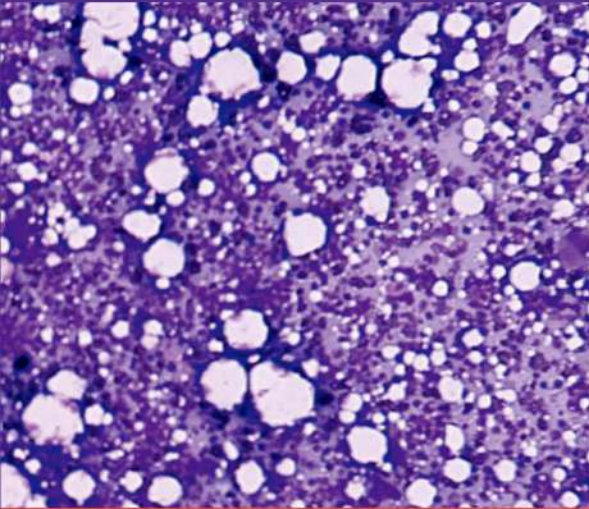


# Chronic Myeloid Leukemia

PERKEMBANGAN BARU DALAM TATA LAKSANA DAN IMPLIKASI  
TERHADAP KETAHANAN HIDUP



**UGROSENO**

EDITOR  
AMI ASHARIATI  
MADE PUTRA SEDANA  
HENDRIAN D. SOEBAGJO

# Chronic Myeloid Leukemia

PERKEMBANGAN BARU DALAM TATA LAKSANA DAN IMPLIKASI  
TERHADAP KETAHANAN HIDUP

Pasal 113 Undang-undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta:

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/ atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/ atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

# Chronic Myeloid Leukemia

PERKEMBANGAN BARU DALAM TATA LAKSANA DAN IMPLIKASI  
TERHADAP KETAHANAN HIDUP

**S. UGROSENO YUDHO BINTORO**

**EDITOR**  
**AMI ASHARIATI**  
**MADE PUTRA SEDANA**  
**HENDRIAN D. SOEBAGJO**



**A**irlangga  
**U**niversity  
**P**ress

■ Pusat Penerbitan dan Percetakan  
Universitas Airlangga

**CHRONIC MYELOID LEUKEMIA**  
**Perkembangan Baru dalam Tata Laksana dan Implikasi**  
**Terhadap Ketahanan Hidup**

S. Ugroseno Yudho Bintoro

2019 © **AIRLANGGA UNIVERSITY PRESS**

Anggota IKAPI: 001/JTI/95

Anggota APPTI: 001/KTA/APPTI/X/2012

AUP 876/RK441/09.19-A2E

Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115  
Telp. (031) 5992246, 5992247 Fax. (031) 5992248  
E-mail: adm@aup.unair.ac.id

*Bekerja sama dengan*

**Pusat Inovasi Pembelajaran dan Sertifikasi (PIPS) UNAIR**  
Kampus C Unair, Gedung Kahuripan Lt. 2, Ruang 203, Mulyorejo Surabaya 60115  
Telp. (031) 59204244 Fax. (031) 5920532 E-mail: adm@pips.unair.ac.id

Layout (Akhmad Riyanto) – Cover (Erie Febrianto)

**Dicetak oleh:**

Pusat Penerbitan dan Percetakan UNAIR

Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis dari  
Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.

**Perpustakaan Nasional RI. Data Katalog Dalam Terbitan (KDT)**

**Bintoro, S.U.Y.**

Chronic Myeloid Leukimia: Perkembangan Baru Dalam  
Tata Laksana dan Implikasi Terhadap Ketahanan Hidup /  
S. Ugroseno Yudho Bintoro. Editor: Ami Ashariati, Made  
Putra Sedana, Hendrian D. Soebagjo. -- Surabaya:  
Airlangga University Press, 2019.

xiv, 113 hlm. ; 23 cm

ISBN 978-602-473-233-2

1. Leukimia. I. Judul.

616.994 19

*Dipersembahkan untuk:  
Istriku tercinta Andjar Nilawati  
Ketiga buah hatiku:  
Arina Salsabila, Naufalia Ghina Almira, dan M. Safir Anargya Y.B.  
serta para pejuang kanker.*





## PRAKATA

Syukur *Alhamdulillah* penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT, akhirnya buku referensi ini berhasil tersusun. Buku ini merupakan penyempurnaan dari buku pertama setelah penulis revisi sesuai dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang kesehatan.

Buku referensi ini penulis tujukan kepada teman sejawat dokter umum, dokter spesialis penyakit dalam, dan konsultan hematologi medik, khususnya yang mempunyai minat dalam tata laksana keganasan darah.

Seperti diketahui bahwa penyakit keganasan darah khususnya *Chronic Myeloid Leukemia* (CML) merupakan penyakit yang masih menakutkan masyarakat, karena tingkat mortalitas yang sangat tinggi, sehingga para penyandang penyakit ini menjadi putus asa dan tidak jarang menghentikan pengobatan manakala sudah mengetahui sakitnya. Namun sebenarnya saat ini dengan perkembangan teknologi kesehatan yang luar biasa maju dalam diagnosis, terapi, dan *monitoring*, penyakit ini mempunyai *survival* yang tinggi manakala segera diketahui lebih dini diagnosisnya. Untuk itu pemahaman dari seorang dokter yang menerima kasus di poliklinik perlu ditambah dengan cara mempelajari buku referensi khusus penyakit kanker darah tersebut.

Dalam buku ini penulis membahas mengenai patogenesis CML perkembangan tata laksana diagnosis, pengobatan, dan pemantauan terapi dari awal CML ditemukan hingga yang terbaru di masa kini.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang mendukung, memberikan motivasi, dan memberi masukan dari awal penulisan hingga penerbitan buku ini. Kepada Poernomo Budi Setiawan, dr, Sp.PD K-GEH selaku Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas



Kedokteran Universitas Airlangga; para guru penulis: Prof. Soebandiri, dr., Sp.PD., K-HOM; Prof. Boediwarsono, dr., Sp.PD., K-HOM; Prof. Soegianto, dr., Sp.PD., K-HOM (Alm); Prof. Dr. Ami Ashariati, dr., Sp.PD., K-HOM; dan Made Putra Sedana, dr., Sp.PD., K-HOM. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. Widji Soeratri, DEA., Apt., atas koreksi dan masukan yang diberikan untuk penyempurnaan buku ini. Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada semua sejawat Staf Divisi Hematologi-Onkologi Medik: Noor Diansyah, dr., Sp.PD., Niken, dr., Sp.PD., Merlyna Savitri, dr., Sp.PD., dan Zaky Pradana, dr., Sp.PD.

Penulis menyadari bahwa buku referensi ini masih jauh dari sempurna. Untuk itu penulis sangat mengharapkan kritik, saran, dan masukan dari teman sejawat demi perbaikan buku ini sehingga dapat memberikan pengobatan terbaik bagi pasien CML dengan hasil akhir peningkatan kualitas hidup dan *survival* lebih baik daripada pengobatan tahun-tahun sebelumnya.

Penulis



# DAFTAR ISI

Prakata .....	vii
Daftar Tabel .....	xiii
Daftar Gambar .....	xiv
<b>BAB 1 SEJARAH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA .....</b>	<b>1</b>
1.1 Perkembangan Penyakit .....	1
1.2 Perkembangan Pengobatan .....	2
Rujukan .....	4
<b>BAB 2 EPIDEMIOLOGI DAN FAKTOR RISIKO .....</b>	<b>5</b>
2.1 Epidemiologi .....	5
2.2 Faktor Risiko .....	6
Rujukan .....	7
<b>BAB 3 BIOLOGI MOLEKULER GEN FUSI BCR-ABL .....</b>	<b>9</b>
3.1 Gen ABL .....	10
3.2 Gen BCR .....	10
3.3 Gen-Gen Fusi BCR-ABL .....	11
3.4 Fungsi Bcr-Abl dan Transduksi Sinyal .....	13
3.5 Gangguan Adhesi Sel-Sel Stroma dan Matriks Ekstraseluler .....	13
3.6 Jalur Sinyal Aktif Mitogenik secara Konstitutif .....	14
3.7 Penurunan Apoptosis .....	17
Rujukan .....	17

<b>BAB 4</b>	<b>MANIFESTASI KLINIS CML</b> .....	19
	4.1 Fase Kronik .....	19
	4.2 Fase Akselerasi.....	20
	4.3 Fase Krisis Blastik.....	21
	Rujukan .....	22
<b>BAB 5</b>	<b>FAKTOR PROGNOSIS</b> .....	23
	Rujukan .....	25
<b>BAB 6</b>	<b>PENDEKATAN DIAGNOSIS DAN DIAGNOSIS BANDING ...</b>	27
	6.1 Pendekatan Diagnosis .....	27
	6.2 Diagnosis Banding.....	30
	Rujukan .....	30
<b>BAB 7</b>	<b>TERAPI CML ERA PRE IMATINIB</b> .....	33
	7.1 Busulfan.....	33
	7.2 Hidroksiurea .....	34
	7.3 Interferon.....	35
	Rujukan .....	37
<b>BAB 8</b>	<b>TYROSINE KINASE INHIBITOR</b> .....	39
	8.1 Imatinib .....	39
	8.2 Dasatinib.....	41
	8.3 Nilotinib.....	43
	Rujukan .....	45
<b>BAB 9</b>	<b>EFEK SAMPING TYROSINE KINASE INHIBITOR</b> .....	47
	9.1 Toksisitas Hematologik .....	47
	9.2 Toksisitas Non-Hematologik Kronik.....	49
	Gangguan Pencernaan .....	49
	Edema .....	50
	Reaksi Kulit .....	51
	Mialgia .....	52
	Peningkatan Transaminase Hati.....	52
	Penurunan Fungsi Ginjal .....	53
	Rujukan .....	54

<b>BAB 10 EFEK TKI TERHADAP SISTEM REPRODUKSI</b> .....	57
10.1 Efek TKI pada Fertilitas Hewan Coba.....	57
10.2 Efek Imatinib terhadap Fertilitas Manusia.....	58
Rujukan .....	60
<b>BAB 11 PENATALAKSANAAN CML SELAMA KEHAMILAN</b> .....	63
11.1 Efek Imatinib Postpartum.....	64
11.2 Peranan TKI Generasi Kedua pada Kehamilan.....	64
11.3 Penatalaksanaan.....	64
Rujukan .....	68
<b>BAB 12 MANIFESTASI CML PADA MATA</b> .....	71
12.1 Keterlibatan Retina.....	72
12.2 Segmen Anterior.....	73
12.3 Infiltrasi Sel-Sel Leukemia .....	73
Rujukan .....	73
<b>BAB 13 TERAPI CML LINI PERTAMA</b> .....	75
Rujukan .....	77
<b>BAB 14 HASIL TERAPI</b> .....	79
14.1 Respons Terapi.....	79
a. Respons Hematologi.....	80
b. Respons Sitogenetik.....	80
c. Respons Molekuler .....	81
14.2 Pemantauan Respons Terapi.....	82
14.3 Rekomendasi Waktu Pemeriksaan .....	83
a. Rekomendasi NCCN (Tabel 14.1) .....	83
b. European LeukemiaNet 2013 .....	84
c. European Society of Medical Oncology (ESMO) ....	85
Rujukan .....	86

<b>BAB 15 RESISTENSI TERHADAP IMATINIB .....</b>	<b>87</b>
15.1 Resistensi Primer .....	87
15.2 Resistensi Sekunder .....	88
15.3 Mekanisme Resistensi .....	88
a. Mutasi Domain Kinase (KD) ABL .....	89
b. Amplifikasi atau Duplikasi BCR-ABL.....	96
15.4 Mekanisme Resistensi yang Tidak Tergantung pada BCR-ABL .....	96
Rujukan .....	99
 <b>BAB 16 PERKEMBANGAN TERAPI TERKINI TERHADAP RESISTENSI TKI .....</b>	 <b>103</b>
16.1 Peningkatan Dosis Imatinib .....	104
16.2 Penggunaan <i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i> Generasi Berikutnya .....	105
16.3 Transplantasi Sel Induk Alogenik .....	108
Rujukan .....	110



## DAFTAR TABEL

Tabel 1.1	Tonggak sejarah dalam CML .....	3
Tabel 4.1	Kriteria fase akselerasi menurut ELN 2013 dan WHO ...	21
Tabel 4.2	Kriteria fase krisis blastik menurut ELN dan WHO .....	21
Tabel 5.1	Skor faktor prognosis.....	25
Tabel 6.1	Rekomendasi untuk diagnostik awal. ....	29
Tabel 12.1	Manifestasi <i>ophthalmic leukemic</i> pada fundus .....	72
Tabel 14.1	Rekomendasi periode <i>monitoring</i> paska terapi. ....	83
Tabel 14.2	Respons <i>milestone</i> NCCN 2019.....	84
Tabel 14.3	Definisi respons terapi menurut ELN 2013. ....	85
Tabel 15.1	Mutasi titik BCR–ABL pasien CML yang resisten terhadap Imatinib dan pasien ALL-Philadelphia Positive	92



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 3.1	Karyotipik CML.....	9
Gambar 3.2	Struktur protein ABL .....	10
Gambar 3.3	Struktur protein gen BCR.....	11
Gambar 3.4	Translokasi kromosom t(9;22) dan transkrip-transkrip pada <i>CML</i> .....	12
Gambar 3.5	Representasi skematis dari jalur molekuler yang diaktifkan oleh BCR-ABL dalam proses leukemogenesis <i>CML</i> . .....	15
Gambar 3.6	Jalur hubungan sinyal BCR-ABL RAS/PI3K dan AKT	16
Gambar 4.1	Splenomegali pada seorang pasien CML .....	20
Gambar 8.1	Rumus bangun Imatinib.....	39
Gambar 8.2	Mekanisme kerja imatinib.....	40
Gambar 8.3	Rumus bangun dasatinib. ....	42
Gambar 8.4	Rumus bangun nilotinib.....	43
Gambar 11.1	Algoritma penatalaksanaan CML pada kehamilan....	67
Gambar 15.1	Mutasi domain kinase kompleks Abl-imatinib.....	90
Gambar 15.2	Peta mutasi domain kinase pada BCR-ABL.....	91
Gambar 15.3	Rumus bangun Threonine dan Isoleucine .....	94
Gambar 15.4	Hasil pemeriksaan mutasi T315I menggunakan ASO PCR. ....	95
Gambar 15.5	Rumus bangun Methionine, Phenylalanine, dan Serine	95
Gambar 15.6	Bagan keseimbangan <i>uptake/efflux transporter</i> . ....	97

# SEJARAH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

## 1.1 PERKEMBANGAN PENYAKIT

Pasien *Chronic Myeloid Leukemia* (CML) pertama kali ditemukan di Perancis, Jerman, dan Skotlandia pada tahun 1840-an. CML juga dilaporkan secara terpisah oleh John Bennett dan Rudolf Virchow pada tahun 1845. Masing-masing menemukan seorang pasien yang mengalami pembesaran limpa dan liver, dan dalam pembuluh darahnya penuh dengan “bahan tumpukan nanah”. Kedua pasien ini menunjukkan penyakit yang kelak dikenal sebagai *chronic myeloid leukemia* (CML). Bennett menyimpulkan penyebab kematian pasiennya adalah “supurasi dalam darah”. Virchow mencurigai suatu *neoplastic disorder* yang kemudian disebut sebagai penyakit darah putih. Dengan menggunakan teknik pewarnaan darah dan mikroskopis yang belum memadai, kedua peneliti mendapatkan sel-sel yang berwarna putih atau “tidak berwarna” yang memiliki inti bergranular atau inti yang beraneka bentuk. Virchow menggunakan istilah *Weißes Blut* dan memberikan nama *Leukämie* untuk menggambarkan kondisi ini, sedangkan Bennett memberikan istilah *leucocythemia* (Deininger, 2008).

Ernst Neumann pada tahun 1872 mengamati bahwa sel-sel leukemia berasal dari sumsum tulang. Paul Ehrlich pada tahun 1887 membuat klasifikasi leukemia myeloid dan limfatik. William Dameshek pada tahun 1951 membuat konsep penyakit mieloproliferatif terdiri dari penyakit polisitemia vera, trombositosis esensial, mielofibrosis primer, dan leukemia myeloid kronik (Sawyer, 1999).

Kromosom Philadelphia atau kromosom Ph pertama kali dilaporkan oleh Peter Nowell dan David Hungerford dari University of Pennsylvania di Philadelphia, Amerika Serikat pada tahun 1960, setelah meneliti sampel



darah perifer pasien leukemia termasuk dua pasien CML. Pada tahun 1973, Janet Rowley melaporkan bahwa kromosom Ph dibentuk oleh suatu translokasi resiprokal antara lengan panjang gen ABL kromosom 9 dengan lengan panjang gen BCR kromosom 22 yang umumnya ditulis dengan  $t(9;22)(q34;q11.2)$ . Basis genetik CML makin jelas ketika pada tahun 1983, para peneliti menunjukkan bahwa gen yang terlibat dalam translokasi adalah ABL1, dari kromosom 9 yang bertranslokasi ke dalam gen BCR, pada kromosom 22 (Goldman & Melo, 2003).

## 1.2 PERKEMBANGAN PENGOBATAN

Pada tahun 1865, Heinrich Lissauer menjelaskan penggunaan arsenik pada pasien leukemia. Penggunaan arsenik untuk terapi kanker telah dijelaskan dalam Ramayana India lebih dari 2000 tahun yang lalu. Pada tahun 1920-an, radiasi limpa diperkenalkan untuk mengurangi gejala klinik. Pada setengah abad ke-20 pasien diterapi dengan radioterapi, dan kemudian dengan *busulfan* (1959) atau *hydroxycarbamide* (1975). Tak berapa lama kemudian, *interferon- $\alpha$*  digunakan untuk mencapai *complete cytogenetic responses* dan memberikan *survival* yang lama meskipun hanya pada sampel yang sedikit (Deininger, 2008).

Sejak tahun 1980, *stem cell transplantation* (SCT) alogenik menjadi terapi pilihan untuk pasien yang memenuhi syarat. Pada tahun 1992, Alexander Levitzki mengusulkan inhibitor ABL untuk terapi leukemia yang disebabkan oleh onkogen ABL. Pada waktu yang sama, para ilmuwan di CibaGeigy telah mensintesis inhibitor ABL yang disebut GCP57148B dan sekarang dikenal sebagai imatinib. Era inhibitor tirosine kinase dimulai pada tahun 1998 dan kini penggunaan imatinib menggantikan SCT sebagai terapi awal untuk pasien CML fase kronik (Vardiman, 2009).

Pada tahun 2008, mayoritas pasien CML fase kronik memberikan respons yang lebih baik dan bisa bertahan hidup lebih lama dengan kualitas hidup yang baik. Untuk pasien yang gagal dengan imatinib (20-30%) digunakan inhibitor tirosine kinase lini kedua, sebagai strategi *salvage* yang efektif. Namun, apabila progresif maka *allotransplant* masih

merupakan pilihan pengobatan yang direkomendasikan untuk semua pasien yang memenuhi syarat (Deininger *et al.*, 2005).

**Tabel 1.1** Tonggak sejarah dalam CML

1845	John Hughes Bennett dan Rudolph Virchow masing-masing menemukan kasus pertama <i>CML</i>
1846	Diagnosis pertama leukemia pada pasien hidup
1865	Penggunaan arsenik untuk terapi <i>CML</i> pertama yang didokumentasikan
1880s	Perkembangan metode <i>staining blood cells</i>
1895	Penemuan radiasi sinar x dan penggunaannya pada CML
1946	Kemoterapi pertama yang efektif untuk leukemia – <i>Nitrogen mustard</i>
1951	Dameshek memperkenalkan konsep <i>myeloproliferative disorders</i>
1956	Busulfan
1960	Peter Nowell dan David Hungerford mengidentifikasi kromosom Philadelphia (22q-)
1973	Janet Rowley menemukan bahwa kromosom Ph abnormal berasal dari pertukaran bahan genetik antara dua kromosom
1975	Hydroxyurea
1979	Transplan kembar identik
1981	<i>Allografting</i> dengan donor saudara kembar
1982	Penggunaan klinis interferon-alfa
1983	Penemuan bahwa gen kritis yang terlibat dalam translokasi adalah ABL1, dari 9q34, yang bertranslokasi ke dalam suatu gen khusus, BCR, pada kromosom 22.
1984	Sistem penilaian prognostic Sokal
1985	<i>Allografting</i> dengan donor yang tidak terkait
1987	Nicholas Lydon and Alex Matter memulai program penemuan terapi target protein seperti BCR-ABL
1988	Sistem penilaian prognostic Euro (Hasford)
1990	Demonstrasi bahwa <i>BCR-ABL</i> dapat menginduksi penyakit seperti CML pada tikus
1993	Laboratorium Brian Druker menunjukkan bahwa STI571 (imatinib) adalah senyawa terbaik yang dikembangkan Lydon dalam membunuh sel <i>CML</i>
1996	Ditemukan peranan <i>selective blocking</i> pada aktivitas Bcr-Abl kinase
1998	Brian Druker, Charles Sawyers, dan Moshe Talpaz memulai uji klinis imatinib

---

1998	Penggunaan klinis pertama inhibitor tirosine kinase BCR-ABL
2001	<ul style="list-style-type: none"><li>• Penemuan mutasi non-random pada domain Abl kinase</li><li>• Imatinib disetujui FDA untuk pasien CML</li><li>• Charles Sawyers, <i>et al.</i> melaporkan bahwa mutasi <i>BCR-ABL</i> adalah mekanisme mayor Resistensi imatinib</li></ul>
2004	Penggunaan klinis pertama inhibitor tirosine kinase generasi kedua
2007	Dasatinib dan nilotinib disetujui FDA untuk pasien CML yang resisten terhadap imatinib
2011	Sistem penilaian prognostik EUTOS (Hasford)

---

## RUJUKAN

- Deininger M, Buchdunger E, and Druker BJ. 2005. The Development of Imatinib as a Therapeutic Agent for Chronic Myeloid Leukemia. *Blood*. 105(7):2640-53. Epub 2004 Dec 23.
- Deininger MW. 2008. Chronic Myeloid Leukemia: An Historical Perspective. *ASH Education Book*, 2008(1):418.
- Goldman JM and Melo JV. 2003. Chronic Myeloid Leukemia — Advances in Biology and New Approaches to Treatment. *N Engl J Med*, 349:1451-64.
- Sawyer CL. 1999. Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*, 340(17):1330-1340.
- Vardiman JW. 2009. Chronic Myelogenous Leukemia, BCR-ABL1+. *Am J Clin Pathol*, 132:250-260.

## 2.1 EPIDEMIOLOGI

Insiden CML di beberapa negara bervariasi meskipun tidak banyak berbeda. Insiden CML di Afrika, Amerika Latin, negara-negara Asia Pasifik menghasilkan rendah, negara-negara Asia Pasifik menghasilkan 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 menghasilkan rendah, negara-negara Asia Pasifik menghasilkan 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).

The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) mencatat pada tahun 2018 di Amerika Serikat, insiden leukemia myeloid kronik baru 1,8 per 100.000 per tahun, terlihat cenderung meningkat rata-rata 0,2% setiap tahun selama 10 tahun terakhir. Tingkat kematian turun rata-rata 1,4% setiap tahun selama 2006-2015. Kelangsungan hidup 5 tahun diperkirakan sekitar 8.430 atau 0,5% dari semua keganasan. Lebih sering pada orang dewasa dan paling sering pada usia 65-74 tahun, dengan umur median saat terdiagnosis 65 tahun. Angka kematian akibat leukemia myeloid kronik lebih tinggi pada orang yang berusia 75 hingga 84 tahun, dengan umur median 77 tahun. Dan diperkirakan angka kematian pada tahun 2018 sekitar 1.090 atau 0,3 per 100.000 (620 orang pria dan 470 orang wanita) per tahun berdasarkan data tahun 2011-2015 (SEER, 2015).

Sejak dikenalkan imatinib pada tahun 2000, mortalitas CML telah menurun secara signifikan dari 10%-20% menjadi 1%-2% per tahun. Daya tahan hidup 5 tahun pada pasien CML fase kronik cenderung meningkat,

yaitu dari 64,56% pada tahun 2014 menjadi 64,8% pada tahun 2015 Akibatnya, prevalensi CML di Amerika Serikat, diperkirakan meningkat hingga 100.000 pada tahun 2017, dan akan mencapai *plateu* sekitar 180.000 kasus pada tahun 2030 (SEER, 2015).

Data dari Cancer Research UK, Inggris (2015) menunjukkan bahwa CML merupakan keganasan yang cukup jarang, ditemukan 742 kasus baru pada tahun 2015. Selama dekade terakhir, angka kejadian CML tetap stabil di Inggris. Diperkirakan kurang dari 1% dari semua kasus kanker baru tiap tahun sekitar 220, atau sekitar 4 pasien setiap minggu (antara tahun 2014-2016). Pada umumnya mengenai usia 85-89 tahun dan lebih banyak pada laki-laki. Tidak ada perubahan insiden antara tahun 2011 dan 2010, namun terjadi kecenderungan menurun sekitar 31% dibandingkan awal tahun 1990. Rerata pasien laki-laki menurun hampir 2/5 (39%), dan rerata pasien wanita menurun lebih dari seperempatnya (27%). Kejadian kematian pasien CML kurang dari 1% dari semua keganasan tiap tahunnya (2016). Diperkirakan 6.000 orang yang sebelumnya telah terdiagnosis CML masih hidup di Inggris pada akhir 2010 (*Office for National Statistics; Cancer Research UK, 2016*).

Angka kejadian di Cina adalah 0,39–0,55 per 100.000 populasi, umumnya dengan median usia 45–50 tahun. Di RSUD Dr. Soetomo Surabaya didapatkan peningkatan insiden, yaitu pada tahun 2006 hanya 58 pasien baru, pada tahun 2008-2015 didapatkan sekitar 396 pasien CML (Bintoro, 2016).

## 2.2 FAKTOR RISIKO

Ada beberapa faktor yang dapat meningkatkan risiko terjadinya CML (Bintoro, 2015).

**Jenis kelamin.** Laki-laki memiliki risiko CML yang sedikit lebih tinggi daripada wanita. Namun penjelasannya masih belum diketahui.

**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.

**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.

**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 immunosupresan setelah transplantasi organ memiliki risiko dua kali lebih tinggi terjadi CML dibandingkan orang normal.

**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.

**Penggunaan pestisida.** Petani atau pekerja pertanian yang terpapar pestisida memiliki 40% peningkatan risiko CML dibandingkan dengan populasi umum.

**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).

## RUJUKAN

- Bintoro UY. 2015. Leukemia Granulositik Kronik. Dalam *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi 2. Tjokroprawiro A, dkk (Eds). Surabaya: Airlangga University Press.
- Bintoro UY. 2016. *Survival in Chronic Myelogenous Leukemia Patients-A Single Center Data in Surabaya Indonesia*. Symposium The 33rd World Congress of Internal Medicine, Bali, 23–25 Agustus 2016.

- Office for National Statistics. National Cancer Registration and Analysis Service within Public Health England [https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/cancerregistrationstatisticsengland/previous Releases 2016](https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/cancerregistrationstatisticsengland/previous%20Releases%202016).
- Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. By the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SRP) in NCI's Division of Cancer Control and Population Sciences (DCCPS).
- Tadwalkar S. 2017. The Global Incidence and Prevalence of Chronic Myeloid Leukemia Over the Next Ten Years (2017-2027). *J Blood Disord Transfus*, 8:2 (Suppl).
- The Welsh Cancer Intelligence and Surveillance Unit, Health Intelligence Division, Public Health Wales on request, October 2017. <http://www.wcisu.wales.nhs.uk>.

