

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Leukemia Mieloid Kronik (LMK) merupakan neoplasma mieloproliferatif klonal yang disebabkan oleh gen fusi BCR–ABL1, yang terbentuk akibat translokasi resiprokal antara kromosom 9 dan 22, dikenal sebagai kromosom Philadelphia (t(9;22)(q34;q11)). Gen fusi ini mengkode tirosin kinase yang aktif secara konstitutif, sehingga menyebabkan proliferasi sel mieloid yang tidak terkendali dan tahan terhadap proses apoptosis.^{1–3} Secara global, insidensi LMK diperkirakan berkisar antara 0,6–2,8 per 100.000 penduduk per tahun.⁴ Meskipun usia median diagnosis di negara-negara Barat adalah sekitar 60 tahun, sejumlah studi menunjukkan bahwa usia diagnosis di beberapa negara Asia, termasuk Indonesia, cenderung lebih muda. Selain itu, banyak kasus LMK di Indonesia terdeteksi pada fase kronis stadium lanjut dalam kondisi asimtomatik.⁴

Dalam dua dekade terakhir, penanganan LMK mengalami kemajuan luar biasa dengan hadirnya *tyrosine kinase inhibitors* (TKI) seperti imatinib yang secara dramatis meningkatkan luaran pasien.^{5–7} TKI bekerja dengan cara memfosforilasi asam amino pada enzim substrat sehingga mengubah transduksi sinyal dan menyebabkan perubahan pada sel. Imatinib merupakan TKI generasi pertama yang bekerja dengan menghambat secara langsung aktivitas tirosin kinase yang menyebabkan perubahan pada siklus sel dan adhesi sel yang akhirnya menyebabkan apoptosis. TKI generasi kedua seperti Nilotinib merupakan TKI yang dibuat untuk mengatasi resistensi terhadap imatinib karena bekerja secara spesifik dan selektif untuk menghambat autofosforilasi gen BCR-ABL yang menghambat proliferasi sel kanker.^{8,9}

Saat ini, penggunaan TKI generasi kedua seperti dasatinib, nilotinib, dan bosutinib telah tersedia sebagai terapi lini pertama dengan potensi menghasilkan respons molekuler yang lebih cepat dan lebih dalam, terutama pada pasien dengan

risiko tinggi berdasarkan skor Sokal atau ELTS.^{1,3} Meskipun belum ada bukti peningkatan kelangsungan hidup secara signifikan antara TKI generasi pertama dan kedua dalam uji klinis besar, data dunia nyata menunjukkan bahwa TKI generasi kedua dapat mempercepat pencapaian *early molecular response* (EMR) dan meningkatkan peluang pasien untuk mencapai *treatment-free remission* (TFR).^{3,10}

TKI tidak hanya mengubah prognosis LMK menjadi penyakit kronis yang dapat dikontrol, tetapi juga menjadikan TFR sebagai tujuan terapi yang realistis bagi sebagian pasien. Namun demikian, sekitar 20–30% pasien mengalami resistensi atau intoleransi terhadap TKI, dan 6–7% masih berisiko mengalami progresi ke fase blast, yang tetap menjadi tantangan dalam pengelolaan jangka panjang. Selain itu, sebagian besar pasien tetap membutuhkan terapi jangka panjang karena tidak semua pasien memenuhi syarat untuk TFR.^{11,12}

Respons terhadap terapi TKI dinilai berdasarkan parameter hematologi, sitogenetik, dan molekuler, di mana respons molekuler menjadi parameter utama dalam pemantauan karena sensitivitas dan spesifisitasnya terhadap beban penyakit residual. Respons molekuler awal, khususnya pencapaian $\text{BCR-ABL1} \leq 10\%$ pada 3 bulan (EMR), telah terbukti berkorelasi kuat dengan luaran jangka panjang yang lebih baik seperti peningkatan *progression-free survival* (PFS) dan *overall survival* (OS). Respons hematologis dinilai dari hitungan darah lengkap selama 3 bulan pertama pengobatan. Studi menunjukkan bahwa Imatinib dan Nilotinib memberikan respon hematologis yang hampir sama.^{2,3,10,13}

Respons terhadap terapi pada pasien dengan LMK dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti berat badan lebih dan IMT yang tinggi telah dikaitkan dengan respons terapi yang lebih buruk karena dapat menurunkan kadar obat dalam darah. Faktor lain seperti usia dan tinggi badan ditemukan tidak mempengaruhi respons terapi.¹⁴

Walaupun banyak uji klinis besar telah mengevaluasi efektivitas berbagai TKI, sebagian besar studi tersebut dilakukan pada populasi Barat. Sementara itu, data dunia nyata dari Indonesia dan negara-negara berpenghasilan rendah hingga menengah masih sangat terbatas. Mengingat adanya perbedaan regional dalam manifestasi penyakit, akses layanan kesehatan, serta ketersediaan obat-obatan, biaya, evaluasi lokal terhadap

hasil terapi menjadi sangat penting. Ketersediaan obat TKI di Indonesia yang belum merata sangat bergantung pada komitmen pemerintah daerah dalam pengadaannya melalui Anggaran dan Pendapatan Belanja Daerah (APDB), terutama di layanan kesehatan primer seperti Puskesmas. Biaya yang dibutuhkan juga berpengaruh, dimana imatinib lebih mudah diakses melalui Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) karena harganya yang lebih terjangkau dibandingkan nilotinib yang lebih mahal dan hanya tersedia di rumah sakit besar. Penilaian terhadap respons hematologis dan molekuler pada bulan ketiga sebagai titik waktu kritis yang berhubungan erat dengan prognosis jangka panjang dapat memberikan wawasan penting dalam mengoptimalkan strategi pengobatan pada pasien LMK di Indonesia.^{2,10,15,16}

Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menilai respons terapi pada pasien LMK setelah tiga bulan terapi TKI serta menganalisis pengaruh indeks massa tubuh terhadap respons terapi.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana perbandingan respons terapi dari segi indikator hematologis pada pasien leukemia mieloid kronik (LMK) pada responden yang diobati imatinib dibandingkan nilotinib selama 3 bulan?
2. Bagaimana peran indeks massa tubuh sebagai faktor perancu dalam mempengaruhi respons terapi dari segi indikator hematologis pada pasien leukemia mieloid kronik (LMK) pada responden yang diobati imatinib dibandingkan nilotinib selama 3 bulan?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk menilai respons terapi pasien LMK yang menerima imatinib atau nilotinib selama 3 bulan.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Diketuainya perubahan parameter hematologis pada pasien leukemia mieloid kronik (LMK) pada responden yang diterapi imatinib dibandingkan nilotinib selama 3 bulan.
2. Diketuainya peran indeks massa tubuh sebagai faktor perancu yang mempengaruhi respons terapi pada pasien leukemia mieloid kronik (LMK) pada responden yang diterapi imatinib dibandingkan nilotinib selama 3 bulan.
3. Diketuainya perbandingan respons terapi berdasarkan klasifikasi *NCCN* pada pasien leukemia mieloid kronik (LMK) yang diterapi imatinib dibandingkan nilotinib selama 3 bulan.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Penelitian Bagi Pengetahuan

Memberikan data serta efek dari perbandingan respons terapi pada pasien LMK yang mendapat terapi imatinib atau nilotinib selama 3 bulan.

