

POTENSI TERAPI QUIZARTINIB DALAM PENANGANAN PENYAKIT ACUTE MYELOID LEUKEMIA (AML) MELALUI JALUR INHIBITOR TIPE II FLT3-ITD: REVIEW LITERATUR

Rais Amaral Haq^{1*}, Gasela Zaliani Balqis², Maureen Angelica br. Sianturi³

¹⁻³Program Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

^{*}Email Korespondensi: raisamaralhaq@gmail.com

Abstract: The Potential of Quizartinib Therapy in Treatment of Acute Myeloid Leukemia (AML) through FLT3-ITD TYPE II Inhibitor Pathway. Acute myeloid leukemia (AML) is a type of cancer of the blood and bone marrow that is often associated with genetic mutations, especially FLT3-ITD. Various first-generation treatments have been used to treat this disease, such as midostaurin and lestaurtinib. However, the use of these drugs has poor specificity, high toxicity, and shows low efficacy in the therapy of FLT3-ITD AML. The selection of related journals for literature studies was carried out using secondary research methods through a narrative review approach. The literature was obtained from Google Scholar, PubMed, NCBI, ScienceDirect, and Elsevier using English and Indonesian. Quizartinib therapy specifically inhibits the inactive conformation of the FLT3-ITD pathway II thereby inactivating the signaling pathway and inhibiting leukemia cell proliferation. The use of quizartinib (vanflyta) has also been approved by the US Food and Drug Admision (FDA) so it is safe to apply directly to adult and elderly patients. The study results show that quizartinib therapy has the potential to have a better effect in clinical trials thereby increasing survival in newly diagnosed AML cases compared to standard chemotherapy. Therefore, it requires further exploration regarding quizartinib usage to validate the efficacy and safety in a wide and diverse population, especially in Indonesia.

Keywords: Acute Myeloid Leukemia, FLT3-ITD, Leukemia, Quizartinib

Abstrak: Potensi Terapi Quizartinib dalam Penanganan Penyakit Acute Myeloid Leukemia (AML) melalui Jalur Inhibitor Tipe II FLT3-ITD. Leukemia myeloblastik akut (AML) merupakan salah satu jenis kanker pada darah dan sumsum tulang yang sering dikaitkan dengan sebab mutasi genetik, terutama FLT3-ITD. Berbagai macam pengobatan generasi pertama telah digunakan untuk menangani penyakit ini, seperti midostaurin dan lestaurtinib. Akan tetapi, penggunaan obat tersebut memiliki spesifitas yang buruk, toksisitas yang tinggi, dan efikasi yang rendah pada terapi FLT3-ITD AML. Penyeleksian jurnal pada studi literatur dilakukan dengan menggunakan metode penelitian sekunder melalui pendekatan narrative review. Sumber literatur berasal dari Google Scholar, PubMed, NCBI, ScienceDirect, dan Elsevier dengan menggunakan bahasa Inggris dan Indonesia. Terapi quizartinib secara spesifik menghambat konformasi inaktif jalur II FLT3-ITD sehingga menonaktifkan jalur pensinyalan dan menghambat proliferasi sel leukemia. Penggunaan quizartinib (vanflyta) juga telah disetujui oleh US Food and Drug Admision (FDA) sehingga aman untuk diaplikasikan secara langsung kepada pasien dewasa dan lansia. Hasil studi menunjukkan bahwa terapi quizartinib berpotensi memiliki efek yang lebih baik dalam uji klinis sehingga meningkatkan kelangsungan hidup pada kasus AML yang baru didiagnosis dibandingkan dengan kemoterapi standar. Oleh karena itu, diperlukan adanya eksplorasi lebih terkait penggunaan quizartinib untuk memvalidasi efikasi dan keamanannya dalam populasi besar dan beragam, terutama di Indonesia.

