

Kemaknaan prognostik jumlah *argyrophilic nucleolar organizer region* dan status gizi pada leukemia limfoblastik akut anak

Wisman Herminto, Sutaryo, Sunarto
Bagian Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RS. Dr. Sardjito
Yogyakarta

ABSTRACT

Wisman Herminto, Sutaryo, Sunarto – *Prognostic significance of argyrophilic nucleolar organizer region (AgNOR) counts and nutritional status in pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL).*

Background: The cell proliferation rate is a well-established prognostic factor in cancer, but it has not been considered as a prognostic factor used to stratify ALL patients into risk groups.

Objective: The main goal of this study was to verify the relationship between AgNOR number and nutritional status, at the time of diagnosis, and remission induction response rate and survival in ALL patients.

Methods: Smears of marrow aspirates from 35 newly diagnosed and previously untreated ALL patients were stained, at presentation, by silver method and evaluated by counting the mean AgNOR number of each case. Anthropometric nutritional status was obtained also for each patient.

Results: The mean AgNOR number of the whole series was 3.54 ± 0.74 . It was significantly higher in resistant patients than in patients who achieved complete remission ($p = 0.01$). It was found that the mean AgNOR number = 4 was related to the lower remission induction response than the mean AgNOR number < 4 ($p = 0.02$). Multivariate analysis by Cox regression model showed that the mean AgNOR number retained its prognostic significance as a predictor of survival ($p = 0.04$). Conversely, nutritional status was not correlated with remission induction response, and was not of prognostic significance, either.

Conclusion: AgNOR number at diagnosis is a reliable prognostic parameter to predict remission induction response rate and survival in childhood ALL, and should be routinely introduced in the group risk definition.

Key words: AgNOR - nutritional status - prognostic factor - pediatric ALL

ABSTRAK

Wisman Herminto, Sutaryo, Sunarto – *Kemaknaan prognostik jumlah argyrophilic nucleolar organizer region (AgNOR) dan status gizi pada leukemia limfoblastik akut anak (LLA).*

Latar belakang: Kecepatan proliferasi sel merupakan faktor prognostik yang lazim digunakan pada kanker, tetapi belum dipertimbangkan sebagai faktor prognosis untuk men-stratifikasi penderita LLA ke dalam kelompok risiko.

Tujuan: Mengetahui hubungan antara jumlah AgNOR dan status gizi pada saat diagnosis dengan angka respon induksi remisi dan kelangsungan hidup penderita LLA.

Bahan dan cara: Sediaan apus sumsum tulang dari 35 anak penderita LLA yang baru didiagnosis dan belum pernah mendapat terapi dipulas dengan metode perak dan dievaluasi dengan menghitung rerata jumlah AgNOR untuk setiap kasus. Pada setiap penderita juga ditentukan status gizi secara antropometri.

Hasil: Rerata jumlah AgNOR untuk seluruh seri adalah $3,54 \pm 0,74$. Rerata jumlah AgNOR secara bermakna lebih tinggi pada penderita yang tidak mencapai remisi lengkap dibanding penderita yang mencapai remisi lengkap ($P = 0,01$). Rerata jumlah AgNOR = 4 secara bermakna berhubungan dengan rendahnya angka respon induksi remisi dibanding rerata jumlah AgNOR < 4 ($P = 0,02$). Dalam analisis multivariat

menggunakan model regresi Cox terlihat bahwa rerata jumlah AgNOR secara bermakna bertahan sebagai prediktor kelangsungan hidup ($P = 0,04$). Sebaliknya, status gizi tidak berhubungan bermakna dengan respon induksi remisi, juga tidak memiliki kemaknaan prognostik.

Simpulan: Jumlah AgNOR pada saat diagnosis dapat digunakan untuk meramalkan respon induksi remisi dan kelangsungan hidup pada penderita LLA anak, dan seharusnya secara rutin ditambahkan pada faktor-faktor prognostik yang sudah lazim digunakan untuk menetapkan kelompok risiko.