1.4.2. Manfaat Penelitian Bagi Akademisi

Penelitian ini diharapkan memberikan informasi mengenai respons terapi pada pasien LMK yang mendapat terapi imatinib atau nilotinib selama 3 bulan agar dapat menjadi acuan untuk penelitian lebih lanjut.

1.4.3. Manfaat Penelitian Bagi Klinisi

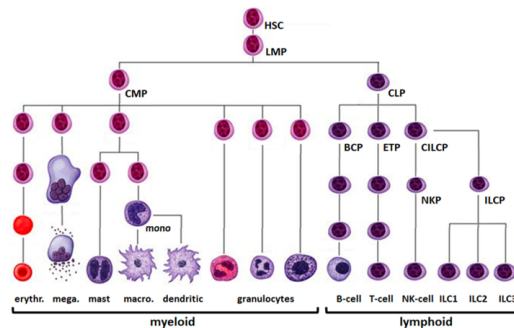
Dengan mengetahui perbandingan respons terapi pada pasien LMK yang mendapat terapi imatinib atau nilotinib diharapkan dapat menjadi referensi dalam memberikan terapi pada pasien LMK.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Hematopoiesis

Sistem hematopoietik tersusun atas semua sel yang berasal dari sel punca hematopoietik (HSCs). Hematopoiesis adalah proses pembentukan berbagai jenis sel darah dan sumsum tulang yaitu eritrosit, trombosit, granulosit, limfosit, dan monosit. Proses ini HSC yang memiliki kemampuan membelah menjadi sel progenitor multipoten (*common myeloid progenitor* [CMP] atau *common lymphoid progenitor* [CLP]) atau untuk memperbaharui diri. Sel progenitor akan membelah menjadi sel yang lebih spesifik, dan proses ini akan berulang dan akan membentuk leukosit, eritrosit, atau trombosit yang matur. Lokasi utama hematopoiesis berubah seiring dengan bertambahnya usia. Pada awal masa janin, dimulai di *yolk sac* dan *aorta-gonad-mesonephros*; kemudian terjadi di hepar, lien, dan akhirnya di sumsum tulang dan limfonodi. Faktor transkripsi dan pertumbuhan hematopoiesis terkait genetik tertentu. Terganggunya faktor transkripsi dan pertumbuhan berkaitan dengan transformasi maligna.^{17,18}



Gambar 2.1. Skema Hematopoiesis.¹⁸

(Diagram tersebut menunjukkan sel progenitor dan sel yang telah mengalami diferensiasi, terdiri dari sel mieloid [kiri] dan sel limfoid [kanan]. CP: *B-cell progenitor*, CILCP: *Common ILC progenitor*, CLP: *common lymphoid progenitor*, CML: *common myeloid progenitor*, ETP: *early T-cell progenitor*, HSC:

hematopoietic stem cell, ILC(P): innate lymphoid cell [progenitor], LMP: lymphoid and myeloid primed progenitor, NKP: NK-cell progenitor)

2.2. Leukemia Mieloid Kronik (LMK)

2.2.1. Definisi

Leukemia Mieloid Kronik (LMK) adalah neoplasma mieloproliferatif klonal yang berasal dari sel punca pluripoten. Kromosom *philadelphia* (Ph) adalah penanda sitogenik LMK yang merupakan hasil translokasi resiprokal antara kromosom 9 dan 22 t(9;22) (q34;11.2) sehingga terbentuk onkogen BCR-ABL.^{7,11,19} BCR-ABL1 berperan penting dalam patogenesis karena ekspresi onkoprotein dari gen tersebut menyebabkan terjadinya pertambahan klonal sel hematopoietik. LMK termasuk dalam kelompok neoplasma mieloproliferatif yang ditandai dengan adanya pertumbuhan sel mieloid pada berbagai tahap maturasi yang tidak terkontrol.²⁰

2.2.2. Epidemiologi

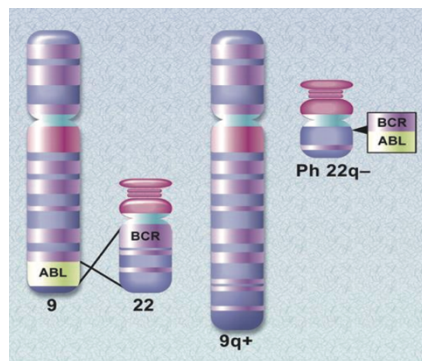
Sekitar 15 – 20% kasus leukemia dewasa adalah LMK.^{6,19} Insidensi tahunan LMK berkisar antara 1,6 per 100.000 orang dewasa dan sedikit lebih banyak ditemukan pada pria dibandingkan dengan wanita (1,4 : 1). Adanya kemajuan terapi LMK membuat prevalensi LMK di Amerika Serikat diprediksi akan meningkat dari 70.000 pada tahun 2010 menjadi 180.000 pada tahun 2050 sehingga LMK akan menjadi neoplasma mieloid yang paling banyak ditemukan.⁷ LMK banyak ditemukan pada dewasa tua dengan median awitan LMK adalah 60 – 65 tahun. Di Amerika Serikat, median usia diagnosis LMK adalah 59 tahun. Insidensi LMK meningkat seiring dengan bertambahnya usia dan mencapai puncaknya pada kelompok usia ≥ 85 tahun (5,8 per 100.000 orang setiap tahun).^{19,21}

LMK lebih banyak ditemukan pada ras kulit putih. Ras Hispanik memiliki insidensi LMK yang paling rendah (0,91 per 100.000 orang setiap tahun). Kasus LMK lebih jarang ditemukan di Asia dan cenderung terjadi pada usia yang lebih muda. Di

beberapa negara Asia, median usia kasus LMK adalah 36 – 55 tahun. Di Indonesia, median usia LMK adalah 34 – 35 tahun dengan rasio pria dan wanita 1,5:1.^{5,21}