Kata Kunci: Acute Myeloid Leukemia, FLT3-ITD, Leukemia, Quizartinib

PENDAHULUAN

Leukemia merupakan kanker sumsum tulang dan darah yang mengancam kehidupan dan kesehatan manusia. Penyakit ini muncul dari proliferasi disfungsi leukosit yang berkembang menjadi ganas. Produksi leukosit abnormal menjadikan leukemia diklasifikasikan ke dalam kategori akut atau kronis berdasarkan kecepatan proliferasi dan mieloid atau sel asal limfoid (Shimony, Stahl & Stone, 2023). Data statistik berdasarkan Global Cancer Observatory 2022 menunjukkan bahwa terdapat 305.031 kematian dari 486.780 kasus leukemia. Salah satu sub tipe leukemia yang paling dominan di dunia adalah *acute myeloid leukemia* (AML) dengan persentase kejadian pada orang dewasa (31%), anak (75%), dan remaja (17%) (Shiegel *et al.*, 2023). AML adalah penyakit heterogen ganas pada sumsum tulang yang muncul dari proliferasi sel hematopoietik klonal akibat kelainan genetik pada prekursor sel darah yang tidak terkontrol (Shimony, Stahl & Stone, 2023; Chaurasiya *et al.*, 2023). Tercatat lebih dari 20.240 kasus dan 11.400 kematian dilaporkan akibat penyakit AML di Amerika pada tahun 2020 lalu (Nitika, Wei & Hui, 2022). Bahkan, angka kejadian terbaru AML di Indonesia di tahun yang sama dilaporkan mencapai tahap kasus terbanyak ke-9 dengan 14.979 kasus dan 11.530 kematian (Andinata *et al.*, 2023). Hal ini membuat AML menyumbang lebih dari setengah kematian dari seluruh kasus terkait leukemia yang tersedia (Shiegel *et al.*, 2023).

Saat ini kemajuan dalam terapi sedang berlangsung dan hasilnya terus meningkat. Lebih dari seperempat orang dewasa dan sepertiga anak-anak yang didiagnosis dengan AML hanya akan hidup 5 tahun setelah didiagnosis. Namun, prognosis dan hasil klinis dari penyakit ini ternyata sangat bervariasi. Hal ini disebabkan oleh faktor-faktor terkait pasien, seperti usia, status klinis, fitur genetik, kelainan molekuler, dan sitogenik (kromosom) (Arber *et al.*, 2016). Mutasi pada gen *FMS-related tyrosine kinase* (FLT3) adalah kelainan sitogenik paling umum yang terlihat pada pasien dengan AML dan muncul

pada sepertiga pasien yang baru didiagnosis (Cacciola *et al.*, 2023; Eisfeld, 2024). Ada dua kelas utama mutasi FLT3, yaitu *Internal Tandem Duplication* (FLT3-ITD) dan *Tyrosine Kinase Domain* (FLT3-TKD). Pasien dengan mutasi FLT3-ITD memiliki prognosis yang lebih buruk, meliputi penurunan tingkat kelangsungan hidup dan peningkatan risiko kekambuhan. Oleh karena itu, mutasi FLT3-ITD adalah target yang tepat untuk dihambat secara farmakologis (Knight *et al.*, 2022).

Pengobatan leukemia saat ini adalah kemoterapi standar, seperti sitarabin (D3A7) dan daunorubisin. Obat tersebut biasa digunakan sebagai terapi leukemia mieloid kronis (*chronic myeloid leukemia*, CML) dan leukemia limfositik akut (*acute lymphocytic leukemia*, ALL) dengan dosis yang tinggi kemudian diikuti dengan transplantasi sel punca dalam kondisi yang sesuai. Meski demikian, belum ada pernyataan bahwa obat tersebut efektif untuk mengobati AML sehingga pengobatan dengan penargetan sinyal FLT3 menjadi hal yang sangat penting karena sepertiga dari penderita kasus AML memiliki mutasi FLT3 (Shiegel *et al.*, 2023; Cacciola *et al.*, 2023). Pada bulan Juli tahun 2023, US Food and Drug Administration (FDA) menyatakan bahwa quizartinib (vanflyta) dapat digunakan sebagai obat generasi kedua pasien dewasa dan lansia yang terdiagnosis AML dengan menargetkan efek inhibitorik tipe II pada aktivitas mutasi gen FLT3-ITD (Erba *et al.*, 2023). Berdasarkan sebuah studi QuANTUM-R: multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial yang dilakukan pada 152 rumah sakit dan pusat kanker di 19 negara menunjukkan penggunaan obat quizartinib menghasilkan tingkat Overall Survival (OS) atau probabilitas seseorang untuk selamat lebih unggul dibandingkan penggunaan kemoterapi standar, dengan rata-rata kelangsungan hidup 6.2 bulan pada kelompok terapi quizartinib dan 4.7 bulan pada kelompok terapi standar (Cortes *et al.*, 2019).