(B.I.Ked. Vol. 33, No. 3: 165-172, 2001)

PENGANTAR

Karakteristik penderita dan laboratorium pra-terapi yang dihubungkan dengan prognosis dan secara tradisional sampai saat ini masih dipertimbangkan dalam men-stratifikasi penderita leukemia limfoblastik akut anak ke dalam kelompok risiko di antaranya adalah: jumlah leukosit, umur, masa mediastinal, leukemia meningeal, jenis kelamin, jumlah sel blas perifer absolut, klasifikasi morfologi FAB, limfadenopati, hepatomegali, splenomegali, kadar hemoglobin dan jumlah trombosit. Di Bagian Anak RS Dr. Sardjito Yogyakarta sampai saat ini digunakan kombinasi faktor prognostik sebagai berikut: jumlah leukosit, umur, masa mediastinal, leukemia meningeal, jenis kelamin dan jumlah sel blas perifer absolut.¹

Meskipun sebagian peneliti menegaskan hubungan antara umur^{2,3} dan jumlah leukosit inisial^{3,4} pada saat diagnosis dengan prognosis, beberapa peneliti lain ternyata mendapatkan hasil yang bertentangan.^{5,6}

Kenyataan bahwa sebagian besar anak berada di dunia sedang berkembang, dan banyak di antara mereka dari keluarga miskin yang malnutrisi, maka efek status gizi dan kondisi sosio-ekonomi terhadap respon terapi anak dengan LLA adalah relevan. Kemiskinan, ketidaktahuan dan buta huruf dapat berpengaruh pada status gizi dan kepatuhan terhadap pemberian terapi, yang akhirnya dapat mempengaruhi keluaran terapi.⁷ Dewasa ini, Indonesia sedang mengalami dampak krisis moneter berkepanjangan di segala bidang, dan telah jatuh menjadi salah satu negara miskin di dunia. Karena itu, selain ada kemungkinan terjadinya kontroversi di atas, faktor-faktor status gizi dan kondisi sosio-ekonomi mungkin juga berpengaruh pada konsistensi penampilan karakteristik penderita dan laboratorium yang digunakan untuk menetapkan kelompok risiko penderita LLA.

Sampai saat ini kinetika sel belum dipertimbangkan sebagai salah satu faktor prognosis yang digunakan untuk men-stratifikasi penderita LLA ke dalam kelompok risiko. Jumlah *argyrophilic nucleolar organizer region* (AgNOR) berhubungan dengan aktivitas proliferasi sel-sel neoplastik, sebagaimana ditunjukkan oleh korelasinya dengan beberapa indeks proliferasi sel, seperti skor Ki-^{6,7,8,9} persentase sel-sel fase-S pada sitometri alur,^{10,11} inkorporasi BrdU^{11,12} atau ³HTdr¹³, dan skor *proliferating-cell nuclear antigen* (PCNA).¹⁴ Kuantitas AgNOR erat hubungannya dengan kecepatan proliferasi sel, yakni semakin tinggi kuantitas AgNOR semakin singkat waktu penggandaan sel^{13,15}.

Dengan demikian, perlu dibuktikan independensi karakteristik biologis sel blas leukemia sebagai faktor prognosis untuk menambah informasi bagi faktor-faktor prognostik yang lazim digunakan dalam menetapkan kelompok risiko. Untuk mengetahui makna prognostik jumlah AgNOR pada LLA penulis mengevaluasi kecepatan proliferasi limfoblas leukemia sumsum tulang dengan menghitung jumlah protein *nucleolar organizer region* yang terwarnai perak (AgNOR)

BAHAN DAN CARA

Penelitian dilakukan di Bangsal Anak RS Dr. Sardjito/Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta, mulai 23 Juli 1998 sampai 30 Juni 2000. Sampel penelitian meliputi semua preparat apus sumsum tulang dari penderita LLA baru yang belum pernah mendapat terapi sitostatika atau kortikosteroid untuk penyakit keganasan yang diderita sebelumnya. Untuk analisis yang menghubungkan faktor-faktor prognostik yang dipertimbangkan dengan prognosis, morfologi FAB L-3 dikeluarkan dari

analisis karena harus diterapi dengan protokol khusus.

Diagnosis LLA ditegakkan berdasarkan karakteristik morfologi dan sitokimia sel blas sumsum tulang dan darah tepi. Jumlah minimum limfoblas sumsum tulang yang diperlukan untuk diagnosis adalah 25% dari semua sel berinti.