# BAB 3

## BILOGI MOLEKULER GEN FUSI BCR-ABL

Nowell dan Hungerford (1960) telah mengidentifikasi kromosom abnormal pada CML, yang kemudian disebut kromosom Philadelphia (Ph). Kromosom Philadelphia didapatkan pada 95% pasien CML dewasa dan 5% pasien CML anak-anak. Kromosom Ph tersebut tidak hanya spesifik pada CML saja, tetapi juga bisa didapatkan pada pasien leukemia akut, baik ALL ataupun AML (Fei *et al.*, 2013).

Gotlib dan kawan-kawan melaporkan bahwa kromosom Ph juga ditemukan pada pasien *Acute Lymphoblastic leukemia* (ALL) dewasa (10%-20%) dan 2%-5% pasien ALL anak-anak, *lymphoma*, *myeloma*, dan *Ph-positive Chronic Neutrophilic Leukemia* (CNL) (Gotlib *et al.*, 2013). Rowley (1973) melaporkan bahwa pada kromosom Ph terdapat translokasi resiprokal antara gen ABL1 kromosom 9 dengan gen BCR kromosom 22 (Gambar 3.1) (Nowell, 2007).

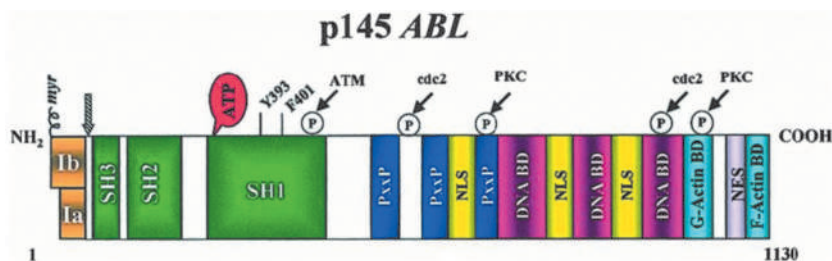


**Gambar 3.1** Karyotipik CML. Gambar karyotipik dari pria 33 tahun menunjukkan gambaran CML. 46, XY, t(9;22) (q34;q11) (Nowell, 2007).



### 3.1 GEN ABL

ABL (*Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1*) yang secara normal diekspresikan pada semua sel mempunyai berat molekul 145 kD (p145<sup>Abl</sup>) dan 11 exon. ABL berperan dalam transduksi sinyal dari reseptor *adhesi* dan *growth factor* permukaan sel untuk mengatur struktur sitoskeleton dari kromosom 9. Meskipun belum sepenuhnya dapat dijelaskan, fungsi protein ABL diketahui terlibat dalam regulasi (pengaturan) siklus sel, pertumbuhan sel, transkripsi gen, respons stres, dan transduksi sinyal.



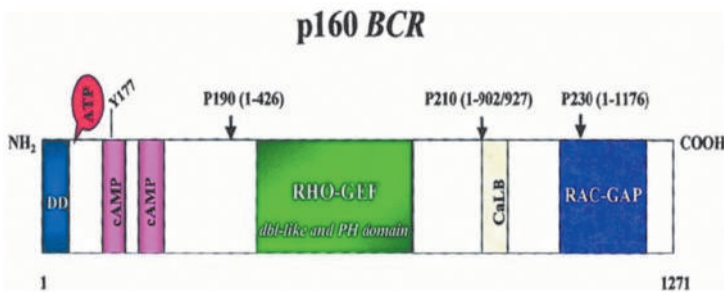
**Gambar 3.2** Struktur protein ABL. Y393 merupakan tempat utama otofosforilasi dengan domain kinase. Anak panah menunjukkan posisi *breakpoint* dari fusi protein Bcr-Abl (Deininger *et al.*, 2000).

Dari Gambar 3.2 dijelaskan bahwa di dalam gen ABL terdapat beberapa domain, yaitu SH3, SH2, dan SH1 (*Tyrosine-Kinase*). Aktivitas domain *tyrosine kinase*-Abl diatur oleh regio SH3 dan SH2. Supresi pertumbuhan c-Abl membutuhkan aktivitas domain SH1 dan SH2 yang normal. Domain SH3 adalah regulator negatif, sedangkan domain SH2 adalah suatu regulator positif. Delesi dari domain SH3 dan SH2 dari c-Abl atau ujung-N dari Bcr, akan mengurangi aktivasi molekul-molekul transduksi sinyal dan mengakibatkan penurunan transformasi (Deininger *et al.*, 2000).

### 3.2 GEN BCR

Gen BCR (*Breakpoint Cluster*) yang secara normal juga diekspresikan pada semua sel merupakan protein yang mempunyai berat molekul 160 kD.

Struktur domain dari BCR (Gambar 3.2) adalah DD, *proline-serine, threonin* yang akan berikatan dengan domain SH2. Ekson N-terminal yang pertama mengkode *serine-threonine kinase*. Di tengah-tengah molekul terdapat domain *dbl-like* dan *pleckstrin-homology* (PH) yang merangsang pertukaran GTP menjadi GDP pada RHO-GEF (*Rho guanidine nucleotide exchange factors*), yang selanjutnya akan mengaktivasi faktor-faktor transkripsi seperti NF- $\kappa$ B. Bcr dapat memfosforilasi beberapa residu tirosin, khususnya tirosin 177 yang mengikat Grb-2 (Deininger *et al.*, 2000).



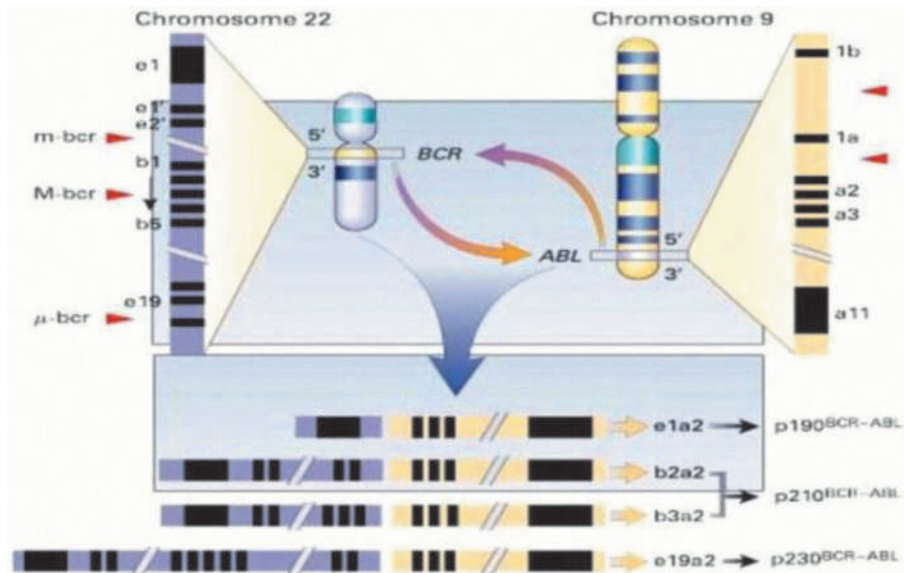
**Gambar 3.3** Struktur protein gen BCR. Y177 merupakan tempat otofosforilasi yang penting untuk berikatan dengan Grb-2. RHO-GEF = *Rho guanidine nucleotide exchange factors*, CaLB = *calcium-dependent* (Deininger *et al.*, 2000).

### 3.3 GEN-GEN FUSI BCR-ABL

Kromosom Ph terbentuk dari translokasi resiprokal antara lengan panjang gen ABL1 kromosom 9 dengan gen BCR kromosom 22 lengan panjang dan umumnya ditulis sebagai t(9;22) (q34;q11) (Bintoro UY, 2017; Quintas-Cardama & Cortes, 2008) (Gambar 3.4).

Fusi Gen hibrid yang terjadi membentuk 3 varian transkrip gen yang berbeda-beda tergantung pada tempat pemotongan daerah BCR (Faderl *et al.*, 1999; Melo, 1996).

- 1) *Major break cluster* (*M-bcr*), patahan gen BCR ditemukan di daerah 5,8-kb atau daerah e13 -e14 pada ekson 2 gen ABL. Fusi dari Bcr exon b2 atau b3 dengan Abl exon a2 akan membentuk 2 transkrip utama, yaitu b2a2 atau b3a2 yang diterjemahkan sebagai protein dengan berat 210 kD atau disebut sebagai p210.



**Gambar 3.4** Translokasi kromosom t(9;22) dan transkrip-transkrip pada CML (Melo, 1996).

- 2) **Minor break cluster (m-bcr)**, patahan yang ditemukan di daerah 54, 4-kb atau fusi e1a2 merupakan bentuk CML yang cukup jarang dan akan menyintesis protein dengan berat molekul 190 kD (p190). Secara klinis laboratorium didapatkan monositosis yang prominen (Verma *et al.*, 2009).
- 3) **Micro break cluster (micro-bcr)**, patahan pada 3' gen BCR antara exon e19 dan e20b yang membentuk transkrip mRNA e19a2 yang disebut sebagai protein p230 Bcr-Abl. Transkrip tersebut cukup jarang, dengan gambaran klinis berupa netrofilia dan atau trombositosis.

Fusi protein dari ketiga jenis transkrip gen tersebut dapat memproduksi fosfoprotein yang memiliki aktivitas tirosin kinase konstitutif. Peningkatan aktivitas tirosin kinase inilah yang menyebabkan terjadinya transformasi selular yang mendasari timbulnya CML. Ekspresi enzim tirosin kinase secara konstitutif memicu berbagai jalur sinyal

transduksi, inhibisi apoptosis dan proliferasi sel induk pluripoten, yang seterusnya akan menimbulkan proliferasi sel darah putih secara berlebihan (Faderl *et al.*, 1999; Melo, 1996).

Secara klinik ketiga bentuk patahan tersebut umumnya memberikan manifestasi yang berbeda. CML yang terjadi akibat Transkrip yang terbentuk karena patahan pada M-Bcr berkaitan dengan manifestasi berupa trombositopenia, patahan pada  $\mu$ -Bcr yang sering memberi manifestasi klinik berupa trombositosis dan netrofilia. Sedangkan patahan pada m-bcr sering timbul monositosis (Faderl *et al.*, 1999). Dari hasil penelitian yang dilakukan oleh penulis tahun 2012 di Surabaya, didapatkan bahwa transkrip b3a2 menunjukkan kadar lekosit yang lebih tinggi dibandingkan dengan kedua jenis transkrip lainnya (Prayogo & Bintoro, 2013). Seperti diketahui bahwa salah satu penyulit dari lekositosis apabila jumlah lekosit lebih dari 300 ribu/mm<sup>3</sup> adalah terjadinya lekostasis yang terjadi pada 15% kasus (Bintoro *et al.*, 2012).

### 3.4 FUNGSI BCR-ABL DAN TRANSDUKSI SINYAL

Tiga mekanisme dasar yang terjadi pada CML yang melibatkan fusi BCR-ABL adalah gangguan adhesi terhadap sel-sel stroma dan terhadap matriks ekstraseluler, jalur sinyal aktif mitogenik secara konstitutif dan penurunan apoptosis (Faderl *et al.*, 1999; Melo, 1996).

### 3.5 GANGGUAN ADHESI SEL-SEL STROMA DAN MATRIKS EKSTRASELULER

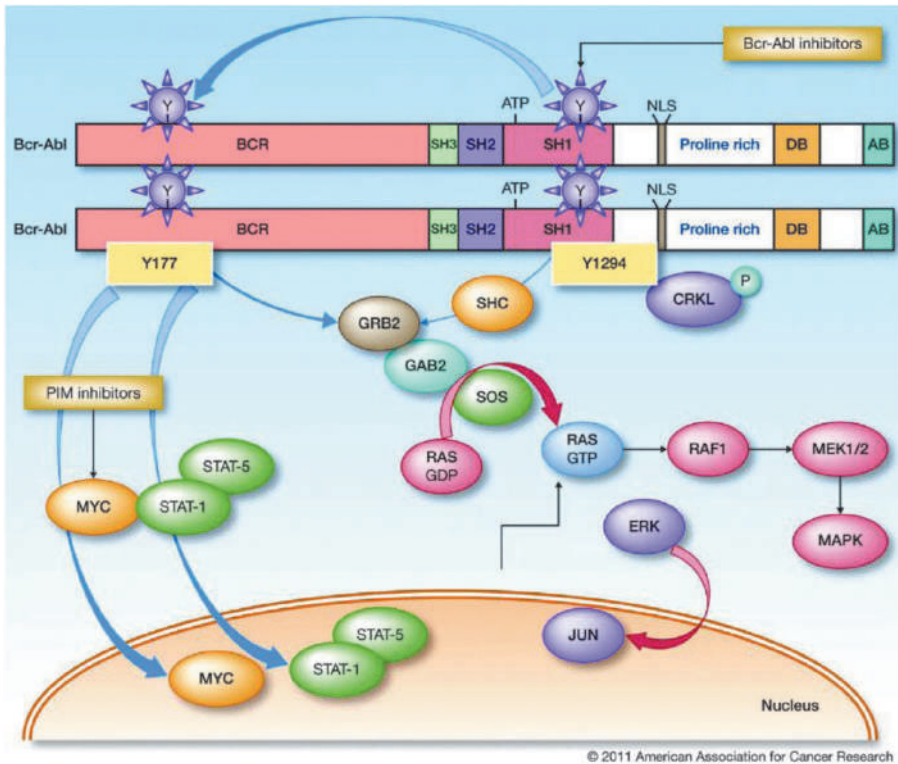
Pada keadaan normal sel progenitor hemopoetik terikat dengan *stroma bone marrow* dan matriks ekstraseluler, yang diperantarai oleh reseptor permukaan sel progenitor, terutama integrin. Diferensiasi sel hemopoetik memerlukan faktor pertumbuhan yang terlarut. Pengikatan sel-sel progenitor hemopoetik pada *stroma bone marrow* akan mencegah proliferasi sel hemopoetik secara berlebihan. Ikatan sel progenitor hemopoetik pada *stroma bone marrow* dipengaruhi oleh *focal adhesion associated proteins*. Defek adheren dari sel progenitor hematopoietik pada *stroma bone marrow* tersebut dapat mempermudah sel-sel progenitor

tersebut masuk ke peredaran darah perifer dan selanjutnya terjadilah proliferasi sel (Wertheim *et al.*, 2002; Melo, 1996).

### 3.6 JALUR SINYAL AKTIF MITOGENIK SECARA KONSTITUTIF

Jalur transduksi merupakan mediator penting bagi stimulus onkogen untuk pertumbuhan sel-sel hematopoetik. Protein Bcr-Abl mempunyai berbagai domain yang penting untuk transformasi melalui interaksi antara domain-domain ini dengan protein-protein lain. Domain-domain Bcr-Abl yang berfungsi pada transformasi adalah domain SH2, SH3, Kinase, *prolin rich* dan *actin binding*. Pada proses *signaling* dari Bcr-Abl, akibat dari peningkatan aktivitas tyrosine kinase, Bcr-Abl dapat memfosforilasi substrat (misal: CRK-L *protein*, *paxillin*, CBL) dalam sitoplasma sel melalui domain SH1, selanjutnya terjadi aktivasi kaskade transduksi-sinyal jalur Ras. Secara fisiologis protein Abl selalu berpindah-pindah antara nukleus dan sitoplasma. Namun, ketika terjadi fusi dengan BCR, maka sebagian besar ABL ini dipertahankan dalam sitoplasma, dan berinteraksi dengan sebagian besar protein yang terlibat dalam jalur onkogenik (Gambar 3.5). Interaksi yang tidak normal antara onkoprotein BCR-ABL dengan molekul sitoplasma lainnya menyebabkan gangguan jalur Ras-Mitogen-Activated Protein kinase (MAPK) yang mengarah pada peningkatan proliferasi, gangguan jalur Janus-Activated kinase (JAK)-STAT yang mengarah pada gangguan aktivitas transkripsi, dan gangguan phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Jalur AKT (Cilloni & Saglio, 2011; Melo, 2004).

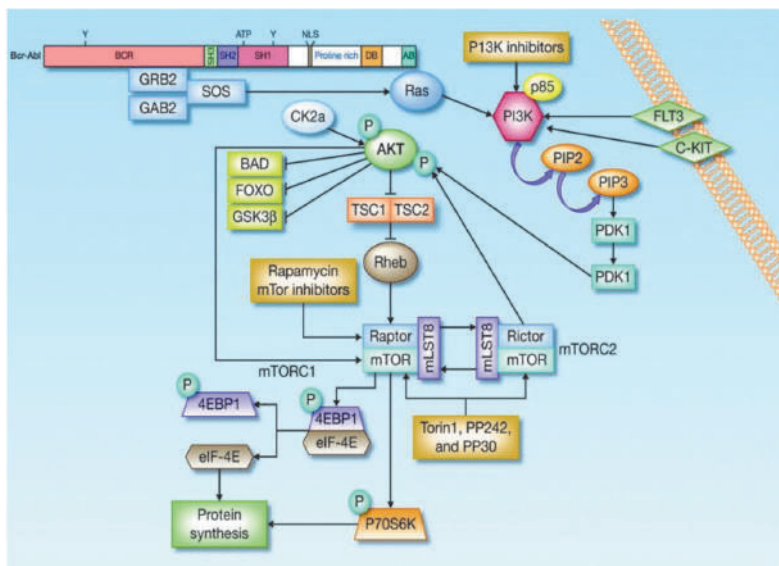
BCR-ABL yang memiliki tirosin-terfosforilasi akan mengikat domain SH2 dari protein GRB2, sehingga fosforilasi BCR Tyr177 sangat penting untuk leukemogenesis yang dimediasi BCR-ABL (Zhang *et al.*, 2001), dan mutasinya sebagian besar menghapus ikatan GRB2 dan mengurangi aktivasi Ras yang diinduksi BCR-ABL (Cilloni & Saglio, 2011; Pendegras, 1993). Interaksi BCR-ABL dengan protein sitoplasma lainnya, yang berfungsi sebagai molekul adaptor, sehingga terjadi kompleks sinyal multiprotein. Kompleks BCR-ABL/GRB2 merekrut Son of Sevenless (SOS), yang secara konstitutif terkait dengan domain GRB2 SH3 (Cilloni & Saglio, 2011; Cortes, 1992).



**Gambar 3.5** Representasi skematis dari jalur molekuler yang diaktifkan oleh BCR-ABL dalam proses leukemogenesis CML.

Kompleks BCR-ABL/GRB2/SOS merangsang konversi Ras-terikat GDP yang tidak aktif menjadi GTP (Cilloni & Saglio, 2011; Ren, 2005). Selanjutnya kompleks GRB2/GAB2/SOS menyebabkan aktivasi konstitutif dari jalur hilir RAS, sehingga mengaktifkan MAP kinase, ERK dan MEK 1/2 yang mengakibatkan proliferasi sel abnormal (Gambar 3.5).

Selain itu, kompleks GRB2/GAB2/SOS mengaktifkan jalur PI3K/AKT yang berperan dalam kelangsungan hidup dengan menekan aktivitas faktor transkrip forkhead O (FOXO), dan meningkatkan proliferasi sel (Gambar 3.6). Selain itu, BCR-ABL, melalui PI3K/AKT/FOXO4 dan akhirnya melalui *upregulasi* mTOR berpotensi menghambat *autophagy*.



**Gambar 3.6** Jalur hubungan sinyal BCR-ABL RAS/PI3K dan AKT (Cilloni & Saglio, 2011; Franke *et al.*, 1997).

Setelah diaktifkan, PI3K mengaktifkan AKT kinase, yang berfungsi sebagai efek hilir kunci dengan mengerahkan banyak efek seluler melalui fosforilasi OF2 substrat hilir yang mengatur apoptosis misalnya, Bad, caspase 9, Mdm2, dan Ask1 (Cilloni & Saglio, 2011; Franke *et al.*, 1997), sehingga terjadi *prolonged survival* dan ekspansi klon.

Faktor-faktor transkripsi juga terlibat dalam sinyal BCR-ABL, yang diperankan oleh STAT1 dan STAT5 (transduser sinyal dan aktivasi transkripsi), yang terus-menerus aktif pada CML. Aktivasi STAT5 sebagian bertanggung jawab pada *programmed cell dead* melalui peningkatan molekul antiapoptotik BCL-xL, inaktivasi molekul proapoptosis BAD. Target lain BCR-ABL adalah MYC protoonkogen, Aktivasi MYC tampaknya independen dari jalur RAS tetapi langsung diregulasi oleh ABL SH2. Beberapa bukti menunjukkan bahwa Myc sering diekspresikan berlebihan dalam fase krisis blastik, sehingga dapat dikaitkan ekspresi MYC dengan terjadinya progresivitas penyakit (Cilloni & Saglio, 2011; Ilaria & Van Etten, 1996; Sawyer, 1992).

### 3.7 PENURUNAN APOPTOSIS

Supresi apoptosis terlibat dalam patogenesis CML. Aktivasi antiapoptosis bergantung pada aktivitas fosfotirosin kinase p210<sup>BCR-ABL</sup> selain dari struktural lain dalam fusi protein, termasuk ikatan protein adapter dan fosforilasi. Protein Bcr-Abl mengaktifasi beberapa jalur signal yang telah diketahui mempunyai efek mitogen yang kuat. Autoposporilasi Y-177 menimbulkan ikatan dari adapter. Selanjutnya aktivasi RAS merangsang kaskade *signaling* melalui jalur MAPK (*Mitogen Activated Protein kinase*) yang akan menyebabkan ekspresi dari *antiapoptosis* BCL2 (Cilloni & Saglio, 2011; Deininger & Druker, 2003; Bedi *et al.*, 1994).

### RUJUKAN

- Bedi A, Zehnbauer BA, Barber JP, Sharkis SJ, and Jones RJ. 1994. Inhibition of Apoptosis by BCR-ABL in Chronic Myeloid Leukemia. *Blood*. 83(8): 2038-44.
- Bintoro UY, Sedana MP, Sosiawan A, Prayogo AA, and Soebandiri. 2014. Gene Mutation Profile in Chronic Myelogenous Leukemia BCR-ABL Positive Chronic Phase Patients Which Not Response to Imatinib Treatment in Dr. Soetomo Teaching Hospital Surabaya Indonesia (Abstract). *The Korean Journal of Internal Medicine*, 29(5):(Suppl. 1).
- Bintoro UY. 2017. Why is it BCR Translocated & Integrated with abl? What are the Consequences? The 3<sup>rd</sup> International Scientific Meeting of Hematology, Oncology, Thrombosis and Transplantation in Indonesia (ISMI-HOTTI) 2017. Hotel Grand Sheraton. Gandaria City. Jakarta Selatan, 24-26 November 2017
- Cilloni D, and Saglio G. 2012. Molecular Pathways: BCR-ABL. *Clin Cancer Res*; 18(4):930–7.
- Cortez D, Reuther GW, and Pendergast AM. 1997. The Bcr-Abl Tyrosine Kinase Activates Mitogenic Signaling Pathways and Stimulates G1-to-S Phase Transition in Hematopoietic Cells. *Oncogene*, 15:2333–42.
- Deininger MW, Goldman JM, and Melo JV. 2000. The Molecular Biology of Chronic Myeloid Leukemia. *Blood*, 96 (10):3343-56.
- Faderl S, Talpaz M, et al. 1999. The Biology of Chronic Mieloid Leukemia. *N Engl J Med*, 341(3):164-72.



- Fei XH, Wu SL, Sun RJ, et al. 2012. Clinical Analysis of 12 Cases of Acute Myeloid Leukemia with Ph Chromosome and BCR-ABL Positive (Abstract). *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 20(3):545-8.
- Franke TF, Kaplan DR, Cantley LC. 1997. PI3K: Downstream AKTion Blocks Apoptosis. *Cell*, 88:435-7.
- Gotlib J, Maxson JE, George TI, Tyner JW. 2013. The New Genetics of Chronic Neutrophilic Leukemia and Atypical CML: Implications for Diagnosis and Treatment. *Blood*, 122(10):1707-1711.
- Ilaria RL Jr, and Van Etten RA. 1996. P210 and P190(BCR/ABL) induce the tyrosine phosphorylation and DNA binding activity of multiple specific STAT family members. *J Biol Chem*, 271:31704-10.
- Melo JV, and Deininger MWN. 2004. Biology of Chronic Myelogenous Leukemia—Signaling Pathways of Initiation and Transformation. *Hematol Oncol Clin North Am*, 18:545-68.
- Melo JV. 1996. The Diversity of BCR-ABL Fusion Proteins and Their Relationship to Leukemia Phenotype. *Blood*, 88:2375-2384.
- Nowell P. 2007. Discovery of the Philadelphia Chromosome: a Personal Perspective. *J Clin Invest*, 117(8):2033-2035.
- Prayogo AA, and Bintoro UY. 2013. Profile of BCR-ABL Transcript Levels Based on Sokal Prognostic Score in Chronic Myeloid Leukemia Patients Treated with Imatinib. *Acta Med Indones*, 45(2):107-13.
- Quintas-Cardama A, and Cortes J. 2008. Molecular Biology of Bcr-Abl1-Positive Chronic Myeloid Leukemia. *Blood*, 113 (8):1619-30.
- Ren R. 2005. Mechanisms of BCR-ABL in the Pathogenesis of Chronic Myelogenous Leukaemia. *Nat Rev Cancer*, 5:172-83.
- Sawyers CL, Callahan W, and Witte ON. 1992. Dominant Negative MYC Blocks Transformation by ABL Oncogenes. *Cell*, 70:901-10.
- Verma D, Kantarjian HM, Jones D, et al. 2009. Chronic Myeloid Leukemia (CML) with P190 BCR-ABL: Analysis of Characteristics, Outcomes, and Prognostic Significance. *Blood*, 114:2232-2235.
- Wertheim JA, Forsythe K, Brian J, Druker BJ, et al. 2002. BCR-ABL-Induced Adhesion Defects are Tyrosine Kinase-Independent. *Blood*, 99(11):4122-4130.
- Zhang X, Subrahmanyam R, Wong R, Gross AW, and Ren R. 2001. The NH (2)-Terminal Coiled-Coil Domain and Tyrosine 177 Play Important Roles in Induction of a Myeloproliferative Disease in Mice by Bcr-Abl. *Mol Cell Biol*, 21:840-53.

Sekitar 50% pasien yang terdiagnosis CML di Amerika Serikat menunjukkan gejala klinik, dan sering diketahui pada waktu pemeriksaan fisik dan darah secara rutin. Manifestasi klinik CML bersifat *insidious*, selalu berubah sesuai dengan fase penyakit, yaitu fase kronik (CP), fase akselerasi (AP), dan krisis blastik (BP). Sebagian besar (90%-95%) pasien CML berada dalam fase kronik (CP-CML) (Hocchauss *et al.*, 2017).