2.2.3. Etiologi

LMK terjadi akibat adanya abnormalitas kromosom, yaitu onkogen BCR-ABL (kromosom *philadelphia* atau Ph). Saat ini, masih belum diketahui apakah LMK merupakan penyakit yang diturunkan atau dapat dicegah. Namun, beberapa faktor genetik atau lingkungan diduga dapat mengakibatkan fusi dari beberapa *breakpoint* kromosom 9 pada gen ABL dengan *breakpoint* tertentu pada kromosom 22 di gen BCR. Paparan terhadap zat kimia seperti pelarut organik, benzena, agen *alkylating*, radiasi, dan *inhibitor* topoisomerase II diduga menjadi faktor risiko LMK. Akan tetapi, hal tersebut masih belum pasti karena perbedaan hasil beberapa studi.¹⁹



Gambar 2.2. Kromosom *Philadelphia*.²³

2.2.4. Staging

LMK terdiri dari tiga fase (trifasik), yaitu fase kronis, akselerasi, dan *blast*. Sebagian besar pasien berada dalam fase kronis yang umumnya asimtomatik dan memiliki luaran yang baik (angka *survival* dapat mencapai 25 tahun). Fase ini ditandai dengan tingginya sel mieloid imatur dan granulosit matur pada sumsum tulang dan darah perifer. Sebagian besar pasien LMK terdiagnosis pada fase ini dan asimtomatik. Fase akselerasi ditandai dengan meningkatnya sel mieloid imatur pada darah tepi dan sumsum tulang. Jika pasien tidak ditangani atau tidak memberikan respons terhadap terapi, maka fase kronis dapat berubah menjadi fase *blast* secara tiba-tiba dengan

median survival 12 bulan bahkan setelah diterapi. Fase *blast* memiliki resistensi terhadap pengobatan. *European LeukemiaNet* mendefinisikan LMK berdasarkan ketiga fase tersebut (Tabel 2.1).^{11,19,23,24}

Tabel 2.1. Fase LMK berdasarkan *European LeukemiaNet*.²⁴

Fase kronis	Jumlah sel <i>blast</i> dalam darah < 15%
	Jumlah sel <i>blast</i> dan promielosit dalam darah dan sumsum tulang < 30%
	Jumlah basofil dalam darah dan sumsum tulang < 20%
	Jumlah trombosit > 100 x 10 ⁹ sel per liter
	Tidak ada abnormalitas kromosom tambahan saat diagnosis
Fase akselerasi	Jumlah sel <i>blast</i> dalam darah atau sumsum tulang ≥ 15%
	Jumlah sel <i>blast</i> dan promielosit dalam darah dan sumsum tulang ≥ 30%
	Jumlah basofil dalam darah dan sumsum tulang > 20%
	Trombositopenia persisten (< 100 x 10 ⁹ sel per liter) dan tidak berkaitan dengan terapi
	Abnormalitas kromosom klonal pada sel positif kromosom <i>Philadelphia</i> , rute utama, dan pengobatan
Fase blast	Jumlah sel <i>blast</i> dalam darah atau sumsum tulang ≥ 30%
	Kelainan ekstraseluler dengan sel <i>blast</i> imatur

2.2.5. Patogenesis

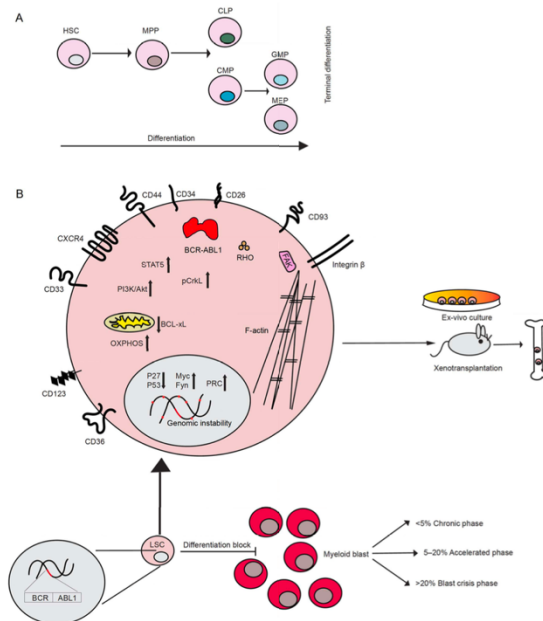
Kehadiran gen fusi BCR-ABL pada sel punca *hematopoietic* terbukti cukup untuk menginisiasi terjadinya LMK. Gen fusi BCR-ABL1 terlibat dalam patofisiologi CM. Sekitar 90 – 95% pasien LMK mengalami translokasi resiprokal t(9;22)(q34;q11.2). Fusi gen ini akan mengeliminasi kelompok *myristoyl* yang berfungsi sebagai *autoregulator*, sehingga *tyrosin kinase* menjadi aktif. Gen BCR-ABL1 akan mengaktivasi beberapa jalur pensinyalan yang menyebabkan perubahan adhesi pada sel stroma dan matriks ekstraseluler, promosi dan inhibisi apoptosis, serta transformasi seluler serta akuisisi kapasitas perbaikan diri.^{11,20}

Terdapat 3 jalur pensinyalan yang berkaitan dengan aktivasi BCR-ABL1 yaitu *signal transducer and activator of transcription 5* (Stat5), *Ras/mitogen-activated protein kinase* (MAPK), dan *phosphoinositide 3-kinase* (PI3K)/AKT mediated signaling. Fosforilasi STAT5 memediasi transkripsi beberapa faktor pro-prolifерatif, pro-survival, dan anti-apoptosis seperti *B-cell lymphoma-extra large* (Bcl-xL). Pensinyalan PI3K/AKT juga berperan penting pada LMK yaitu dalam survival sel dan pensinyalan apoptotis sedangkan pensinyalan Ras/MAPK berperan dalam transformasi sel dependen BCR-ABL. BCR-ABL1 juga memiliki peran negatif terhadap ABL1 yang tampaknya berkaitan dengan fungsi pro-apoptosis serta mampu menghambat p27 (*nuclear cell cycle inhibitor*). Pada 5 – 10% kasus LMK tidak ditemukan kromosom *Philadelphia*, namun 25 – 50% pasien di antaranya tetap memiliki gen BCR-ABL1. Dengan kata lain, gen BCR-ABL1 pada pasien LMK negatif kromosom *Philadelphia* berasal dari luar kromosom *Philadelphia*.^{11,20}

Mekanisme bagaimana LMK berkembang pada beberapa fase masih belum diketahui secara pasti. Beberapa perubahan genetik diduga berperan pada beberapa fase LMK yang berbeda seperti faktor kromosom, molekuler, biologis, dan varian berbeda dari gen BCR-ABL. LSC hanya terdapat pada jaringan hematopoietik, tetapi pada fase *blast leukemic stem cells* (LSC) bersifat invasif sehingga mampu menginfiltrasi organ lain terutama lien sehingga akan terjadi splenomegali. Proses perubahan LMK kronis menjadi fase akselerasi atau *blast* diduga karena amplifikasi protein BCR-ABL1 yang meningkatnya aktivasi jalur tirosin kinase ditambah dengan *additional chromosomal abnormalities* (ACAs) serta stres oksidatif, dan gangguan perbaikan *deoxyribonucleic acid* (DNA). Pada *blast phase*, pasien seringkali memiliki berbagai mutasi gen (Tabel 2.2).^{11,23}