Dalam periode penelitian ini beberapa penderita LLA mendapat protokol terapi COM-ALL-1992, dan akibat dikembangkannya protokol terapi baru yang mengacu pada kondisi krisis moneter di Indonesia, maka penderita lainnya mendapat protokol terapi "Wijaya Kusuma *Acute Lymphoblastic Leukemia 1999 Protocol*" (WK-ALL-1999). Betapapun, kedua protokol ini memiliki kesamaan pada fase induksinya.

Sampel diperoleh dengan melakukan aspirasi sumsum tulang, yang diambil pada saat penegakan diagnosis, dari krista iliaka posterior-superior dengan jarum Jamshidi. Kemudian segera (tanpa antikoagulan) dibuat sediaan apus sumsum tulang, dibiarkan kering pada udara kamar, dan tanpa fiksasi apapun¹⁶ segera dilakukan pewarnaan perak.

Pewarnaan Perak

Sediaan apus sumsum tulang yang sudah kering, tanpa difiksasi, segera diwarnai dengan larutan yang dipreparasi secara segar, terdiri dari satu volume larutan gelatin 2% dalam asam format encer 1% dan dua volume larutan perak nitrat 50%¹⁷ serta diinkubasi selama 35 menit pada suhu kamar dalam keadaan gelap. Sediaan tersebut kemudian dicuci dengan air destilat, selanjutnya di-dehidrasi dalam etanol dengan konsentrasi bertingkat (70%-80%-96%). Setelah kering sediaan dijemihkan dengan *xylene* dan ditutup dengan medium sintetik.

Pengukuran AgNOR

AgNOR dihitung menurut metode yang dilaporkan oleh Crocker *et al.*¹⁸ dengan menggunakan mikroskop cahaya, pembesaran 1.000x dalam minyak imersi, sekurang-kurangnya dihitung 100 sel blas pada setiap kasus. AgNOR tunggal dan AgNOR individual yang bergerombol dihitung secara hati-hati dengan mengubah fokus. Bilamana terdapat struktur polisiklik besar (NOR yang saling tumpang tindih), maka dianggap sebagai AgNOR

tunggal jika bintik-bintik individual tidak dapat diidentifikasi. Rarata jumlah AgNOR per nukleus dihitung untuk setiap kasus.

Analisis Statistik

Independensi antara variabel-variabel kategori dan pencapaian remisi lengkap (RL) dan durasi remisi diestimasi dengan uji χ^2 , Fisher's exact test, uji t dan ANOVA satu jalan. Makna relatif variabel yang dipertimbangkan (jenis kelamin, umur, klasifikasi FAB, kelompok risiko, kadar hemoglobin, jumlah leukosit, jumlah sel blas perifer absolut, jumlah trombosit, hepatomegali, massa mediastinal, jumlah AgNOR, status gizi) dapat meramalkan prognosis diestimasi dengan menggunakan *Cox proportional hazards regression model*.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Hubungan Jumlah AgNOR dengan Karakteristik Penderita dan Sel Leukemia

Dari 35 penderita yang diikutsertakan dalam penelitian ini, 15 orang (42,9%) menyelesaikan protokol terapi induksi dan 13 di antaranya (86,7%) mencapai remisi lengkap, 2 (13,3%) tidak mencapai remisi lengkap (1 meninggal, 1 tidak dapat diikuti). Dari 22 orang sisanya, 3 masih dalam terapi induksi, 5 meninggal dan 12 tidak dapat diikuti. Secara keseluruhan, penderita yang mencapai remisi lengkap 13 (37,1%), 2 (5,7%) tidak mencapai remisi lengkap, tidak dapat diikuti 17 (48,6%), meninggal 8 (22,9%) dan yang masih hidup pada saat penelitian dihentikan 7 orang (20%). Pada penelitian ini penderita diikuti selama rentang waktu 0,03-22,9 bulan.

