

## CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

**Nugraha Malik Akbar<sup>1\*</sup>, Rukmanggana Satya Pratiwi<sup>2</sup>, Naurah Arika Azmi<sup>3</sup>, Dita Supriantarini<sup>4</sup>, Tazkiyah Arafah Amatullah<sup>5</sup>, Joko Anggoro<sup>6</sup>**

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram<sup>1,2,3,4,5,6</sup>

\*Corresponding Author : nugraha170801@gmail.com

### ABSTRAK

Chronic Myelogenous Leukemia (CML) merupakan suatu jenis kanker yang disebabkan oleh gangguan pada hematopoietic stem cell. CML adalah bentuk leukemia yang ditandai dengan peningkatan dan pertumbuhan yang tak terkendali dari sel myeloid pada sumsum tulang. CML merupakan gangguan stem sel sumsum tulang klonal, dimana ditemukan proliferasi dari granulosit matang (neutrofil, eosinofil, dan basofil) dan prekursor nya. Metode yang digunakan dalam penulisan tinjauan pustaka ini adalah studi literatur dari berbagai referensi. Pencarian literatur ini menggunakan basis data online yaitu, PubMed, Google Scholar, ProQuest dan Mendeley Search. CML pada umumnya lebih cenderung terjadi pada usia 53-60 tahun, namun usia rata-rata dianggap sebagai usia 40 tahun, walaupun dapat ditemukan pada usia muda dan biasanya lebih progresif. Penyebab dari CML adalah tidak jelas dengan peran penting dari faktor genetic dan lingkungan, seperti paparan terhadap radiasi dan sebagainya. Dalam perjalanan penyakitnya, CML dapat dibagi kepada biphasic dan triphasic course. Proses awalnya adalah kronik dan berlanjut ke fase blastik terminal. Leukemia mielositik kronik dibagi menjadi 3 fase, yaitu: fase kronik, fase akselerasi, dan fase krisis blast. Terapi yang digunakan dalam tatalaksana CML busulfan, Hidroxiurea, Imatinib (Gleevec), nilotinib (Tasigna), dasatinib (Sprycel), Interferon, Transplantasi sumsum tulang alogenik (stem cell transplantation, SCT). CML yang tidak diobati dan berlangsung lama akan menimbulkan komplikasi berupa hepatomegali, splenomegali, anemia yang memburuk.

**Kata kunci** : chronic myeloid leukemia, gen ABL1 kromosom 9, gen BCR kromosom 22, kromosom philadelphia (pH), mutasi genetik

### ABSTRACT

*Chronic Myelogenous Leukemia (CML) is a type of cancer caused by disruption of hematopoietic stem cells. CML is a form of leukemia characterized by increased and uncontrolled growth of myeloid cells in the bone marrow. CML is a clonal bone marrow stem cell disorder, where there is proliferation of mature granulocytes (neutrophils, eosinophils, and basophils) and their precursors. This literature search uses online databases, namely, PubMed, Google Scholar, ProQuest and Mendeley Search. CML is generally more likely to occur at the age of 53-60 years, but the average age is considered to be 40 years old, although it can be found at a younger age and is usually more progressive. The cause of CML is unclear with genetic and environmental factors, such as exposure to radiation, playing an important role. In the course of the disease, CML can be divided into biphasic and triphasic courses. The initial process is chronic and progresses to the terminal blastic phase. Chronic myelocytic leukemia is divided into 3 phases, namely: chronic phase, accelerated phase, and blast crisis phase. Therapies used in the management of CML are busulfan, hydroxyurea, imatinib (Gleevec), nilotinib (Tasigna), dasatinib (Sprycel), interferon, allogeneic bone marrow transplantation (stem cell transplantation, SCT). Untreated and prolonged CML will cause complications in the form of hepatomegaly, splenomegaly, worsening anemia.*

**Keywords** : chronic myeloid leukemia, philadelphia chromosome (pH), genetic mutation, ABL1 gene chromosome 9 BCR, gene chromosome 22