Tabel 2.2. Mutasi Gen pada LMK Fase *Blast*.¹⁵

Mutasi Gen	Fungsi Gen
Hilangnya fungsi p53	Menghentikan pertumbuhan, perbaikan DNA, dan apoptosis
Hilangnya fungsi CDKN2A	Supresor tumor
Aktivasi fungsi GATA-2	Regulasi ekspresi gen melalui faktor transkripsi
Mutasi RUNX1	Maturasi sel punca hematopoietik
Mutasi IKZF1	Regulator diferensiasi limfoid
Mutasi ASXL1	Regulator transkripsi gen
Mutasi WTI	Supresor tumor



Gambar 2.3. Sel dan Reseptor pada LMK (A) Gambar Skematik Hirarki Hematopoiesis Normal di Dalam Sumsum Tulang. (B) Ilustrasi Karakteristik, Komponen, dan Jalur Pensinyalan setelah Transformasi Sel Punca Hematopoietik menjadi Sel Punca LMK.²⁰

Lingkaran yang lebih kecil di bagian bawah menunjukkan sel punca leukemia dan gambar di atasnya menunjukkan reseptor permukaan sel yang relevan, komponen sitoskeleton (garis hitam yang memanjang–Aktin F), protein adaptor sitoplasma,

mitokondria (kuning), dan faktor transkripsi yang berkaitan dengan sel punca LMK (di dalam lingkaran abu-abu yang menunjukkan nukleus di dalam LSC).

2.2.6. Manifestasi Klinis

Sebagian besar pasien LMK yang berada dalam fase kronis tidak memiliki gejala (asimtomatik).¹⁸ Sekitar 58 – 95% pasien LMK mengalami splenomegali di awal penyakit. Gejala yang muncul umumnya berkaitan dengan splenomegali (rasa penuh pada perut, cepat kenyang, dan nyeri perut kuadran kiri atas). Hepatomegali dapat terjadi pada 20 – 100% LMK. Gejala lain yang dapat muncul adalah demam (22 – 65%), kelemahan (18 – 100%), anoreksia, penurunan berat badan, keringat dingin, perdarahan, tanda dan gejala hiperviskositas akibat trombositosis (trombosis atau *priapism*, kejadian serebrovaskular, *dizziness*, dan kebingungan), perdarahan saluran pencernaan, dan perdarahan retina. Fase akelerasi atau *blast* gejala seperti nyeri kepala, nyeri tulang, nyeri persendian, demam, perdarahan, infeksi, dan limfadenopati akan lebih sering dijumpai.^{19,20,24,25}

2.2.7. Diagnosis

Pada pemeriksaan fisik perlu dilakukan penilaian ukuran lien melalui palpasi abdomen yang diukur dalam sentimeter di bawah *margin costae*. Splenomegali adalah temuan pemeriksaan fisik yang paling banyak ditemukan pada pasien LMK. Lebih dari 50% pasien LMK memiliki ukuran lien > 5 cm di bawah *margin costae sinistra* pada saat diagnosis. Lien yang sangat besar dapat menjadi tanda krisis *blast* akut. Hepatomegali juga dapat ditemukan karena adanya hematopoiesis ekstrasmeduler yang terjadi lien. Pada pemeriksaan fisik juga dapat ditemukan tanda-tanda hiperviskositas. Pada funduskopi dapat ditemukan papilledema, obstruksi vena, dan perdarahan retina. Fase akelerasi terjadi sekitar 1 – 3 tahun setelah LMK fase kronis dan dapat dicurigai bila terjadi splenomegali yang menyusut sebelum diberikan terapi, anemia yang semakin berat, atau terjadinya *petechiae* atau ekimosis. Fase *blast* ditandai dengan

adanya gejala infiltrasi *blast* ekstrapeduler pada organ lain selain hepar dan lien (limfonodi, sistem saraf pusat, dan paru).^{11,25}

Pemeriksaan penunjang yang perlu dilakukan adalah hitung darah lengkap dengan hitung jenis di mikroskop, sitologi sumsum tulang, sitogenetik, *polymerase chain reaction* (PCR) untuk mendeteksi dan mengidentifikasi transkrip BCR-ABL1, elektrokardiogram, dan pemeriksaan biokimia untuk menilai serologi hepar.⁶ Meskipun diagnosis LMK dapat ditegakkan berdasarkan pemeriksaan darah tepi, aspirasi sumsum tulang dibutuhkan untuk menentukan *stage* pasien dan menilai abnormalitas kromosom tambahan. Setidaknya satu uji PCR kualitatif BCR-ABL1 direkomendasikan untuk mengkonfirmasi diagnosis.²⁵

Pada pemeriksaan hematologi rutin dapat ditemukan leukositosis dengan hitung jenis leukosit bergeser ke kiri dan sel mieloid yang berada pada berbagai tahap. Leukosit seringkali berada di atas $25 \times 10^9/L$ dengan peningkatan basofil. Pada fase kronis, persentase *blast* seringkali rendah atau negatif. Sebagian besar pasien juga mengalami peningkatan trombosit.^{11,19}

Tabel 2.3. Rekomendasi Pemeriksaan Diagnostik Dasar Berdasarkan Pedoman ELN 2020, ESMO 2017, dan NCCN 2021.¹³

ELN 2020	ESMO 2017	NCCN 2021
1. Pemeriksaan fisik terutama ukuran hepar dan lien.	1. Hitung darah dan hitung jenis.	1. Anamensis dan pemeriksaan fisik, termasuk palpasi lien.
2. Hitung darah lengkap dengan hitung jenis mikroskopik.	2. Sitologi sumsum tulang.	2. Hitung darah lengkap dengan hitung jenis.
3. Aspirasi sumsum tulang untuk pemeriksaan sitologi dan sitogenetik; <i>core biopsy if dry tap</i> .	3. <i>Karyotype</i> sumsum tulang.	3. Profil kimia.
4. <i>Fluorescence in situ hybridization</i> (FISH) hanya jika pada kasus negatif Ph.	4. RT-PCR kualitatif	4. Panel hepatitis B.
5. <i>Qualitative reverse-transcription polymerase chain reaction</i> (PCR) untuk	5. Analisis mutasi pada fase akselerasi atau <i>blast</i> .	5. Aspirat dan biopsi sumsum tulang untuk evaluasi sitogenetik dan morfologi.
		6. RT-PCR.

mendeteksi transkrip BCR-ABL1 dan identifikasi tipe transkrip.