Rerata jumlah AgNOR untuk seluruh seri ($n = 35$) adalah 3,54 (median: 3,48; SB: 0,74; rentang: 2,35 - 6,13). Jumlah AgNOR secara bermakna lebih tinggi pada golongan umur kurang dari 2 tahun (4,2) dibandingkan dengan golongan umur 2 sampai 10 tahun (3,33) dan lebih dari 10 tahun (3,91) ($P = 0,02$), dan pada penderita yang tidak mencapai remisi lengkap (4,55) dibandingkan dengan penderita yang mencapai remisi lengkap (3,26) ($P = 0,01$). Tidak ada hubungan yang bermakna antara jumlah AgNOR dan variabel-variabel kategoris, seperti: jenis kelamin, klasifikasi FAB, kelompok risiko, kadar hemoglobin, jumlah leukosit, jumlah

trombosit, splenomegali, masa mediastinalis, kematian dan status gizi.

Hubungan antara Jumlah AgNOR, Karakteristik Penderita, dan Sel Leukemia dengan Pencapaian Remisi Lengkap dan Durasi Remisi

Semua variabel yang tersaji dalam TABEL 1 diuji secara statistik untuk mencari hubungannya

dengan pencapaian remisi lengkap dan durasi remisi. Terbukti bahwa jumlah AgNOR merupakan satu-satunya variabel yang secara bermakna berhubungan dengan pencapaian remisi lengkap (P = 0,02). Satu kasus dengan rerata jumlah AgNOR 4,03/sel mencapai remisi lengkap, tetapi enam bulan kemudian mengalami *relaps*. Seorang dengan jumlah AgNOR 4,19/sel dikelola sebagai risiko standar (RS) tetapi gagal mencapai remisi.

TABEL 1. – Hubungan jumlah AgNOR, karakteristik penderita dan sel leukemia dengan pencapaian remisi lengkap dan durasi remisi

Variabel	N	Remisi lengkap		p	Durasi remisi (bln) ± SB	p	
		Ya	tidak				
Seluruh seri	35	13	2				
Jenis kelamin	Laki-laki	17	6	1	1,00	4,05 ± 4,43	0,17
	Perempuan	18	7	1		10,11 ± 8,27	
Umur (tahun)	< 2	5	2	1	0,86	16 ± 7,07	0,15
	2 – 10	25	10	-		5,88 ± 6,26	
	> 10	5	1	1		-	
Klasifikasi FAB	L-1	32	13	2	-	7,36 ± 7,22	-
	L-2	1	-	-		-	
	L-3	2	-	-		-	
Kelompok risiko	RS	13	6	1	1,0	6,53 ± 7,17	0,7
	RT	22	7	1		8,35 ± 7,99	
Kadar Hb (g/dL)	≤ 10	25	10	2	1,0	6,28 ± 8,33	0,45
	> 10	10	3	-		10,22 ± ,95	
Jumlah leukosit (x 10 ⁹ /L)	≤ 50	23	10	1	0,48	7,90 ± 7,36	0,46
	> 50	12	3	1		-	
Jumlah trombosit (x 10 ⁹ /L)	≤ 30	25	8	2	0,52	7,55 ± 8,88	0,91
	> 30	10	5	-		7,01 ± 3,96	
Limfadenopati	Ada	35	13	2	-	7,36 ± 7,22	-
	Tidak ada	-	-	-		-	
Splenomegali	STB	3	1	-	0,11	-	0,42
	S-I	8	4	1		0,86 ± 0,88	
	S-II	8	2	-		13,49 ± 6,10	
	S-III	10	4	-		9,29 ± 10,4	
	S-IV	4	2	-		6,5 ± 6,36	
	S-V	-	-	-		-	
	S-VI	-	-	-		-	
	S-VII	1	-	-		-	
S-VIII	1	-	1	-			
Masa mediastinal	Ada	7	3	-	1,00	6,29 ± 4,51	0,78
	Tidak ada	28	10	2		7,76 ± 8,24	
Jumlah AgNOR per sel	< 4	29	12	-	0,03	6,49 ± 7,26	0,32
	≥ 4	6	1	2		1,96 ± 3,39	
Status gizi/KEP	Lebih	1	1	-	0,29	-	0,62
	Baik	11	4	-		10,17 ± 10,37	
	Ringan	14	5	1		4,44 ± 4,73	
	Sedang	6	3	1		10,22 ± 7,99	
	Berat	3	-	-		-	

Makna Relatif Rerata Jumlah AgNOR dan Faktor-Faktor Prognostik yang dikenal lainnya dalam meramalkan kelangsungan hidup menurut model Regresi Cox.