### PENDAHULUAN

Chronic Myelogenous Leukemia (CML) merupakan suatu jenis kanker yang disebabkan oleh gangguan pada hematopoietic stem cell. CML adalah bentuk leukemia yang ditandai

dengan peningkatan dan pertumbuhan yang tak terkendali dari sel myeloid pada sumsum tulang. CML merupakan gangguan stem sel sumsum tulang klonal, dimana ditemukan proliferasi dari granulosit matang (neutrofil, eosinofil, dan basofil) dan prekursor nya. Keadaan ini merupakan jenis penyakit mieloproliferatif dengan translokasi kromosom yang disebut dengan kromosom Philadelphia. Kejadian leukemia mielositik kronik mencapai 15% dari semua leukemia pada dewasa, kedua terbanyak setelah leukemia limfositik kronik. Menurut data Surveillance, Epidemiology and End Results, dan Medical Research Data CML pada umumnya lebih cenderung terjadi pada usia 53-60 tahun, namun usia rata-rata dianggap sebagai usia 40 tahun, walaupun dapat ditemukan pada usia muda dan biasanya lebih progresif. Penyebab dari CML adalah tidak jelas dengan peran penting dari faktor genetic dan lingkungan, seperti paparan terhadap radiasi dan sebagainya. Dalam perjalanan penyakitnya, CML dapat dibagi kepada biphasic dan triphasic course. Proses awalnya adalah kronik dan berlanjut ke fase blastik terminal. Leukemia mielositik kronik dibagi menjadi 3 fase, yaitu: fase kronik, fase akselerasi, dan fase krisis blast. Pada umumnya, saat pertama kali diagnosis ditegakkan, pasien masih dalam fase kronik, bahkan seringkali diagnosis leukemia mielositik kronik ditemukan secara kebetulan, misalnya saat persiapan pra-operasi, dimana ditemukan leukositosis hebat tanpa gejala infeksi.

## METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan tinjauan pustaka ini adalah studi literatur dari berbagai referensi dan terfokus pada topik Chronic Myeloid Leukemia (CML). Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan basis data online yaitu, PubMed, Google Scholar, Mendeley Search dan ProQuest. Adapun kata kunci yang digunakan adalah “Chronic Myeloid Leukemia”, “kromosom Philadelphia (Ph)”, “mutasi genetik”, “gen ABL1 kromosom 9”, dan “gen BCR kromosom 22”

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Definisi dan Epidemiologi

Chronic Myeloid Leukemia (CML) merupakan jenis leukemia yang berasal dari gangguan sel punca myeloid pada tahap awal, sehingga terjadi proliferasi klon abnormal sel myeloid secara cepat serta mengambil alih fungsi dan mensupresi sel-sel punca hematopoiesis normal di sumsum tulang. Insiden CML di beberapa negara bervariasi meskipun tidak banyak berbeda. Insiden CML di Afrika, Amerika Latin, negara-negara Asia Pasifik berpenghasilan rendah, negara-negara Asia Pasifik berpenghasilan tinggi, Eropa, dan Amerika Utara berturut-turut adalah 0,4; 0,7; 0,7; 1,2; 1,4; dan 2 kasus per 100.000/tahun. Sedangkan prevalensi CML di Afrika, Amerika Latin, negara-negara Asia Pasifik berpenghasilan rendah, negara-negara Asia Pasifik berpenghasilan tinggi, Eropa, dan Amerika Utara berturut-turut adalah 3, 5, 6, 10, 11, dan 15 kasus per 100.000 pada 2017. Di Amerika Latin diperkirakan prevalensinya tertinggi selama sepuluh tahun ke depan, yaitu sekitar 36% pada tahun 2027 (Tadwalkar, 2017).

### Etiologi

CML disebabkan oleh perubahan (mutasi) genetik. CML terjadi akibat translokasi resiprokal antara gen ABL1 kromosom 9 dengan gen BCR kromosom 22 yang menyebabkan kromosom abnormal, yang disebut kromosom Philadelphia (*Ph*). Protein yang dihasilkan dari gabungan gen tersebut meningkatkan proliferasi abnormal dan menurunkan apoptosis dari sel ganas (FK UI, 2014; Bintoro, 2019).

## Faktor Resiko

Ada beberapa faktor yang dapat meningkatkan risiko terjadinya CML (Bintoro, 2019).

### Jenis Kelamin

Laki-laki memiliki risiko CML yang sedikit lebih tinggi daripada wanita. Namun penjelasannya masih belum diketahui. (Bintoro, 2019).

### Usia Tua

Risiko terjadinya CML meningkat seiring dengan usia. Usia rata rata terdiagnosis CML pada usia sekitar 64 tahun. CML jarang terjadi pada anak-anak dan remaja. (Bintoro, 2019).

### Paparan Radiasi

Paparan radiasi tinggi setelah ledakan bom atom di Hiroshima atau setelah kecelakaan reaktor nuklir di Chernobyl telah dikaitkan secara langsung dengan peningkatan insiden CML di antara korban yang selamat. Seseorang yang terpapar radioterapi pada terapi kanker atau petugas yang terkena radiasi mungkin berisiko terkena CML. (Bintoro, 2019).