6. Elektrokardiogram.
7. Pemeriksaan biokimia standar dengan serologi hepatitis B.

ELN: *European LeukemiaNet*, ESMO: *European Society of Medical Oncology*, NCCN : *National Comprehensive Cancer Network*.

2.2.8. Terapi

a. *Tyrosine Kinase Inhibitors* (TKI)

TKI adalah terapi lini pertama LMK pada semua *stage* kecuali pada wanita hamil. Target TKI adalah untuk menghambat jalur *tyrosine kinase* pada LMK.^{22,23} Saat ini, 6 TKI sudah disetujui yaitu *imatinib*, *dastinib*, *nilotinib*, *bosutinib*, *ponatinib*, dan *radotinib*. Semua TKI tersebut adalah TKI generasi kedua kecuali *ponatinib* yang merupakan TKI generasi ketiga. TKI memiliki potensi, aktivitas terhadap BCR/ABL1, aktivitas terhadap kinase selain BCR/ABL1, serta profil farmakokinetik dan efek samping yang berbeda. Secara umum, TKI generasi kedua memiliki angka *major molecular response* (MMR) yang lebih tinggi dibandingkan dengan *imatinib*.^{7,11}

TKI generasi kedua berkaitan dengan angka berkembangnya LMK menjadi fase akselerasi atau fase *blast* yang lebih rendah meskipun tidak signifikan secara statistik. Pertimbangan untuk memilih TKI adalah berbagai efek samping yang dapat ditimbulkan, komorbiditas pasien, dan mutasi BCR-ABL1. *Cost-effectiveness* dan harga TKI perlu dipertimbangkan karena kepatuhan terhadap TKI seumur hidup sangat penting untuk sebagian besar pasien LMK. *Imatinib* adalah TKI yang aman dan *cost-effective* untuk pasien LMK fase kronis. *Imatinib* adalah strategi terapi awal yang *cost-effective* untuk LMK fase kronis. TKI generasi kedua memiliki harga yang lebih mahal karena masih adanya hak paten.^{7,26}

- *Imatinib*

Imatinib adalah TKI generasi pertama yang diuji dan terbukti memiliki respons sitogenetik dan molekuler yang lebih tinggi dibandingkan dengan kombinasi rekombinan *interferon alpha* (IFN α) dan *cytarabine* dosis rendah serta *progression-free survival* (PFS) dan *overall survival* (OS) yang lebih baik pada dosis 400 mg. Menurut beberapa studi yang telah dilakukan *imatinib* 600 mg adalah dosis optimal untuk terapi.^{7,24} *Imatinib* merupakan terapi lini pertama untuk LMK semua *stage*.⁶

Sebuah studi menunjukkan bahwa 76,2% pasien LMK yang menerima *imatinib* mencapai respons sitogenetik komplit (CCyR) dengan median pemantauan 19 bulan. Pada kombinasi rekombinan *interferon* alfa (IFN α) dan *cytarabine* dosis rendah, respons tersebut hanya tercapai oleh 14,5% pasien. Setelah terapi *imatinib*, angka respons molekuler dini pada 3 dan 6 bulan (BCR-ABL1 $\leq$ 10% IS) berkisar antara 60 – 80%. Setelah 1 dan 5 tahun, angka MMR masing-masing berkisar antara 20 – 59% dan 60 – 80%. Rentang PFS dan OS pada *imatinib* masing-masing berkisar antara 80 – 90% dan 90 – 95%. Angka OS 10 tahun berkisar antara 82 – 85% dengan angka kematian terkait leukemia sekitar 6%. Pasien dengan fraksi ejeksi jantung yang rendah dan laju filtrasi glomerulus yang rendah perlu dipantau secara ketat untuk melihat ada tidaknya toksisitas organ.^{11,26}

- *Dasatinib*

Rekomendasi dosis *dasatinib* adalah 100 mg per hari (1 x 100 mg) untuk LMK fase kronis dan 140 mg per hari (2 x 70 mg) untuk LMK fase akut atau *blast*. Peningkatan dosis tidak direkomendasikan. *Dasatinib* dapat diberikan dalam dosis 50 mg karena angka respons yang serupa dan efek samping yang lebih sedikit. Sebuah studi menunjukkan bahwa 100 mg *dasatinib* lebih baik dibandingkan dengan *imatinib* 400 mg dalam hal MMR dan CCyR setelah 12 bulan tanpa adanya perbedaan *survival* (PFS 86% vs 85% dan OS 91% vs 95%). Pemberian *dasatinib* pada LMK yang baru terdiagnosis telah disetujui. *Dasatinib* memiliki toksisitas pleuro-pulmoner sehingga pasien dengan gagal

nafas serta pasien dengan atau memiliki riwayat penyakit pleuro-pulmoner atau perikardial menjadi kontraindikasi *dasatinib* sebagai terapi lini pertama. Pada 37% pasien dapat terjadi komplikasi efusi pleura rekuren bahkan beberapa tahun setelah terapi. Hipertensi arteri pulmoner juga dapat dijumpai namun jarang. *Dasatinib* memiliki tolerabilitas yang sama dengan *imatinib*.^{7,26}

- *Nilotinib*

Nilotinib adalah TKI generasi kedua yang lebih poten dibandingkan dengan *imatinib* dan mampu menghambat beberapa mutan BCR-ABL1 resisten *imatinib* pada pasien LMK fase kronis dan fase akut dengan dosis *nilotinib* 400 mg dua kali sehari. *Nilotinib* memiliki respons yang lebih baik dibandingkan dengan *imatinib* dengan probabilitas kumulatif untuk mencapai MMR 5 tahun dan 10 tahun masing-masing sebesar 77% dan 82,6%. Berbeda dengan TKI generasi kedua lainnya, *nilotinib* memiliki angka PFS yang lebih baik dibandingkan dengan *imatinib* sebagai terapi lini pertama. Namun, tidak terdapat perbedaan OS 5 tahun dan 10 tahun antara *imatinib* dan *nilotinib* sebagai terapi lini pertama kecuali bila *nilotinib* diberikan dalam dosis 400 mg di mana dosis tersebut tidak direkomendasikan sebagai terapi lini pertama.^{7,26}