Analisis multivariat dengan menggunakan model regresi Cox pada variabel jumlah AgNOR dan faktor-faktor yang lazim dihubungkan dengan prognosis memperlihatkan bahwa jumlah AgNOR, jenis kelamin, jumlah leukosit, jumlah sel blas perifer absolut, kadar hemoglobin, umur dan jumlah trombosit mencapai tingkat kemaknaan statistik 5% (TABEL 2)

Akan tetapi ketika variabel kelompok risiko dikeluarkan dari model dan variabel status gizi dimasukkan dalam analisis, terlihat bahwa rerata jumlah AgNOR tetap bertahan sebagai prediktor kelangsungan hidup yang bermakna ($P = 0,04$) dengan risiko relatif sebesar $8,25 \times 10^{-8}$ (interval kepercayaan 95%: $8,18 \times 10^{-15} - 0,83$). Batas atas interval kepercayaan 95% untuk risiko relatif yang dihubungkan dengan jumlah AgNOR kurang dari 1, yang menunjukkan bahwa jumlah AgNOR berbanding terbalik dengan kelangsungan hidup, setelah penyesuaian dengan variabel-variabel lainnya (TABEL 3). Dengan kata lain, semakin tinggi jumlah AgNOR semakin rendah probabilitas kelangsungan hidup atau semakin kecil proporsi yang masih hidup. Variabel umur juga masih bertahan sebagai variabel yang berhubungan secara bermakna dengan kelang-

sungan hidup ($P = 0,04$). Jumlah leukosit, masa mediastinal yang secara tradisional digunakan untuk men-stratifikasi penderita ke dalam kelompok risiko terbukti bukan merupakan faktor prognostik independen dalam meramalkan probabilitas kelangsungan hidup pada kelompok penderita ini. Demikian juga status gizi, serta variabel lainnya tidak terbukti merupakan variabel yang independen dalam meramalkan kelangsungan hidup.

Pada penelitian ini terbukti bahwa penderita yang tidak mencapai remisi lengkap memiliki rerata jumlah AgNOR yang lebih tinggi (4,55) secara bermakna dibandingkan dengan penderita yang mencapai remisi lengkap (3,26). Rerata jumlah AgNOR sebagai variabel kategori juga menunjukkan hasil yang sama, rerata jumlah AgNOR ≥ 4 secara bermakna dihubungkan dengan rendahnya angka respon induksi remisi dibandingkan dengan rerata jumlah AgNOR < 4 . Dengan kata lain, ada korelasi bermakna antara aktivitas proiferasi yang tinggi dan rendahnya pencapaian remisi lengkap. Sedangkan jumlah leukosit, umur, ada atau tidaknya masa mediastinal, dan jenis kelamin tidak berhubungan dengan angka respon induksi remisi. Hasil penelitian ini, sesuai dengan beberapa penelitian lainnya^{19,20}. Akan tetapi Pich *et al.*²¹, yang melakukan penelitian pada penderita leukemia mieloblastik akut (LMA) dewasa, melaporkan hasil yang berlawanan dengan hasil ini.

TABEL 2. – Makna relatif rerata jumlah AgNOR dan faktor-faktor prognostik yang dikenal lainnya dalam meramalkan kelangsungan hidup menurut model model Regresi Cox.

Variabel	β^*	P	Risiko relatif (Exp β)	Interval kepercayaan 95%
Jumlah AgNOR/sel	-14,76	0,02	3,89E-07	1,8E-12 - 0,08
Jenis kelamin	14,20	0,03	1,48E+06	5,89 - 3,69+11
Jumlah leukosit ($\times 10^9/L$)	-9,7E-04	0,02	0,999	0,9982 - 0,9999
Jumlah blas Absolut ($\times 10^9/L$)	0,001	0,02	1,00	1,0002 - 1,0021
Kadar hemoglobin (g/dL)	-6,04	0,02	0,0024	1,70E-05 - 0,34
Umur (tahun) <2; 2-10; >10)	-16,61	0,02	6,10E-08	4,30E-14 - 0,09
Jumlah trombosit ($\times 10^9/L$)	-3,35E-04	0,02	0,9997	0,9994 - 1,0000
Masa mediastinal (ada atau tidak)	3,25	0,28	25,77	0,07 - 9810,58
Klasifikasi FAB L-1; L-2; L-3)	-8,74	0,12	1,60E-04	3,01E-09 - 8,53
Hepatomegali (cm)	1,23	0,06	3,43	0,94 - 12,49
Kelompok risiko (standar atau tinggi)	-12,33	0,06	4,40E-06	9,89E-12 - 1,96

