, berkurangnya jumlah ahli onkologi anak karena memasuki pensiun. Sementara melakukan usaha meningkatkan luaran terapi LLA anak, kita juga harus memberi perhatian kepada luaran terapi LMA anak atau kanker anak lainnya yang masih tertinggal dibandingkan dengan LLA anak. Angka kesembuhan LMA anak di seluruh PPKA di Indonesia masih kurang dari 10% seperti dilaporkan pada *Workshop on diagnosis and treatment of childhood AML* di Yogyakarta tanggal 30 September - 1 Oktober 2011 lalu. Pengalaman menyusun protokol LLA anak di Indonesia sangat berharga untuk mengembangkan hal serupa pada LMA anak.

### Registrasi kanker nasional berbasis rumah sakit

Meskipun kami belum memiliki data registrasi kanker yang berbasis populasi, registrasi berbasis rumah sakit telah banyak memberi manfaat. Registrasi tersebut memiliki akurasi yang baik dan efektif menghadirkan data epidemiologi, luaran (*outcome*) dari strategi terapi dan faktor yang terkait dengan gagal terapi. Registrasi kanker di RSDS telah menjadi basis dari berbagai penelitian yang menghasilkan banyak abstrak dan memperoleh penghargaan pada kongres, artikel dalam jurnal ilmiah internasional (*peer-reviewed*), dan tesis PhD atau program S3.

Dari sudut pandang ini maka registrasi kanker anak bukan lagi merupakan kemewahan melainkan suatu kebutuhan. Kami memikirkan untuk mendapatkan manfaat lebih dari registrasi yang kami lakukan dengan bergabung sebagai bagian dari penelitian kanker internasional. Kami berpendapat sekarang adalah waktunya untuk memulai pengembangan registrasi kanker nasional di Indonesia untuk memfasilitasi penelitian multisenter di masa mendatang.

### **Peranan dari *twinning program***

Telah terbukti bahwa *twinning program* antara PPKA yang telah maju dengan yang sedang berkembang memberikan saling manfaat seperti ditunjukkan dalam kerjasama antara PPKA kami dengan VU University Medical Center, Amsterdam dan St. Jude Children's Research Hospital di Amerika Serikat atau Italia dengan beberapa Negara di Amerika Selatan. Kami menggagas untuk mulai menyelenggarakan *twinning program* antara PPKA RSDS dan rumah sakit jejaring di wilayah cakupan RSDS. Program ini ditujukan untuk meningkatkan kemampuan dokter dan perawat di rumah sakit jejaring menangani tanda dan gejala yang sering dijumpai, pertolongan pertama dan pemberian kemoterapi selama fase *maintenance* atau pada keadaan pasien yang relatif baik/stabil di rumah sakit jejaring. Hal ini selain akan mengurangi antrian pasien di rumah sakit rujukan RSDS yang menyebabkan tertundanya terapi, juga untuk mendapatkan respon cepat dari dokter, memangkas biaya bagi pasien, keluarga dan pemerintah. Kami merencanakan program untuk menghubungkan semua pasien kanker anak dengan PPKA RSDS lewat jaringan telepon (selular) untuk mengingatkan jadwal terapi mereka dan memonitor keadaannya yang mutakhir. Diharapkan program-program tersebut dapat menurunkan angka putus terapi dan kematian. Di sisi lain, *twinning program* antara PPKA RSDS dengan PPKA yang telah maju di bidang kanker anak selain LLA tetap dilangsungkan dengan harapan akan membawa lebih jauh keberhasilan terapi pada anak dengan kanker di Yogyakarta dan Indonesia.