#### 4.1 FASE KRONIK

Fase kronik ini didapatkan pada sebagian besar pasien (90%-95%). Tanda dan gejala umum dari CP-CML akibat dari anemia dan splenomegali berupa kelelahan, penurunan berat badan, rasa tidak enak, rasa kenyang, dan terasa penuh di kuadran kiri atas (Bintoro, 2015). Manifestasi yang jarang adalah perdarahan terkait dengan jumlah trombosit yang rendah dan/atau disfungsi trombosit, trombotosis, terkait dengan trombotosis dan/atau leukositosis, artritis gout (dari kadar asam yang meningkat), perdarahan retina, dan ulserasi gastrointestinal bagian atas dan pendarahan. Penulis, pada tahun 2016 mendapatkan data rerata lekosit sekitar 158.000 dari pasien di RSUD Dr. Soetomo (Bintoro, 2016). Gejala leukostatis akibat lekositosis yang umumnya lekosit  $>25.000/\text{mm}^3$  pada sebagian besar pasien (30%-50%) berupa dispnea, mengantuk, kehilangan koordinasi, dan kebingungan karena *sludge* sel-sel leukemia pada pembuluh darah paru atau otak. Beberapa pasien (<5%) mengalami gejala klinik akibat lekostatis, yaitu priapismus (Allué López *et al.*, 2004) yang pada umumnya sering apabila lekosit melebihi  $250.000/\mu\text{L}$ . Splenomegali atau hepatomegali didapatkan pada 46%-76% kasus. Splenomegali bervariasi

mulai dari ringan sampai berat yang lebih dari 10 cm di bawah tepi bawah tulang iga. Ukuran limpa ini nampaknya berkorelasi dengan jumlah leukosit dalam darah. Pada fase kronik ini sumsum tulang mengandung sel muda (*blast*) kurang dari 5%. Fase ini sering berlangsung selama beberapa tahun (Jabour & Kantarjian, 2018).



**Gambar 4.1** Splenomegali pada seorang pasien CML (Bintoro, 2015).

## 4.2 FASE AKSELERASI

Pada fase ini penyakit makin progresif yang ditandai dengan leukosit makin meningkat, limpa makin membesar. Berdasarkan kriteria dari M.D Anderson Centre, fase akselerasi bila: blast di perifer  $\geq 15\%$ , dan promielosit di perifer  $\geq 30\%$ , basofil di perifer  $\geq 20\%$ , trombositopenia ( $<10 \times 10^9/L$  bukan akibat dari efek samping dengan terapi) (Tabel 4.1). Fase ini secara klinis menunjukkan respons hematologi atau respons molekuler makin menurun dan cenderung ke arah krisis blastik (Baccarani *et al.*, 2013).

**Tabel 4.1** Kriteria fase akselerasi menurut ELN 2013 dan WHO

<b>Fase akselerasi</b>	
Kriteria ELN	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Blast</i> dalam darah atau <i>bone marrow</i> 15-29%, atau <i>blast</i> + <i>promyelocytes</i> dalam darah atau <i>bone marrow</i> &gt; 30%, dengan <i>blast</i> &lt; 30%</li> <li>– Basofil dalam darah <math>\geq 20\%</math></li> <li>– <i>Persistent thrombocytopenia</i> (<math>&lt; 100 \times 10^9/L</math>), tidak berkaitan dengan terapi</li> <li>– CCA/Ph +, <i>major route, on treatment</i></li> </ul>
Kriteria WHO	<ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>Blast</i> dalam darah atau <i>bone marrow</i> 10-19%</li> <li>– Basofil dalam darah <math>\geq 20\%</math></li> <li>– <i>Persistent thrombocytopenia</i> (<math>&lt; 100 \times 10^9/L</math>) tidak berkaitan dengan terapi</li> <li>– CCA/Ph + <i>on treatment</i></li> <li>– <i>Thrombocytosis</i> (<math>&gt; 1000 \times 10^9/L</math>) tidak responsif terhadap terapi</li> <li>– Peningkatan ukuran limpa dan peningkatan jumlah leukosit tidak responsif terhadap terapi</li> </ul>

Sumber: Jabour & Kantarjian (2018)

### 4.3 FASE KRISIS BLASTIK

Pada fase ini sel-sel CML mulai berperilaku seperti leukemia akut. Pasien sering demam, *malaise* (merasa tidak sehat), pembesaran limpa, penurunan berat badan, dan gejala lain yang menyerupai leukemia akut. Fase ini menurut ELN ditandai dengan didapatkan sel muda  $\geq 30\%$  baik pada darah perifer atau sumsum tulang, sedangkan menurut kriteria WHO baik pada darah perifer atau sumsum tulang sel muda  $\geq 30\%$  (Tabel 4.2).

**Tabel 4.2** Kriteria fase krisis blastik menurut ELN dan WHO

<b>Fase Krisis Blastik</b>	
Kriteria ELN	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. <i>Blast</i> dalam darah atau <i>bone marrow</i> <math>\geq 30\%</math></li> <li>b. Proliferasi blast ekstramedular, terpisah dari limpa</li> </ul>
Kriteria WHO	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. <i>Blast</i> dalam darah atau <i>bone marrow</i> <math>\geq 20\%</math></li> <li>b. Proliferasi blast ekstramedular, terpisah dari limpa</li> <li>c. Kelompok sel <i>blast</i> dari biopsi <i>bone marrow</i></li> </ul>

Sumber: Jabour & Kantarjian (2018)

## RUJUKAN

- Allué López M, García de Jalón Martínez A, Pascual Regueiro D, Mallén Mateo E, Villanueva Benedicto A, and Rioja Sanz LA. 2004. Priapism as an Initial Presentation of Chronic Myeloid Leukaemia. *Actas Urol Esp*, 28(5):387-9.
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. 2013. European LeukemiaNet Recommendations for the Management of Chronic Myeloid Leukemia: 2013. *Blood*, 122(6):872-84. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.
- Bintoro UY, Amrita PN, Ashariati A. 2015. *Clinical Profile and Survival of Chronic Myelogenous Leukemia Patients Receiving Imatinib Who Fail to Achieve Major Molecular Response in 12 Months*. The 23<sup>rd</sup> Asia Pacific Conference APCC, Denpasar, 20-22 Agustus 2015.
- Bintoro UY. 2016. *Survival in Chronic Myelogenous Leukemia Patients-A Single Center Data in Surabaya Indonesia*. Symposium The 33<sup>rd</sup> World Congress of Internal Medicine, Bali, 23 – 25 Agustus 2016
- Hochhaus, Saussele S, Rosti G., Mahon F.-X. Janssen J.J.W.M, Hjorth-Hansen J, J. Richter and C. Buske. 2017. Chronic Myeloid Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.*, 28(suppl 4):iv41–iv51.
- Jabbour E, and Kantarjian H. 2018. Chronic Myeloid Leukemia: 2018 Update on Diagnosis, Therapy, and Monitoring. *Am J Hematol.*, 93(3):442-459.

# BAB 5

## FAKTOR 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:

- a. risiko rendah ( $\leq 87$ )
- b. risiko tinggi ( $> 87$ ).

Skor EUTOS telah divalidasi berdasarkan studi *cohort* 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:

- a. risiko rendah ( $< 0,8$ )
- b. risiko sedang ( $0,8 - 1,2$ )
- c. risiko tinggi ( $> 1,2$ ).

Sedangkan 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:

- a. risiko rendah ( $<780$ )
- b. risiko sedang (780-1480)
- c. 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 otokrin 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 penjarangan FLIP1 terhadap PDGFR $\alpha$ . Fusi ini mengodekan 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 5.1** Skor faktor prognosis.

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

Sumber: *Baccarani et al. (2013)*

Keterangan: Usia dalam tahun. Limpa dalam cm di bawah margin *costae* (jarak maksimum). Sel Blast, eosinofil, dan basofil dalam persen dari hitung jenis darah perifer.

(Gotlib *et al.*, 2003; Chauffaille, 2010). Sedangkan parameter blas adalah konsekuensi dari aktivitas BCR-ABL yang mengarah ketidakstabilan genetik, kerusakan DNA, dan kerusakan perbaikan DNA; spesies oksigen reaktif (ROS) yang diinduksi oleh BCR-ABL dianggap sebagai mediasi kerusakan DNA dan ketidakstabilan genetik (Hehlmann, 2012).

## RUJUKAN

- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. 2013. European LeukemiaNet Recommendations for the Management of Chronic Myeloid Leukemia: 2013. *Blood*, 122(6):872-84. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.
- 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.
- Bintoro UY, Amrita PN, and Ashariati A. 2015. *Clinical Profile and Survival of Chronic Myelogenous Leukemia Patients Receiving Imatinib Who Fail to Achieve Major Molecular Response in 12 Months*. The 23<sup>rd</sup> Asia Pacific Conference APCC, Denpasar, 20-22 Agustus 2015.



- Chauffaille ML. 2010. Reactive Eosinophilia, Chronic Eosinophilic Leukemia and Idiopathic Hypereosinophilic Syndrome. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 32(5): 395-401.
- Gotlib J, Cools J, Malone III JM, Schrier SL, Gilliland G, and Coutré S. 2004. The FIP1L1-PDGFR $\alpha$  Fusion Tyrosine Kinase in Hypereosinophilic Syndrome and Chronic Eosinophilic Leukemia: Implications for Diagnosis, Classification, and Management. *Blood*, 103:2879-2891; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2003-06-1824>.
- Hasford J, Baccharani 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 CML Blast Crisis. *Blood*, 120(4):737-747; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-380147>.
- Prayogo AA, and Bintoro UY. 2013. Profile of BCR-ABL Transcript Levels Based on Sokal Prognostic Score in Chronic Myeloid Leukemia Patients Treated with Imatinib. *Acta Med Indones*, 45(2):107-13.
- Sokal JE, Cox EB, Baccharani 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.

### 6.1 PENDEKATAN DIAGNOSIS

Diagnosis CML pada umumnya mudah. Pada sebagian besar kasus, diagnosis dapat dibuat berdasarkan pada riwayat penyakit dan pemeriksaan fisik yang secara palpasi termasuk palpasi abdomen, dan pemeriksaan darah lengkap dengan hitung jenis leukosit. Konfirmasi diagnosis diperoleh dengan teridentifikasinya kromosom Philadelphia atau fusi gen BCR ABL (Bintoro, 2017), atau keduanya, dalam sel darah perifer atau *bone marrow* (BM). Pada beberapa kasus (5%) kromosom Philadelphia atau pun BCR ABL tidak dapat dideteksi atau spesimen sumsum tulang tidak tersedia atau tidak mencukupi, maka diperlukan konfirmasi diagnosis dengan metode *fluorescent in situ hybriditation* (FISH) (Douet-Guilbert *et al.*, 2004; Seong *et al.*, 1995; Dewald *et al.*, 1998). Namun bila kromosom Philadelphia atau BCR-ABL1 tetap tidak terdeteksi dengan metode FISH sekalipun, maka pasien-pasien ini menurut klasifikasi Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) disebut sebagai CML Philadelphia-negatif (Ph-), BCR-ABL1 negatif, atau sebagai CML atipikal. Sel-sel leukemia BCR-ABL1 positif secara genetik tidak stabil dan cenderung terjadi kelainan genom multipel dan heterogen, sehingga menimbulkan transformasi fenotip leukemia dari kronis ke akut, sehingga mengarah dari CML fase kronis menjadi fase akselerasi dan fase krisis blastik (Hochhaus *et al.*, 2017).

Pemeriksaan aspirasi sumsum tulang atau *Bone Marrow Aspiration* (BMA) bertujuan untuk menentukan morfologi sel darah, menentukan fase CML berdasarkan persentase blas, menentukan kromosom Philadelphia dan kromosom abnormal (analisis sitogenetik). Sedangkan pemeriksaan

molekular dengan menggunakan metode RT-PCR *quantitative* berfungsi untuk menentukan jumlah mRNA BCR-ABL1 sebagai sarana untuk konfirmasi diagnosis. Pemeriksaan RT-PCR *quantitative* darah perifer merupakan metode yang paling sensitif untuk mengukur mRNA BCR-ABL1 dan dapat mendeteksi satu sel CML di antara > 100.000 sel normal (Sosiawan, 2014).

Perlu diketahui bahwa transkrip BCR-ABL1 juga didapatkan dalam darah perifer dengan kadar sangat rendah (1-10 di antara  $10^8$  sel darah putih) pada 30% individu normal (Bose S, 1998; Biernaux C, 1995). Insiden transkrip BCR-ABL1 meningkat sesuai umur pada orang normal. Sebagian besar pasien (95%) memiliki subtipe transkrip BCR-ABL1 yang khas adalah e13a2 (b2a2), e14a2 (b3a2) atau ekspresi keduanya secara bersamaan. Subtipe transkrip lain yang jarang adalah e1a2, e2a2, e6a2, e19a2, e1a3, e13a3 dan e14a3 (Gong *et al.*, 2017). Subtipe transkrip yang berbeda akan mengkode fusi protein dengan ukuran yang berbeda dan dapat menyebabkan fenotipe penyakit yang berbeda. Transkrip e13a2 dan e14a2 mengkode protein P210 BCR-ABL1, walaupun dengan ukuran yang sedikit berbeda. Pasien dengan transkrip e14a2 memiliki jumlah trombosit yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan transkrip e13a2. Pasien dengan transkrip e19a2, yang mengkode protein P230, sering didapatkan maturasi neutrofilik yang menonjol atau trombositosis, sedangkan pasien dengan transkrip e1a2, yang mengkode protein P190, sering menimbulkan monositosis, tidak adanya basofilia dan kecenderungan untuk berkembang ke fase krisis blastik deret limfoid (Kantarjian HM *et al.*, 2011; Ibrahim AR *et al.*, 2010; Giles FJ *et al.*, 2010; Shah NP *et al.*, 2010; Garg RJ *et al.*, 2009; Hochhaus A *et al.*, 2009).

Berdasarkan konsensus ESMO 2017, diagnosis klinis CML harus dikonfirmasi secara sitogenetika yang menunjukkan t(9;22) (q34;q11) dan secara PCR multiplex RT-PCR yang menunjukkan transkrip BCR-ABL1. Penilaian sitogenetik diperlukan untuk mendeteksi kelainan kromosom tambahan. *PCR Multiplex realtime* kualitatif dari darah atau dari *RNA bone marrow* yang bertujuan untuk mengidentifikasi jenis transkrip e14a2, e13a2 (juga dikenal sebagai b3a2 dan b2a2). Penentuan tipe transkrip sangat penting untuk pemantauan, khususnya untuk penilaian respons

molekuler yang akurat. Analisis mutasi awal pada pasien dengan CP-CML yang baru didiagnosis tidak disarankan, karena belum terbukti memberikan informasi tentang pemilihan obat yang optimal dan tidak untuk memprediksi hasil terapi. Rekomendasi untuk diagnostik awal dapat dilihat pada Tabel 6.1.

**Tabel 6.1** Rekomendasi untuk diagnostik awal.

	Data Dasar Diagnosis
Darah lengkap dan hitung jenis leukosit darah perifer	Ya
<i>Bone Marrow</i> , sitologi	Ya
<i>Bone Marrow</i> , kariotipe	Ya
Darah, iFISH	Tidak
Darah, RT-PCR (kualitatif)	Ya
Darah, RT-Q-PCR (kuantitatif, BCR-ABL %)	Tidak
Analisis Mutasi	Hanya fase akselerasi atau krisis blastik

Keterangan: *i-FISH*: *interphase fluorescence in situ hybridization*;

RT-PCR: reverse transcriptase polymerase chain reaction;

qRT-PCR: quantitative RT-PCR.

Pada CML fase lanjut direkomendasikan pemeriksaan *flowcytometer*, analisis mutasi, dan test HLA (bila diperlukan transplantasi alogenik). Apabila dalam analisis mutasi didapatkan abnormalitas kromosom (trisomi, isokromosom 17, trisomy 19, abnormalitas kromosom 3q26), atau kromosom pH sekunder, maka dikatakan mempunyai prognosis *unfavorable* (O'Dowyer *et al.*, 2004; Cortes, 2003). Penulis dalam penelitian di Surabaya tahun 2012 untuk diagnosis CML berdasarkan pada temuan klinis, yaitu didapatkan splenomegali, darah lengkap berupa leukositosis, hapusan darah tepi, dan pemeriksaan BCR ABL kualitatif dan kuantitatif. Dengan *PCR Multiplex realtime* secara kualitatif sebagian besar terdeteksi BCR ABL1 dengan transkrip e13a2 (b2a2), atau e14a2 (b3a2) (Bintoro *et al.*, 2014).

## 6.2 DIAGNOSIS BANDING

Pada keadaan klinis yang tidak khas menunjukkan CML, maka perlu dipikirkan beberapa keadaan yang menimbulkan leukositosis atau splenomegali (Jabbour dan Katarjian, 2018).

- a. Reaksi leukemoid, biasanya jumlah sel darah putih, kurang dari  $50 \times 10^9/L$ , toksik vakuolaasi granulositik, Döhle bodies dalam granulosit, tidak adanya basofilia, dan kadar LAP normal atau meningkat.
- b. Sindrom *myeloproliferative* atau *myelodysplastic* lainnya. Metaplasia myeloid agnogenik dengan atau tanpa myelofibrosis sering mengalami splenomegali, neutrofilia, dan trombositosis.
- c. Polisitemia vera. Pasien tersebut biasanya terjadi splenomegali dengan skor LAP normal atau meningkat, jumlah WBC kurang dari  $25 \times 10^9/L$ , dan tidak ada kromosom Ph.
- d. CML kromosom Ph negatif atau *chronic myelomonocytic leukemia* (CMML). Dalam beberapa kasus, gen hibrid BCR-ABL1 dapat diperlihatkan meskipun ada pola sitogenetik yang normal atau atipikal. Pasien yang Ph-negatif dan BCR-ABL1 negatif cukup jarang. Pada jenis ini terjadi hiperplasia myeloid yang melibatkan hampir secara eksklusif garis keturunan sel neutrofil, eosinofil, atau basofil. Pasien-pasien ini digambarkan memiliki leukemia neutrofilik, eosinofilik, atau basofilik kronis dan tidak memiliki bukti kromosom Ph atau gen BCR-ABL1.
- e. Hiperplasia *megakaryocytic isolated*, pada kasus ini didapatkan pada trombositemia esensial, dengan trombositosis dan splenomegali yang nyata. Beberapa pasien datang dengan karakteristik klinis trombositemia esensial.

## RUJUKAN

- Bintoro UY. 2017. *Is it possible to diagnose CML without BCR-ABL test?*. CML Working Group: Workshop and Meeting. Hotel Westin, Karet Kuningan, Jakarta Pusat, 16-17 Desember 2017.
- Bintoro UY, Sedana MP, Sosiawan A, Prayogo AA, and Soebandiri. 2014. Gene Mutation Profile in Chronic Myelogenous Leukemia BCR-ABL Positive Chronic Phase Patients Which Not Response to Imatinib Treatment in Dr.

- Soetomo Teaching Hospital Surabaya Indonesia (Abstract). *The Korean Journal of Internal Medicine*, 29(5):(Suppl. 1).
- Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, Queisser W, Loffler H, Heinze B, and Georgii A. 1993. Randomized Comparison of Busulfan and Hydroxyurea in Chronic Myelogenous Leukemia: Prolongation of Survival by Hydroxyurea. The German CML Study Group. *Blood*, 82:398-407.
- Hehlmann R. 2012. How I Treat CML Blast Crisis. *Blood*, 120(4):737-47.
- Kennedy B.J. 1969. Hydroxyurea in Chronic Myelogenous Leukemia. *Ann Intern Med*, 70(5):1084-1085. DOI: 10.7326/0003-4819-70-5-1084\_3.
- Simonsson B. 2001. Chemotherapy. In *Chronic Myeloid Leukemia. Biology and Treatment*. 1st Edition Angelo M Carella, George Q Daley, Connie J Eaves, John M Goldman, Rudiger Hehlmann (Eds.). Martin Dunitz Ltd. CRC Press.



Pengobatan CML sebelum era *Inhibitor Tyrosine Kinase* adalah menggunakan obat sitostatika. 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. Kemoterapi pada CML bukan bertujuan sebagai terapi kuratif, tetapi hanya sebagai terapi paliatif dan untuk mencapai sel tumor menjadi regresi. Kemoterapi ini masih diindikasikan pada CML BCR-ABL negatif atau CML dengan lekositosis yang bertujuan untuk lekoreduksi.

Kemoterapi sitostatika juga digunakan untuk pasien CML yang mengalami transformasi ke arah leukemia akut, jenis limfoid ataupun myeloid. Beberapa obat yang bisa dipakai untuk CML fase kronik adalah Busulfan dan Hydroxyurea. Sedangkan, jenis kemoterapi untuk CML krisis blastik sesuai dengan jenis transformasi, umumnya adalah kombinasi vincristin-prednison, atau 6-thioguanine, 6-mercaptopurine, cytosine arabinoside, dan methotrexate, daunorubicin untuk jenis limfoid. Sedangkan bila transformasi ke arah myeloid dapat diberi kombinasi antraciclin, cytosine arabinoside, 5-azacytidine, etoposide, carboplatin, fludarabine, dan decitabine (Hehlmann, 2012; Simonsson, 2001).

## 7.1 BUSULFAN

Busulfan adalah antineoplastik non-spesifik *alkylating agent* yang diperkenalkan pertama kali pada tahun 1953 dan merupakan obat pertama yang efektif pada pasien CML. Pada tahun 1999, Busulfan telah disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA) Amerika Serikat



untuk pengobatan CML. Rumus kimia dari busulfan adalah 1,4-butanadiol dimethanesulfonate. Busulfan adalah andalan dari kemoterapi untuk CML sampai akhirnya digantikan oleh standar emas baru, imatinib. Busulfan ini masih digunakan karena biaya relatif murah. Busulfan juga masih menjadi terapi lini kedua setelah pasien resisten atau intoleran terhadap hidroksiurea.

**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  $20-25 \times 10^9/L$  karena leukosit akan menurun terus sampai 2-4 minggu kemudian.

**Efek samping:** Busulfan memberikan toksisitas interstitial fibrosis paru (*Busulfan Lung*), hiperpigmentasi, kejang, *Venouse Occlusive Disease* (VOD), emesis, dan sindrom *wasting*. Selain itu Busulfan juga menimbulkan trombositopenia, menurunkan jumlah platelet. Pada dosis rendah, depresi selektif terlihat granulopoiesis dan trombopoiesis. Pada dosis yang lebih tinggi terlihat depresi eritropoiesis. Busulfan sering menyebabkan mielosupresi yang berat dan lama, sehingga pemeriksaan darah harus sering dilakukan. Sedangkan efek samping yang jarang adalah *severe idiosyncratic pulmonary reaction*, fibrosis interstitial. *Gonadal failure* (umumnya ireversibel), aspermia pada laki-laki dan menopause setelah 3-6 bulan terapi.

## 7.2 HIDROKSIUREA

Hidroksiurea atau *Hydroxycarbamide* adalah suatu *ribonucleotida reductase inhibitor*. Hidroksiurea pertama kali disintesis pada tahun 1869, yang digunakan dalam penyakit mieloproliferatif, khususnya polisitemia vera dan *thrombocythemia*. Hidroksiurea diperkenalkan sebagai terapi CML pada tahun 1966 dan karena tingkat toksisitasnya lebih rendah dari busulfan, hidroksiurea lebih menjadi pilihan untuk pengobatan CML saat itu. Hidroksiurea (Hydrea) ini dapat ditoleransi dengan baik dan efektif untuk menekan leukositosis pada kebanyakan pasien CML sampai

diagnosis CML dapat ditegakkan. Hidroksiurea diberikan dalam bentuk kapsul, dan dapat menurunkan sel darah putih menjadi normal dalam beberapa hari atau minggu dan mengurangi ukuran limpa, tetapi tidak mengurangi persentase sel dengan kromosom Philadelphia dan tidak mencegah terjadinya krisis blastik.

Hidroksiurea memiliki aktivitas antitumor pada hewan dan manusia. Ini menimbulkan supresi sumsum tulang dan megaloblastosis yang reversibel setelah menghentikan pengobatan. Pengukuran sintesis asam nukleat pada tikus menunjukkan hambatan sintesis asam deoksiribonukleat (DNA). Hampir 90% terjadi hambatan sintesis DNA pada konsentrasi hidroksiurea yang tinggi (Kennedy, 1969).

**Dosis:** Hidroksiurea diberikan dengan dosis 40 mg/kgBB perhari.

**Efek Samping:** Hidroksiurea 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 (Hehlmann, 1993). Penulis melaporkan dalam penelitian di Surabaya, hampir semua pasien CML fase kronis di RSUD Dr. Soetomo Surabaya diberi hidroxyurea sebelum mendapatkan imatinib (Bintoro, 2016).

### 7.3 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. IFN- $\alpha$  secara langsung menghambat proliferasi dengan menekan produksi sitokin stimulasi hematopoietik, seperti GM-CSF dan interleukin-1 $\beta$ . IFN- $\alpha$  juga meningkatkan antagonis reseptor interleukin-1 dan mengubah faktor pertumbuhan- $\beta$ . Selain itu, IFN- $\alpha$  dapat menghambat proliferasi progenitor CML dengan memulihkan

mekanisme hematopoietik yang normal (Peschel *et al.*, 1996; Merlin *et al.*, 1985).

Berbeda dengan kemoterapi sitoreduktif konvensional, *IFN- $\alpha$*  bisa menginduksi CCyR hingga 26% pada pasien CP-CML (Silver *et al.*, 1999) dan memperpanjang survival (Hehlmann *et al.*, 1994). *IFN* efektif terhadap *CML*, *hairy cell leukemia* (HCL), *multiple myeloma*, dan limfoma maligna. *IFN* memberikan respons hematologi pada 80-90% pasien *CML*. *IFN* memberikan respons sitogenetik mayor (MCR) pada 30-50% pasien *CML* fase kronik (Masuda, 2004). Pasien *CML* dengan faktor risiko rendah (Skor Euro) menunjukkan *5-year survival* sebesar 76%, sedangkan dengan risiko *intermediate*/sedang *5-year survival* sebesar 55%, dan yang memiliki risiko tinggi memberikan *5-year survival* sebesar 25%. *IFN- $\alpha$*  digunakan dalam pengobatan *CML* sejak tahun 1981. Yang selanjutnya *IFN- $\alpha$*  dibuat dalam bentuk rekombinan, *IFN $\alpha$ -2 $\alpha$*  (Pfeffer *et al.*, 1998).

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) melakukan uji coba secara acak pada pasien *CML* baru yang membandingkan *IFN* dosis tinggi (5 MIU/m<sup>2</sup> setiap hari) dengan *IFN* dosis rendah (3 MIU, 5 kali seminggu). Kedua kelompok mendapatkan terapi tambahan hydroxyurea untuk mempertahankan jumlah leukosit <5 $\times$ 10<sup>9</sup>/L. Pada pengamatan 53 bulan, tidak ada perbedaan yang signifikan dalam hal *overall survival* (OR = 1,09; CI 95%) (Kluin-Nelemans *et al.*, 2004).

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 diperantarai mekanisme imun, seperti anemia hemolitik autoimun/trombositopenia, gangguan kolagen vaskular, penurunan berat badan, neurotoksisitas, dan insomnia hipotiroidisme serta sindrom nefritik. Kasus-kasus aritmia dan gagal jantung kongestif jarang terjadi, tetapi *IFN- $\alpha$*  harus segera dihentikan begitu timbul gejala tersebut.

Penggunaan interferon memang dibatasi karena adanya efek samping. Selain itu, interferon juga bersifat toksik terhadap hati, ginjal, sumsum tulang, dan jantung. Efek samping terus berlanjut selama obat digunakan. Oleh karena itu terapi IFN- $\alpha$  harus dihentikan jika tidak ada respons hematologi lengkap dalam 6-2 bulan setelah pemberian IFN- $\alpha$ . Sebelum pemberian Interferon, langkah pertama dalam terapi CML adalah dengan pemberian Hidroksiurea untuk mengurangi beban tumor (*tumor load*) di bawah  $20 \times 10^9/L$ . Dosis IFN- $\alpha$  yang lebih rendah dari 3 MU/m<sup>2</sup> lima kali seminggu menunjukkan efektivitas yang sama dengan dosis standar 5 MU/m<sup>2</sup> setiap hari.