METODE

Penyeleksian jurnal pada studi literatur dilakukan dengan menggunakan metode penelitian sekunder melalui pendekatan *narrative review*. Sumber literatur berasal dari sejumlah jurnal dan artikel ilmiah yang berasal dari Google Scholar, PubMed, NCBI, ScienceDirect, dan Elsevier menggunakan bahasa Inggris dan Indonesia. Pencarian dilaksanakan pada bulan Februari 2024. Kata kunci penelitian terdiri dari "Acute Myeloid Leukemia", "FLT3-ITD", "Leukemia", dan "Quizartinib". Penulis kemudian melakukan seleksi dari 77 artikel, didapatkan sebanyak 23 literatur diinklusi dan 54 literatur dieksklusi berdasarkan kata kunci serta referensi yang sesuai dengan topik Potensi Terapi Quizartinib dalam Penanganan Penyakit *Acute Myeloid Leukemia* (AML) melalui Jalur Inhibitor Tipe II FLT3-ITD.

PEMBAHASAN

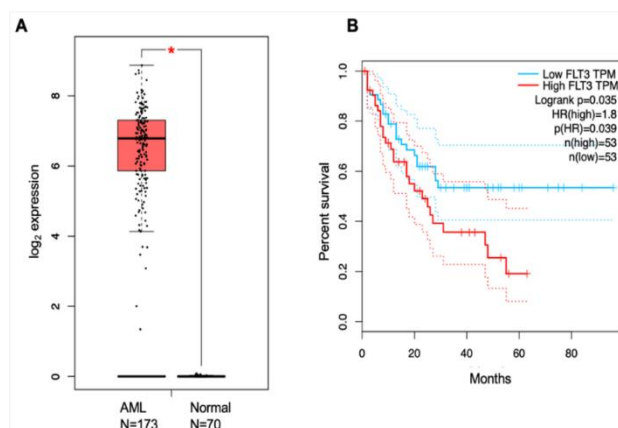
Pengertian AML

Acute myeloid leukemia merupakan salah satu jenis dari kanker leukemia yang ditandai dengan mutasi gen yang terlibat dalam hematopoiesis, dengan ciri khas ekspansi klonal dan diferensiasi blokade dari progenitor sel mieloid yang mengakibatkan peristiwa eritropoiesis dan kerusakan pada sumsum tulang (Shen *et al.*, 2020). Penyakit ini dapat disebabkan oleh mutasi genetik, translokasi kromosom, atau bahkan perubahan tingkat molekuler.

Patofisiologi dari mutasi genetik penyakit AML masih belum jelas, tetapi sekitar 97% kasus telah dipelajari untuk menilik mutasi genetiknya (Schlenk *et al.*, 2017). Perubahan tingkat gen dan kromosom pada AML saat ini dapat dideteksi melalui pemeriksaan *fluorescence in situ hybridization* (FISH) dan *reverse transcriptase-polymerase chain reaction* (RT-PCR) (Nitika, Wei & Hui, 2022). Namun, studi terbaru menunjukkan bahwa pemeriksaan melalui pendekatan *micro-RNAs* (miRNAs) dan *LeukoStrat CDx FLT3 Mutation Assay* dari sampel darah perifer atau sumsum tulang juga dapat dijadikan sebagai penunjang diagnostik untuk kasus AML (Schlenk *et al.*, 2017).

Biomarker AML

Kejadian kasus AML sering ditandai berdasarkan tingkat abnormal molekuler dan sitogenetika dengan adanya mutasi pada gen FLT3, nucleophosmin-1 (NPM1), CCAAT enhancer binding protein α (CEBPA), runt-related transcription factor (RUNX1), additional sex comb-like 1 (ASXL1), dan tumor protein p53 (TP53) (Eisfeld, 2024). Mutasi gen FLT3 merupakan salah satu dari yang paling sering diidentifikasi terkait perubahan genetik leukemia karena menyebabkan ekspresi berlebih yang mengganggu jaringan sinyal intraseluler dalam patogenesis AML (Asputra, 2021).

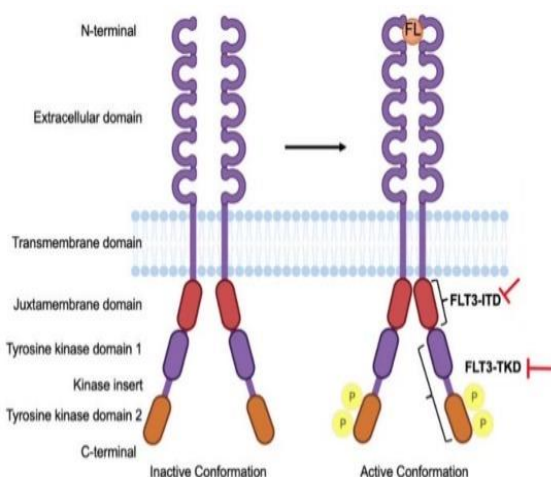


Gambar 1. Analisis Ekspresi Gen FLT3 pada Pasien AML. (A) Ekspresi Berlebih Gen FLT3 pada pasien AML. (B) Nilai Hazard Ratio 1.8 yang Diamati oleh GEPIA (Nitika, Wei & Hui, 2022).