Rekomendasi dosis *nilotinib* adalah 300 mg 2 kali sehari sebagai terapi lini pertama dan 400 mg dua kali sehari jika bukan sebagai terapi lini pertama. Sayangnya, *nilotinib* terbukti dapat menyebabkan hiperglikemia dan hiperlipidemia yang berkaitan dengan penyakit kardiovaskular. Sekitar 20% pasien dapat mengalami kejadian kardiovaskular setelah 10 tahun sedangkan pada *imatinib* hanya 5%. Riwayat penyakit jantung koroner, kejadian serebrovaskular, penyakit oklusif arteri perifer, dan pankreatitis merupakan kontraindikasi kuat *nilotinib* sebagai terapi lini pertama. Pasien dengan hipertensi, hiperkolesterolemia, diabetes melitus juga memiliki risiko tinggi.^{7,26}

- *Bosutinib*

Bosutinib juga merupakan TKI generasi kedua yang lebih poten dibandingkan dengan *imatinib* dan dapat menghambat beberapa mutan BCR-ABL1. Rekomendasi dosis *bosutinib* adalah 400 mg sekali sehari (terapi lini

pertama) dan 500 mg sekali sehari (terapi lini kedua). *Bosutinib* gagal untuk memperbaiki CCyR setelah 12 bulan bila dibandingkan dengan *imatinib*. Namun, sebuah studi menunjukkan bahwa *bosutinib* memiliki angka respons molekuler dini (75%) dan angka MMR 1-tahun (47%) yang lebih tinggi dibandingkan dengan *imatinib* setelah median *follow-up* di bawah 2 tahun. Peningkatan dosis tidak direkomendasikan dan dosis yang lebih rendah dapat dipertimbangkan jika dosis 400 mg atau 500 mg tidak dapat ditoleransi dan respons terapi tetap optimal. Tidak ada kontraindikasi kuat dan komorbiditas pada *bosutinib*. Umumnya, sekitar 30% pasien dapat mengalami diare transien dan kenaikan *transaminase* transien (biasanya pada beberapa minggu – bulan pertama terapi).^{7,26}

- *Radotinib*

Radotinib telah disetujui sebagai terapi lini pertama di Korea Selatan. Namun, obat ini belum ditinjau oleh *Food and Drug Association* (FDA). *Radotinib* memiliki struktur yang sangat mirip dan memiliki aktivitas yang hampir sama dengan *nilotinib* terhadap mutan BCR-ABL1. Sebuah studi menunjukkan bahwa *radotinib* 300 mg dua kali sehari memiliki angka MMR yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan *imatinib*. Tidak ada komorbiditas atau kontraindikasi kuat yang dilaporkan sejauh ini, tetapi pada pasien yang menerima terapi ini sering dijumpai kenaikan kadar *transaminase*.²⁶

- *Ponatinib*

Ponatinib adalah TKI generasi ketiga yang dirancang karena TKI generasi pertama dan kedua tidak mencakup mutan BCR/ABL1. *Ponatinib* dianggap sebagai TKI BCR/ABL1 yang paling poten dan baru disetujui. *Ponatinib* memiliki waktu paruh dan okupansi target yang panjang, tetapi *ponatinib* bukanlah TKI lini pertama. Pada pasien dengan resistensi terhadap TKI generasi kedua tanpa mutasi spesifik, *ponatinib* lebih dipilih dibandingkan dengan TKI generasi kedua kecuali bila pasien memiliki faktor risiko kardiovaskular.^{7,26}

Dosis rekomendasi *ponatinib* adalah 45 mg sekali sehari. Toksisitas kardiovaskular dapat terjadi pada 30% resipien yang mungkin berkaitan dengan dosis. Beberapa ahli menyatakan untuk memberikan *ponatinib* dengan dosis awal yang lebih rendah (15 mg atau 30 mg per hari) untuk pasien dengan resistensi yang lebih ringan atau intoleransi multipel terutama memiliki risiko kardiovaskular yang tinggi. Dosis awal 45 mg per hari hanya direkomendasikan pada pasien dengan T3I5I. Sebuah kepustakaan juga menyatakan bahwa setelah respons yang diinginkan telah tercapai, dapat dilakukan penyesuaian dosis (dosis awal 45 mg kemudian diturunkan menjadi 15 mg) sambil melihat respons terapi untuk menekan toksisitas.^{7,26}

b. *Interferon-α* (IFN-α)

Sebelum ditemukannya TKI, IFN-α adalah terapi farmakologi standard tetap menjadi pilihan bagi pasien yang intoleran terhadap TKI. IFN-α tidak menjadi terapi lini pertama karena TKI memiliki respons molekuler dan *survival* yang lebih baik. IFN-α dapat menjadi pilihan yang aman untuk menjaga respons terapi pada wanita yang ingin hamil. Beberapa studi menunjukkan bahwa kombinasi *pegylated* IFN-α (PEG-IFN-α) dengan *iminatinib* memberikan respons molekuler yang lebih cepat dan lebih poten meskipun tidak ada manfaat *survival* jangka panjang. Studi lain juga menunjukkan bahwa kombinasi TKI generasi kedua dengan IFN-α memberikan beberapa manfaat. Saat ini, beberapa studi klinis terkait kombinasi PEG-IFN-α dengan *nilotinib* sedang dilakukan.^{7,11,26}

c. Agen sitotoksik atau kemoterapi

Agen sitotoksik jangan digunakan saat ini. *Hydrea* (*hydroxyurea*) bermanfaat untuk menekan leukositosis pada pasien dengan tandan dan gejala leukostasis seperti iskemia retina, hipoksia, atau *priapism*. *Hydrea* dapat diberikan pada pasien LMK dengan leukosit atau hitung trombosit yang tinggi dengan dosis yang singkat sebelum pemberian TKI. Perawatan perlu dilakukan untuk mencegah mielosupresi berat yang dapat terjadi segera setelah TKI mulai diberikan atau bila diberikan bersamaan dengan *hydrea* dosis tinggi agar tidak terjadi putus terapi TKI. Namun, durasi *hydroxyurea* tidak dinyatakan dalam pedoman ELN.^{7,11}

Busulfan adalah salah satu kemoterapi dini untuk LMK. Dahulu, *busulfan* diberikan hingga hitung leukosit di bawah $30 \times 10^9/L$. *Busulfan* memiliki efek samping yang serius sama seperti kemoterapi lainnya yaitu aplasia, fibrosis paru, dan infeksi berat. *Apheresis* adalah alternatif *hydrea* yang diberikan pada kondisi tertentu seperti hiperleukositosis dengan leukostasis. Kemoterapi sudah ditinggalkan karena adanya terapi yang lebih efektif seperti TKI.¹¹

d. *Hematopoietic stem cells transplantation* (HSCT)