* β = koefisien regresi

TABEL 3. – Makna relatif rerata jumlah AgNOR, status gizi dan faktor-faktor prognostik yang dikenal lainnya dalam meramalkan kelangsungan hidup menurut model Regresi Cox

Variabel	β^*	P	Risiko relatif (Exp β)	Interval kepercayaan 95%
Jumlah AgNOR/sel	-16,31	0,04	8,25E-08	8,18E-15 – 0,83
Jenis kelamin	12,52	0,08	2,72E+05	0,19 – 3,85E+11
Jumlah leukosit ($\times 10^9/L$)	-0,001	0,08	0,9990	0,9978 – 1,0001
Jumlah blas Absolut ($\times 10^9/L$)	0,0012	0,07	1,0012	0,9999 – 1,0025
Kadar hemoglobin (g/dL)	-6,87	0,08	0,0010	4,94E-07 – 2,17
Umur (tahun) <2; 2-10; >10)	-28,29	0,04	5,17E-13	4,08E-25 – 0,66
Jumlah trombosit ($\times 10^9/L$)	-3,38E-04	0,07	0,9997	0,9993 – 1,0000
Masa mediastinal (ada atau tidak)	3,96	0,24	52,24	0,07 – 38220,32
Klasifikasi FAB L-1; L-2; L-3)	-12,19	0,14	5,04E-06	4,63E-13 – 43,89
Hepatomegali (cm)	1,25	0,12	3,4,7	0,73 – 16,45
Status gizi (lebih; baik; KEP ringan, sedang, berat)	2,31	0,13	10,03	0,49 – 205,62

Pada penelitian ini, dengan model analisis regresi Cox dapat dibuktikan bahwa rerata jumlah AgNOR secara bermakna berhubungan dengan kelangsungan hidup. Semakin tinggi jumlah AgNOR, semakin rendah probabilitas kelangsungan hidup, atau semakin kecil proporsi penderita yang bertahan hidup. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilaporkan oleh Trere *et al.*²⁰ pada 119 penderita LLA anak. Sedangkan Pich *et al.*²¹, yang melakukan penelitian pada penderita LMA dewasa, melaporkan hasil yang berlawanan.

Sebaliknya jumlah leukosit, masa mediastinal, jenis kelamin, dan klasifikasi morfologi FAB kehilangan kemaknaannya dalam meramal kelangsungan hidup. Pich *et al.*²¹ juga mendapatkan hasil yang sama yakni bahwa jumlah leukosit bukan merupakan faktor prognostik yang independen, dan satu-satunya faktor prognostik yang independen dalam analisis multivariat adalah jumlah AgNOR. Hal ini mungkin disebabkan oleh perbedaan penggunaan rejimen kemoterapi yang dapat mengurangi dampak prognostik dari faktor-faktor tersebut. Model analisis pada penelitian ini juga membuktikan bahwa umur secara bermakna berhubungan dengan kelangsungan hidup.

Dalam hal korelasi antara status gizi anak dengan kelangsungan hidup, hasil penelitian ini sesuai dengan yang dilaporkan oleh Weir *et al.*²², bahwa

status gizi saat diagnosis tidak memiliki efek pada kelangsungan hidup penderita LLA. Akan tetapi hasil ini berbeda dengan hasil penelitian yang melaporkan bahwa gizi kurang, kondisi sosio-ekonomi yang buruk (kemiskinan, ketidaktahuan dan buta huruf) merupakan faktor-faktor prognostik yang berefek pada keluaran terapi penderita LLA anak.^{7,23,24,25,26,27} Adanya ketidaksesuaian ini mungkin disebabkan oleh perbedaan pada pemilihan penderita (jumlah sampel yang relatif kecil atau tidak homogen dan/atau penggunaan rejimen kemoterapi yang berbeda) dan pada metodologi yang digunakan untuk mendeteksi karakteristik sel leukemia.