### Imunitas Rendah

Pasien HIV/AIDS yang memiliki imunitas yang rendah mempunyai risiko 3 kali lebih besar terjadi leukemia dari pada orang sehat. Demikian juga pasien yang mendapatkan obat-obatan imunosupresan setelah transplantasi organ memiliki risiko dua kali lebih tinggi terjadi CML dibandingkan orang normal. (Bintoro, 2019).

### Kolitis Ulseratif Atau Penyakit Crohn

Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa inflamasi radang usus, seperti kolitis ulseratif atau penyakit Crohn, memiliki risiko lebih tinggi menderita CML. (Bintoro, 2019).

### Penggunaan Pestisida

Petani atau pekerja pertanian yang terpapar pestisida memiliki 40% peningkatan risiko CML dibandingkan dengan populasi umum. (Bintoro, 2019).

### Benzena

Kontak dengan bahan kimia (benzena) selama beberapa tahun dapat meningkatkan risiko CML. Benzena adalah salah satu bahan kimia dalam bahan bakar minyak dan juga pelarut yang digunakan dalam industri karet. Obesitas. Penelitian di Kanada melaporkan adanya kenaikan dua kali lipat risiko terjadinya CML berkaitan dengan obesitas. Kelebihan berat badan/obesitas menyumbang 28,5% dari keseluruhan risiko terjadinya CML (35,6% laki-laki dan 23,0% perempuan). (Bintoro, 2019).

### Patofisiologi

CML terjadi ketika terdapat kromosom abnormal akibat translokasi resiprokal antara gen ABL1 kromosom 9 dengan gen BCR kromosom 22 yang menyebabkan kromosom memendek. Kromosom ini kemudian disebut kromosom *Philadelphia (Ph)*. Gen ABL (*Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1*) secara normal diekspresikan pada semua sel dan berperan dalam mengatur struktur sitoskeleton dari kromosom 9 melalui proses transduksi sinyal reseptör adhesi dan *growth factor* permukaan sel. Fungsi protein ABL diketahui terlibat dalam pengaturan siklus sel, pertumbuhan sel, transkripsi gen, response stress, dan transduksi sinyal. Gen BCR (*Breakpoint Cluster*) secara normal juga diekspresikan pada semua sel dan berperan untuk mengaktifkan faktor-faktor transkripsi seperti NF-*κB*. Kromosom Ph terbentuk akibat adanya translokasi resiprokal antara lengan panjang gen ABL1 kromosom 9 dengan gen

BCR kromosom 22 lengan panjang. Kromosom Ph umumnya ditulis t(9;22)(q34;q11.2). Fusi gen yang terjadi akan membentuk tiga varian transkrip gen yang berbeda, bergantung pada tempat pemotongan daerah BCR yaitu *Major break cluster* (M-bcr), *Minor break cluster* (m-bcr), dan *Micro break cluster* (micro-bcr). Fusi protein yang terjadi dapat memproduksi fosfoprotein yang memiliki aktivitas tirosin kinase konstitutif. (Bintoro, 2019)

Tiga mekanisme dasar fusi BCR-ABL menyebabkan CML adalah gangguan adhesi terhadap sel-sel stroma dan matriks ekstraseluler, jalur sinyal aktif mitogenic secara konstitutif, dan penurunan apoptosis. Pada keadaan normal, sel progenitor hematopoietic terikat dengan stroma bone marrow dan matrik ekstraseluler yang diperantara oleh reseptor permukaan sel progenitor, terutama integrin. Pengikatan ini bertujuan untuk mencegah proliferasi sel hemopoietik secara berlebihan. Pada CML, terjadi defek adheren dari sel progenitor hematopoietik sehingga sel-sel progenitor tersebut dapat dengan mudah masuk ke peredaran darah perifer dan terjadi proliferasi sel. Ekspresi enzim tirosin kinase secara konstitutif akan memicu berbagai jalur sinyal transduksi, inhibisi apoptosis, dan proliferasi sel induk pluripotent, yang dalam seterusnya akan menyebabkan adanya proliferasi sel darah putih secara berlebihan. Supresi dari apoptosis melalui aktivasi RAS yang merangsang kaskade signaling melalui jalur MAPK (*Mitogen Activated Protein Kinase*) dan menyebabkan ekspresi dari anti apoptosis BCL 2. (Bintoro, 2019)

### Manifestasi Klinis

*Chronic Myeloid Leukemia* (CML) dibagi menjadi 3 fase yaitu fase kronik (*Chronic Phase/CP*), fase akelerasi (*Accelerated Phase/AP*), dan fase krisisblastik (*Blastic Phase/BP*). Manifestasi klinis CML selalu berubah pada tiap fase penyakitnya (FK UI, 2014; Bintoro, 2019).