HSCT adalah terapi utama LMK sebelum ditemukannya TKI. HSCT hanya dipertimbangkan pada pasien yang gagal memberikan respons terhadap minimal 2 TKI. Berdasarkan pedoman ESMO, HSC dapat direkomendasikan pada pasien LMK tahap kronis dengan mutasi T315I yang tidak memberikan respons terapi setelah diberikan *ponatinib* atau pasien yang berisiko tinggi mengalami fase *blast* karena luaran HSCT pada fase *blast* tidak baik.^{7,11,26}

e. *Omacetaxine*

Omacetaxine (*homoharringtonine*) adalah inhibitor sintesis protein yang diberikan secara subkutan yang telah disetujui di Inggris sebagai terapi LMK fase kronis dan akselerasi yang memiliki resistensi setidaknya terhadap dua TKI. Obat ini masih jarang digunakan karena jalur pemberian yang kurang nyaman dan efek mieloproliferasif yang tinggi. Namun, *omacetaxine* dapat menjadi pilihan paliatif untuk pasien yang intoleransi atau resisten terhadap semua TKI. Pada CP-LMK, angka MCyR adalah 18,4% dengan median durasi 12,5 bulan.⁷

2.2.9. Monitoring

Untuk mendeteksi respons sub-optimal atau resistensi terhadap TKI dibutuhkan pemantauan berkala yang merupakan strategi utama pengobatan LMK dan dilakukan setelah pasien menilai pengobatan melalui pemeriksaan darah dan sumsum tulang untuk menentukan ada tidaknya respons terapi. Biopsi sumsum tulang dilakukan pada saat memulai pengobatan atau jika ada perhatian terjadinya resistensi atau perburukan penyakit. Respons terapi adalah sebuah perbaikan dalam suatu penyakit berkaitan dengan terapi pasien. Respons terapi terdiri dari respons hematologi, respons

sitogenetik, dan respons molekuler. Tujuan terapi LMK adalah untuk mencapai respons hematologi, respons sitogenetik, dan respons molekuler mayor jangka panjang. Pada beberapa tempat, pemantauan hematologi dan sitogenetik kini telah digantikan oleh pemantauan molekuler dengan teknik PCR kuantitatif untuk transkrip BCR-ABL1, terutama pada terapi TKI. Kadar transkrip dilaporkan dalam *international scale* (IS). Remisi sitogenetik komplit ekuivalen dengan BCR-ABL1 0,1% berdasarkan IS.^{6,11,27}

Tabel 2.4. Respons Terapi LMK.²⁷

Tipe respons		Gambaran		Pemeriksaan yang dilakukan	
Hematologi	Respons hematologi komplit	-	Jumlah Leukosit ($<10.000/\text{mm}^3$) dan Platelet ($<450.000/\text{mm}^3$) kembali normal seutuhnya.	Hitung darah lengkap dengan hitung jenis.	
		-	Tidak ada <i>blast</i> pada darah perifer.		
		-	Tidak ada tanda dan gejala, ukuran lien kembali normal.		
Hematologi	Respons hematologi parsial	Sama seperti response hematologi komplit, kecuali untuk:			
		-	Sel imatur yang persisten atau		
		-	Jumlah leukosit dan platelet menurun tetapi tidak mencapai seperti response komplit		
		-	Splenomegali persisten tetapi $<50\%$ sebelum terapi		

	Gagal Terapi	Tidak ada perubahan hematologi setelah 3 bulan terapi, splenomegali persisten sejak awal disertai gejala	
Sitogenetik	Respons sitogenetik mayor (MCyR).	$\leq 35\%$ sel memiliki kromosom Ph, dapat salah satu dari berikut: - Respons sitogenetik komplit (CCyR); tidak ada kromosom Ph yang terdeteksi. - Respons sitogenetik parsial (PCyR); antara 1 – 35% sel memiliki kromosom Ph	Sitogenetik sumsum tulang atau FISH.
	Respons sitogenetik minor.	Lebih dari 35% sel memiliki kromosom Ph.	
	Respons molekuler dini (EMR).	Kadar BCR::ABL1 < 10%.	PCR kuantitatif (qPCR) menggunakan skala internasional (IS).
Molekuler	Respons molekuler mayor (MMR).	Kadar BCR::ABL1 minimal menurun 3-log (1/1.000 atau menurun 1.000 kali lipat) atau BCR:ABL1 0,1%.	qPCR menggunakan IS.
	Repon molekuler dalam (DMR) atau tidak terdeteksi.	Kadar BCR:ABL1 minimal menurun 4-log $\leq 0,01\%$ (IS); Kadar BCR:ABL1 minimal menurun 4,5-log $\leq 0,0032\%$ (IS); Kadar BCR:ABL1 minimal menurun 5-log $\leq 0,001\%$ (IS).	

Tabel 2.5. Milestone Respons Berdasarkan BCR-ABL1 dalam IS.⁶

Waktu	Optimal	Peringatan	Kegagalan
<i>Baseline</i>	-	ACA risiko tinggi Skor ELTS Risiko tinggi	-
3 bulan	$\leq 10\%$	$> 10\%$	$> 10\%$ jika terkonfirmasi dalam 1 – 3 bulan
6 bulan	$\leq 1\%$	$> 1 - 10\%$	$> 10\%$
12 bulan	$\leq 0,1\%$	$> 0,1 - 1\%$	$> 1\%$
Kapan pun	$\leq 0,1\%$	$> 0,1 - 1\%$, kehilangan $\leq 0,1\%$ (MMR*)	$> 1\%$, mutasi resistensi, ACA risiko tinggi

Hilangnya MMR menandakan kegagalan setelah TFR.

Tabel 2.6. Pedoman Rekomendasi Milestone Terapi Dini dan Pemantauan.²⁷

BCR::ABL1 (IS)	3 bulan	6 bulan	12 bulan ^a
$> 10\%$	Kuning	Merah	
$> 1 - 10\%$	Hijau		Kuning
$> 0,1 - 1\%$	Hijau		Hijau muda
$\leq 0,1\%$	Hijau		

Warna	Arti	Pertimbangan terapi	Rekomendasi
Merah	Resistensi TKI	- Evaluasi kepatuhan pasien dan interaksi obat. - Pertimbangkan analisis mutasi.	- Mengganti obat selain TKI. - Mengevaluasi transplantasi sel punca alogenik.
Kuning	Mungkin resisten TKI	- Evaluasi kepatuhan pasien dan interaksi obat. - Mempertimbangkan analisis mutasi. - Mempertimbangkan pemeriksaan sitogenetik sumsum tulang untuk menilai MCyR setelah 3	- Mengganti obat selain TKI - Melanjutkan TKI yang sama (selain <i>imatinib</i>). - Menaikan dosis <i>imatinib</i> (menjadi dosis maksimal yaitu 800 mg).

		bulan atau CCyR setelah 12 bulan.	- Mempertimbangkan evaluasi transplantasi sel punca alogenik.
Hijau muda	Sensitif TKI	- Jika target terapi adalah <i>survival</i> jangka panjang: $\leq 1\%$ optimal. - Jika target terapi adalah remisi bebas terapi: $\leq 0,1\%$ optimal.	- Jika optimal: Melanjutkan TKI yang sama. - Jika tidak optimal: membuat keputusan bersama pasien.^b
Hijau	Sensitif TKI	Pantau pengobatan dan tangani efek samping.	Melanjutkan TKI yang sama. ^c

^aBCR::ABL1 $\leq 0,1\%$ setelah 12 bulan berkaitan dengan kemungkinan perburukan penyakit yang rendah dan kemungkinan tinggi untuk mencapai DMR (MR4.0; $\leq 0,01\%$ BCR::ABL1 IS) sehingga mungkin terapi TKI dapat dihentikan.