Temuan ini telah memperlihatkan bahwa proliferasi sel merupakan parameter prognostik yang dapat dipercaya pada LLA anak dan evaluasi kinetika sel hendaknya dapat ditambahkan secara rutin pada parameter-parameter prognostik yang *well-established* lainnya untuk men-stratifikasi penderita LLA anak ke dalam kelompok risiko. Pentingnya kecepatan proliferasi sel limfoblas leukemia bagi perjalanan klinik LLA dapat dihubungkan dengan kenyataan bahwa: (1) jika efikasi terapinya sama, lamanya remisi akan ditentukan oleh derajat kecepatan proliferasi sel dan (2) resistensi obat mungkin terjadi dengan lebih cepat pada sel yang sedang berproliferasi dengan cepat daripada yang lambat.²⁸

SIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa rerata jumlah AgNOR sumsum tulang pada saat diagnosis dapat digunakan untuk meramalkan respon induksi remisi dan kelangsungan hidup penderita LLA. Sedangkan status gizi anak pada saat diagnosis tidak berhubungan dengan prognosis penderita LLA.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut, dengan jumlah sampel yang lebih besar dan periode *follow-up* yang cukup lama, menguji reliabilitas inter dan intra observer, bahkan dengan metode penghitungan area AgNOR dengan *computer assisted image analyzer*.