#### Fase Kronik (*Chronic Phase/CP*)

Pada umumnya saat pertama dosis ditegakkan, pasien masih dalam fase kronik. Sekitar 90%-95% pasien CML berada pada fase kronik. Pada fase kronik, pasien sering mengeluhkan rasa tidak enak, rasa cepat kenyang, dan terasa penuh di kuadran kiri atas akibat limpa yang mendesak lambung karena kondisi splenomegali. Splenomegali sering ditemukan pada pasien CML dan dapat bervariasi mulai dari ringan sampai berat (> 10cm di tepi bawah costae). Terkadang timbul rasa nyeri seperti diremas di perut kiri atas (FK UI, 2014; Bintoro, 2019).

**Tabel 1. Keluhan dan Persentase Frekuensi Keluhan pada Pasien CML**

Keluhan	Frekuensi (%)
Splenomegali	95
Lemah badan	80
Penurunan berat badan	60
Hepatomegali	50
Keringat malam	45
Cepat kenyang	40
Perdarahan/purpura	35
Nyeri perut (infark limpa)	30
Demam	10

Keluhan lain yang sering tidak spesifik yaitu rasa cepat lelah, dan lemah badan akibat anemia, demam yang tidak terlalu tinggi, serta keringat malam. Penurunan berat badan terjadi ketika penyakit berlangsung lama. Manifestasi klinis yang jarang terjadi adalah perdarahan akibat jumlah trombosit yang rendah dan/atau terjadi disfungsi trombosit, trombosis terkait trombositosis dan/atau leukositosis, dari kadar asam yang meningkat, perdarahan retina, serta ulserasi gastrointestinal bagian atas dan/atau perdarahan gastrointestinal bagian atas. Pada 30%-50% pasien dapat mengalami gejala leukostasis yang terjadi terjadi akibat leukositosis (leukosit  $>25.000/\text{mm}^3$ ). Leukostasis adalah keadaan patologik terjadinya sumbatan leukosit pada mikrovaskular. Gejala leukostasis yang dialami pasien CML antara lain dispnea, mengantuk, kehilangan koordinasi, dan kebingungan. Sekitar  $<5\%$  pasien dapat mengalami priapismus (ereksi yang berkepanjangan pada pria) (FK UI, 2014; Bintoro, 2019)

### **Fase Akselerasi (Accelerated Phase/AP)**

Pada fase akselerasi, CML semakin progresif yang ditandai dengan leukosit semakin meningkat dan limpa semakin membesar. Ciri khas fase akselerasi adalah leukositosis yang sulit dikontrol oleh obat-obat mielosupresif, mieloblasto di perifer mencapai 15-30%, promyelocyte  $> 30\%$ , dan trombosit  $<100.000/\text{mm}^3$ . Secara klinis, pasien dapat diduga mengalami fase akselerasi apabila limpa yang sudah mengecil dengan terapi kembali membesar, keluhan anemia bertambah berat, timbul petekie, ekimosis. Jika disertai dengan demam, biasanya ada infeksi yang terjadi (FK UI, 2014; Bintoro, 2019)

### **Fase Krisis Blastik (Blastic Phase/BP)**

Pada fase ini sel CML seperti leukemia akut. Pasien sering mengalami demam, malaise, splenomegali, penurunan berat badan, dan gejala lain yang menyerupai leukemia akut (Bintoro, 2019).

### **Diagnosis**

Berdasarkan Panduan Praktik Klinis Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia/ PAPDI (2017), pendekatan diagnosis pasien CML yaitu dengan melakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang.

### **Anamnesis**

Hasil anamnesis pasien CML yaitu adanya kelelahan (*fatigue*), malaise, berat badan turun, demam, dan dapat ditemukan nyeri kuadran kiri atas (PAPDI, 2017). Selain itu, tanda dan gejala lain yang dapat ditemukan pada pasien CML seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya di sub bab manifestasi klinis.

### **Pemeriksaan Fisik**

Pada pemeriksaan fisik pasien CML dapat ditemukan splenomegali, hepatomegali, limfadenopati, perdarahan (jarang terjadi), dapat ditemukan arthritis gout, tanda leukositosis berat seperti infark miokard, *cerebrovascular accidents* (stroke), trombosis vena, gangguan penglihatan, insufisiensi pulmonal, dan tanda-tanda infeksi seperti demam (PAPDI, 2017).