Beberapa usaha yang dapat dilakukan untuk meningkatkan efektivitas IFN- $\alpha$ , yaitu mengoptimalkan dosis (Kluin-Nelemans *et al.*, 2004), menggunakan *pegylated* Interferon- $\alpha$  (Michallet *et al.*, 2004), dan kombinasi IFN- $\alpha$  dengan Cytarabine dosis rendah Ara C (10 mg/m<sup>2</sup> hari pertama sampai dengan hari ke-10) atau hydroxyurea (25 mg/kg tiap hari). Bila IFN- $\alpha$  dikombinasikan dengan Ara-C akan meningkatkan respons sitogenetik dan memperpanjang harapan hidup. Ara-C lebih selektif menekan pertumbuhan sel-sel CML daripada sel-sel hematopoietik normal secara *in vitro*. IFN- $\alpha$  diberikan setiap hari dan Ara-C dosis rendah 10-20 mg/hari selama 10 hari tiap bulan. Hitung leukosit sebaiknya dipertahankan antara  $3-5 \times 10^9/L$ . Dosis tersebut sebaiknya diturunkan hanya bila hitung WBC  $< 2 \times 10^9/L$  atau hitung platelet  $< 50 \times 10^9/L$  atau adanya toksisitas derajat 2-4 (Guilhot *et al.*, 1997; Kantarjian *et al.*, 1999; Silver *et al.*, 2003; Kuhr *et al.*, 2003).

## RUJUKAN

- Bintoro UY. 2016. *Survival in Chronic Myelogenous Leukemia Patients-A Single Center Data in Surabaya Indonesia*. Symposium The 33rd World Congress of Internal Medicine, Bali, 23 – 25 Agustus 2016.
- Guilhot F, Chastang C, Michallet M, et al. 1997. Interferon Alfa-2b Combined with Cytarabine Versus Interferon Alone in Chronic Myelogenous Leukemia. French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *N Engl J Med*, 337:223–9.

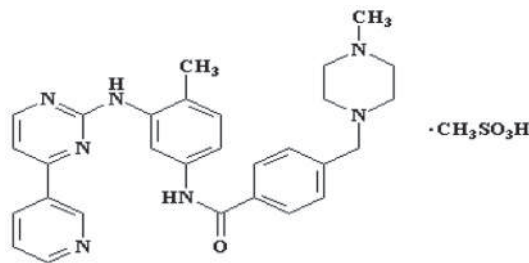
- Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, et al. 1994. Randomized Comparison of Interferon-Alpha with Busulfan and Hydroxyurea in Chronic Myelogenous Leukemia. The German CML Study Group. *Blood*, 84:4064-4077.
- Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. 1999. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Early Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia with Daily Doses of Interferon Alpha and Low-Dose Cytarabine. *Journal of Clinical Oncology*, 17(1): 284-284. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.1.284.
- Kluin-Nelemans HC, Buck G, le Cessie S, Richards S, Beverloo HB, Falkenburg JH, for the UK CML Working Group of NCRI and the HOVON trials group et al. 2004. Randomized Comparison of Low-Dose Versus High-Dose Interferon-Alpha in Chronic Myeloid Leukemia: Prospective Collaboration of 3 Joint Trials by the MRC and HOVON Groups. *Blood*, 103:4408-4415.
- Kuhr T, Burgstaller S, Apfelbeck U, et al. 2003. A Randomized Study Comparing Interferon (IFN Alpha) Plus Low-Dose Cytarabine and Interferon Plus Hydroxyurea (HU) in Early Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML). *Leuk Res*, 27:405-11.
- Masuda M. 2004. Interferon Therapy for Leukemia. *JMAJ*, 47(1):13-17.
- Merlin G, Falcoff E, and Aguet M. 1985. 125I-Labelled Human Interferons Alpha, Beta and Gamma: Comparative Receptor-Binding Data. *J Gen Virol*, 66: 1149-1152.
- Michallet M, Maloisel F, Delain M, et al. 2004. Pegylated Recombinant Interferon Alpha-2b vs Recombinant Interferon Alpha-2b for the Initial Treatment of Chronic-Phase Chronic Myelogenous Leukemia: a Phase III Study. *Leukemia*, 18:309-15.
- Peschel C, Aulitzky WE, and Huber C. 1996. Influence of Interferon- $\alpha$  on Cytokine Expression by the Bone Marrow Microenvironment—Impact on Treatment of Myeloproliferative Disorders. *Leuk Lymphoma*, 22:129-134.
- Pfeffer LM, Dinarello CA, Herberman RB, et al. 1998. Biological Properties of Recombinant Alpha-Interferons: 40<sup>th</sup> Anniversary of the Discovery of Interferons. *Cancer Res*, 58:2489-2499.
- Silver RT, Woolf SH, Hehlman R, et al. 1999. An Evidence-Based Analysis of the Effect of Busulfan, Hydroxyurea, Interferon, and Allogeneic Bone Marrow Transplantation in Treating the Chronic Phase of Chronic Myeloid Leukemia: Developed for the American Society of Hematology. *Blood*, 94(5):1517-36.

# BAB 8

## TYROSINE KINASE INHIBITOR

Tyrosine kinase berperan penting dalam modulasi sinyal faktor pertumbuhan. Bentuk aktif dari enzim ini dapat menyebabkan peningkatan proliferasi dan pertumbuhan sel tumor, menginduksi efek anti-apoptosis, dan mempromosikan angiogenesis dan metastasis. Pada pasien CML, dengan adanya gen BCR-ABL, tyrosine kinase yang konstitutif menyebabkan terjadinya transformasi selular sebagai patogenesis dari timbulnya CML. Dengan demikian BCR-ABL merupakan sasaran yang ideal sebagai target molekuler untuk pengobatan CML, dan Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) merupakan terapi yang efektif dan selektif untuk CML dengan BCR ABL yang positif.

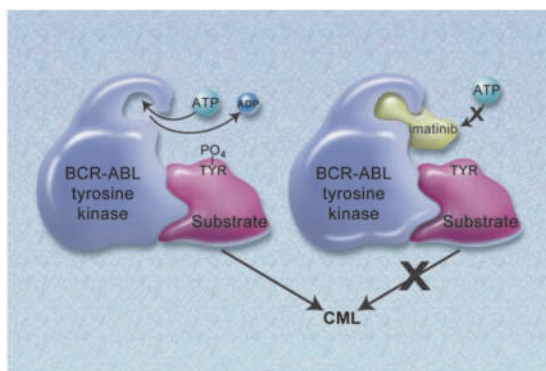
### 8.1 IMATINIB



**Gambar 8.1** Rumus bangun Imatinib.

Imatinib merupakan TKI generasi pertama yang digunakan untuk pengobatan CML fase kronik. Imatinib merupakan turunan pirimidin-2-fenil amino yang berfungsi sebagai inhibitor spesifik enzim tyrosine

kinase. Imatinib bekerja spesifik pada domain tyrosine kinase di ABL (proto-onkogen Abelson), kit-c, dan PDGF-R. Imatinib bekerja dengan mengikat tempat pengikatan ATP dari BCR-ABL, menguncinya dalam konformasi tertutup atau *self-inhibited*. Imatinib cukup selektif terhadap BCR-ABL. Imatinib juga menghambat protein ABL dari sel-sel non-kanker, namun sel-sel ini biasanya memiliki tirosin kinase berlebihan, yang memungkinkannya terus berfungsi bahkan jika ABL tyrosine kinase dihambat (Arora & Scholar, 2003).



**Gambar 8.2** Mekanisme kerja imatinib. (A) tirosin kinase BCR-ABL yang secara konstitutif aktif berfungsi dengan mentransfer fosfat dari ATP ke residu tirosin pada berbagai substrat yang menyebabkan proliferasi berlebihan sel mieloid. (B) *Imatinib* menghalangi pengikatan ATP ke tirosin kinase BCR-ABL, sehingga menghambat aktivitas kinase (Druker & Lydon, 2000).

Pada tahun 2001 FDA memberikan izin imatinib digunakan sebagai pengobatan CML fase kronik lini pertama. Obat ini diberikan per oral sekali atau dua kali sehari dengan dosis 400 mg/hari. Hampir semua pasien CML fase kronik yang mendapatkan obat ini mengalami remisi hematologi lengkap. Sekitar 80%-90% pasien yang baru didiagnosis pada fase kronik ini memberikan respons sitogenetik lengkap (CCyR). Data yang diperoleh oleh penulis pada tahun 2015 di RSUD Dr Soetomo menunjukkan respons molekuler mayor pada 12 bulan pertama masih rendah, yaitu sekitar 50% (Bintoro, 2015). Demikian halnya pada pengamatan berikutnya tahun 2016, penulis mendapatkan MMR dalam 12 bulan sekitar 42% (Bintoro, 2016).

IRIS (The International Randomized Study of Interferon) dan STI571 melakukan penelitian terhadap 1.106 pasien CML fase kronik yang menerima Imatinib dosis 400 mg/hari atau IFN-*plus cytarabine* dosis rendah. Setelah observasi selama 19 bulan, pasien yang menerima imatinib secara signifikan menunjukkan respons terapi sitogenetik lebih banyak dari pada kelompok pasien yang mendapat IFN *plus cytarabine* dosis rendah (CCyR 74% vs 9%,  $P < 0,001$ ), dan lama progresivitas penyakit ke arah krisis blastik pada 12 bulan lebih tinggi daripada kelompok pasien yang mendapat Interferon plus cytarabine dosis rendah (99% vs 93%,  $P < 0,001$ ). Imatinib juga dilaporkan menunjukkan bebas penyakit selama 8 tahun sebesar 81%, dan *survival* sebesar 93%. Namun dalam observasi selama 8 tahun tersebut hanya 55% pasien yang tetap menggunakan terapi imatinib (O'Brien *et al.*, 2003; Deininger *et al.*, 2009).

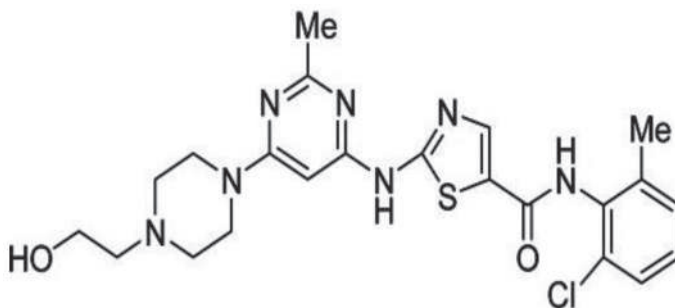
Nampaknya respons terapi akan lebih baik apabila dikombinasi dengan interferon. Seperti yang dilaporkan oleh Preudhomme, tahun 2010, bahwa respons molekuler lebih baik secara signifikan pada pasien CML fase kronis yang menerima imatinib dan peginterferon alfa-2a, daripada yang menerima 400 mg imatinib saja (14%) ( $P = 0,001$ ) (Preudhomme, 2010). Penelitian lainnya yang dilaporkan oleh Kalmanti tahun 2015 terhadap pasien CML yang mendapatkan imatinib selama 7 tahun, setelah diamati selama 10 tahun menunjukkan *progression-free survival* 82%, *overall survival* 84%, 59% mencapai MR 5, 72% mencapai MR 4,5, 81% mencapai MR4, 89% mencapai *major molecular remission* dan 92% mencapai MR 2 (Kalmanti *et al.*, 2015).

Efek samping imatinib adalah demam, menggigil, nyeri tubuh, gejala menyerupai influenza, mudah memar, pembengkakan di tubuh dan wajah, kenaikan berat badan yang cepat, mual, nyeri perut bagian atas, gatal, kehilangan nafsu makan, kelemahan otot, perubahan warna kulit (menjadi pucat).

## 8.2 DASATINIB

Dasatinib adalah TKI generasi kedua dengan kekuatan 350 kali dibandingkan dengan imatinib dengan dosis awal 100 mg sehari sekali





**Gambar 8.3** Rumus bangun dasatinib.

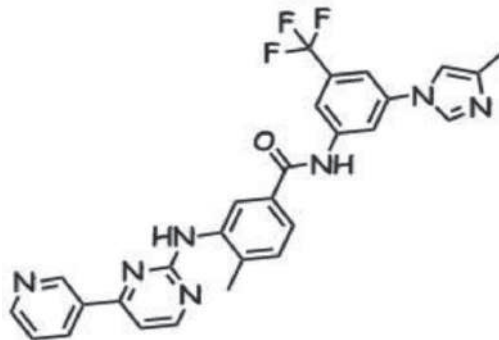
(Tokarski *et al.*, 2006; O'Hare *et al.*, 2005). Penelitian DASISION Fase III yang dilakukan secara random membandingkan imatinib 400 mg sekali sehari dengan dasatinib dosis 100 mg sekali sehari terhadap pasien baru CML fase kronik menunjukkan respons terapi sitogenetik lengkap lebih baik secara signifikan pada kelompok pasien yang mendapatkan dasatinib dibanding kelompok pasien yang menggunakan imatinib pada observasi selama 12 bulan (77% vs 66%;  $P = 0.007$ ) (Hochhaus & Kantarjian, 2013). Selain itu selama pengamatan 5 tahun, terapi kelompok dengan terapi dasatinib juga menunjukkan *deep molecular responses* lebih cepat dan lebih baik dibandingkan kelompok imatinib. Hal itu ditunjukkan dengan pemeriksaan transkrip BCR ABL <10 % pada 3 bulan pertama (84% vs 64%,  $P < 0.0001$ ). Demikian juga dengan lebih sedikitnya pasien yang mengalami transformasi ke arah krisis blastik atau fase akselerasi pada kelompok yang mendapatkan dasatinib (4,6% vs 7,3%) (Cortes *et al.*, 2011).

Penelitian multisenter di Amerika Utara terhadap pasien baru CML fase kronik yang membandingkan dasatinib 100 mg sekali sehari dengan imatinib 400 mg sekali sehari juga menunjukkan hasil yang hampir sama dengan penelitian DASISION. Kelompok dasatinib mencapai CCyR lebih tinggi dibandingkan kelompok yang mendapatkan imatinib (84% vs 69%,  $P = 0.04$ ). Namun dilaporkan efek toksik yang lebih banyak pada kelompok dasatinib, yaitu ESO derajat 3 atau 4 terutama efek samping hematologi. Efek samping neutropenia dan trombositopenia terjadi pada sebagian besar pasien CML fase kronik yang awalnya diobati dengan dasatinib 70

mg dua kali sehari. Kejadian efusi pleura lebih rendah, demikian halnya efusi perikardial juga jarang terjadi. Dasatinib meningkatkan kejadian perdarahan gastrointestinal akibat trombositopenia (Chen *et al.*, 2015; Tokarski *et al.*, 2006).

### 8.3 NILOTINIB

Nilotinib adalah TKI yang berbentuk kapsul yang diberikan per oral dan mempunyai struktur yang analog dengan imatinib. Dosis yang direkomendasikan adalah 400 mg per oral dalam dua kali pemberian per hari, dalam keadaan perut kosong, 2 jam setelah atau 1 jam sebelum makan. Nilotinib mempunyai afinitas pada ATP- *binding site* pada BCR-ABL1 30 -50 kali lebih kuat dari imatinib secara *in vitro*.



**Gambar 8.4** Rumus bangun nilotinib.

Nilotinib ditujukan untuk pasien yang gagal memberikan respons hematologi atau sitogenetik terhadap imatinib. Dalam studi praklinis, nilotinib memiliki aktivitas terhadap 32 dari 33 mutasi bcr-abl yang resisten terhadap imatinib, kecuali terhadap mutasi T3151. Nilotinib telah disetujui oleh FDA tahun 2007 untuk pasien CML Philadelphia kromosompositif (Ph+) fase kronik atau fase akselerasi yang tidak respons atau tidak toleran terhadap imatinib.

Efek samping nilotinib yang paling serius walaupun jarang adalah takiaritmia, pemanjangan QT interval, dan kematian mendadak, sehingga

tidak dianjurkan pada pasien yang mengalami hipokalemia, hipomagnesia, atau pemanjangan QT interval. ECG dilakukan lagi untuk memonitor QT interval 7 hari setelah obat dimulai. Sitopenia merupakan efek samping yang sering terjadi (frekuensi yang lebih besar daripada dengan imatinib). Sitopenia tersebut umumnya reversibel, setelah obat distop atau dosis diturunkan sementara. Sering terjadi gangguan elektrolit dan peningkatan enzim-enzim pankreas. Efek samping lain berupa anemia, gatal dan ruam di kulit, sakit kepala, dan mual. Efek samping serius yang lain tapi jarang adalah kerusakan hepar dan akumulasi cairan. Nilotinib kurang memberikan respons terhadap pasien yang ada mutasi *P-loop*.

Penelitian uji klinis Fase II dilakukan pada pasien CML fase kronik yang intoleran atau resisten terhadap imatinib. Dilaporkan bahwa nilotinib memberikan CCyR (*Complete Cytogenetic Response*) sekitar 42%, dan 77% menunjukkan respons hematologi lengkap (CHR). OS pada pengamatan 18 bulan adalah 91%. Pasien yang progresif menjadi fase akselerasi menunjukkan respons sitogenetik mayor 32%; respons sitogenetik lengkap sekitar 19%; dan yang memberikan CHR sekitar 30%. Pada pengamatan 12 bulan, sekitar 56% pasien tidak mengalami progresivitas penyakit, dan OS sekitar 82%. Dilaporkan juga toksisitas yang paling sering berupa ruam, pruritus, mual, kelelahan, sakit kepala, sembelit, diare, dan muntah. Sekitar 10% menunjukkan toksisitas grade 3, yaitu berupa trombositopenia, neutropenia, lipase tinggi, hiperglikemia, dan hipofosfatemia (DeRemer *et al.*, 2008).

Penelitian ENESTnd fase III, terhadap pasien CML-baru fase kronis (CML-CP), bahwa nilotinib menunjukkan respons terapi yang lebih cepat, dan lebih tinggi dan risiko terjadinya fase krisis daripada imatinib. Pada tahun ke lima lebih dari setengah dari semua pasien dalam setiap kelompok nilotinib (300 mg dua kali sehari, 54%; 400 mg dua kali sehari, 52%) mencapai respons molekuler 4,5 (MR (4,5); BCR-ABL  $\leq$  0,0032%) dibandingkan dengan pasien yang mendapatkan imatinib. Penelitian juga dilakukan pada semua kelompok risiko Sokal. Secara keseluruhan, hasil keamanan tetap konsisten dengan laporan sebelumnya. Secara numerik lebih banyak kejadian kardiovaskular (CVE) pada pasien yang menerima nilotinib dibandingkan yang mendapatkan imatinib, dan peningkatan

kolesterol darah dan kadar glukosa juga lebih sering terjadi pada kelompok yang diterapi dengan nilotinib. Berbeda dengan tingkat kematian yang tinggi akibat progresivitas dari CML (Hochhaus *et al.*, 2016).

## RUJUKAN

- Arora A, and Scholar E.M. 2005. Role of Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer Therapy. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 315: 971–979.
- Bintoro UY. 2016. *Survival in Chronic Myelogenous Leukemia Patients-A Single Center Data in Surabaya Indonesia*. Symposium The 33rd World Congress of Internal Medicine, Bali, 23 – 25 Agustus 2016.
- Bintoro UY, Amrita PN, and Ashariati A. 2015. *Clinical Profile and Survival of Chronic Myelogenous Leukemia Patients Receiving Imatinib Who Fail to Achieve Major Molecular Response in 12 Months*. The 23<sup>rd</sup> Asia Pacific Conference APCC, Denpasar, 20-22 Agustus 2015.
- Chen R, Wang Fei, Zhang X, Gao C, and Chen B. 2015. Severe Thrombocytopenia After Dasatinib Treatment in a Patient with Philadelphia Chromosome-Positive Chronic Myeloid Leukemia. *OncoTargets and Therapy*, 8:955–957.
- Cortes J, Hochhaus A, Hughes T, et al. 2011. Front-Line and Salvage Therapies with Tyrosine Kinase Inhibitors and Other Treatments in Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*, 29:524–531.
- Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. 2009. International Randomized Study of Interferon vs. STI571 (IRIS) 8-Year Follow Up: Sustained Survival and Low Risk for Progression of Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CP-CML) Treated with Imatinib. *Blood*, 114. Abstract #1126.
- DeRemer DL, Ustun C, and Natarajan K. 2008. Nilotinib: A Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitor for the Treatment of Chronic Myelogenous Leukemia. *Clinical Therapeutics*, 30(11):1956–1975.
- Druker BJ, and Lydon NB. 2000. Lessons Learned from the Development of an Abl Tyrosine Kinase Inhibitor for Chronic Myelogenous Leukemia. *J Clin Invest*, 105: 3–7.
- Hochhaus A and Kantarjian H. 2013. The Development of Dasatinib as a Treatment for Chronic Myeloid Leukemia (CML): from Initial Studies to Application in Newly Diagnosed Patients. *J Cancer Res Clin Oncol*, 139:1971–1984.

- Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. 2016. Long-Term Benefits and Risks of Frontline Nilotinib vs Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: 5-Year Update of the Randomized ENESTnd Trial. *Leukemia*, 30:1044–1054.
- Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, et al. 2015. Safety and Efficacy of Imatinib in CML Over a Period of 10 Years: Data from the Randomized CML-Study IV. *Leukemia*, 29:1123–1132.
- Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Unduraga MS, Wang J, Hochhaus A, et al. 2012. Dasatinib or Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia: 2-Year Follow-Up from a Randomized Phase 3 Trial (DASISION). *Blood*, 119(5):1123-1129.
- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. 2003. Imatinib Compared with Interferon and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*, 348:994–1004.
- O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, et al. 2005. In Vitro Activity of Bcr-Abl Inhibitors AMN107 and BMS-354825 Against Clinically Relevant Imatinib-Resistant Abl Kinase Domain Mutants. *Cancer Res*, 65:4500–4505.
- Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, et al. 2010. Imatinib Plus Peginterferon Alfa-2a in Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*, 363:2511–2521.
- Tokarski JS, Newitt JA, Chang CY, et al. 2006. The Structure of Dasatinib (BMS-354825) Bound to Activated ABL Kinase Domain Elucidates its Inhibitory Activity Against Imatinib-Resistant ABL Mutants. *Cancer Res*, 66: 5790–5797.

# BAB 9

## EFEK SAMPING TYROSINE KINASE INHIBITOR

Pemantauan efek dan efek samping obat merupakan faktor yang sangat penting karena berkaitan dengan penentuan dosis pada siklus berikutnya dan survival pasien yang sedang ditanganinya. Pemantauan efek samping tidak boleh salah. Apabila salah dalam menentukan derajat efek samping, maka pemberian dosis bisa berlebihan yang akan membahayakan pasien. Sebaliknya apabila dosis terlalu sedikit, tentunya hasil terapi tidak maksimal. Keharusan untuk pemberian obat TKI yang berlangsung selama bertahun-tahun tentunya dapat menimbulkan efek merugikan jangka panjang (*adverse event* = AE) dan mengakibatkan penurunan kualitas hidup.

Setiap obat akan mengalami metabolisme di liver, ginjal atau paru dan selanjutnya hasil metabolisme tersebut akan didistribusikan ke target organ. Setiap efek samping obat (ESO) harus dievaluasi segera setelah obat masuk ke dalam tubuh baik setelah diinjeksikan maupun setelah diminum. Demikian halnya dengan obat-obatan untuk pengobatan CML. Efek samping obat harus dievaluasi segera setelah obat diminum. Efek samping obat dikelompokkan menjadi 2 kelompok, yaitu hematologik dan non-hematologik (Deininger & Druker, 2003; Bintoro, 2011).

### 9.1 TOKSISITAS HEMATOLOGIK

Toksikitas hematologik yang terjadi setelah pemberian tirosin kinase inhibitor generasi pertama berupa myelosupresi sumsum tulang (*imatinib-induced myelosupresion*), dari derajat ringan sampai berat. Myelosupresi merupakan efek samping yang sering terjadi pada 35%-45% pasien. Anemia, neutropenia, dan trombositopenia menyebabkan penurunan

dosis sehingga pengobatan menjadi lebih lama. Insiden anemia derajat 3 atau 4 dilaporkan pada 3% pasien CML baru yang mendapat imatinib dan pada 7% CML fase kronis setelah gagal dengan interferon alfa. Hal ini mungkin terkait dengan penurunan cadangan *stemcell* hematopoietik normal, yang telah ditekan oleh kromosom Philadelphia. Mielosupresi selama terapi imatinib telah dihubungkan dengan respons terapi yang kurang optimal dan prognosis yang kurang bagus. Mielosupresi yang terjadi belum bisa dipastikan apakah merupakan manifestasi dari penyakit yang mengalami progresif atau tidak cukupnya transfer imatinib ke tempat target. Terapi suportif dengan hormon Erythropoietin dan *growth factor* dapat memperbaiki anemia dan neutropenia sehingga lebih memungkinkan terapi imatinib dilanjutkan dengan dosis yang efektif (300 mg setiap hari). Timbulnya mielosupresi lebih sering terjadi pada pasien CML dibandingkan dengan pasien GIST yang mendapatkan imatinib (Snead, *et. al.*, 2002; Marin *et al.*, 2003).

Langkah-langkah yang direkomendasikan NCCN 2019 (Radich *et al.*, 2018) apabila terjadi mielosupresi pada CML fase kronik adalah:

1. menghentikan imatinib jika jumlah neutrofil absolut (ANC) menurun di bawah  $1.000/\text{mm}^3$  dan/atau jumlah trombosit  $< 50.000/\text{mm}^3$ ;
2. melanjutkan terapi imatinib dosis 400 mg bila ANC pulih  $\geq 1.500/\text{mm}^3$  dan trombosit  $\geq 75.000/\text{mm}^3$ ;
3. jika pemulihan terjadi dalam waktu  $< 4$  minggu, pemberian kembali dimulai dengan dosis 400 mg/hari; dan
4. jika terjadi penurunan lagi ANC  $< 1.000/\text{mm}^3$  dan/atau trombosit  $< 50.000$ , tunda sampai ANC  $\geq 1500/\text{mm}^3$  dan trombosit  $\geq 75.000$  dan imatinib dimulai dengan dosis 300 mg.

Sedangkan pada CML fase akselerasi dan krisis blastik, ANC  $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$  umumnya terkait dengan manifestasi klinik. Langkah-langkah yang dilakukan jika sitopenia tersebut tidak terkait dengan manifestasi klinik penyakit adalah:

1. Dosis dikurangi hingga 400 mg/hari
2. Jika sitopenia menetap selama 2 minggu, dosis dikurangi lebih banyak lagi hingga 300 mg

3. Jika sitopenia menetap selama 4 minggu, imatinib dihentikan sampai ANC  $\geq 1.0 \times 10^9/L$  dan trombosit  $\geq 20 \times 10^9/L$  dan kemudian dilanjutkan dengan dosis 300 mg, tidak disarankan untuk memberikan dosis sub-terapeutik ( $< 300$  mg/hari)
4. Injeksi *growth factor* (filgrastim) dapat dikombinasi dengan imatinib, namun harus dipertimbangkan karena umumnya neutropenia terjadi pada fase akselerasi dan krisis blastik (Quintas-Cardama *et al.*, 2004)
5. Pada kasus terjadi anemia derajat 3-4, harus dilakukan evaluasi penyebab anemia, seperti pemeriksaan retikulosit, kadar zat besi, B12, folat. Transfusi darah merah diberikan atas indikasi.

## 9.2 TOKSISITAS NON-HEMATOLOGIK KRONIK

Efek samping yang sering terjadi dapat berupa gangguan pada sistem saluran pencernaan, muskuloskeletal, kulit, sistem pernafasan, sistem pembuluh darah dan cairan, sistem hati dan empedu (Radich *et al.*, 2018; Shah *et al.*, 2014; Rule *et al.*, 2002; Druker *et al.*, 2001; Esmaeli *et al.*, 2002; Ramar *et al.*, 2001).