FLT3 adalah reseptor tipe 3 dari gen *FMS-like tyrosine kinase* yang berperan dalam ekspansi multipoten sel progenitor dalam sumsum tulang (Ambinder & Levis, 2020). Berdasarkan sebuah studi yang dilakukan oleh Gene Expression Profiling Interactive Analysis (GEPIA), dataset the cancer genome atlas (TCGA) menunjukkan nilai hazard ratio 1.8 dengan nilai $p < 0.05$ akibat ekspresi berlebih dari gen FLT3 kasus AML sesuai dengan gambar 1. Hal ini berarti semakin tinggi ekspresi FLT3, semakin buruk

prognosis OS pada pada pasien AML (Nitika, Wei & Hui, 2022).

Struktur dari FLT3 terdiri dari empat regio, yaitu domain ekstraseluler (N-terminal dan lima immunoglobulin) yang memiliki tingkat afinitas tinggi karena berikatan dengan ligan (FL), domain transmembran, domain juxtamembran, dan domain intraseluler (C-terminal serta domain tirosin kinase 1 [TK1] atau domain tirosin kinase 2 [TK2]) (Nitika, Wei & Hui, 2022).



Gambar 2. Struktur Gen FLT3 (Nitika, Wei & Hui, 2022)

Gen tersebut berperan sebagai transmembran protein yang akan mengkode ikatan membran protein terglykosilasi dengan molekul seberat 160 kDa dan protoonkogen FLT3 (Nitika, Wei & Hui, 2022). Pengaktifan gen FLT3 ditandai oleh melekatnya FL yang diproduksi oleh hematopoietic stem cells (HSC), multipotent progenitor (MPP), common lymphoid progenitors (CLP), common myeloid progenitors (CMP), dan sel dendritik dewasa dengan reseptor sehingga mengakibatkan proses induksi dimerisasi reseptor, perubahan bentuk konformasional sel, dan autofosforilasi sel (Ambinder & Levis, 2020). Sebagai kompensasinya, aktivasi komponen protein siklin D1, c-myc, dan Pim-2 terjadi yang kemudian berperan dalam percepatan pertumbuhan dari sel leukemia (Nitika, Wei & Hui, 2022).

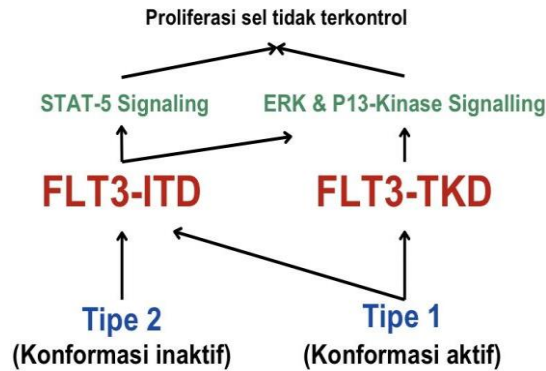
Jalur Inhibitor FLT3

Mutasi yang melibatkan gen FLT3 adalah ITD dan TKD. Jenis tersebut telah ditemukan masing-masing pada 23% dan 7% pasien AML (Ambinder & Levis, 2020). Sekitar tiga per empat mutasi berbentuk FLT3-ITD, khususnya pada kromosom 13q12 yang memiliki 24 ekson; sisanya adalah gen FLT3-TKD (Nitika, Wei & Hui, 2022; Abbas *et al.*, 2019; Döhner *et al.*, 2022). Selain dikenal sebagai jenis mutasi yang paling sering terjadi pada kasus AML, mutasi FLT3-ITD juga dikaitkan dengan prognostik yang buruk dan peningkatan risiko kambuh dibandingkan FLT3-TKD (Zhao *et al.*, 2022; Burchert, 2021). Kedua mutasi mengaktifkan pensinyalan FLT3, seperti ERK-signaling, P13-kinase signaling, dan khusus pada FLT3-ITD, termasuk STAT5-signaling, sehingga terjadi proliferasi yang tidak terkontrol yang berujung pada kondisi pasien mengalami komplikasi leukositosis

tingkat berat. Dengan melakukan 'pembajakan' transduksi sinyal pada mutasi FLT3 menggunakan terapi berbasis tirosin kinase inhibitor (TKI), sel leukemia diharapkan akan mengalami apoptosis sehingga menambah masa OS pada penderita kanker AML (Burchert, 2021).