### **Pemeriksaan Penunjang**

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk mendiagnosis CML yaitu:

#### **Pemeriksaan Darah Rutin (Hematologi rutin)**

Pada fase kronik, kadar Hemoglobin umumnya normal atau sedikit menurun dan leukosit antara 20-60.000  $\text{mm}^3$  dengan eosinofil dan/atau basofil meningkat, trombosit meningkat antara 500-600.000  $\text{mm}^3$ , namun dalam beberapa kasus dapat ditemukan kadar trombosit

normal atau trombositopenia (FK UI, 2014). Berdasarkan PAPDI (2017), pada pemeriksaan darah rutin pasien ditemukan leukositosis (Leukosit 10.000-500.000/m<sup>3</sup>) dengan didominasi oleh neutrofil, basofil, dan eosinofil meningkat. Level Leukosit alkaline phosphate (LAP) rendah. Hemoglobin >11 g/dl ditemukan pada 1/3 kasus.

### **Apus Darah Tepi**

Pada pemeriksaan apus darah tepi pasien CML ditemukan eritrosit sebagian besar normokrom normositer, sering ditemukan adanya polikromasi eritroblas asidofil atau polikromatofil. Selain itu, tampak seluruh tingkatan diferensiasi dan maturasi granulosit, presentasi sel mielosit dan metamielosit meningkat, serta peningkatan eosinofil dan/atau basofil (FK UI, 2014)

### **Apus Sumsum Tulang**

Pada pemeriksaan sumsum tulang pasien CML ditemukan sumsum tulang tampak hiperselular akibat proliferasi dari sel-sel leukemia. Kemudian hiperplasia mieloid terutama eritroid meningkat. Megakariosit tampak lebih banyak. Dengan pewarnaan retikulin, tampak stroma sumsum tulang mengalami fibrosis (FK UI, 2014; PAPDI, 2017). Kemudian pada pemeriksaan apus sumsum tulang ditemukan sel blast.

Fase Kronis: < 10% sel blast (perifer atau sumsum tulang)

Fase Akselerasi 10-20% sel blast

Fase Krisis Blastik: >20% sel blast (2/3 mieloid, 1/3 limfoid) (PAPDI, 2017)

### **Pemeriksaan Sitogenetik**

Pemeriksaan sitogenetik digunakan untuk melihat dan menentukan kromosom abnormal. Pemeriksaan baku emas (*gold standard*) untuk penegakan diagnosis CML secara definitif yaitu dengan pemeriksaan sitogenetika untuk mendeteksi kromosom Philadelphia (Ph) (Rajabto *et al.*, 2018). Pada pemeriksaan sitogenetik pasien CML ditemukan abnormalitas (9;22)(q34;q11.2) (PAPDI, 2017). t(9;22)(q34;q11) dikenal sebagai kromosom Ph yang membentuk BCR-ABL fusion protein. BCR-ABL fusion protein ini mengganggu adhesi sel imatur di sumsum tulang, mengaktifkan mitosis dan menghambat apoptosis (Sembiring, 2021).

### **Tatalaksana**

Pada pasien CML tergantung dari fase penyakitnya. Kemoterapi pada CML menggunakan obat untuk menghancurkan sel kanker. Regimen kemoterapi, atau jadwal, biasanya terdiri dari beberapa siklus tertentu yang diberikan selama jangka waktu tertentu.

#### **Fase Kronik**

##### **Busulfan**

Busulfan adalah antineoplastik non-spesifik alkylating agent. Busulfan menjadi terapi lini kedua setelah pasien resisten atau intoleran terhadap hidroksurea. (Bintoro, 2019) Dosis: Busulfan diberikan dengan dosis awal 0,1 mg/kgBB/hari maksimal 4 mg dosis tunggal sampai jumlah leukosit turun 50%, dan selanjutnya dosis dikurangi menjadi 0,05 mg/kgBB. Siklus pemberian diulangi dengan dosis 2-8 mg/hari selama 5-10 hari. Busulfan dihentikan bila jumlah leukosit turun mencapai 20–25×10<sup>9</sup>/L karena leukosit akan menurun terus sampai 2-4 minggu kemudian. (Bintoro, 2019). Efek samping: Busulfan memberikan toksisitas interstitial fibrosis paru (Busulfan Lung), hiperpigmentasi, kejang, Venous Occlusive Disease (VOD), emesis, dan sindrom wasting, aplasia sumsum tulang berkepanjangan. Selain itu Busulfan juga menimbulkan trombositopenia, menurunkan jumlah platelet. (Bintoro, 2019)