### Gangguan Pencernaan

Mual adalah efek samping dari imatinib yang paling sering terjadi pada sekitar 40-60% pasien CML fase kronis atau GISTs dan sekitar 70% dari pasien CML stadium lanjut. Efek samping yang timbul umumnya ringan (derajat 1) dan terkait dengan dosis (Druker *et al.*, 2001).

Imatinib diminum saat yang terbaik adalah bersamaan dengan makanan, sebaiknya bersamaan dengan makan utama. Bersamaan dengan makanan tidak memengaruhi farmakokinetik obat. Apabila pasien memiliki riwayat esophagitis atau hernia hiatus, imatinib harus diminum minimal 2 jam sebelum tidur. Pemberian imatinib dalam dua dosis terbagi dapat meringankan keluhan pasien, terutama pasien yang terus mengalami mual. Apabila masih didapatkan keluhan mual, dapat diberikan obat anti mual (proklorperazin, ondansetron). Beberapa pasien yang mengalami diare dapat diberikan obat anti diare (Druker *et al.*, 2001).



## Edema

Edema merupakan efek samping yang paling sering terjadi (lebih dari 50% pasien yang menerima imatinib). Edema biasanya ringan sampai sedang, dan bisa terjadi retensi cairan yang berlebihan pusat (gagal jantung kongestif, efusi pleura, efusi perikardial, edema paru, asites, anasarka). Edema perifer paling sering terjadi di kaki. Terdapat korelasi antara usia pasien (> 65 tahun) dan jenis kelamin (perempuan). Adanya riwayat penyakit jantung atau gagal ginjal merupakan faktor risiko timbulnya edema dan retensi cairan. Edema periorbital juga sering terjadi pada pasien yang menerima imatinib dan cenderung terjadi di pagi hari. Dalam hal ini Imatinib tidak perlu dihentikan dan tidak ada terapi khusus yang diperlukan.

Edema periorbital ringan diyakini merupakan efek samping yang umum dari Imatinib. Imatinib tidak kontraindikasi pada pasien edema periorbital. Namun, pada pasien dengan edema berat, intervensi bedah mungkin diperlukan. Pengurangan konsumsi garam dapat membantu meringankan gejala. Dalam kasus yang lebih parah, terapi diuretik dapat diindikasikan (Esmaeli *et al.*, 2002; Ramar *et al.*, 2001).

Edema serebral dilaporkan pada dua pasien, berusia 61 dan 68 tahun, yang mendapatkan 600 mg/hari imatinib. Kejadian ini ditemukan pada dua kasus di antara 14.000 pasien di seluruh dunia yang mendapat terapi imatinib (Ebnöether, 2002). Terjadinya perikardial efusi telah dilaporkan pada leukemia akut tetapi sangat jarang pada CML. Penyebab efusi perikardial di CML sangat mungkin infiltrasi leukemia, hematopoiesis ekstrasmedular, infeksi, dan perdarahan pada CML. Komplikasi Tamponade jantung diterapi dengan drainase bedah, dan imatinib dihentikan (Barton *et al.*, 2002).

Pemantauan berat badan, gejala klinis akibat komplikasi pada jantung dan paru, serta pemantauan tonus jaringan perifer dapat mendeteksi lebih dini kemungkinan adanya retensi cairan pada pasien yang menerima imatinib. Semua pasien, terutama orang tua atau pasien dengan gangguan jantung atau ginjal, harus dipantau dengan ketat terutama edema dan retensi cairan yang tidak respons secara optimal terhadap diuretik. Pada pasien dengan faktor risiko edema, pemberian awal imatinib dengan dosis

300 mg/hari dan diikuti dengan eskalasi dosis sampai 400 atau 600 mg/hari. Bila edema perifer atau berat badan meningkat secara signifikan, diperlukan pemberian diuretik. Jika timbul retensi cairan yang hebat, imatinib harus dihentikan dan edema harus dikontrol dengan diuretik. Imatinib bisa diberikan lagi bersamaan dengan pemberian diuretik (Druker *et al.*, 2001).

### Reaksi Kulit

Efek samping pada kulit dari ruam ringan sampai berat hingga muncul sindroma *Stevens-Johnson* didapatkan pada sepertiga pasien yang mendapat terapi imatinib. Umumnya ruam ini biasanya tidak muncul lagi pada saat imatinib dilanjutkan kembali setelah obat dihentikan. Manifestasi lain bisa berupa urtikaria perubahan pigmentasi kulit dan menggelapnya warna rambut. Selama pemberian imatinib, sekitar 31-44% dari pasien mengalami reaksi kulit. Sebagian besar reaksi kulit yang terkait dengan imatinib umumnya timbul ruam yang sembuh dengan sendirinya dan terapi imatinib dapat dilanjutkan lagi. Penyebab dari reaksi kulit yang terkait imatinib belum diketahui. Hipotesis sementara bahwa reaksi kulit terkait imatinib dimediasi oleh perubahan *signaling tyrosine kinase*. Imatinib tidak imunogenik karena berat molekul yang relatif rendah. C-Kit (yang diekspresikan oleh sel mast dan melanosit epidermal) diperkirakan sebagai mekanisme penyebab dermatitis atopik. Timbul depigmentasi lokal pada pasien CML setelah 6 bulan pengobatan dengan imatinib, mungkin terkait dengan penghambatan dari reseptor melanosit c-Kit tirosin kinase.

Di antara pasien CML dan GIST dalam studi fase II imatinib, ruam, dan dermatitis adalah reaksi kulit yang paling sering dilaporkan dan biasanya ringan atau sedang (derajat 1 atau 2). Kondisi dermatologis yang serius jarang terjadi, sekitar 3%. Kejadian dan tingkat keparahan reaksi kulit tergantung dosis. Ruam yang paling umum ditandai dengan lesi macropapular muncul paling menonjol di lengan, dada, dan kadang-kadang di wajah. Ruam eksfoliatif berat (derajat 3 atau 4) telah dilaporkan pada 0,5% pasien yang mendapatkan imatinib. Pada semua studi, 12.000 pasien yang diobati dengan imatinib, timbulnya ruam eksfoliatif berat sekitar 1:500, dan umumnya terjadi pada awal pengobatan (Rule *et al.*, 2002).

Terapi simptomatik dengan salep antihistamin telah terbukti berguna pada pasien dengan ruam yang terkait imatinib (ringan sampai sedang). Glukokortikoid topikal atau oral jangka pendek dapat digunakan pada pasien yang tidak respons terhadap tindakan yang konservatif. Dosis prednison (1 mg/kg/hari sampai 20 mg/hari) selama beberapa minggu). Profilaksis antihistamin dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan jumlah basofil yang sangat tinggi (>20%) (Rule *et al.*, 2002).

Imatinib dengan dosis eskalasi bertahap diberikan lagi setelah ruam deskuamatif mengalami resolusi. Dosis imatinib 100 mg/hari ditingkatkan sebesar 100 mg per minggu merupakan strategi yang efektif untuk mencapai toleransi jangka panjang. Simon dan kawan-kawan, memulai kembali dosis awal 100 mg imatinib setiap hari. Seminggu kemudian dosis ditingkatkan menjadi 200 mg bila tidak muncul ruam lagi dan setelah 4 minggu dosisnya kembali meningkat, menjadi 300 mg, dan setelah 6 minggu dosis ditingkatkan menjadi 400 mg setiap hari (Rule *et al.*, 2002).

## **Mialgia**

Artralgia, mialgia, dan nyeri tulang serta otot merupakan efek samping imatinib yang sering terjadi (Shah, 2005). Sekitar 25%-50% pasien yang mendapatkan imatinib mengalami keluhan nyeri muskuloskeletal, kram otot, mialgia, dan arthralgia. Nyeri otot biasanya ringan sampai sedang dan umumnya dapat dikelola tanpa pengurangan dosis imatinib. Kram otot biasanya terjadi di tangan, kaki, betis, dan paha, dan beberapa pasien terjadi kontraksi tetanik. Kram dilaporkan umumnya malam hari. Penggunaan suplemen kalsium atau magnesium kadang-kadang dapat membantu mengurangi keluhan tersebut. Beberapa pasien juga terjadi perbaikan setelah pemberian suplemen kina (Druker *et al.*, 2001).

## **Peningkatan Transaminase Hati**

Penyebab pasti dari abnormalitas kadar transaminase pada pasien yang mendapatkan imatinib tidak diketahui, meskipun hasil biopsi hati menunjukkan gambaran *hipersensitivitas drug-induced*. Imatinib pada prinsipnya dimetabolisme oleh sitokrom hati P-450 isoenzim. Peningkatan

kadar transaminase umumnya timbul dalam 2-3 bulan pertama terapi imatinib dan biasanya berhenti dalam waktu 14-21 hari setelah penghentian obat (Ohyashiki *et al.*, 2002).

Toksistas hati onset lambat dilaporkan sekitar 293-541 hari setelah dimulainya pemberian imatinib. Toksistas onset lambat tersebut akan berakhir rata-rata 73 hari setelah imatinib dihentikan. Tes fungsi hati dianjurkan dilakukan sebelum memulai terapi imatinib, setiap minggu selama bulan pertama pengobatan, dan sekali sebulan setelah terapi imatinib. Pasien dengan kadar transaminase tinggi harus dipantau lebih sering.

Menurut NCCN 2019, imatinib dihentikan apabila kadar bilirubin meningkat lebih dari 3x batas atas normal atau kadar transaminase hati lebih dari 5x batas atas normal. Imatinib dimulai lagi bila bilirubin sudah mencapai kurang dari 1,5x batas atas normal dan kadar transaminase kurang dari 2,5x batas atas normal. Dosis yang diberikan diturunkan (400 mg menjadi 300 mg, 600 mg menjadi 400 mg, atau 800 mg menjadi 600 mg) (Radich *et al.*, 2018).

Apabila Hepatotoksis berat atau retensi cairan yang berat, maka imatinib ditunda sampai resolusi. Imatinib dapat dilanjutkan dengan dosis sebagaimana mestinya (Radich *et al.*, 2018).

### **Penurunan Fungsi Ginjal**

Imatinib dan metabolitnya tidak diekskresikan secara signifikan oleh ginjal. Sampai saat ini belum ada penelitian tentang pengaruh imatinib pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Namun, penelitian tahap I tentang farmakokinetik imatinib pada pasien dengan berbagai tingkat gangguan fungsi ginjal dan berbagai jenis tumor (termasuk GIST) telah dilaporkan pada tahun 2003 oleh *The American Society of Clinical Oncology*. Dalam penelitian tersebut, toksistas imatinib tampaknya tidak terpengaruh oleh disfungsi ginjal ringan sampai sedang.

Menurut NCCN 2019, dosis imatinib pada gangguan ginjal tergantung pada derajat keparahannya sebagai berikut.

- a. Pasien dengan gangguan ginjal sedang (CrCl = 20 – 39 mL/menit) dosis diturunkan 50% dosis awal, dan selanjutnya dosis dapat

ditingkatkan. Untuk pasien dengan gangguan ginjal sedang, dosis lebih besar dari 400 mg tidak dianjurkan. Imatinib harus digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan gangguan ginjal berat (NCCN Guidelines Ver 1.2019).

- b. Pasien dengan gangguan ginjal ringan ( $\text{CrCl} = 40 - 59 \text{ mL/menit}$ ) dosis lebih dari 600 mg tidak dianjurkan (Radich *et al.*, 2018).
- c. Intervensi khusus, apabila terjadi retensi cairan (*pleural efusion*, efusi pericardial, edema, *ascites*), dapat diuretik, pengurangan dosis imatinib, atau penghentian imatinib dilakukan pemeriksaan *echocardiogram* untuk memeriksa LVEF (Radich *et al.*, 2018).

## RUJUKAN

- Barton JC, Jones SC, Lamberth WC, *et al.* 2002. Cardiac Tamponade Associated with Imatinib Mesylate Therapy of Chronic Myelogenous Leukemia. *Am J Hematol*, 71:139–140.
- Bintoro UY. 2011. *Current Management of Chronic Myelogenous Leukimia*. Surabaya Hematologi Onkologi Medik Update IX. The Management of Cancer and Thrombosis. 17-19 Juni 2011. hal. 91-100.
- Deininger MW and Druker BJ. 2003. Specific Targeted Therapy of Chronic Myelogenous Leukemia with Imatinib. *Pharmaco Rev*, 55(3):401-423.
- Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, *et al.* 2001. Efficacy and Safety of a Specific Inhibitor of the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*, 344:1031–1037.
- Ebnöether M, Stentoft J, Ford J, Buhl L, and Gratwohl A. 2002. Cerebral Oedema as a Possible Complication of Treatment with Imatinib. *Lancet*, 359(9319):1751-2.
- Esmaeli B, Prieto VG, Butler CE, *et al.* 2002. Severe Periorbital Edema Secondary to STI571 (Gleevec). *Cancer*, 95:881–887.
- Marin D, Marktel S, Foot N, *et al.* 2003. Granulocyte Colony-Stimulating Factor Reverses Cytopenia and May Permit Cytogenetic Responses in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Treated with Imatinib Mesylate. *Haematologica*, 88(2):227-9.
- Ohyashiki K, Kuriyama Y, Nakajima A, *et al.* 2002. Imatinib Mesylate-Induced Hepato-Toxicity in Chronic Myeloid Leukemia Demonstrated Focal Necrosis Resembling Acute Viral Hepatitis. *Leukemia*, 16:2160–2161.

- Quintas-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, et al. 2004. Granulocyte-Colony-Stimulating Factor (Filgrastim) may Overcome Imatinib-Induced Neutropenia in Patients with Chronic-Phase Chronic Myelogenous Leukemia. *Cancer*, 100(12):2592-2597.
- Radich JP, Deininger M, Abboud CN, Altman JK, Berman E, et al. 2018. Chronic Myeloid Leukemia, Version 1. 2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 16(9):1108-1135.
- Ramar K, Potti A, and Mehdi SA. 2003. Uncommon Syndromes and Treatment Manifestations of Malignancy: Case 4. Periorbital Edema and Imatinib Mesylate Therapy for Chronic Myelogenous Leukemia. *J Clin Oncol*, 21: 172–173.
- Rule SA, O'Brien SG, and Crossman LC. 2002. Managing Cutaneous Reactions to Imatinib Therapy. *Blood*, 100:3434–3435. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2002-08-2431>.
- Shah NP, Rousselot P, Schiffer CA, et al. 2014. Seven-Year (yr) Follow-up of Patients (pts) with Imatinib-Resistant or -Intolerant Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML-CP) Receiving Dasatinib in Study CA180-034, Final Study Results. ed. Heley D, Kantarjian H, Hochhaus A, and Saglio G. *Blood*, 124(21):520.
- Shah NP. 2005. Loss of Response to Imatinib: Mechanisms and Management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 183-7.
- Sneed TB, Kantarjian H, Talpaz M, et al. 2002. Significance of Myelosuppression during the Course of Therapy with Imatinib in Patients with Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase. *Blood*, 100:787a.



Seperti diketahui bahwa TKI tidak hanya bekerja pada tirosin kinase BCR-ABL tetapi juga *c-kit*, reseptor faktor pertumbuhan turunan trombosit  $\alpha$  dan  $\beta$  (PDGFR- $\alpha/\beta$ ), ARG dan c-FMS. Beberapa protein ini diketahui memiliki fungsi yang mungkin berpengaruh pada perkembangan gonad, implantasi, dan perkembangan janin (Hoch & Soriano, 2003; Mauduit *et al.*, 1999; Soriano, 1997; Soriano, 1994; Tybulewicz *et al.*, 1991). Sampai saat ini penggunaan TKI terutama imatinib pada kehamilan masih terbatas pada hasil uji pada hewan coba dan laporan hasil pengamatan beberapa peneliti terhadap pasien CML yang menerima imatinib.

### **10.1 EFEK TKI PADA FERTILITAS HEWAN COBA**

Efek imatinib pada fungsi gonad hewan coba masih belum jelas. Dari penelitian pra-klinis, kelompok tikus jantan yang diberi imatinib dengan dosis 60 mg/kg/hari sebelum kawin selama 70 hari dilaporkan terjadi penurunan berat testis dan epididimis sebesar 60 mg/kg dan penurunan motilitas sperma. Sedangkan imatinib dosis 20 mg/kg/hari tidak ada penurunan yang signifikan terhadap berat testis dan epididimis atau motilitas sperma. Demikian halnya kesuburan tikus jantan dan betina tidak terpengaruh pada perubahan dosis (Bhandari *et al.*, 2015).

Penelitian lain oleh Nurmio dan kawan-kawan, menemukan bahwa pemberian imatinib (150 mg/kg) mengurangi proliferasi spermatogonia tipe A dan menginduksi apoptosis *germ cell*. Demikian pula, terjadi penurunan proliferasi dari prekursor mioid mesenkim dan pengurangan panjang corda seminiferus (Nurmio *et al.*, 2007). Hasil penelitian tersebut



berkorelasi dengan penelitian yang dilakukan oleh Basciani dan kawan-kawan, yaitu terjadi pengurangan spermatogonia yang sangat besar setelah pemberian imatinib dosis 50 mg/kg selama 5 hari pada tikus yang baru lahir. Namun, kembali normal setelah tikus beranjak dewasa. Dalam studinya, Prasad dan kawan-kawan melaporkan penurunan yang signifikan kadar testosteron intratestikular kelompok tikus albino jantan pada minggu ke 4 dan minggu ke 5 paska pemberian imatinib. Dan terjadi peningkatan yang signifikan dari laktat dehidrogenase (LDH) intra-testis yang menggambarkan terjadinya kerusakan luas pada *germcell* dan reversibel setelah obat dihentikan (Prasad *et al.*, 2011; Basciani *et al.*, 2008).

Data efek pada fungsi ovarium akibat imatinib masih terbatas. Kesuburan tikus betina tidak terpengaruh saat imatinib diberi selama 14 hari sebelum kawin dan sampai hari ke-6 kehamilan. Tikus yang diberi imatinib dosis 45 mg/kg atau lebih akan mengalami kematian janin. Bila imatinib diberikan selama fase organogenesis dengan dosis 100 mg/kg atau lebih, terjadi efek teratogenik, termasuk *exencephaly* atau *encephalocele*, yaitu tidak terbentuk tulang frontal dan tulang parietal. Pada dosis lebih tinggi dari 100 mg/kg terjadi kematian janin pada semua hewan. Kematian janin tidak terjadi bila dosis 30 mg/kg/hari atau kurang (kira-kira setara dengan 300 mg) (Bhandari *et al.*, 2015).

Melo dan kawan-kawan dalam penelitiannya tidak menemukan perbedaan jumlah atau morfologi folikel ovarium tikus betina yang mendapatkan dosis yang sama dengan tikus jantan (150 mg/kg/hari secara oral selama 2 bulan). Juga tidak terbukti peningkatan atresia folikuler pada binatang coba yang terpapar Tirosin Kinase.

## 10.2 EFEK IMATINIB TERHADAP FERTILITAS MANUSIA

Sebagian besar laporan tentang efek imatinib terhadap fertilitas manusia masih berupa laporan kasus yang potensial menimbulkan gangguan spermatogenesis akibat imatinib. Pada kasus pertama, seorang pasien berusia 18 tahun dengan diagnosis sindrom hypereosinophilic yang mendapat imatinib dosis makin naik mulai 400 mg sampai 800 mg per

hari, hasil analisis semen setelah 14 bulan terapi imatinib menunjukkan oligospermia (volume 2,5 ml; jumlah sperma, <1.000.000 per mililiter, 25% menunjukkan motilitas rendah dan 75% imotilitas total). Pada kasus serupa lainnya juga pada pria berusia 18 tahun dari analisis semen menunjukkan oligozoospermia berat setelah pemberian imatinib jangka lama sebelum pubertas (Mariani *et al.*, 2011; Seshadri *et al.*, 2004).

Ghalaut dan kawan-kawan melaporkan terjadi penurunan yang signifikan dari testosteron serum dan peningkatan yang signifikan dari *luteinizing hormone* (LH) dan kadar FSH pada 34 pasien baru CML BCR-ABL-positif yang mendapat imatinib 6 bulan terapi. Dilaporkan bahwa paparan imatinib menyebabkan penurunan kadar testosteron pada pasien CML dewasa jauh lebih awal dibandingkan dengan laporan sebelumnya (Ghalaut *et al.*, 2013).

Martee L. Hensley dan John M. Ford melaporkan hasil penelitiannya terhadap 13 kehamilan yang memakai imatinib saat pembuahan. Dari 8 hasil yang diketahui, 3 kehamilan berakhir dengan aborsi, 1 kematian dalam kandungan pada 13 minggu usia kehamilan dan 4 kehamilan melahirkan 4 bayi normal (Hensley & Ford, 2003).

Data tentang dampak imatinib pada kesuburan wanita terbatas pada beberapa laporan kasus. Sebuah publikasi yang melaporkan terjadinya kegagalan fungsi ovarium pada wanita CML yang berusia 30 tahun yang mendapat imatinib 2 tahun (Christopoulos *et al.*, 2008). Laporan kasus lain pada wanita Asia berusia 17 tahun menunjukkan rendahnya respons ovarium terhadap gonadotropin saat menggunakan imatinib, dan respons ovarium kembali normal setelah imatinib dihentikan (Zamah *et al.*, 2011).

Ada beberapa laporan tentang wanita hamil saat menggunakan imatinib tetapi menghentikan pengobatan pada trimester pertama atau tetap menggunakan imatinib selama kehamilan. Sebagian besar publikasi melaporkan kehamilan sampai melahirkan dengan selamat. Ault dan kawan-kawan, adalah yang pertama kali mempublikasikan evaluasi 19 kehamilan yang menerima imatinib. Meskipun 3 kehamilan terjadi aborsi spontan dan 1 kehamilan menghentikan terapi imatinib, 16 kehamilan melahirkan dengan normal (Ault *et al.*, 2006).

Zhou dan kawan-kawan melaporkan pasien CML yang hamil saat mendapatkan TKI. Tujuh pasangan suami istri, sang suami yang menerima imatinib, semuanya melahirkan bayi 7 yang sehat. Di antara 18 pasangan, si ibu yang menerima imatinib, 8 kehamilan berakhir dengan aborsi elektif; 3 kehamilan terjadi aborsi spontan dan 7 kehamilan sampai aterm, dan melahirkan 8 bayi yang sehat, memiliki pertumbuhan dan perkembangan yang normal (Zhou *et al.*, 2013). Para peneliti menyarankan tindakan pencegahan khusus untuk pasien wanita yang menerima imatinib dengan menggunakan kontrasepsi yang memadai. Sebuah studi baru-baru ini melaporkan bahwa enam dari 28 kehamilan di antara pasien wanita dengan CML yang menerima imatinib terjadi efek samping (Iqbal *et al.*, 2013).

Pye dan kawan-kawan, melakukan penelitian yang bertujuan untuk mengetahui efek imatinib pada 180 wanita yang menerima imatinib selama kehamilan. Data hasil yang tersedia adalah 125 wanita hamil. Dari jumlah tersebut, 50% melahirkan bayi yang sehat, 28% wanita hamil memilih terminasi (tiga bayi teridentifikasi didapatkan kelainan) dan 14% mengalami keguguran. Ada total 12 bayi teridentifikasi kelainan, 3 di antaranya memiliki malformasi kompleks, berupa *exencephaly*, *encephalocele* dan kelainan bentuk tulang tengkorak. Temuan ini menimbulkan kekhawatiran keamanan akibat penggunaan imatinib selama kehamilan (Pye *et al.*, 2008).

Penelaahan literatur telah dilakukan oleh Cole dan kawan-kawan pada 215 wanita hamil saat menggunakan imatinib. Dari jumlah tersebut, 171 wanita melanjutkan kehamilan mereka sampai cukup bulan. Enam puluh dua di antara mereka tidak diketahui pada akhirnya. Di antara 109 kehamilan yang diketahui, 36 (33%) timbul komplikasi, yaitu aborsi spontan pada 24 pasien, lahir mati pada 1 pasien, malformasi pada 9 pasien dan berat badan lahir rendah pada 2 pasien (Cole *et al.*, 2009).

## RUJUKAN

- Ault P, Jantarjian H, O'Brien S, Faderl S, Beran M, et al. 2006. Pregnancy among Patients with Chronic Myeloid Leukemia Treated with Imatinib. *J Clin Oncol*, 24(7):1204-1208.

- Basciani S, DeLuca G, Dolci S, Brama M, Arizzi M, et al. 2008. Platelet-derived Growth Factor Receptor Beta-Subtype Regulates Proliferation and Migration of Gonocytes. *Endocrinology*, 149(12):6226-6235.
- Bhandari A, Rolen K, and Shah BK. 2015. Management of Chronic Myelogenous Leukemia in Pregnancy. *Anti Cancer Research January*, 35(1):1-11.
- Christopoulos C, Dimakopoulou V, and Rotas E. 2008. Primary Ovarian Insufficiency Associated with Imatinib Therapy. *N Engl J Med*, 358(10): 1079-1080.
- Cole S, Kantarjian H, Ault P, Cortés JE. 2009. Successful Completion of Pregnancy in a Patient with Chronic Myeloid Leukemia without Active Intervention: a Case Report and Review of the Literature. *Clin Lymphoma Myeloma*, 9(4): 324-327.
- Hensley ML and Ford J. 2003. Imatinib Treatment: Specific Issues Related to Safety, Fertility, and Pregnancy. *Semin Hematol*, 40(2 Suppl 3):21-25.
- Hoch RV and Soriano P. 2003. Roles of PDGF in Animal Development. *Development*, 130(20):4769-4784.
- Iqbal J, Ali Z, Khan AU, and Aziz Z. 2014. Pregnancy Outcomes in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Treated with Imatinib Mesylate: Short Report from a Developing Country. *Leuk Lymphoma*, doi: 10.3109/10428194.2013.866662.
- Mariani S, Basciani S, Fabbri A, Agati L, Ulisse S, Lubrano C, Spera G, and Gnassi L. 2011. Severe Oligozoospermia in a Young Man with Chronic Myeloid Leukemia on Long-Term Treatment with Imatinib Started Before Puberty. *Fertil Steril*, 95(3):1120.e15 e17.
- Mauduit C, Hamamah S, and Benahmed M. 1999. Stemcell Factor/C-Kit System in Spermatogenesis. *Hum Reprod Update*, 5(5):535-545.
- Nurmio M, Toppari J, Zaman F, Andersson AM, Paranko J, Jahnukainen K, and Söder O. 2007. Inhibition of Tyrosine Kinases PDGFR and C-Kit by Imatinib Mesylate Interferes with Postnatal Testicular Development in the Rat. *Int J Androl*, 30(4):366-376.
- Prasad AM, Ramnarayan K, Nalini K, Bairy KL. 2011. Effect of Imatinib on the Biochemical Parameters of the Reproductive Function in Male Swiss Albino Mice. *Indian J Pharmacol*, 43(4):389-392.
- Pye SM, Cortes J, Ault P, Hatfield A, Kantarjian H, Pilot R, et al. 2008. The Effects of Imatinib on Pregnancy Outcome. *Blood*, 111:5505-8.
- Seshadri T, Seymour JF, and McArthur G. 2004. Oligospermia in a Patient Receiving Imatinib Therapy for the Hypereosinophilic Syndrome. *N Engl J Med*, 351(20):2134-2135.