Bentuk konformasi pada FLT3-ITD dan FLT3-TKD terbagi menjadi dua, yaitu konformasi aktif dan inaktif. Inhibitor

tipe I FLT3 mengikat pada reseptor dalam bentuk konformasi aktif dan melakukan penghambatan pada mutasi ITD dan TKD. Di sisi lain, penghambatan tipe II melakukan pengikatan reseptor pada konformasi inaktif di wilayah yang berdekatan dengan domain adenosin trifosfat (ATP). Hasil menunjukkan bahwa tipe II FLT3 inhibitor mencegah aktivitas mutasi ITD, tetapi tidak pada mutasi TKD (Daver *et al.*, 2019).



Gambar 3. Mekanisme Konformasi Aktif & Inaktif pada Mutasi Gen FLT3

Berbagai macam pengobatan telah digunakan sebagai generasi pertama dari tirosin kinase inhibitor, seperti midostaurin, sorafenib, dan lestaurtinib. Namun, pengobatan tipe I memiliki spesifitas yang buruk, toksisitas yang tinggi, dan efikasi yang rendah pada terapi FLT3-ITD AML (Zhou, Ge & Chen, 2019). Sebagai upaya untuk mengatasi permasalahan tersebut, obat generasi kedua berbasis tirosin kinase inhibitor dibutuhkan agar dapat meningkatkan efek terapeutik dan mengurangi toksisitas pada pasien AML FLT3-ITD.

Quizartinib

Quizartinib merupakan obat generasi kedua yang efektif digunakan pada pasien FLT3-ITD AML karena menghambat aktivitas tirosin kinase melalui kombinasi kemoterapi standar yang akhirnya menyebabkan apoptosis pada sel tumor. Berbagai percobaan klinis di beberapa negara dan rumah sakit telah membuktikan keefektifan quizartinib atau vanflyta terhadap Relapsed/Refractory (R/R) AML dengan mutasi FLT3-ITD (Zhou, Ge & Chen, 2019).

Tabel 1. Panduan Pengobatan Vanflyta atau Quizartinib berdasarkan Panduan FDA

	Terapi Induksi	Terapi Konsolidasi	Terapi Pemeliharaan
Vanflyta	Mulai hari ke-8 setelah (Regimen 7+3)*	Mulai hari ke-6 + sitarabin (1.5-3 gr/m ² /12 jam; setiap hari 1, 3, dan 5 selama 4 siklus)	Mulai hari ke-1
Dosis	35.4 mg oral atau 2 tablet 17.7 mg 1x1	35.4 mg oral atau 2 tablet 17.7 mg 1x1	1 tabel 26.5 mg oral 1x1, tambah menjadi 53 mg ketika hari ke-15 dst.
Durasi	2 siklus (4 minggu)	4 siklus (8 minggu)	36 siklus (72 minggu)

*: sesuai tabel 2.

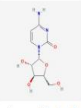
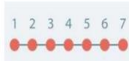

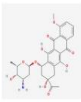
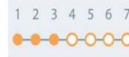

Pengobatan quizartinib atau vanflyta sudah melalui uji coba klinis fase 1, 2, 3 dan disetujui oleh FDA serta European Medicines Agency (EMA). Quizartinib dirancang selektif dengan karakteristik farmakokinetik dan toleransi yang lebih baik, spesifisitas tinggi, dan lebih efektif dibandingkan kemoterapi standar. Mekanisme quizartinib adalah melalui pengikatan isoform reseptor tirosin kinase FLT3 yang menyebabkan penghambatan proliferasi dan kematian sel kanker (Zhou, Ge & Chen, 2019).