### **Hidroxiurea**

Hidroxiurea (Hydrea) ini dapat ditoleransi dengan baik dan efektif untuk menekan leukositosis pada kebanyakan pasien CML sampai diagnosis CML dapat ditegakkan. Dosis: Hidroksihidroxiurea diberikan dengan dosis 40 mg/kgBB per hari. Efek Samping: Hidroksihidroxiurea mempunyai efek samping yang ringan, semuanya reversible bila pengobatan dihentikan. Meliputi mual muntah dan diare, anorexia, menggigil, nyeri tubuh, gejala flu, luka di mulut dan tenggorokan, halusinasi, kejang, gatal, mengantuk, sembelit, mukositis, anoreksia, stomatitis, toksisitas sumsum tulang (toksisitas yang terbatas dosis: 7-21 hari pulih setelah obat telah dihentikan), alopecia (rambut rontok), perubahan kulit, enzim hati yang abnormal, kreatinin dan nitrogen urea darah.(Bintoro, 2019)

### **Imatinib (Gleevec), Nilotinib (Tasigna), Dasatinib (Sprycel)**

Obat tyrosine-kinase inhibitor yang merupakan pengobatan standar bagi pasien CML pada fase kronik.

### **Interferon**

Interferon (IFN) adalah suatu glikoprotein yang merespons bila ada kuman patogen seperti virus, bakteri, parasit atau sel tumor. IFN memiliki aktivitas biologis termasuk Induksi sel T sitotoksik yang dianggap sebagai salah satu mekanisme antitumor. Dosis optimal IFN- $\alpha$  untuk CML tidak diketahui. Analisis retrospektif menunjukkan bahwa dosis rendah sama efektifnya dengan dosis tinggi. The Dutch Hemato-Oncology Association (HOVON) dan British Medical Research Council (MRC). Efek samping: IFN- $\alpha$  umumnya anoreksia, demam, menggigil, mialgia, dan sakit kepala. Biasanya sembuh dalam beberapa hari. Efek samping kronik termasuk kelelahan, sakit kepala, mual, muntah, gangguan dalam berpikir dan berkonsentrasi, penurunan berat badan, arthralgia, depresi, dan komplikasi yang diperantara mekanisme imun, seperti anemia hemolitik autoimun/trombositopenia, gangguan kolagen vaskular, penurunan berat badan, neurotoksisitas, dan insomnia hipotiroidisme serta sindrom nefritik.

### **Transplantasi Sumsum Tulang Alogenik (Stem Cell Transplantation, SCT)**

Transplantasi sumsum tulang alogenik (stem cell transplantation, SCT) sebelum usia 50 dari saudara kandung yang HLA-(Human leukocyte antigen) nya cocok memungkinkan kesembuhan 70% pada fase kronik dan 30% atau kurang pada fase akselerasi (Bintoro, 2019).

### **Fase Akselerasi dan Fase Blast**

Terapi untuk fase akselerasi atau transformasi akut sama seperti leukemia akut, AML atau ALL, dengan penambahan STI 571 (Gleevec) dapat diberikan. Apabila sudah memasuki kedua fase ini, sebagian besar pengobatan yang dilakukan tidak dapat menyembuhkan hanya dapat memperlambat perkembangan penyakit.

### **Prognosis**

Untuk menentukan prognosis sebelum memulai terapi pasien CML fase kronik dengan TKI direkomendasikan menggunakan sistem skor Sokal, Hasford atau EUTOS. Tiga sistem prognosis ini berdasarkan data klinis dan hematologi sederhana. Belum ada bukti bahwa salah satu dari tiga skor prognosis ini lebih unggul, dan tidak ada bukti jelas bahwa pasien yang memiliki risiko sedang memiliki perilaku berbeda dari yang berisiko rendah (Baccarani et al., 2013). Skor EUTOS pada awalnya digunakan untuk mengetahui risiko relatif pasien CML yang mendapatkan imatinib. Skor prognosis EUTOS lebih sederhana hanya memasukkan persentase basofil darah perifer dan ukuran limpa. Skor prognosis EUTOS membagi 2 kelompok risiko, yaitu: risiko rendah ( $\leq 87$ ), risiko tinggi ( $> 87$ ). Skor EUTOS telah divalidasi berdasarkan studi kohort yang melibatkan 2060 pasien CML fase kronik yang menggunakan

imatinib sebagai terapi lini pertama (Hasford et al., 2011). Skor EUTOS lebih baik dari Sokal dan Hasford dalam hal memprediksi kemungkinan tercapainya CCyR pada 18 bulan dan PFS 5 tahun namun belum dikonfirmasi dengan penelitian lain. Sehingga diperlukan penelitian lanjutan untuk memvalidasi skor EUTOS (Yamamoto et al., 2014).