- Soriano P. 1994. Abnormal Kidney Development and Hematological Disorders in PDGF Beta-Receptor Mutant Mice. *Gene*, 8(16):1888-1896.
- Soriano P. 1997. The PDGF Alpha Receptor is Required for Neural Crest Cell Development and for Normal Patterning of the Somites. *Development*, 124(14):2691-2700.
- Tybulewicz VL, Crawford CE, Jackson PK, Bronson RT, and Mulligan RC. 1991. Neonatal Lethality and Lymphopenia in Mice with a Homozygous Disruption of the C-Abl Proto-Oncogene. *Cell*, 65:1153-1166.
- Zamah AM, Mauro MJ, Druker BJ, Oktay K, et al. 2010. Will Imatinib Compromise Reproductive Capacity?. *Oncologist*, 16(10):1422-1427.
- Zhou L, You JH, Wu W, Li JM, Shen ZX, Wang AH. 2013. Pregnancies in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Treated with Tyrosine Kinase Inhibitor. *Leukemia research*, 37(10):1216-1221.

# BAB 11

## PENATALAKSANAAN CML SELAMA KEHAMILAN

Kejadian CML yang bersamaan dengan kehamilan sangat jarang, diperkirakan 1-2/100.000 kehamilan (Lichtman & Liesveld, 2001). Diagnosis CML selama kehamilan sebagian besar diketahui pada saat kehamilan trimester kedua atau ketiga karena gejala awal tidak spesifik.

Faktor terpenting dalam tata laksana CML pada masa kehamilan adalah waktu diagnosis, toleransi klinis terhadap penyakit, dan efek samping obat terhadap ibu dan anaknya. Pengobatan CML selama kehamilan menimbulkan dilema terhadap si ibu maupun janin, bisa efek langsung berupa teratogenik; ataupun efek lambat yang jarang, yaitu gangguan gonad dan endokrinologis serta gangguan pertumbuhan dan perkembangan sistem saraf pusat. Risiko ini khususnya bisa pada kehamilan trimester pertama yang mendapat kemoterapi. CML sendiri yang terjadi saat kehamilan ada risiko terjadi leukostasis dan insufisiensi plasenta dengan konsekuensi berat bayi lahir rendah, kelahiran prematur dan peningkatan mortalitas (Martin *et al.*, 2011).

Pye dan kawan-kawan, melaporkan bahwa imatinib selama kehamilan dapat mengakibatkan peningkatan risiko kelainan janin yang serius atau aborsi spontan. Melihat risiko dan manfaatnya, maka harus hati-hati sebelum memulai pengobatan selama kehamilan, terutama trimester pertama (Pye *et al.*, 2008).

Pye dan kawan-kawan, menyampaikan bahwa wanita yang berpotensi hamil harus menggunakan kontrasepsi yang memadai saat menggunakan imatinib. Imatinib harus dihindari dalam kehamilan kecuali pada kasus kehamilan yang tidak disengaja atau direncanakan hamil, evaluasi risiko/manfaat harus dilakukan secara individual (Pye *et al.*, 2008).

### **11.1 EFEK IMATINIB POSTPARTUM**

Pada tikus betina yang diberi imatinib dengan dosis 100 mg/kg, didapatkan konsentrasi imatinib dan metabolit aktifnya 3 kali lebih banyak dalam air susu daripada dalam plasma. Pada wanita laktasi yang menggunakan terapi TKI disarankan untuk tidak menyusui, karena TKI akan diekskresikan ke dalam ASI sekitar 1,5% dari dosis (Apperley, 2009).

### **11.2 PERANAN TKI GENERASI KEDUA PADA KEHAMILAN**

Sampai saat ini, hanya ada beberapa penelitian tentang penggunaan dasatinib, nilotinib, dan bosutinib pada kehamilan (Conchon *et al.*, 2010; Cortes *et al.*, 2008). Cortes dan kawan-kawan melaporkan hasil penelitiannya pada 16 pasien hamil (8 wanita hamil yang mendapat terapi dasatinib dan 8 wanita hamil yang suaminya yang menerima dasatinib karena CML). Dari delapan perempuan yang hamil saat mendapat terapi dasatinib, tiga di antaranya mengalami aborsi terapeutik, dua wanita hamil terjadi aborsi spontan, dan tiga wanita sisanya melahirkan bayi yang viabel (Cortes *et al.*, 2008).

Conchon dan kawan-kawan melaporkan dua wanita hamil trimester pertama saat menerima pengobatan nilotinib. Kedua wanita hamil tersebut melahirkan tanpa komplikasi obstetrik atau anomali struktural neonatus. Pertumbuhan dan perkembangan kedua bayinya dilaporkan normal (Conchon *et al.*, 2010).

Bosutinib merupakan TKI yang relatif baru, yang bekerja sebagai inhibitor dual kinase dari autofosforilasi ABL dan Src kinase. Mekanisme kerja dengan cara menghambat pertumbuhan sel abnormal dan mempromosikan apoptosis. Bosutinib juga menunjukkan remisi sitogenetik dan molekuler yang signifikan dengan efek samping minimal (Quintas-Cardama *et al.*, 2009).

### **11.3 PENATALAKSANAAN**

Pendekatan terapi CML pada kehamilan tergantung pada saat diagnosis CML dipastikan.

- a. Pada kasus CML yang diketahui secara insidental selama pemeriksaan darah rutin selama kehamilan, ada beberapa opsi pendekatan terapi berikut ini.
- 1) **Interferon-alfa.** Sampai saat ini belum ada laporan mengenai efek teratogenik interferon, sehingga interferon tersebut dianggap sebagai obat yang aman selama kehamilan. IFN- $\alpha$  untuk CML pada kehamilan disetujui FDA sebagai kategori C. Dosis IFN- $\alpha$  3–6 juta unit setiap hari sampai 5–8 juta unit setiap hari. Namun tidak ada data tentang keamanan IFN selama menyusui dan tidak diketahui apakah ada komponen obat yang diekskresikan dalam ASI (Jonasch & Haluska, 2001).
  - 2) **Hidroksiurea.** Hidroksiurea merupakan obat sitotoksik yang menghambat sintesis DNA dengan mengurangi produksi deoksiribonukleotida melalui penghambatan enzim ribonukleotida reduktase. Hidroksiurea dianggap aman selama kehamilan dan diekskresikan ke dalam ASI (Baykal *et al.*, 2000; Celiloglu *et al.*, 2000).
  - 3) **Busulphan.** Busulphan jarang digunakan dalam pengelolaan CML dalam fase kronis dan harus dihindari pada kehamilan (Doll *et al.*, 1989; Rahman *et al.*, 1996).
  - 4) **Leukapheresis.** Leukapheresis sebagai satu-satunya yang digunakan untuk CML pada kehamilan tanpa efek samping pada pasien dan janin (Ali *et al.*, 2004).
  - 5) **Transplantasi sel induk.** Transplantasi sel induk alogenetik merupakan kontraindikasi selama kehamilan.
- b. Kehamilan yang diketahui setelah diagnosisnya pasti dan setelah pengobatan CML.  
Maka pilihan yang harus diputuskan adalah sebagai berikut.
- 1) Tetap melanjutkan imatinib dan kehamilan dipantau dengan ketat, dipertimbangkan terminasi jika didapatkan kelainan janin secara kelainan signifikan.
  - 2) Menghentikan imatinib dan memonitor dengan cermat terjadinya kekambuhan hematologis dan sitogenetik. Penelitian STIM di Perancis melaporkan bahwa imatinib dapat dihentikan bila sudah mencapai remisi molekuler lengkap (penurunan

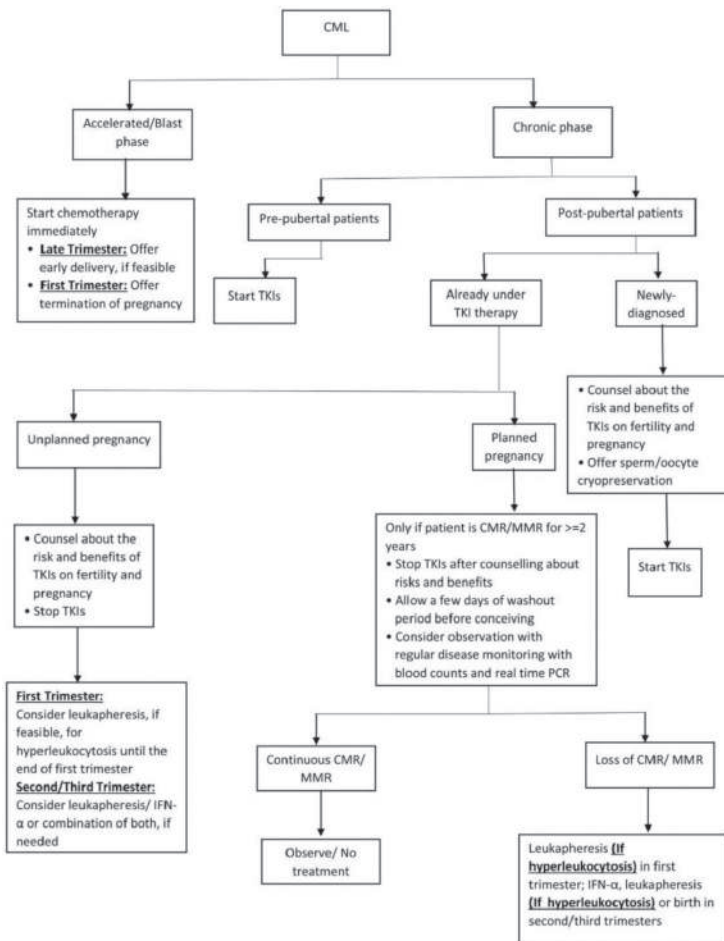


> 5 log BCR-ABL dan transkrip tidak terdeteksi secara PCR kuantitatif) selama minimal 2 tahun. Sedangkan Goh dan kawan-kawan mensyaratkan Imatinib dihentikan bila tercapai respons sitogenetik lengkap (CCyR) atau CMR, dan imatinib diberikan lagi jika terjadi kekambuhan hematologis, sitogenetik atau molekuler (Goh *et al.*, 2009). Jika terjadi relaps pada trimester pertama kehamilan maka leukapheresis dilakukan secara rutin sampai akhir trimester pertama, sedangkan pada kehamilan trimester kedua dan ketiga dipertimbangkan leukapheresis/ IFN- $\alpha$  atau kombinasi keduanya. Untuk seorang wanita yang telah mencapai CMR selama minimal 2 tahun, TKI dapat dihentikan sebelum terjadi konsepsi yang direncanakan. Pasien juga harus diedukasi tentang risiko dan manfaat menghentikan TKI sebelum konsepsi. Pasien harus secara teratur dilakukan pemeriksaan darah dan BCR ABL kuantitatif. Jika pasien terus berada dalam CMR/CCyR, maka diikuti sampai melahirkan. Jika terjadi *lost of CMR* maka dilakukan leukapheresis pada trimester pertama dan pada trimester kedua dan ketiga dapat dipertimbangkan IFN- $\alpha$ , leukapheresis atau keduanya.

- c. Pada pasien CML yang merencanakan kehamilan, maka diberikan pilihan berikut ini.
  - 1) **Untuk pasien yang belum menggunakan Imatinib.** Untuk CML fase kronis, pasien pra-pubertas harus diedukasi tentang risiko dan manfaat TKI, efek terhadap kesuburan, dan kapan mulai penggunaan TKI. Semua pasien paska pubertas yang baru didiagnosis juga harus diberi edukasi tentang efek TKI pada kesuburan dan kehamilan dan juga ditawarkan kriopreservasi sperma/oosit sebelum memulai TKI.
  - 2) **Untuk pasien sudah menggunakan Imatinib.** Imatinib dihentikan hanya untuk wanita yang telah mencapai respons molekuler yang optimal sebelum direncanakan konsepsi. Penelitian STEMI melaporkan CMR minimal selama 2 tahun merupakan waktu yang relatif aman untuk penghentian imatinib (Pavlovsky *et al.*, 2012). Goldman melaporkan bahwa pasien dalam keadaan CCyR dan MMR, masih bisa menghentikan imatinib

untuk periode waktu yang memungkinkan sehingga anak tanpa terpapar obat (Goldman, 2009). Jika pasien tidak dalam kondisi CCyR/CMR, maka penghentian TKI dapat menyebabkan relaps sitogenetik atau hematologis (Goh *et al.*, 2009).

Sampai saat ini belum ada konsensus bagaimana manajemen CML pada situasi kehamilan. Berdasarkan beberapa literatur diusulkan alur pengobatan CML pada kehamilan sebagai berikut (Gambar 11.1).



**Gambar 11.1** Algoritma penatalaksanaan CML pada kehamilan (Bhandari *et al.*, 2015).

Untuk pasien hamil yang menderita CML fase kronis, tidak diperlukan pengobatan jika jumlah sel putih tetap di bawah  $100 \times 10^9/L$  dan jumlah trombosit kurang dari  $500 \times 10^9/L$ . Sedangkan bila wanita hamil mengalami CML AP atau CML fase krisis blastik harus segera mulai terapi dengan kemoterapi. Pada trimester akhir, jika memungkinkan maka terminasi harus segera dipertimbangkan. Penghentian imatinib sementara harus dipertimbangkan selama trimester pertama. Terminasi kehamilan dianggap aman bagi ibu ketika CML terdiagnosis pada saat trimester pertama. Apabila pasien CML sudah dalam terapi TKI dan sedang hamil, TKI dapat dihentikan jika sudah dalam keadaan CMR selama minimal 2 tahun. Pasien harus diberitahu tentang risiko menghentikan TKI dan manfaat pemeriksaan darah lengkap dan BCR-ABL PCR kuantitatif secara teratur. Apabila respons terapi menunjukkan CMR/CCyR, pasien diikuti sampai melahirkan. Jika terjadi kekambuhan maka dilakukan leukaferesis sampai kehamilan mencapai akhir trimester pertama dan apabila sudah masuk trimester kedua dan ketiga kehamilan dipertimbangkan tindakan leukaferesis/IFN- $\alpha$ , atau kombinasi leukapheresis dan IFN- $\alpha$ . Leukaferesis mempunyai risiko minimal pada janin. Sampai saat ini belum ada yang merekomendasikan lekosit berapa leukaferesis dilakukan (Bhandari *et al.*, 2015).

## RUJUKAN

- Ali R, Ozkalemkaş F, Ozkocaman V, Ozçelik T, et al. 2004. A Successful Pregnancy and Delivery in a Patient with Chronic Myelogenous Leukemia (CML), and Management of CML with Leukapheresis during Pregnancy: a Case Report and Review of the Literature. *Jpn J Clin Oncol*, 34(4):215-217.
- Bhandari A, Rolan K, and Kumar SBK. 2015. Management of Chronic Myelogenous Leukemia in Pregnancy. *Anti Cancer Research*, 35:1-12.
- Apperley J. 2009. Issues of Imatinib and Pregnancy Outcome. *J Natl Compr Canc Netw*, 7(10):1050-1058.
- Baykal C, Zengin N, Cokun F, Güler N, and Ayhan A. 2000. Use of Hydroxyurea Andalpha-Interferon in Chronic Myeloid Leukemia During Pregnancy: A Case Report. *Eur J Gynaecol Oncol*, 21:89-90.
- Celiloglu M, Altunyurt S, and Undar B. 2000. Hydroxyurea Treatment for Chronic Myeloid Leukemia during Pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 79:803-4.

- Conchon M, Sanaban SS, Serpa M, Novaes MM, Nardnelli L, Ferreira PB, Dorliac-Llacer PE, Bendit I. 2010. Successful Pregnancy and Delivery in a Patient with Chronic Myeloid Leukemia while on Dasatinib Therapy. *Adv Hematol*, doi: 10.1155/2010/136252.
- Cortes J, O'Brien S, Ault P, Borthakur G, Jabbour E, Bradley, Garelik B, Debreczeni K, Yang D, Liu D, and Kantarjian H. 2008. Pregnancy Outcomes among Patients with Chronic Myeloid Leukemia Treated with Dasatinib. *Blood*, 112:abstract 3230.
- Doll DC, Ringenberg QS, and Yarbro JW. 1989. Antineoplastic Agents and Pregnancy. *Semin Oncol*, 16(5):337-346.
- Goh HG, Kim YJ, Kim DW, Kim HJ, Kim SH, Jang SE, Lee J, Kim D, Kim WS, Park SH, and Kweon IY. 2009. Previous Best Responses can be Re-achieved by Resumption after Imatinib Discontinuation in Patients with Chronic Myeloid Leukemia: Implication for Intermittent Imatinib Therapy. *Leuk Lymphoma*, 50(6):944-51.
- Goldman JM. 2009. Initial Treatment for Patients with CML. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*.;10.1182/asheducation-2009.1.453.
- Jonasch E & Haluska FG. 2001. Interferon in Oncological Practice: Review of Interferon Biology, Clinical Applications, and Toxicities. *The Oncologist*, 6(1):34-55.
- Lichtman M and Liesveld J. 2001. Acute Myelogenous Leukemia. In *Williams Hematology*. 6<sup>th</sup> ed., Vol. 1047. Beutler E, Lichtman M, Coller B, et al., (eds.). New York, USA: McGraw-Hill.
- Martin J, Ramesh A, Devadasan L, Palaniappan, and Martin JJ. 2011. An Uneventful Pregnancy and Delivery, in a Case with Chronic Myeloid Leukemia on Imatinib. *Indian J Med Paediatr Oncol*, 32:109-11.
- Pavlovsky C, Giere I, and Van Thillo G. 2012. Planned Pregnancy in a Chronic Myeloid Leukemia Patient in Molecular Remission: A Case Report. *Case Rep Hematol*, 624590.
- Pye SM, Cortes J, Ault P, Hatfield A, Kantarjian H, Pilot R, et al. 2008. The Effects of Imatinib on Pregnancy Outcome. *Blood*, 111:5505-8.
- Quintas-Cardama A, Kantarjian H, and Cortes J. 2009. Imatinib and Beyond-Exploring the Full Potential of Targeted Therapy for CML. *Nat Rev Clin Oncol*, 6(9):535-543.
- Rahman ME, Ishikawa H, Watanabe Y, Endo A. 1996. Carpal and Tarsal Bone Development is Highly Sensitive to Three Antiproliferative Teratogens in Mice. *Reprod Toxicol*, 10(6):485-489.



Keterlibatan okular yang terbukti secara klinis sering terjadi pada pasien dengan leukemia, sekitar 50% terjadi pada saat terdiagnosis. Namun, sebagian besar asimtomatik (Kincaid, 1983). Penelitian telah menunjukkan bahwa hanya 5-10% dari pasien CML yang datang dengan gejala mata pada saat diagnosis awal. Keterlibatan saraf optik biasanya mengarah pada kehilangan penglihatan yang relatif cepat dan berpotensi ireversibel (Huang & Sanjay, 2011; Reddy *et al.*, 2003). Keterlibatan okuler sering terlihat pada leukemia akut daripada pada leukemia kronis. Pemeriksaan fundus okular merupakan pemeriksaan yang tidak patognomonik untuk CML karena kelainan yang ditemukan bisa didapatkan pada berbagai penyakit lokal dan sistemik yang melibatkan mata (Tabel 12.1).

Keterlibatan yang utama akibat CML adalah infiltrasi leukemia langsung jaringan okular dan retinopati sekunder akibat leukemia yang merupakan komplikasi hematologi leukemia seperti anemia dan hiperviskositas, misalnya perdarahan retina, *cotton wool spots*. Manifestasi oftalmik leukemia, dibagi menjadi:

1. Primer: infiltrasi langsung dari sel-sel neoplastik
2. Sekunder: keterlibatan tidak langsung dari sel *non-viable* atau sel displastik, akibat kemoterapi, maupun terapi imunosupresan.

**Tabel 12.1** Manifestasi *ophthalmic leukemic* pada fundus

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Direct infiltration             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Roth spots</li> <li>- Optic nerve edema/pallor</li> <li>- Perivascular sheathing</li> </ul> </li> <li>• Leukemic retinopathy             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Retinal hemorrhages (dot-shaped, flame-shaped, intraretinal, subretinal, subhyaloid)</li> <li>- Retinal venous tortuosity</li> <li>- Retinal vein obstruction</li> <li>- Cotton-wool spots</li> <li>- Peripheral microaneurysm and neovascularization</li> <li>- Sea-fan neovascularization</li> <li>- Serous retinal detachment</li> </ul> </li> </ul>
---

Sumber: Huang & Sanjay (2011)

## 12.1 KETERLIBATAN RETINA

Keterlibatan retina pada CML hanya beberapa kasus yang telah dilaporkan (Huyhn *et al.*, 2007). Menurut Mahneke dan kawan-kawan, terjadinya retinopati pada saat CML terdiagnosis mungkin tidak memengaruhi prognosis pasien ini, meskipun hal tersebut dapat berakibat buruk pada mata jika tidak dikelola dengan tepat (Mandava *et al.*, 2005). Keterlibatan retina secara primer diakibatkan oleh infiltrasi sel-sel ganas, dan sekunder diakibatkan oleh anemia dan hiperviskositas. Pada kasus ALL yang mengalami kekambuhan, terjadi angiopati difus retina unilateral, sedangkan pada pasien CML tampak beberapa nodul difus berwarna abu-abu dengan berbagai ukuran. Retinopati leukemia lebih menunjukkan gambaran klinis di retina yang diakibatkan oleh anemia, trombositopenia dan hiperviskositas, daripada akibat infiltrasi leukemia.

Manifestasi paling sering adalah pelebaran vena dan tortuositas. Perdarahan retina (Huang & Sanjay, 2011) dapat terjadi pada semua tingkat, biasanya di *pole posterior* dan dapat disertai adanya sel leukemia

pada area *white centre*, agregasi trombosit-fibrin, atau septik emboli. Selain itu, *cotton wool spot* dapat menjadi tanda bahwa adanya leukemia. Suatu penelitian melaporkan bahwa pada saat terdiagnosis leukemia, maka 24% akan mengalami perdarahan intraretinal, 11% mengalami perdarahan retina, dan 16% terdapat gambaran seperti *cotton wool spot*.

## 12.2 SEGMENT ANTERIOR

Segmen anterior jarang terkena pada leukemia, tetapi manifestasi pada lokasi ini dapat menimbulkan kekambuhan. Kelainan vena berbentuk koma pada konjungtiva segmen anterior akibat hiperviskositas (Swartz & Jampol, 1975).

## 12.3 INFILTRASI SEL-SEL LEUKEMIA

Membran pembatas internal (*inner limiting membrane*) umumnya berfungsi sebagai penghalang infiltrasi sel leukemia, namun sel-sel leukemia masih mampu masuk ke vitreous melalui neovaskularisasi diskus optikus dan perdarahan vitreous, sehingga sel-sel ganas dapat masuk ke rongga vitreous. Leukemia dan kemoterapi dapat mengakibatkan respons imun melemah dan mempermudah infeksi oportunistik. Infeksi yang biasa terjadi adalah jamur (*Candida* dan *Aspergillus*), bakteri, virus (CMV, *varicella*, *zoster*, *herpes simplex*, *mumps*) dan protozoa. Virus yang telah dilaporkan menginvasi retina adalah HSV, VZV, dan CMV dapat menyebabkan nekrosis retinitis dan pelepasan retina. *Mumps* virus telah terbukti menyebabkan uveitis granulosomatosa (Frank & Ryan, 1972; Morse & Mccready, 1971).

## RUJUKAN

- Frank RN and Ryan SJ. 1972. Peripheral Retinal Neovascularization with Chronic Myelogenous Leukemia. *Arch Ophthalmol*, 87:585–589.
- Huang K and Sanjay S. 2011. Visual Disturbance as the First Symptom of Chronic Myeloid Leukemia. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 18(4):336–338.



- Huynh TH, Johnson MW, and Hackel RE. 2007. Bilateral Proliferative Retinopathy in Chronic Myelogenous Leukemia. *Retina*, 27:1245.
- Kincaid MC and Green WR. 1983. Ocular and Orbital Involvement in Leukaemia. *Surv Ophthalmol*, 27:211–32.
- Mandava N, Costakos D, and Bartlett HM. 2005. Chronic Myelogenous Leukemia Manifested as Bilateral Proliferative Retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 123(4):576-7.
- Morse PH and Mccready JL. 1971. Peripheral Retinal Neovascularization in Chronic Myelocytic Leukemia. *Am J Ophthalmol*, 72:975–978.
- Reddy SC, Jackson N, and Menon BS. 2003. Ocular Involvement in Leukaemia: A Study of 288 Cases. *Ophthalmologica*, 217:441–5.
- Swartz M and Jampol LM. 1975. Comma-Shaped Venular Segments of Conjunctiva in Chronic Granulocytic Leukemia. *Can J Ophthalmol*, 10:458–461.

# BAB 13

## TERAPI CML LINI PERTAMA

TKI yang tersedia sebagai lini pertama untuk terapi CML fase kronis adalah imatinib 400-800 mg/hari, nilotinib 300 mg dua kali sehari atau dasatinib 100 mg/hari. Pemilihan TKI harus didasarkan pada tujuan pengobatan, usia, komorbiditas dan harus mempertimbangkan efek samping dari obat. Sebelum menentukan jenis terapi lini pertama, tujuan terapi harus didiskusikan dengan pasien dan keluarganya. Ketiga TKI tersebut merupakan terapi lini pertama, dengan tingkat *survival* yang sama (I, A). Namun, kemungkinan untuk mencapai *Deep Molecular Remission* (DMR) lebih tinggi dengan terapi dasatinib dan nilotinib dibandingkan dengan imatinib [V, C]. Hal ini digunakan pada wanita muda yang merencanakan untuk hamil. Risiko transformasi ke AP dan BP lebih rendah pada pasien dengan Sokal sedang atau tinggi, bila menggunakan dasatinib atau nilotinib [I, A].

Imatinib generik relatif lebih murah, dan memberi profil keamanan, khususnya pada pasien usia lanjut (Padula *et al.*, 2016). Penelitian di Jerman, pasien yang mendapat dosis lebih tinggi dari 800 mg/hari bisa mencapai DMR lebih cepat dibandingkan yang mendapatkan dosis standar (Helmann *et al.*, 2014; Kalmanti *et al.*, 2015). Uji meta analisis oleh Hoffmann menyimpulkan bahwa dengan dosis lebih tinggi bisa mencapai *Major Molecular Response* (MMR) pada 12 bulan pengobatan (Hoffmann *et al.*, 2017).

Strategi lini pertama lainnya adalah kombinasi TKI dengan IFN- $\alpha$ . Penelitian SPIRIT di Perancis terhadap pasien CML-CP melaporkan bahwa kelompok imatinib 400mg/hari plus PEG-IFN $\alpha$  menunjukkan MMR dan DMR lebih tinggi (Preudhomme *et al.*, 2010). Dasatinib merupakan TKI multikinase generasi kedua, yang mempunyai kekuatan 350 kali lebih

kuat dari pada imatinib, dengan dosis awal 100 mg sehari sekali. Nilotinib adalah TKI yang mempunyai struktur yang analog dengan imatinib yang mempunyai kekuatan 30-50 kali lebih kuat dari imatinib secara *in vitro*. Dalam studi praklinis, nilotinib efektif terhadap CML yang mengalami 32 dari 33 mutasi bcr-abl yang resisten terhadap imatinib. Namun tidak efektif terhadap mutasi T3151. Nilotinib lebih unggul daripada imatinib pada CML semua kategori skor Sokal dalam hal CCyR dan MMR (Saglio *et al.*, 2010; Hocchauss *et al.*, 2016).