Berdasarkan panduan yang diberikan oleh FDA, penggunaan vanflyta dapat digunakan setelah dideteksi positif melalui uji coba LeukoStrat CDx FLT3 Mutation Assay FLT3-ITD pada pasien AML. Pengobatan yang direkomendasikan terdiri dari induksi sitarabin dan daunorubisin (regimen 7+3) dilanjutkan kombinasi vanflyta selama 2 siklus (1 siklus berjumlah 14 hari), kemudian 4 siklus vanflyta dengan terapi konsolidasi sitarabin dosis tinggi, dan 36 siklus vanflyta sebagai terapi pemeliharaan dengan syarat jumlah neutrofil >500/mm³ dan platelet >50.000/mm³. Bentuk sediaan tablet pada obat vanflyta terdiri dari dua jenis dosis, yaitu 17.7 mg quizartinib (putih, bulat, salut selaput) dan 26.5 mg quizartinib (kuning, bulat, dan salut selaput). Sebuah studi literatur menyatakan penggunaan terapi induksi pada pasien AML menggunakan regimen 7+3 (sitarabin 100 mg/m²/hari selama 7

hari dan daunorubisin 45-60 mg/m²/hari selama 3 hari) (Rowe, 2022).

Farmakodinamika dari terapi vanflyta belum sepenuhnya dipelajari, tetapi data studi in vitro menunjukkan bahwa quizartinib berperan sebagai penghambat utama terhadap arus saluran potasium sehingga konsumsi obat quizartinib tidak dapat diberikan pada pasien AML dengan kondisi hipokalemia. Farmakokinetika dari obat quizartinib dimulai dari absorpsi yang diminum secara tablet oral 1x1 sebelum ataupun sesudah makan dengan keterangan bioavailabilitas mencapai formulasi 71% (±7%) pada subjek dan hasil Tmax diukur menunjukkan waktu hampir 4 jam. Distribusi dari obat tersebut mencapai angka 17%, kemampuan pengikatan protein plasma mencapai 99% atau lebih, dan waktu paruh (t_{1/2}) pada pasien AML dengan keterangan terapi pemeliharaan mencapai 81 jam. Obat vanflyta akan dimetabolisme di hati melalui oksidasi CYP3A4/5 dan diekskresi melalui feces (76.3%) dan urin (1.64%). Pembatasan terapi vanflyta ialah tidak diperbolehkan untuk digunakan pada pasien yang telah menjalani hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), hipokalemia, hipomagnesemia, QT interval berdasarkan formula Fridericia (QTcF) >450 ms, anak-anak, ibu hamil dan menyusui, serta riwayat aritmia ventrikuler atau torsades de pointes.

Tabel 2. Regimen Dosis (7+3) pada Pasien AML (Rowe, 2022).

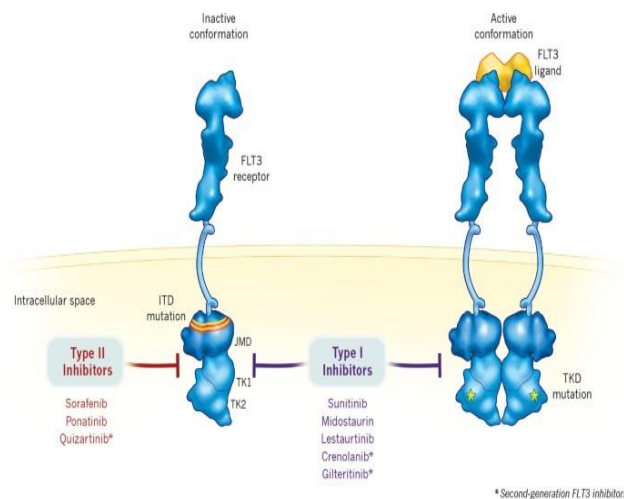
Obat	Struktur Molekul	Dosis	Hari	Administrasi
Sitarabin	 sumber: Pubchem	100 mg/m ²		 Saluran Infus/IV
Daunorubisin	 sumber: Pubchem	45 mg/m ²		 Injeksi Intravena

Quizartinib sebagai inhibitor FLT3 yang selektif dan efisien memiliki IC₅₀ <1 mmol/L. Paparan sistemik quizartinib bergantung pada dosis. Suatu uji klinis menunjukkan bahwa dosis maksimum

quizartinib yang dapat ditoleransi saat diberikan terus menerus adalah 200 mg/hari (Zhou, Ge & Chen, 2019). Studi praklinis menunjukkan bahwa dalam garis sel leukemia dengan mutasi FLT3-

ITD homozigot dan garis sel yang mengekspresikan wild-type FLT3, quizartinib dapat secara signifikan memperpanjang kelangsungan hidup dengan dosis 1 mg/kgBB secara oral sekali sehari dan membasmi tumor pada 10 mg/kgBB. Dalam model praklinis melalui penggunaan sel MV4-11 pada tikus yang diamati, didapatkan hasil

pengobatan quizartinib menunjukkan regresi tumor yang cepat dan lengkap. Kemudian, uji in vivo model leukemia lain yang ditransplantasikan ke sumsum tulang tikus menunjukkan quizartinib mampu meningkatkan kelangsungan hidup secara keseluruhan dengan memberikan dosis 10 mg/kgBB (Zhou, Ge & Chen, 2019).