KEPUSTAKAAN

1. Komite Medik RSUP Dr. Sardjito. Seri standar pelayanan medis RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta: Medika Fakultas Kedokteran UGM, 2000: 111-4.
2. Chessells JM, Hall E, Prentice HG, Durrant J, Bailey CC, Richards SM. The impact of age on outcome in lymphoblastic leukemia; MRC UKALL X and XA compared: a report from the MRC paediatric and adult working parties. *Leukemia* 1998; 12: 463-73.
3. Reaman GH, Spoto R, Sensel MG, Lange BJ, Feusner JH, Heerema NA, *et al.* treatment outcome and prognostic factors for infants with acute lymphoblastic leukemia treated on two consecutive trials of the children's cancer group J. *Clin Oncol* 1999; 17: 445.
4. Advani S, Pai S, Venzon D, Adde M, Kurkure PK, Nair CN. Acute lymphoblastic leukemia in India: an analysis of prognostic factors using a single treatment regimen. *Ann Oncol* 1999; 10: 167-76.
5. Sakurai M, Kamiya H, Kawai K, Kawasaki H, Komada Y, Ido M. predictable risk factors in children with acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1986; 14: 140-3.
6. Pui CH, Dodge RK, Look AT. Risk of adverse events in children completing treatment for acute lymphoblastic leukemia: St. Jude total therapy studies VIII, IX and X. *J. Clin Oncol* 1991; 9: 1341-7.
7. Gomez-Almaguer d, Ruiz-Arguelles GJ, Ponce-de-Leon S. nutritional status and socio-economic conditions as prognostic factors in the outcome of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J. Cancer* 1998; 11 Suppl: 52-5.
8. Kekeji Y, Korenaga D, Tsujitani S, Haraguchi M, Maehara Y, Sgimachi K. Predictive value of Ki-67 and argyrophilic nucleolar organizer region staining for lymph node metastasis in gastric cancer. *Cancer Res* 1991; 51:350-6.
9. Trere D, Farabegoli F, Cancellieri A, Ceccarelli C, Eusebi V, Derenzini M. AgNOR area in interphase nuclei of human tumours correlates with the proliferative activity evaluated by bromodeoxyuridine labeling and Ki-67 immuno-staining. *J. Pathol* 1991; 165:53-9.
10. Klobusicka M, Babusikova O, mesarosova A, Kusenda J, Glasova M. the study of AgNOR proteins in leukemias: diagnostic value and correlation to S-phase cell fraction, *Neoplasma* 1996; 43:397-401.
11. Lorand-Metze I, Carvalho MA, Metze K. Relationship between morphometric analysis of nucleolar organizer regions and cell proliferation in acute leukemias. *Cytometry* 1998; 32:51-6.
12. Orita T, Kajiwaru K, Nishizaki T, Ikeda N, kamiryo I, Aoki H, Nucleolar organizer regions in meningioma *Neurosurgery* 1990; 36:43-6.
13. Derenzini M, Pession A, Trere D. the quantity of nucleolar silver-stained proteins is related to proliferating activity in cancer cells. *Lab Invest* 1990; 63:137-40.
14. Pich A, Chiusa L, Pisani P. argyrophilic nucleolar organizer region counts and proliferating cell nuclear antigen scores are two reliable indicators of survival in pharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992; 119: 106-10.
15. Derenzini M, Sirri V, Trere D. the quantity of nucleolar proteins nucleolin and protein B23 is related to cell doubling time in human cancer cells. *Lab Invest* 1995; 73: 497-502.
16. Smetana K, Jiraskova I, Perlaky L, Busch H. The silver reaction of nucleolar proteins in the main structural compartments of ring-shaped nucleoli in smear preparations. *Acta Histochem* 1999; 101: 167-83.
17. Ploton D, Menager M, Jeannesson P, Himber G, Pigeon F, Adnet JJ. Improvement in the staining and in the visualisation of the argyrophilic proteins of the nucleolar organizer region at the optical level. *Histochem J* 1986; 18: 5-14.
18. Croker J, Boldy DAR, Egar MJ. How should we count AgNORs? Proposals for a standardised approach. *JH Pathol* 1989; 158: 185-8.
19. Brons PP, Haanen C, Boezeman JB, Muus P, Holdrinet RS, Pennings, AH. Proliferation pattern in acute myeloid leukemia: leukemic clonogenic growth and in vivo cell cycle kinetics. *Ann Hematol* 1993; 66: 225-33.
20. Trere D Pession A, Basso G, Rondelli R, Masera G, Paolucci, G. Prognostic relevance of pretreatment proliferative rapidity of marrow blast cells in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *BJ Cancer* 1994; 70: 1198-202.
21. Pich A, Chiusa L, Audisio E, Marmont F. Nucleolar organizer region count predict complete remission, remission duration, and survival in adult acute myelogenous leukemia patients *J.Clin Oncol* 1998; 16: 1512-18.
22. Weir J. Reilly JJ, McColl JH, gibson BE. No evidence for an effect of nutritional status at diagnosis on prognosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 534-8.
23. Lobato-Mendizabal E, Ruiz-Arguelles GJ, Marin-Lopez A. leukemia and nutrition I: Malnutrition is an adverse prognostic factor in the outcome of treatment of pa-

- tients with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Leuk Res* 1989; 13: 899-906.
24. Lobato-Mendizabal E, Ruiz-Arguelles GJ. Leukemia and malnutrition II. The Magnitude of maintenance chemotherapy as a prognostic factor in the survival of patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Rev Invest Clin* 1990; 42: 81-7.
 25. Lobato-Mendizabal E, Ruiz-Arguelles GJ. Leukemia and malnutrition III. Effect of chemotherapeutic treatment on the nutritional state and its repercussion on the therapeutic response of patients with acute lymphoblastic leukemia with standard risk. *Sangre (Barc)* 1990; 42: 81-7.
 26. Marin-Lopez a, Lobato-Mendizabal E, Ruiz-Arguelles GJ. Malnutrition is an adverse prognostic factor in the response to treatment and survival of patients with acute lymphoblastic leukemia at usual risk. *Gac med Mex* 1991; 127: 125-31.
 27. Viana MB, Murao M, Ramos G, Oliveira HM, de Carvalho RI, de Bastos, M. malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukemia: a multivariate analysis *Arch Dis Child* 1994; 71: 304-10.
 28. Scarffe JH, Hann IM, Evans DIK, Palmer MJP, Lilleyman JS, Crowther D, Relationship between the pretreatment proliferative activity of marrow blast cells and prognosis of acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Br J Cancer* 1980; 41: 764-71.