Skor Sokal ditentukan berdasarkan umur pasien, ukuran limpa, trombosit, dan persentase sel blast darah perifer. Berdasarkan sistem skor Sokal, pasien CML fase kronik diklasifikasikan menjadi 3 kelompok risiko: risiko rendah ( $< 0,8$ ), risiko sedang ( $0,8 - 1,2$ ), risiko tinggi ( $> 1,2$ ). Hasford (Skor Euro) menambahkan jumlah eosinophil dan basophil darah perifer sebagai variabel tambahan pada sistem skor Sokal (Hasford et al., 2011; Hasford et al., 1998; Sokal et al., 1984). Penulis dalam penelitian tahun 2015 melaporkan 50% pasien CML fase kronis memiliki skor Sokal sedang, 12,5% menunjukkan skor sokal tinggi dan 37,5% menunjukkan skor Sokal rendah (Bintoro, 2015; Prayoga, 2013).

Skor Hasford dikembangkan tahun 1988 untuk mengevaluasi survival pasien CML yang diobati dengan interferon- $\alpha$  (Baccarani et al., 2010). Respons lengkap sitogenetik dan respons lengkap molekuler lebih sering diamati pada kelompok pasien yang mempunyai nilai Sokal rendah (Hasford et al., 2011). Skor Hasford (Skor Euro) membedakan pasien menjadi tiga kelompok, yaitu: risiko rendah ( $< 780$ ), risiko sedang ( $780-1480$ ), risiko tinggi ( $> 1.480$ ). Peran basofil dari variabel pada skor Hasford adalah sebagai kontributor aktif pada evolusi penyakit dan progresi CML. Basofil adalah sebagai sumber inflamasi, molekul angiogenik dan fibrogenik seperti VEGF atau HGF; mengeluarkan zat vasoaktif (histamin serta cytokine degrading enzyme dipeptidyl-peptidase) yang mendorong mobilisasi sel punca dan penyebaran sel punca dan progenitor sel ekstrameduler; memproduksi faktor pertumbuhan autokrin pada sel mieloid (Valent et al., 2018).

Peran eosinofil pada progresi CML adalah sebagai klonal eosinofilia melibatkan aberasi klonal seperti abnormalitas PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , FGFR1; PDGFR $\alpha$  rearrangement terbanyak pada delesi gen CHIC2, yang berlokasi di kromosom 4q12, menghasilkan penjajaran FLIP 1 terhadap PDGFR $\alpha$ . Fusi ini mengkodekan protein FIP1L1/PDGFR $\alpha$  dengan aktivitas tirosin kinase yang tidak terkendali; kerusakan organ (jantung dan paru) terkait dengan pelepasan eosinofil dalam darah, yang menimbulkan fibrosis lapisan endotel.

**Tabel 2. Skor Faktor Prognosis**

Penelitian	Perhitungan	Definisi	Risiko	Berdasarkan Perhitungan
Sokal (1984)	$Exp\ 0,0116\ x\ (usia\ -\ 43,4) + 0,0345\ x\ (ukuran\ limpa\ -\ 7,51) + 0,188\ x\ [(jumlah\ trombosit\ : 700)2 - 0,563] + 0,0887\ x\ (sel\ blast\ -\ 2,10)$	Rendah $< 0,8$ Sedang $0,8 - 1,2$ Tinggi $> 1,2$		
Euro (1998)	$0,666\ bila\ usia\ \geq 50\ th + (0,042\ x\ ukuran\ limpa) + 1,0956\ bila\ jumlah\ trombosit\ > 1,500\ x\ 10^9L + (0,0584\ x\ sel\ blas) + 0,20399\ bila\ basofil\ > 3\% + (0,0413\ x\ eosinofil)\ x\ 100$	Rendah $\leq 780$ Sedang $781 - 1.480$ Tinggi $> 1.480$		
EUTOS (2011)	Limpa x 4 + basofil x 7	Rendah $\leq 87$	Tinggi $> 87$	

### Komplikasi

Komplikasi dari CML yaitu hepatomegali, splenomegali, anemia yang memburuk, komplikasi terhadap pembekuan darah, infeksi berulang, serta *bone pain*.