Gambar 4. Mekanisme Aksi Quizartinib terhadap Protein FLT3 dengan Mutasi ITD (Daver et al., 2019).

Sejumlah uji klinis telah mempelajari quizartinib sebagai obat tunggal dan kombinasi dengan obat kemoterapi untuk pengobatan AML dan hasil yang dilaporkan sangat memuaskan. Uji klinis menggunakan quizartinib sebagai agen tunggal dan dalam kombinasi dengan kemoterapi telah diringkas dalam tujuh percobaan dengan target usia, karakteristik penyakit, dan dosis yang berbeda. Semua studi klinis telah menunjukkan bahwa quizartinib memiliki toleransi yang baik dan keamanan yang dapat terkontrol sebagai obat tunggal, kombinasi dengan kemoterapi, dan sebagai terapi pendukung (Schlenk et al., 2017).

Pengujian pada fase klinis 1 telah dilakukan pada 6 subjek laki-laki sehat yang diberikan monoterapi quizartinib dengan dosis 60 mg/hari secara oral. Hasil menunjukkan bahwa quizartinib memiliki tingkat keamanan dan toleransi yang memuaskan. Terdapat tujuh studi klinis fase II untuk AML, lima di antaranya adalah AML yang membawa mutasi FLT3-ITD dan dua R/R AML,

menunjukkan hasil potensi dan keamanan quizartinib dengan dosis harian 60 mg lebih efektif daripada dosis harian 30 mg. Pada uji klinis fase III menunjukkan bahwa pasien yang menerima quizartinib memiliki risiko kematian 24% lebih rendah daripada mereka yang menerima kemoterapi standar. Tingkat kelangsungan hidup 1 tahun untuk quizartinib memberikan hasil 27% dibandingkan dengan 20% untuk pasien yang menerima kemoterapi standar (Schlenk et al., 2017).

KESIMPULAN

AML merupakan salah satu jenis penyakit dari leukemia. Berbagai macam mutasi pada AML, khususnya FLT3-ITD, sering mengakibatkan prognosis yang buruk dan OS yang rendah pada pasien. Studi mengungkapkan bahwa proliferasi dari sel leukemia akibat mutasi genetik dapat dicegah ataupun dihambat melalui mekanisme apoptosis atau kematian sel dengan pendekatan efek inhibitor tirosin kinase. Salah satu obat yang dinilai mampu memiliki efek terapeutik dan

efikasi yang tinggi serta kadar toksisitas yang rendah adalah quizartinib.

Peran quizartinib sebagai obat generasi kedua yang memiliki efek inhibitorik tipe II spesifik pada FLT3-ITD mampu menjadi terobosan dalam pengobatan di dunia kesehatan, khususnya dalam kasus AML. Quizartinib atau vanflyta diadministrasikan secara oral ke dalam tubuh, kemudian dimetabolisme melalui hati dan dioksidasi oleh CYP3A4/5, dan diekskresi melalui feses dan urin. Cara penggunaan obat quizartinib terhadap AML terbagi menjadi tiga, yaitu melalui terapi induksi bersamaan dengan kemoterapi standar (regimen 7+3), terapi konsolidasi dengan bantuan sitarabin dosis tinggi, dan monoterapi pemeliharaan.

Keunggulan dari obat quizartinib juga telah melewati percobaan praklinis, klinis (fase 1, 2, dan 3), bahkan sudah siap pakai sejak disetujui oleh FDA dan EMA bulan Juli 2023 lalu. Hal ini membuat tingkat novelty obat quizartinib pada pengobatan AML, khususnya di Indonesia, bernilai tinggi sehingga dapat segera diproduksi dan diaplikasikan pada populasi besar. Pengobatan tersebut juga dapat mencegah kejadian resistensi akibat mutasi FLT3-ITD di masa mendatang.