Komorbiditas adalah penyebab utama kematian pada pasien CML dan dapat diperburuk oleh efek samping obat yang tidak diinginkan. Sehingga usia pasien, komorbiditas dan profil toksisitas TKI spesifik harus dipertimbangkan [V, B]. Masing-masing TKI memiliki profil toksisitas yang berbeda yang harus dipertimbangkan ketika memutuskan terapi. Keamanan dan tolerabilitas adalah pertimbangan penting dalam memilih inhibitor tirosine kinase. Efek samping pada setiap kondisi pasien yang sudah ada sebelumnya juga harus dipertimbangkan dalam memilih inhibitor generasi kedua. Sebagai contoh bahwa Efusi pleura lebih sering terjadi pada pasien yang menerima terapi dasatinib. Oleh karena itu pasien dengan faktor risiko adanya efusi pleura, atau penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) lebih besar terjadi komplikasi ini pada terapi dengan Dasatinib.

Untuk pasien yang berisiko terjadi efusi pleura maka dasatinib harus dihindari. Hipertensi arteri pulmonal (PAH) adalah komplikasi dasatinib yang jarang, dan pasien yang pernah mengalami PAH sebaiknya dipertimbangkan untuk menggunakan TKI lini pertama lainnya. Imatinib sebagian besar menyebabkan efek samping yang menetap tetapi sebagian besar ringan sampai sedang secara signifikan pada kualitas hidup (*Quality of Life*). Termasuk penambahan berat badan, kelelahan, edema perifer dan periorbital, nyeri tulang dan otot, mual, dan lain-lain. Semua TKI yang tersedia dapat memperpanjang interval QT; dengan demikian, kalium dan magnesium harus cukup sebelum memulai terapi [V, B].

Salah satu efek samping nilotinib adanya peningkatan risiko pankreatitis atau terjadi pemanjangan *QT interval*. Sehingga pasien dengan riwayat pankreatitis berat, pemberian nilotinib harus dipantau secara ketat, demikian juga sebelum pemberian Nilotinib, EKG pasien

diperiksa (Larson *et al.*, 2014). Selanjutnya data mutasi dapat membantu dalam memilih TKI generasi kedua yang tepat, karena mutasi tertentu resisten terhadap obat tertentu (Branford *et al.*, 2009).

Dasatinib juga menghambat fungsi trombosit, dan pasien yang secara bersamaan menggunakan antikoagulan berisiko lebih tinggi terjadi komplikasi perdarahan [V, B]. Nilotinib menimbulkan hiperglikemia, harus hati-hati bila diberikan pada pasien diabetes melitus (DM) yang belum terkontrol. Nilotinib juga telah dikaitkan dengan kejadian vaskular dan vasooklusif vaskular, seperti penyakit jantung iskemik, serebrovaskular iskemik, dan penyakit oklusif daerah perifer [I, C].

Hydroxyurea (40 mg/kg berat badan/hari) digunakan sebagai terapi awal pada saat BCR-ABL1 belum bisa diperiksa, untuk mencegah penyulit akibat lekositosis atau terjadinya lekostasis. Apabila BCR-ABL sudah ada maka TKI harus segera diberikan dan Hydroxyurea segera ditapering sebelum dihentikan. Untuk menghindari terjadinya sindroma tumor lisis, maka kebutuhan cairan disarankan 2,5–3L per hari dengan mempertimbangkan performa jantung dan ginjal. Sodium bicarbonat diberikan dengan mempertahankan pH urine 6,4–6,8 untuk mengoptimalkan bersihan asam urat. Allopurinol bisa diberikan meningkatkan risiko akumulasi *xanthine* pada gagal ginjal, dan sebaiknya dibatasi pada pasien yang memberikan gejala hiperurisemia. Pilihan untuk mengganti TKI, sangat tergantung pada respons, yaitu tingkat respons sitogenetik, respons molekuler dan pada deteksi mutasi domain BCR-ABL1 kinase. Hochhaus dan rekannya dalam studinya tentang mutasi spesifik domain kinase BCR-ABL yang diidentifikasi setelah terapi TKI melaporkan bahwa kegagalan terapi dasatinib lebih sering dikaitkan dengan mutasi pada V299 dan F317, sementara Resistensi nilotinib dikaitkan dengan mutasi pada P-loop, terutama pada Y253 dan E255, atau pada residu F311 atau F359 (Hochhaus *et al.*, 2013).

## RUJUKAN

Branford S, Melo JV, and Hughes TP. 2009. Selecting Optimal Second-Line Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy for Chronic Myeloid Leukemia Patients after Imatinib Failure: Does the BCR-ABL Mutation Status Really Matter?. *Blood*, 114:5426–5435. doi: 10.1182/blood-2009-08-215939.

- Hehlmann R, Müller MC, Lauseker M, et al. 2014. Deep Molecular Response is Reached by the Majority of Patients Treated with Imatinib, Predicts Survival, and is Achieved More Quickly by Optimized High-Dose Imatinib: Results from the Randomized CML-Study IV. *J Clin Oncol*, 32:415–423.
- Hochhaus A and Kantarjian H. 2013. The Development of Dasatinib as a Treatment for Chronic Myeloid Leukemia (CML): from Initial Studies to Application in Newly Diagnosed Patients. *J Cancer Res Clin Oncol*, 139:1971–1984.
- Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. 2016. Long-Term Benefits and Risks of Frontline Nilotinib vs Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: 5-Year Update of the Randomized ENESTnd Trial. *Leukemia*, 30: 1044–1054.
- Hoffmann VS, Hasford J, Deininger M, et al. 2017. Systematic Review and Meta-Analysis of Standard Dose Imatinib vs. High Dose Imatinib and 2nd Generation Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol*, 143:1311–1318.
- Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, et al. 2015. Safety and Efficacy of Imatinib in CML Over a Period of 10 Years: Data from the Randomized CML-Study IV. *Leukemia*, 29:1123–1132.
- Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, et al. 2014. Efficacy and Safety of Nilotinib vs Imatinib in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase: Long-Term Follow-Up of ENESTnd. *Blood*, 124(21):Abstract 4541.
- Padula WV, Larson RA, Dusetzina SB, et al. 2016. Cost-Effectiveness of Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment Strategies for Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase After Generic Entry of Imatinib in the United States. *J Natl Cancer Inst*, 108:pii:djw003.
- Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, et al. 2010. Imatinib Plus Peginterferon Alfa-2a in Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*, 363:2511–2521.
- Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. 2010. Nilotinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*, 362:2251–2259.

# BAB 14

## HASIL TERAPI

Efek hasil terapi merupakan target yang diinginkan dalam setiap pengobatan. Pemantauan terhadap efek keganasan, gejala, dan komplikasi dapat diperoleh secara subjektif maupun objektif. Informasi subjektif yang didapat dari pasien maupun keluarga pasien sangat tergantung pada latar belakang pendidikan dan jenis kepribadiannya. Pasien atau keluarga pasien dengan latar belakang pendidikan yang rendah seringkali memberikan informasi yang kurang tepat. Data secara objektif dapat diperoleh dengan memakai parameter yang sudah standar. Untuk keganasan darah yang tidak bisa dilihat secara langsung, maka respons terapi bisa diperoleh berdasarkan data-data dari laboratorium atau radiologis (Soebandiri, 1998).

Penilaian reguler pasien CML adalah untuk mengidentifikasi sedini mungkin hasil pengobatan yang tidak menunjukkan respons optimal sehingga dicarikan strategi pengobatan alternatif. Dalam menentukan hasil pengobatan terhadap tumor solid maupun pada keganasan darah, pada umumnya meliputi 2 hal, yaitu efek terhadap tumor atau penyakit primernya, gejala klinik yang ditimbulkan, komplikasi (*Quality of Life*), serta efek terhadap kemampuan hidup/survival (*Quantity of Life*) (Giralt, 2001; Soebandiri, 1998). Penilaian respons molekuler merupakan komponen penting dalam tata laksana CML.

### 14.1 RESPONS TERAPI

Respons terapi dan deteksi sedini mungkin timbulnya kekambuhan merupakan salah satu strategi dalam penatalaksanaan CML. Ada 3 kriteria respons terapi untuk mengevaluasi hasil terapi pada CML, yaitu Respons

Hematologi, Respons Sitogenetik, dan Respons Molekuler (Hughes, 2006). Berikut kriteria respons terapi menurut *guide line* ESMO 2017 (Hochhaus *et al.*, 2017).

### a. Respons Hematologi

Respons hematologi dapat ditentukan setelah 4 minggu pengobatan dengan melakukan evaluasi darah lengkap dan hapusan darah tepi setiap 2 minggu sejak pengobatan dimulai. **Complete Hematologic Response (CHR)** atau Respons Lengkap Hematologi, apabila secara hematologis jumlah leukosit  $< 10 \times 10^9/L$  dengan hitung jenis leukosit normal, jumlah trombosit  $< 10 \times 10^9/L$ , basofil  $< 5\%$ , tidak didapatkan sel muda dan promyelosit pada darah tepi, dan tanpa gejala dan tanda-tanda penyakit.

### b. Respons Sitogenetik

Respons sitogenetik adalah respons terapi untuk menentukan residual kromosom Philadelphia yang dilakukan dengan cara *karyotiping* minimal 20 metafase dari sel lekosit cairan sumsum tulang yang diambil dengan cara aspirasi *bone marrow*. Pemeriksaan sitogenetik dilakukan setelah 6 bulan pengobatan (Tabel 14.1). Respons sitogenetik dibedakan menjadi 5 respons sebagai berikut.

#### 1) Complete Cytogenetic Response (Complete CyR)

*Complete Cytogenetic Response* atau respons sitogenetik lengkap, apabila tidak didapatkan kromosom Ph dari 20 metafase dengan metode "*chromosome banding analysis*" atau tidak didapatkan kromosom Ph dengan metode FISH (*Fluorescence in situ hybridization*).

#### 2) Partial Cytogenetic Response (Partial CyR)

*Partial Cytogenetic Response* atau respons parsial, apabila masih didapatkan kromosom Ph 1%-35% dari 20 metafase.

#### 3) Minor Cytogenetic Response (Minor CyR)

*Minor Cytogenetic Response* atau Respons Sitogenetik Minor, apabila masih didapatkan kromosom Ph  $> 36\%$ -65% dari 20 metafase.

- 4) **Minimal Cytogenetic Response (Minimal CyR)**  
*Minimal Cytogenetic Response* atau respons sitogenetik minimal, apabila masih didapatkan kromosom Ph 66%–95% dari 20 metafase.
- 5) **No Cytogenetic Response (NoCyR)**  
*No Cytogenetic Respons* apabila masih didapatkan kromosom Ph > 95% dari 20 metafase.

### c. Respons Molekuler

Respons molekuler merupakan tolok ukur untuk mengetahui respons pengobatan secara molekuler dengan mengukur jumlah transkrip BCR ABL dengan pemeriksaan PCR kuantitatif (RT-PCR). Pemeriksaan ini dilakukan dengan mengambil darah pada *buffycoat* untuk mengukur transkrip BCR-ABL, yang dinyatakan sebagai BCR-ABL dengan Skala Internasional (IS). Pemantauan harus dilakukan setiap 3 bulan sampai tercapai MMR (Tabel 11.1). Pemeriksaan molekuler ini merupakan teknik pemantauan yang paling sensitif, dengan demikian bisa mendeteksi tanda-tanda resisten obat lebih awal.

- 1) **Complete Molecular Response (CMR)**  
*Complete Molecular Response* atau Respons Molekuler Lengkap, apabila konsentrasi transkrip BCR-ABL tidak dapat terdeteksi dengan metode RQ-PCR.
- 2) **Major Molecular Response (MMR)**  
*Major Molecular Response* atau Respons Molekuler Mayor atau MR3, apabila BCR-ABL < 0,1% (IS) atau bila terjadi penurunan BCR-ABL1mRNA 3-log, setara dengan  $10^9$  sel leukemia.
- 3) **Deep Molecular Response<sup>4</sup>**  
*Deep Molecular Response<sup>4</sup>*, apabila BCR-ABL1  $\leq$  0,01% IS atau BCR-ABL tidak terdeteksi minimal 10.000 ABL atau 24.000 GUS transcripts.
- 4) **Deep Molecular Response<sup>4,5</sup>**  
*Deep Molecular Response<sup>4,5</sup>*, apabila BCR-ABL1  $\leq$  0,0032% IS atau BCR-ABL tidak terdeteksi minimal 32.000 ABL atau 77.000 GUS transcripts.



5) **Early Molecular Response (EMR)**

*Early Molecular Response* atau Respons Molekular Dini (RMD), apabila  $BCR-ABL < 10\%$  (IS) pada 3 bulan terapi dengan imatinib (Harrington, 2017). Kegagalan mencapai RMD dihubungkan dengan risiko terjadinya progresivitas dan survival yang rendah. Pasien yang mendapat imatinib 400 mg, nilotinib  $2 \times 300$  mg maupun nilotinib  $2 \times 400$  mg dengan penghentian dosis  $\geq 5$  hari berturut-turut menimbulkan kegagalan RMD lebih besar menguji 15 dari 16 studi bahwa pencapaian RMD juga berkaitan OS dan PFS yang lebih panjang. RMD juga berkaitan kemungkinan peningkatan MMR dan respons molekular dalam seperti  $MR^{4.5}$  ( $BCR-ABL \leq 0,0032\%$ , penurunan 4,5 log) (Hochhaus *et al.*, 2017; Hughes *et al.*, 2014; Yeung *et al.*, 2014).

Yeung dan kawan-kawan (2014) menguji 15 dari 16 studi bahwa pencapaian RMD juga berkaitan OS dan PFS yang lebih tinggi. RMD juga berkaitan kemungkinan peningkatan MMR dan respons molekular dalam seperti  $MR^{4.5}$  ( $BCR-ABL \leq 0,0032\%$ , penurunan 4,5 log) (Yeung *et al.*, 2014).

## 14.2 PEMANTAUAN RESPONS TERAPI

Untuk menilai efek pengobatan maka dilakukan pemeriksaan darah lengkap dan hapusan darah tepi setiap 2 minggu, sampai tercapai respons hematologi lengkap yang selanjutnya tiap 3 bulan (Tabel 14.1).

Pemantauan hasil terapi terhadap TKI direkomendasikan sesuai *guideline* National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European LeukemiaNet (ELN), dan European Society of Medical Oncology (ESMO) meliputi (Radich *et al.*, 2018; Hughes *et al.*, 2014; Baccarani M, 2008):

- a. Sitogenetik *bone marrow*
- b. qPCR BCR ABL sesuai International Scale (IS).

**Tabel 14.1** Rekomendasi periode *monitoring* paska terapi.

Metode Evaluasi	Frekuensi penilaian yang direkomendasikan	
	Pemantauan awal (respons suboptimal)	Pemantauan selanjutnya ( <i>lost of respons</i> )
Haematologi	Setiap 2 minggu	Setiap 3 bulan setelah CHR tercapai
Sitogenetik	Setiap 6 bulan	Setiap 12 bulan setelah CCyR tercapai
Molekuler	Setiap 3 bulan	Setiap 3 bulan, meningkat menjadi setiap bulan jika terdeteksi transkrip BCRABL1
Mutasi	Segera setelah terdeteksi respons suboptimal	Segera setelah gagal terhadap imatinib atau terdeteksi peningkatan level transkrip BCRABL1

Sumber: NCCN (2018)

Keterangan: metode pemeriksaan dan waktu pemeriksaan yang dilakukan untuk menentukan respons terapi.

### 14.3 REKOMENDASI WAKTU PEMERIKSAAN

#### a. Rekomendasi NCCN (Tabel 14.1)

NCCN merekomendasikan pemeriksaan qPCR untuk menentukan *milestone* respons molekuler dalam 3 bulan pertama terapi, yaitu transkrip BCR-ABL tercapai  $\leq 10\%$ . pencapaian ini untuk menentukan apakah dosis tetap atau dosis dinaikkan atau bahkan diganti dengan TKI lainnya. Apabila dalam evaluasi tiap 3 bulanan berikutnya tercapai transkrip BCR-ABL (IS)  $\leq 1\%$ , maka pemeriksaan dilanjutkan sampai 2 tahun dan diperpanjang 3-6 bulan setelahnya. Apabila terjadi peningkatan BCR-ABL 1 log, sebaiknya dilakukan ulangan QPCR 1-3 bulan.

Menurut *guideline* NCCN 2019:

- 1) Pemeriksaan sitogenetik sumsum tulang dilaksanakan pada saat diagnosis, gagal mencapai respons *milestone* dan saat relaps hematologi atau sitogenetik
- 2) Pemeriksaan PCR kuantitatif pada saat diagnosis; setiap 3 bulan setelah terapi awal dan setelah kadar BCR-ABL  $\leq 1\%$  tercapai

**Tabel 14.2** Respons *milestone* NCCN 2019.

BCR-ABL1 (IS)	3 months	6 months	12 months	>12 months
>10% <sup>f</sup>	YELLOW	RED		
>1%–10%	GREEN		YELLOW	RED
0.1%–1%	GREEN			YELLOW
<0.1%	GREEN			

dilakukan pemeriksaan setiap 3 bulan selama 2 tahun dan setiap 3-6 bulan sesudahnya; jika terdapat peningkatan 1 log kadar BCR-ABL dari MMR, pemeriksaan PCR kuantitatif diulang dalam 1-3 bulan

- 3) Pemeriksaan analisis mutasi domain BCR-ABL, yaitu pada saat gagal mencapai respons *milestone*, relaps hematologi atau sitologi, peningkatan 1 log kadar BCR-ABL serta hilangnya MMR dan pada saat progresi ke fase akselerasi atau krisis blas.

#### b. European LeukemiaNet 2013

Menurut *guideline* European LeukemiaNet, dilakukan evaluasi kromosom Ph dan transkrip BCR-ABL setiap 3 bulan, sesuai target respons terapi yang optimal. Disebut sebagai respons terapi yang optimal bila (Baccarani, 2015):

- 1) Dalam pemeriksaan 3 bulan pertama tercapai Ph+ ≤ 35%, atau BCR-ABL1 ≤ 10%
- 2) Dalam 6 bulan pertama bila kromosom Ph 0%, (CCyR) dan/atau BCR-ABL1 ≤ 1%
- 3) Dalam 12 bulan pertama kadar transkrip BCR-ABL1 ≤ 0.1% (MMR).

Menurut ELN tahun 2013, **gagal terapi** didefinisikan sebagai hilangnya respons hematologi lengkap dan atau Ph+ > 95% setelah 3 bulan terapi atau setelah 6 bulan terapi Ph+ > 35 % atau Bcr-Abl > 10, atau setelah 12 bulan Ph+ ≥ 1 % atau Bcr-Abl > 1 % (Baccarani, 2015).

**Tabel 14.3** Definisi respons terapi menurut ELN 2013.

Time	Optimal	Warning	Failure
Baseline	NA	High risk or CCA/Ph+, major route	NA
3 months	BCR-ABL1 $\leq 10\%$ or Ph+ $\leq 35\%$	BCR-ABL1 $> 10\%$ or Ph+ 36-95 %	Non CHR or Ph+ $> 95\%$
6 months	BCR-ABL1 $\leq 1\%$ or Ph+ 0 (CCyR)	BCR-ABL1 1-10 % or Ph + 1-35 % (PCyR)	BCR-ABL1 $> 10\%$ or Ph+ $> 35\%$
12 months	BCR-ABL 1 $\leq 0.1\%$ (MMR)	BCR-ABL1 0.1-1 %	BCR-ABL1 $> 1\%$ or Ph $\geq 1\%$

Sumber: Baccarani (2015)

### c. European Society of Medical Oncology (ESMO)

Berdasarkan hasil kesepakatan ESMO tahun 2017:

- 1) Pada saat diagnosis hanya direkomendasikan pemeriksaan hematologi, sitologi sumsum tulang, karyotipe, pemeriksaan BCR-ABL kualitatif dan BCR-ABL metode FISH
- 2) Pemeriksaan hematologi setiap 15 hari sampai tercapai CHR, dan setiap 3 bulan untuk monitor respons terapi
- 3) Pemeriksaan PCR kuantitatif hanya direkomendasikan setiap 3 bulan untuk menilai respons molekuler dan setiap 4-6 minggu tahun pertama setelah penghentian terapi
- 4) Pemeriksaan analisis mutasi hanya direkomendasikan pada fase akselerasi atau krisis blastik dan kasus gagal terapi
- 5) ESMO merekomendasikan pemeriksaan kromosom atau BCR-ABL setiap 3 bulan
- 6) Respons terapi yang optimal terhadap terapi lini pertama, bila (Baccarani, 2015):
  - dalam 3 bulan pertama Ph+  $\leq 95\%$ , atau transkrip BCR-ABL  $< 10\%$ ;
  - dalam 6 bulan pertama Ph+  $\leq 35\%$ , atau BCR-ABL  $< 10\%$ ; dan
  - dalam 12 bulan pertama Ph + 0, atau BCR-ABL  $\leq 1\%$ .

## RUJUKAN

- Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, and Rosti G. 2015. A Review of the European LeukemiaNet Recommendations for the Management of CML. *Ann Hematol*, 94(Suppl 2): S141–S147.
- Giralt SA, Goldman J, Anassetti C, Cervantes F, Champlin R, and Hochhaus A. 2001. Recommendations for Assessment and Definitions of Response and Relapse in CML. In *Chronic Myeloid Leukemia. Biology and Treatment*. Carella A M, Daley GQ, Eaves CJ, Goldman JM, and Hehlmann R (eds.). United Kingdom: Martin Dunits Ltd.
- Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen JJWM, et al. 2017. Chronic Myeloid Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, 28(Issue suppl.4):iv41–iv51.
- Hughes TP, Lipton JH, Specytor N, et al. 2014. Deep Molecular Responses Achieved in Patients with CML-CP Who are Switched to Nilotinib After Long-Term Imatinib. *Blood*, 124 (5):729-36. doi: 10.1182/blood-2013-12-544015.
- National Comprehensive Cancer Network. 2018. *Chronic Myeloid Leukemia* (Version 4.). [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf) Updated 2018 NCCN guidelines for the management of CML.
- Radich JP, Deininger M, Abboud CN, Altman JK, Berman E, et al. 2018. Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, (9):1108-1135.
- Soebandiri. 1998. *Pemantauan yang Tepat dari Efek (=Hasil) Terapi Medis*. Pendidikan berkelanjutan XII, Surabaya, 12-13 September 1998.
- Yeung DT and Mauro MJ. 2014. Prognostic Significance of Early Molecular Response in Chronic Myeloid Leukemia Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors. *American Society of Hematology*, 2014(1):240-243.

# BAB 15

## RESISTENSI TERHADAP IMATINIB

Sejak ditemukan imatinib, Imatinib telah terbukti sangat efektif dalam hal pencapaian remisi dan tingkat kematian dari pasien CML mengalami penurunan secara drastis. Tetapi lebih dari 33% pasien tidak mencapai respons yang optimal, 3% dari CML fase kronik, 20% dari CML fase akselerasi, dan 50% dari CML fase krisis blastik tidak memberikan respons sama sekali terhadap inhibitor tirosin kinase generasi pertama (imatinib). Bahkan tiap tahun mereka yang respons juga masih mengalami kekambuhan antara 0,4%–5,5%. Resistensi terhadap obat merupakan tantangan bagi para klinisi agar segera mengetahui sedini mungkin tanda-tanda terjadinya Resistensi obat tersebut. Berdasarkan saat timbulnya Resistensi imatinib dapat digolongkan menjadi Resistensi primer dan sekunder.

### 15.1 RESISTENSI PRIMER

Resistensi primer adalah kegagalan mencapai salah satu dari kriteria-kriteria respons terapi yang ditetapkan berdasarkan pedoman *European Leukemia Net (ELN)* atau *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*. Resistensi primer didefinisikan sebagai kurangnya respons terhadap pengobatan imatinib awal. Resistensi primer dibagi lagi menjadi Resistensi hematologi dan sitogenetik. Disebut sebagai Resistensi hematologi bila dalam waktu 3 sampai 6 bulan sejak dimulai pengobatan gagal menormalkan darah perifer. Insiden Resistensi hematologi didapatkan pada 2-4%. Sedangkan Resistensi sitogenetik bila setelah 6 bulan sejak pengobatan gagal mencapai respons sitogenetik. Resistensi sitogenetik primer lebih sering terjadi, sekitar 15%-25%. Ekspresi aberan dari *transporter* obat dalam darah dan ikatan dengan protein plasma dapat berkontribusi

terhadap timbulnya Resistensi primer dengan cara merubah konsentrasi TKI intraseluler dan TKI plasma (Shah, 2007).

Pemantauan kadar plasma imatinib diperlukan untuk menentukan kepatuhan pasien terhadap terapi. Namun, sampai saat ini belum ada data yang mendukung perubahan terapi berdasarkan kadar imatinib plasma memengaruhi hasil pengobatan.

Kadar *transporter kation organik 1* (OCT-1) sebelum terapi telah dilaporkan sebagai prediktor respons paling kuat terhadap imatinib, namun *uptake seluler* dari dasatinib atau nilotinib tidak bergantung pada ekspresi OCT-1, Hal ini menunjukkan bahwa pasien dengan ekspresi OCT1 rendah mungkin memiliki hasil yang lebih baik dengan dasatinib atau nilotinib dibandingkan dengan imatinib.

## 15.2 RESISTENSI SEKUNDER

Resistensi sekunder, bila salah satu dari berikut: a. terjadi progresifitas ke arah fase akselerasi ataupun krisis blastik; b. hilangnya respons lengkap hematologi atau respons parsial hematologi pada pasien yang sebelumnya pernah respons terhadap inhibitor tirosin kinase terjadi pada mereka yang sebelumnya telah mencapai dan kemudian kehilangan respons mereka sesuai dengan pedoman tersebut (Shah, 2007).

Pada Resistensi sekunder, mutasi titik pada domain kinase BCR-ABL1 adalah mekanisme yang paling sering dan berhubungan dengan prognosis yang buruk dan risiko yang lebih tinggi timbulnya progresivitas penyakit. Di antara mutasi domain kinase BCR-ABL1, mutasi T315I merupakan jenis mutasi yang ganas dan menimbulkan Resistensi terhadap imatinib, dasatinib, nilotinib, dan bosutinib. Mutasi lainnya seperti F317L dan V299L adalah mutan yang terbukti menimbulkan Resistensi terhadap dasatinib dan Y253H, E255K/V, dan F359V/C menimbulkan resisten terhadap nilotinib.

## 15.3 MEKANISME RESISTENSI

Mekanisme Resistensi terhadap imatinib dapat bergantung BCR-ABL (mutasi titik domain kinase atau amplifikasi gen) ataupun tidak tergantung pada BCR-ABL.

### a. Mutasi Domain Kinase (KD) ABL

*Point mutation* pada domain BCR-ABL kinase (KD) dapat menyebabkan Resistensi imatinib, terutama Resistensi sekunder, dan bertanggung jawab atas kegagalan pengobatan dalam banyak kasus (Bixby dan Talpaz, 2009; Branford *et al.*, 2003; Hochhaus *et al.*, 2002; Jabbour *et al.*, 2006; Lee *et al.*, 2008; O'Hare *et al.*, 2005). Efek molekuler yang ditimbulkan oleh mutasi domain *kinase* Bcr-Abl akan merusak ikatan hidrogen antara obat dan protein.

Mutasi bisa didapatkan pada empat daerah: lengkung pengikat ATP (*p-loop*), daerah kontak, daerah *a-loop* serta domain katalitik. Mutasi BCR-ABL paling sering terjadi pada daerah *P-loop* (30%-40% dari seluruh mutasi). *P-loop* adalah suatu struktur fleksibel yang secara fisiologis mengikat residu fosfat ATP. Pasien CML yang mengalami mutasi pada *P-loop* menunjukkan prognosis yang buruk. Mutasi *P-loop* banyak terdapat pada CML fase akselerasi atau krisis blastik. Pada mutasi *P-loop* akan menimbulkan sensitivitas yang lebih rendah 70-100 kali lipat terhadap imatinib bila dibanding dengan BCR-ABL yang tanpa mengalami mutasi.