### KESIMPULAN

Chronic myeloid leukemia (CML) adalah penyakit mieloproliferatif menahun dengan kelainan klonal akibat perubahan genetik pada pluripoten sel stem. Kejadian leukemia mielositik kronis mencapai 20% dari semua leukemia pada dewasa, kedua terbanyak setelah

leukemia limfositik kronik. Umumnya menyerang usia 40-50 tahun, walaupun dapat ditemukan pada usia muda dan biasanya lebih progresif. Pada anak-anak dapat dijumpai dengan bentuk juvenile CML. Angka kejadian pada pria : wanita adalah 3 : 2, secara umum didapatkan 1 - 1,5/100.000 penduduk di seluruh negara. Leukemia mieloid kronik mencakup enam tipe leukemia yang berbeda yaitu Leukemia mieloid kronik Ph positif (CML, Ph +/ Leukemia Granulositik Kronik; CGL), Leukemia mieloid kronik Ph negatif (CML, Ph -), Leukemia mieloid kronik juvenil, Leukemia netrofilik kronik, Leukemia eosinofilik, Leukemia mielomonositik kronik (CMML). Manifestasi klinis CML, tergantung pada fase yang dijumpai pada penyakit tersebut, yaitu fase kronik, fase blast, dan fase akselerasi. Terapinya meliputi terapi medikamentosa sesuai dengan fase-fasenya seperti pada Fase Kronik diberikan Busulfan (Myleran), Hydroxyurea, Imatinib (Gleevec), nilotinib (Tasigna), dasatinib (Sprycel), dan Transplantasi sumsum tulang alogenik (stem cell transplantation, SCT).

Apabila pada fase akselerasi dan blast diberikan penambahan STI 571 (Gleevec). Untuk terapi Non-Medikamentosa bisa dilakukan Radiasi. Prognosis dikatakan buruk apabila ditemukan pada fase accelerasi atau fase blast, Splenomegaly, Area-area bone damage akibat leukemia, Peningkatan jumlah basofil dan eosinofil dalam sampel darah, Jumlah platelet yang terlalu tinggi atau rendah, Usia lebih dari 60 tahun, dan Perubahan kromosom multipel.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis sampaikan ucapan terimakasih kepada semua pihak yang terlibat dalam penyelesaian artikel ini baik secara moral maupun materil

## DAFTAR PUSTAKA

- Bintoro, S.U.Y. (2019) *Chronic Myeloid Leukemia*. 1st edn, Airlangga University Press. 1st edn. Edited by A. Ashariati, M.P. Sedana, and H.D. Soebagjo. Available at: <https://ejurnal.methodist.ac.id/index.php/jkm/article/download/742/590/1157>.
- Baccarani M, and Dreyling M. 2010. Chronic Myeloid Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, 21 (Supplement 5):v165–v167.
- Eden RE, Coviello JM. Chronic Myelogenous Leukemia. 2023 Jan 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 30285354.
- Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. (2014). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. 6th edn. Edited by S. Setiati et al. Interna Publishing.
- Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, et al. 2011. Predicting Complete Cytogenetic Response and Subsequent Progression-Free Survival in 2060 Patients with CML on Imatinib Treatment: the EUTOS Score. *Blood*, 118:686–692.
- Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al. 1998. A New Prognostic Score for Survival of Patients with Chronic Myeloid Leukemia Treated with Interferon Alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst*, 90:850–858.
- Hehlmann R. 2012. How I Treat the CML Blast Crisis. *Blood*, 120(4):737-747; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-380147>.
- Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia. (2017). *Panduan Praktik Klinis (Prosedur di Bidang Ilmu Penyakit Dalam)*. 3rd edn. Jakarta: Interna Publishing.
- Rajabto, W. et al. (2018). ‘Hubungan Gambaran Klinis dan Laboratorium Hematologis antara Leukemia Granulositik Kronik Ph (+)/BCR-ABL (+) dengan Bentuk Kelainan Ph BCR-ABL Lainnya’, *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 5(1), pp. 11–16. Available at: <https://doi.org/https://doi.org/10.7454/jpdi.v5i1.167>.

- Sembiring, B.D. (2021). 'Case Report : Chronic Myeloid Leukemia', *Jurnal Kedokteran Methodist*, 14(2), pp. 69–73. Available at: <https://ejurnal.methodist.ac.id/index.php/jkm/article/download/742/590/1157>.
- Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. 1984. *Prognostic Discrimination in "Good-Risk" Chronic Granulocytic Leukemia*. *Blood*, 63:789-799.
- Valent P, Horny HP, and Arock M. 2018. *The Underestimated Role of Basophil in Ph+ Chronic Myeloid Leukaemia*. *Eur J Clin Invest*, 48(10):e13000.
- Yamamoto E, Fujisawa S, Hagihara M, et al. 2014. *European Treatment and Outcome Study Score does not Predict Imatinib Treatment Response and Outcome in Chronic Myeloid Leukemia Patients*. *Cancer Sci*, 105:105-109.