Penelitian ini memiliki berbagai macam keterbatasan, salah satunya dalam mengumpulkan data percobaan praklinis dan klinis. Efek samping quizartinib harus ditelusuri lebih lanjut sehingga dapat mengurangi toksisitas yang ditimbulkan. Diperlukan adanya studi lebih lanjut terkait kombinasi terapi tambahan pada pasien AML dengan hipokalemia, kadar magnesium dan kalium yang rendah, QT interval berdasarkan formula Fridericia (QTcF) >450 ms, anak-anak, ibu hamil dan menyusui, dan riwayat aritmia ventrikuler atau torsades de pointes agar quizartinib dapat digunakan pada semua kondisi. Oleh karena itu, diperlukan adanya eksplorasi lebih terkait penggunaan quizartinib untuk memvalidasi efikasi dan keamanannya dalam populasi besar dan beragam, terutama di Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, H.A. *et al.* (2019). Midostaurin In Acute Myeloid Leukemia: An Evidence-Based Review and Patient Selection. *Cancer Management and Research*. 2019;11:8817–8828.
- Ambinder, A.J. & Levis, M.J. (2020). Potential targeting of FLT3 acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2020;106(3):671–681.
- Andinata, B. *et al.* (2023). A comparison of cancer incidences between Dharmas Cancer Hospital and GLOBOCAN 2020: A descriptive study of top 10 cancer incidences. *Indonesian Journal of Cancer*. 2023;17(2):119.
- Arber, D.A. *et al.* (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–2405.
- Asputra, H. (2021). Nilai prognostik FLT3 pada pasien leukemia mieloid akut. *Jurnal Ilmu Kedokteran*. 2021;15(1):1–7.
- Burchert, A. (2021). Maintenance therapy for FLT3-ITD mutated acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2021;106(3):664–670.
- Cacciola, N.A. *et al.* (2023). An overview of the enhanced effects of curcumin and chemotherapeutic agents in combined cancer treatments. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(16):12587.
- Chaurasiya, P.S. *et al.* (2023). Prevalence of acute myeloid leukemia and its associated risk factors at a tertiary care center: a retrospective cross-sectional study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2023;85(10):4794–4798.
- Cortes, J. *et al.* (2019). Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*

- Oncology. 2019;20(7):984–997.
- Daver, N. *et al.* (2019). Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia*. 2019;33(2):299–312.
- Döhner, H. *et al.* (2022). Midostaurin plus intensive chemotherapy for younger and older patients with AML and FLT3 internal tandem duplications. *Blood Advances*. 2022;6(18):5345–5355.
- Eisfeld, A.K. (2024). Disparities in acute myeloid leukemia treatments and outcomes. *Current Opinion in Hematology*. 2024;31(2):58–63.
- Erba, H.P. *et al.* (2023). Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023;401(10388):1571–1583.
- Global Cancer Observatory. (2022). Leukaemia Fact Sheet 2022. [internet]. Tersedia dari: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/36-leukaemia-fact-sheet.pdf>
- Knight, T. *et al.* (2022). “Flipping” The story: FLT3-Mutated Acute Myeloid leukemia and the evolving role of FLT3 inhibitors. *Cancers*. 2022;14(14):3398.
- Nitika, Wei, J. and Hui, A. (2022). Role of biomarkers in FLT3 AML. *Cancers*. 2022;14(5):1164.
- Rowe, J.M. (2022). The “7+3” regimen in acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2022;107(1):3.
- Shen, C. *et al.* (2020). RNA demethylase ALKBH5 selectively promotes tumorigenesis and cancer stem cell Self-Renewal in acute myeloid leukemia. *Cell Stem Cell*. 2020;27(1):64–80.
- Shimony, S., Stahl, M. & Stone, R. (2023). Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2023;98(3):502–526.
- Schlenk, R.F. *et al.* (2017). QuANTUM-First: phase 3, double-blind, placebo-controlled study of quizartinib in combination with induction and consolidation chemotherapy, and as maintenance therapy in patients (pts) with newly diagnosed (NDx) FLT3-ITD acute myeloid leukemia (AML). *Annals of Oncology*. 2017;28:370.
- Siegel, R.L. *et al.* (2023). Cancer statistics, 2023. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2023;73(1):17–48.
- Zhao, J. *et al.* (2022). A review of FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia. *Blood Reviews*. 2022;52:100905.
- Zhou, F., Ge, Z. & Chen, B. (2019). Quizartinib (AC220): a promising option for acute myeloid leukemia. *Drug Design Development and Therapy*. 2019;13:1117–1125.