^bMengganti *imatinib* menjadi TKI generasi kedua memningkatkan respo, tetapi berkaitan dengan toksisitas yang meningkat

^cMenghentikan TKI dengan pemantauan yang hati-hati mungkin dapat dilakukan pada pasien tertentu.

Pasien LMK fase kronis yang mencapai *deep molecular response* (DMR) yang stabil minimal selama 2 tahun dianggap sebagai kandidat yang baik untuk menghentikan TKI, dibawah pengawasan medis yang ketat. Beberapa parameter yang perlu dipertimbangkan untuk menghentikan TKI pada pasien LMK fase kronis Ph+ adalah usia (≥ 18 tahun), transkrip BCR:ABL1 (e13a2/ba2 atau e14a2/b3a2), durasi terapi TKI (minimal 3 tahun), respons molekuler 4.0 terjaga selama 2 tahun sebelum dihentikan, dan riwayat terapi sebelumnya (tidak ada riwayat fase *blast* atau akselerasi, tidak ada riwayat relaps karena mencoba menghentikan terapi). Pedoman NCCN menyarankan *monitoring* molekuler setiap bulan selama 6 bulan pertama setelah terapi dihentikan, setiap 2 bulan selama bulan ke-7 hingga ke-12, dan setiap 3 bulan setelahnya (untuk seterusnya) untuk pasien yang tetap berada dalam remisi molekuler mayor (MMR) dengan hasil IS MR3; BCR:ABL1 $\leq 0,1\%$). Setelah menghentikan TKI, pasien mungkin cemas karena takut mengalami relaps dan. takut perlu mengulang pengobatan.²⁷

TKI *withdrawal syndrome* dapat terjadi pada 14 – 30% pasien yang berhenti dari terapi TKI. Sindrom ini ditandai dengan nyeri sendi dan otot, atau mungkin ruam. Meskipun sindrom ini dapat berlangsung selama beberapa bulan, umumnya nyeri dapat diatasi dengan obat bebas, *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID), atau kortikosteroid pada kasus yang berat. Bila terjadi relaps, maka terapi perlu segera diulang untuk mencapai *undetectable disease* hampir pada semua pasien. Sekitar 40 – 60% pasien yang menghentikan TKI mengalami rekurensi dalam waktu 12 bulan, bahkan pada beberapa kasus dapat terjadi dalam waktu 1 bulan. Saat menghentikan pengobatan, pasien perlu dilakukan pemantauan untuk mendeteksi relaps dan memastikan bahwa pasien mendapatkan perlindungan dari perburukan penyakit. Beberapa faktor yang dapat memprediksi risiko relaps setelah menghentikan terapi TKI adalah skor Sokal yang tinggi, wanita, hitung sel *natural killer* yang rendah, respons suboptimal atau resisten terhadap *imatinib*, durasi terapi TKI yang lebih singkat, durasi *deep molecular response* yang singkat sebelum menghentikan terapi.²⁷

2.2.10. Prognosis

Saat ini, terdapat empat sistem prognostik untuk LMK yaitu Sokal, Hasford, *European Treatment and Outcome Studies* (EUTOS), dan *EUTOS Long Term Survival* (ELTS). Namun, skor Sokal dan Hasford dikembangkan saat era kemoterapi dan IFN α . Skor ELTS dikembangkan untuk memprediksi probabilitas *leukemia-related death* (LRD). Skor ELTS dikembangkan berdasarkan pasien yang diterapi dengan TKI dengan menggunakan data hematologi sederhana, ukuran lien, dan usia yang sama dengan Sokal. ELTS memiliki nilai prediktif negatif yang lebih baik dibandingkan dengan Sokal. Validitas skor Hasford dan Sokal mungkin kurang tepat karena sebagian besar pasien LMK diobati dengan TKI saat ini sehingga skor EUTOS dan ELTS lebih direkomendasikan.^{7,26}

Sebuah studi menunjukkannya bahwa ELTS memiliki nilai prediktif yang baik untuk pasien LMK-CP yang menjalani terapi TKI lini pertama dan mampu memprediksi kematian akibat LMK dan respons molekuler secara akurat. Pasien risiko tinggi berdasarkan skor ELTS mungkin dapat diberikan TKI generasi kedua untuk

mencapai DMR lebih cepat dan dapat membantu klinisi untuk memutuskan terapi lini pertama yang tepat.²⁸

Tabel 2.7. Skoring Prognosis LMK²⁹

Sistem Skoring	Kalkulasi	Definisi Risiko
Skor Sokal	$Exp\ 0,0116 \times (usia - 43,4) + 0,0345 \times (lien - 7,51) + 0,1880 \times [(hitung\ trombosit/700)^2 - 0,563] + 0,0887 \times (blast - 2,10)$	Risiko rendah : $< 0,8$ Risiko sedang: $0,8 - 1,2$ Risiko tinggi: $> 1,2$
Skor Hasford	$(0,6666 \times usia\ [0\ jika\ usia < 50\ tahun; 1\ jika\ tidak] + 0,0420 \times lien + 0,0584 \times blast + 0,0413 \times eosinofil + 0,2039 \times basofil\ [0\ jika\ basofil < 3\%; 1, jika\ tidak] + 1,0956 \times hitung\ trombosit\ [0\ jika\ trombosit < 1.500 \times 10^9/L; 1, jika\ tidak]) \times 1.0000$	Risiko rendah : ≤ 780 Risiko sedang: $781 - 1.480$ Risiko tinggi: > 1.480
Skor EUTOS	$(Basofil \times 7) + (lien \times 4)$	Risiko rendah: ≤ 87 Risiko tinggi: > 87
Skor ELTS	$0,0025 \times (usia/10)^3 + 0,0615 \times lien + 0,1052 \times blast + 0,4104 \times (hitung\ trombosit/1.000)^{-0,5}$	Risiko rendah: $\leq 1,5680$ Risiko sedang: $1,5680 - 2,2185$ Risiko tinggi: $> 2,2185$