Mutasi titik dapat mengubah konformasi onkoprotein BCR-ABL menjadi bentuk aktif yang menyebabkan perubahan konformasi di tempat pengikatan imatinib, dan menghambat ikatan imatinib (Lee *et al.*, 2008), dan juga dapat menghilangkan molekul yang diperlukan untuk ikatan, sehingga mengurangi manfaat obat (Bixby & Talpaz, 2009; Deininger *et al.*, 2005; O'Hare *et al.*, 2005; Shah, 2005; Goldman & Melo, 2003).

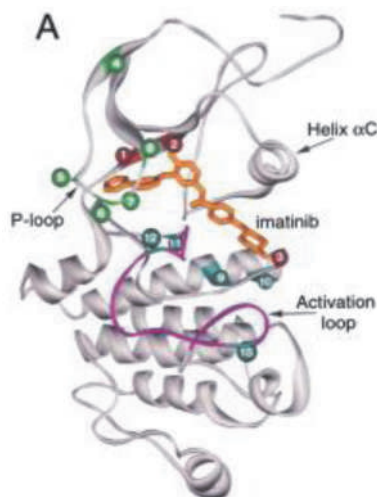
Sampai saat ini lebih dari 100 mutasi titik telah diketahui yang paling penting adalah mutasi T315I, Y253H, dan F255K. T315I dan mutasi tertentu yang terjadi di *P-loop* adalah mutasi yang paling sering didapatkan (Ravandi, 2011). Mutasi T315I (mutasi *gatekeeper*) didapatkan pada 4-15% pasien yang menunjukkan Resistensi imatinib. Pada jenis mutasi T315I terjadi substitusi nukleotida dari gen ABL, sehingga terjadi perubahan treonin menjadi isoleusin pada asam amino 315 (Th315 menjadi Ile315). Mutasi ini menghilangkan molekul oksigen yang diperlukan untuk ikatan hidrogen antara imatinib dan ABL kinase dan mutasi bisa mencegah pengaturan konformasi yang diperlukan untuk pengikatan



inhibitor tirosin kinase dan stabilisasi konformasi kinase aktif. Mutasi ini menimbulkan Resistensi terhadap imatinib, nilotinib, dan dasatinib. Mutasi ini juga dihubungkan dengan Resistensi imatinib sekunder yang biasanya terjadi pada stadium akhir dari penyakit dan berhubungan dengan usia lanjut, yang mendapatkan interferon sebelumnya, dan skor Sokal yang tinggi (Jabbour *et al.*, 2006; Nicolini *et al.*, 2006).

Corbin, dan kawan-kawan pada tahun 2003 meneliti 21 asam amino yang terlibat pada mutasi daerah kontak. Mutasi-mutasi tertentu, seperti M244V, M351T, dan F311L juga menimbulkan Resistensi terhadap inhibitor tirosin kinase (imatinib). Mutasi F317L dan V299L adalah mutan yang terbukti menimbulkan Resistensi terhadap dasatinib, sedangkan Y253H, E255K/V, dan F359V/C menimbulkan resisten terhadap nilotinib. Y253H merupakan salah satu jenis mutasi pada *p-loop* yang cukup jarang. Jenis ini dilaporkan oleh peneliti pada seor yang terjadi krisis blastik yang mendapatkan imatinib.

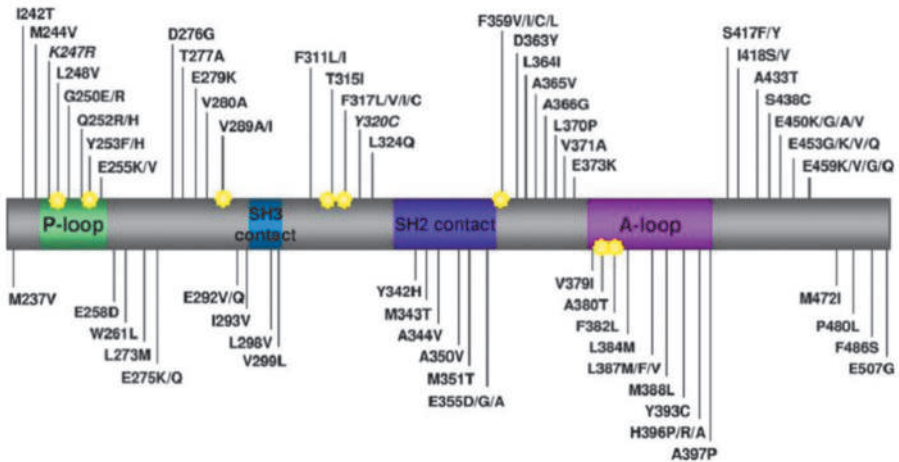
Mutasi T1052C juga merupakan salah satu mutasi pada domain kinase yang menimbulkan Resistensi parsial terhadap imatinib. Mutasi T932C merupakan mutasi yang jarang didapatkan. Sedangkan signifikansi klinis akibat mutasi lain masih kontroversial (Jabbour *et al.*, 2006; Khorashad *et al.*, 2008).



**Gambar 15.1** Mutasi domain kinase kompleks Abl-imatinib (Nagar *et al.*, 2003).

Keterangan: Imatinib ditunjukkan sebagai rangkaian rantai warna emas. Posisi 1-3 lingkaran warna merah merupakan mutasi yang secara langsung memengaruhi ikatan imatinib. Semua posisi lainnya mungkin memengaruhi kemampuan kinase untuk membentuk konformasi yang diperlukan untuk mengikat *imatinib*, termasuk di lingkaran P (4-8, hijau) dan di sekitar *A-loop* aktivasi (9-13; ungu). *Loop* aktivasi berwarna ungu. Posisi asam amino yang mutasi: 1 F317,, 2 T315, 3, F359, 4, M244, 5, G250, 6, Q252, 7, Y253, 8, E255, 9, M351; 10, E355, 11, V379, 12, L387, 13, H396.

Corbin, dan kawan-kawan pada tahun 2003 juga meneliti hubungan mutasi domain kinase BCR-ABL dengan Resistensi imatinib. Diperkirakan 21 asam amino terjadi mutasi pada daerah kontak, misal pada Thr315, Phe317, dan Phe359. Mutasi yang terjadi pada Thr315 mengurangi sensitivitas imatinib dan merupakan penyebab Resistensi pada sebagian besar pasien. Demikian juga didapatkan mutasi Phe 317 Leu pada beberapa pasien saat terjadi Resistensi obat.



**Gambar 15.2** Peta mutasi domain kinase pada BCR-ABL (Corbin *et al.*, 2003).

Penulis dalam penelitian di Surabaya tahun 2012 pada 16 pasien CML BCR ABL positif yang tidak memberikan respons lengkap terhadap imatinib menemukan 3 profil kombinasi mutasi, yaitu mutasi C944T, T1052C, dan T932C. Mutasi C944T didapatkan pada 9 pasien, T1052C pada

16 pasien, dan T932 C didapatkan pada 13 pasien. Sedangkan 2 pasien didapatkan 1 jenis mutasi, yaitu T1052C, 5 pasien didapatkan 2 jenis mutasi T1052C dan T932C, dan 8 pasien didapatkan 3 jenis mutasi C944T, T1052C dan T932C (Bintoro *et al.*, 2014).

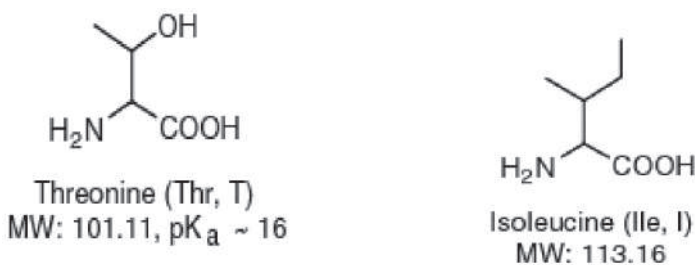
**Tabel 15.1** Mutasi titik BCR–ABL pasien CML yang resisten terhadap Imatinib dan pasien ALL-Philadelphia Positive.

<b>Nucleotide Change*</b>	<b>Amino Acid Change†</b>	<b>Proposed Mechanism of Resistance</b>	<b>Cases‡ no. detected/ no. tested</b>	<b>Source</b>
A1094G	M244V (M263V)	<i>Impairs conformational change (?)</i>	1/32	Shah <i>et al.</i>
			1/66	Hochhaus <i>et al.</i>
G1113A	G250E (G269E)	<i>Impairs conformational change (?)</i>	2/28	Branford <i>et al.</i>
			2/32	Shah <i>et al.</i>
A1119G	Q252R (Q271R)	<i>Impairs conformational change (?)</i>	1/32	Shah <i>et al.</i>
G1120C/T	Q252H (Q271H)	<i>Impairs conformational change (?)</i>	6/32	Shah <i>et al.</i>
			1/66	Hochhaus <i>et al.</i>
T1121C	Y253H (Y272H)	<i>Impairs conformational change (?)</i>	2/8	von Bubnoff <i>et al.</i>
			1/28	<i>et al.</i>
			2/32	Branford <i>et al.</i>
			4/66	Shah <i>et al.</i> Hochhaus <i>et al.</i>
A1122T	Y253F (Y272F)	<i>Impairs conformational change (?)</i>	3/32	Shah <i>et al.</i>
			1/66	Hochhaus <i>et al.</i>
G1127A	E255K (E274K)	<i>Impairs conformational change (?)</i>	1/12	Barthe <i>et al.</i>
			2/8	von Bubnoff <i>et al.</i>
			4/28	<i>et al.</i>
			6/9	Branford <i>et al.</i>
			10/32	Hoffman <i>et al.</i>
3/66	Shah <i>et al.</i> Hochhaus <i>et al.</i>			
A1128T	E255V (E274V)	<i>Impairs conformational change (?)</i>	1/8	von Bubnoff <i>et al.</i>
			1/66	<i>et al.</i> Hochhaus <i>et al.</i>

<b>Nucleotide Change*</b>	<b>Amino Acid Change†</b>	<b>Proposed Mechanism of Resistance</b>	<b>Cases‡ no. detected/ no. tested</b>	<b>Source</b>
T1495C	F311L (F330L)	Unknown	1/24	Roche-Lestienne <i>et al.</i>
C1308T	T3151 (T334I)	<i>Affect imatinib binding (?)</i>	2/8 10/32 3/28 1/9 3/24 6/66	von Bubnoff <i>et al.</i> Shah <i>et al.</i> Branford <i>et al.</i> Hoffman <i>et al.</i> Roche-Lestienne <i>et al.</i> Hochhaus <i>et al.</i>
C1315G	F317L (F336L)	<i>Affect imatinib binding (?)</i>	1/28 3/32	Branford <i>et al.</i> Shah <i>et al.</i>
T1392C	M343T (M362T)	Unknown	1/32	Shah <i>et al.</i>
T1416C	M351T (M370T)	<i>Impairs conformational change (?)</i>	2/28 10/32 1/24 4/66	Branford <i>et al.</i> Shah <i>et al.</i> Roche-Lestienne <i>et al.</i> Hochhaus <i>et al.</i>
A1428G	E355G (E374G)	<i>Impairs conformational change (?)</i>	1/32 1/66	Shah <i>et al.</i> Hochhaus <i>et al.</i>
T1439G	F359V (F378V)	<i>Affect imatinib binding (?)</i>	2/32	Shah <i>et al.</i>
G1499A	V379I (V398I)	<i>Impairs conformational change (?)</i>	1/32	Shah <i>et al.</i>
T1508C	F382L (F401L)	Unknown	1/32	Shah <i>et al.</i>
T1523A	L387M (L406M)	<i>Impairs conformational change (?)</i>	1/32	Shah <i>et al.</i>
A1551G	H396R (H415R)	<i>Impairs conformational change (?)</i>	3/32 1/66	Shah <i>et al.</i> Hochhaus <i>et al.</i>

Sumber: Goldman & Melo (2003)

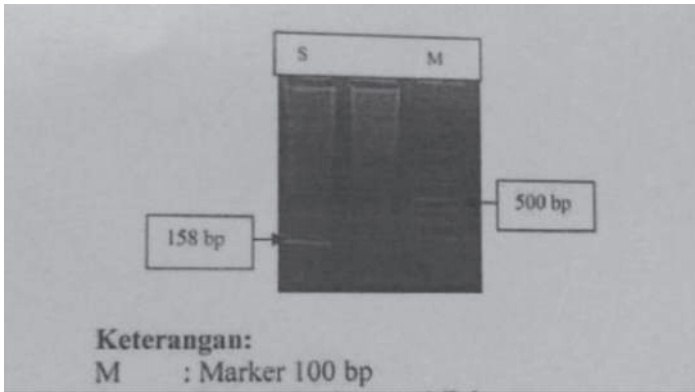
Mutasi-mutasi tertentu, seperti M244V, M351T, dan Phe311L juga menimbulkan Resistensi terhadap inhibitor tirosin kinase (imatinib). Phe311L mekanisme menimbulkan Resistensi belum diketahui (Tabel 15.1) (Goldman & Melo, 2003; Roche-Lestienne *et al.*, 2002). Mutasi-mutasi tersebut secara uji biokimia dan uji seluler mutasi akan menunjukkan penurunan sensitivitas terhadap imatinib masing-masing sebanyak 1,8 dan 2,8 kali lipat. Resistensi yang disebabkan oleh mekanisme tersebut dapat diatasi dengan peningkatan dosis imatinib.



**Gambar 15.3** Rumus bangun Threonine dan Isoleucine.

Berdasarkan struktur kristal dari domain kinase Abl bahwa pada mutasi T315I saat isoleusin menggantikan treonin, zat ini tidak menyediakan atom oksigen untuk pengikatan dengan imatinib. Penggantian treonin dengan isoleusin juga mengganggu ikatan hidrogen imatinib. isoleusin mengandung sebuah gugus hidrokarbon ekstra pada rantai samping yang menimbulkan *steric hindrance* bagi imatinib, sehingga ikatan obat ini lemah dan menimbulkan Resistensi.

Mutasi T1052C juga merupakan salah satu mutasi pada domain kinase yang menimbulkan Resistensi parsial terhadap imatinib. Pada mutasi T1052C, urutan nukleotida nomer 1052 di mana kodon ATG yang menyandi asam amino Methionin pada kodon asam amino 351 akan berubah menjadi kodon TCC yang menyandi asam amino Threonin. Penulis dalam penelitian di Surabaya tahun 2012 pada 16 pasien CML BCR ABL positif yang tidak memberikan respons lengkap terhadap imatinib menemukan **T1052C pada semua pasien (16 pasien) tersebut** (Bintoro *et al.*, 2014).



**Gambar 15.4** Hasil pemeriksaan mutasi T315I menggunakan ASO PCR (Bintoro *et al.*, 2019).

Keterangan: M : marker 100 bp  
S : sampel pasien "X"

Mutasi T1052C ini akan melemahkan secara parsial ikatan imatinib pada targetnya dan menimbulkan Resistensi obat parsial (Bintoro *et al.*, 2014; Iqbal, 2004).



**Gambar 15.5** Rumus bangun Methionine, Phenylalanine, dan Serine.

Mutasi T932C merupakan mutasi yang jarang didapatkan. Pada mutasi T932C, urutan nukleotida nomer 932 di mana kodon TTC yang menyandi asam amino Phenilalanin pada kodon asam amino 311 akan berubah menjadi kodon TCC yang menyandi asam amino Serin (Gambar 16.5). Penulis dalam penelitian di Surabaya tahun 2012 pada 16 pasien CML BCR ABL positif yang tidak memberikan respons molekular lengkap terhadap imatinib menemukan mutasi **T932 C** pada 13 pasien (Bintoro *et al.*, 2014).

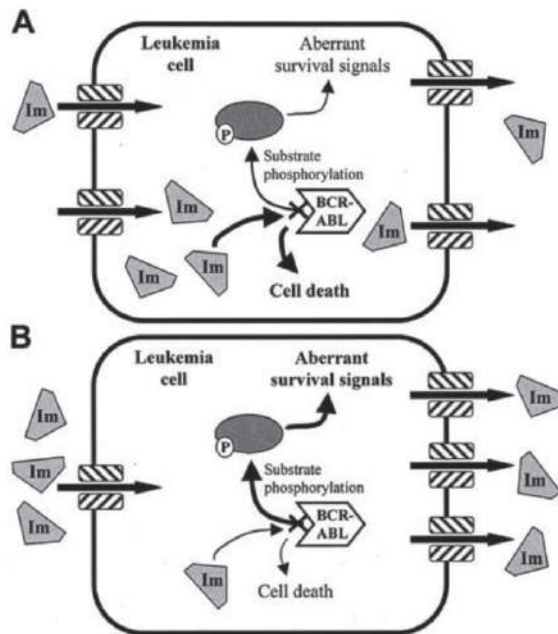
## b. Amplifikasi atau Duplikasi BCR-ABL

Terdapat banyak penelitian yang berkaitan dengan amplifikasi onkogen ABL kinase (Bixby dan Talpaz, 2009; Gorre *et al.*, 2001; Le Coutre *et al.*, 2000; Mahon *et al.*, 2000; Weisberg dan Griffin, 2000). Amplifikasi dan overekspresi BCR-ABL merupakan salah satu cara agar sel CML bisa lepas dari imatinib. Pasien CML krisis blastik yang resisten terhadap imatinib akibat dari duplikasi genetik BCR-ABL. Amplifikasi Abl dilaporkan pada pasien CML yang resisten terhadap imatinib. Gorre dan kawan-kawan (2001) menemukan adanya amplifikasi BCR-ABL pada pasien CML yang resisten terhadap imatinib. Hochhaus dan kawan-kawan (2002) juga menemukan amplifikasi BCR-ABL pada beberapa pasien CML yang resisten terhadap imatinib. Le Coutre dan Weisberg meneliti darah perifer pasien CML yang mengalami krisis blastik yang resisten terhadap imatinib dan menunjukkan peningkatan aktivitas Abl kinase akibat duplikasi genetik Bcr-Abl. Mahon dan rekan, secara *in vitro* juga melaporkan amplifikasi pada rangkaian Abl pada pasien yang resisten terhadap *imatinib* (Gorre *et al.*, 2001).

## 15.4 MEKANISME RESISTENSI YANG TIDAK TERGANTUNG PADA BCR-ABL

Mekanisme yang berperan menimbulkan Resistensi imatinib yang tidak tergantung BCR-ABL, adalah *transporter efflux* dan *influx*, hambatan apoptosis (*Inhibitors Apoptotic Protein*), dan *transcription factors*. Terjadi peningkatan *clearance* obat akibat dari peningkatan ekspresi *P-glycoprotein pump efflux* yang meningkatkan *efflux* obat dan menurunkan akumulasi obat intraseluler, terjadi penurunan absorpsi obat sekunder akibat penurunan ekspresi *transporter organic-1* (hOCT1), terjadi sekuestrasi imatinib akibat dari peningkatan protein serum  $\alpha$ -1 glikoprotein asam yang mengikat imatinib dan merusak pengikatan berikutnya pada ABL kinase, menurunkan konsentrasi obat serum, dan menimbulkan aktivasi sinyal jalur alternatif melalui Ras/Raf/MEK kinase, STAT, Erk2, atau SFK fosforilasi BCR-ABL dan peningkatan transkrip prostaglandin-endoperoxide synthase 1/cyclooxygenase 1 (De Moraes *et al.*, 2012; Jabbour *et al.*, 2011; Zhang *et al.*, 2009).

Konsentrasi obat intraseluler dan metabolit menentukan *efficacy*, *toxicity*, dan interaksi obat. Keseimbangan antara ekspresi aliran keluar oleh *transporter efflux multidrug* (MDR1, ABCB1, ABCG2/ABCB1) dan aliran masuk substrat (oleh hOCT1) akan menentukan konsentrasi obat tingkat intraseluler. Pasien yang menunjukkan respons yang sub optimal ternyata mempunyai kadar hOCT1 yang rendah. Dilaporkan kelompok pasien yang mencapai MMR (89%) lebih tinggi pada kelompok pasien aktivitas hOCT yang tinggi dibandingkan yang mempunyai aktivitas hOCT yang rendah (55%). Demikian juga kadar hOCT yang rendah berkorelasi dengan rendahnya OS dan EFS. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan terhadap respons sitogenetik, *PFS* dan *OS* berdasarkan jumlah ekspresi hOCT1 sebelum pengobatan. Pasien dengan hOCT1 yang rendah akan menurunkan kecepatan mencapai *MMR* selama 12 bulan bila mendapat *imatinib* dosis standar dibandingkan dengan *imatinib* dosis tinggi.



**Gambar 15.6** Bagan keseimbangan *uptake/efflux transporter*.



Konsekuensi perubahan ekspresi *transporter* terhadap akumulasi imatinib intraseluler. (A) Dalam kondisi normal, konsentrasi imatinib memadai dalam sel dan sel leukemia mengalami kematian. (B) *transporter uptake* under ekspresi atau *transporter efflux* overekspresi, sehingga konsentrasi imatinib intraseluler terlalu rendah untuk menghambat BCR-ABL (Wang *et al.*, 2008).

Efisiensi sebuah obat dapat dipengaruhi oleh ikatan obat dengan protein plasma darah (serum albumin manusia, lipoprotein, glikoprotein, dan globulin  $\alpha$ ,  $\beta$ , dan  $\gamma$ ). Semakin sedikit obat berikatan dengan protein plasma darah, semakin efisien obat tersebut dapat melintasi membran sel. Imatinib, dasatinib, dan nilotinib terikat lebih dari 95% dengan plasma protein. Dilaporkan bahwa konsentrasi imatinib plasma yang tidak adekuat merupakan salah satu penyebab timbulnya Resistensi terhadap imatinib. Demikian juga dengan kuatnya ikatan antara imatinib dengan albumin akan menurunkan efek terapeutik obat.

*Transcription factors*. Jalur transduksi sinyal dalam sel bertindak dengan cara mengirimkan sinyal ekstraseluler ke faktor transkripsi, yang menghasilkan perubahan ekspresi gen. Namun, telah diketahui bahwa sebagian besar jalur sinyal pada kanker mengalami deregulasi yang menyebabkan perubahan ekspresi dan fungsi faktor transkripsi. Aktivasi konstitutif dari faktor nuklir kappa B (NFkB) dan inaktivasi faktor *forkhead box O* (FoxO) terbukti sangat berperan dalam transformasi karsinogenik. Oleh karena itu, memodulasi aktivitas FoxO dan NFkB tampaknya merupakan strategi terapi yang rasional (De Moraes *et al.*, 2012).

*Genomic analysis*. *Genomic events* yang terkait dengan respons terapi yang tidak optimal pada CML kurang dipahami. Branford telah melakukan *exome sequencing*, variasi jumlah salinan dan/atau RNA-Seq untuk menemukan mutasi pada saat diagnosis dan CML fase krisis blastik. Varian gen kanker terdeteksi pada 15/27 pasien (56%) pada pasien CML-BC atau yang respons terapi tidak optimal, dan pada 3/19 yang menunjukkan respons yang optimal (16%). Gen yang sering bermutasi saat diagnosis adalah ASXL1, IKZF1, dan RUNX1. Metiltransferase SETD1B adalah gen yang bermutasi berulang baru. Varian baru yang terkait dengan translokasi Philadelphia yang terdeteksi pada saat diagnosis adalah

11/46 pasien (24%). Varian ini lebih sering didapatkan pada pasien yang menunjukkan respons terapi yang tidak optimal (33%) dibandingkan yang optimal (11%),  $P = 0,07$ . Pada tiga puluh sembilan pasien CML fase krisis blastik, semua memiliki varian gen kanker, termasuk mutasi domain ABL1 kinase. Analisis genomik mengungkapkan banyak varian yang relevan pada pasien dengan hasil terapi yang tidak optimal dan semua pasien CML fase krisis blastik. Pengujian biomarker yang disempurnakan di masa depan untuk varian spesifik kemungkinan akan memberikan informasi prognostik untuk memfasilitasi pendekatan terapeutik yang disesuaikan dengan faktor risiko yang ada.

## RUJUKAN

- Bixby D and Talpaz M. 2009. Mechanisms of resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia and Recent Therapeutic Strategies to Overcome Resistance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009:461-76. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.461.
- Branford S, Rudzki Z, Walsh S, et al. 2003. Detection of BCR-ABL Mutations in Patients with CML Treated with Imatinib is Virtually Always Accompanied by Clinical Resistance, and Mutations in the ATP Phosphate-Binding Loop (P-Loop) are Associated with a Poor Prognosis. *Blood*, 102:276–283.
- Bintoro UY, Sedana MP, Sosiawan A, Prayogo AA, Soebandiri. 2014. Gene Mutation Profile in Chronic Myelogenous Leukemia BCR-ABL Positive Chronic Phase Patients Which Not Response to Imatinib Treatment in Dr. Soetomo Teaching Hospital Surabaya Indonesia (Abstract). *The Korean Journal of Internal Medicine*, 29(5):(Suppl. 1).
- Branford S, Wang P, Yeung DT, Thomson D, et al. 2018. Integrative Genomic Analysis Reveals Cancer-Associated Mutations at Diagnosis of CML in Patients with High Risk Disease. *Blood*, doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-02>.
- Corbin AS, Rosée PL, Stoffregen EP, Druker BJ, Deininger MW. 2003. Several Bcr-Abl Kinase Domain Mutants Associated with Imatinib Mesylate Resistance Remain Sensitive to Imatinib. *Blood*, 101(11):4611-4.
- De Moraes GN, Souza PS, de Faria Costas FC, Vasconcelos FC, Reis FRS, and Maia RC. 2012. The Interface between BCR-ABL-Dependent and -Independent Resistance Signaling Pathways in Chronic Myeloid Leukemia. *Leuk Res Treatment*, 2012:671702.

- Deininger M, Buchdunger E, and Druker BJ. 2005. The Development of Imatinib as a Therapeutic Agent for Chronic Myeloid Leukemia. *Blood*, 105(7):2640-53.
- Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, et al. 2001. Clinical Resistance to STI-571 Cancer Therapy Caused by BCR-ABL Gene Mutation or Amplification. *Science*, 293:876-880.
- Hochhaus A, Kreil S, Corbin AS, et al. 2002. Molecular and Chromosomal Mechanisms of Resistance to Imatinib (STI571) Therapy. *Leukemia*, 16:2190-2196.
- Iqbal Z, Rubina T, Siddiqui RT, and Qureshi JA. 2004. Two Different Point Mutations in ABL Gene ATP-Binding Domain Conferring Primary Imatinib Resistance in a Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patient: A Case Report. *Biol. Proced. Online*, 6(1):144-148.
- Jabbour E, Kantarjian H, Jones D, Talpaz M, Bekele N, O'Brien S, et al. 2006. Frequency and Clinical Significance of BCR-ABL Mutations in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Treated with Imatinib Mesylate. *Leukemia*, 20:1767-1773.
- Khorashad JS, Milojkovic D, Mehta P, et al. 2008. In Vivo Kinetics of Kinase Domain Mutations in CML Patients Treated with Dasatinib After Failing Imatinib. *Blood*, 111:2378-2381.
- le Coutre P, Tassi E, Varella-Garcia M, et al. 2000. Induction of Resistance to the Abelson Inhibitor STI571 in Human Leukemic Cells Through Gene Amplification. *Blood*, 95:1758-1766.
- Lee TS, Ma W, Zhang X, et al. 2008. BCR-ABL Alternative Splicing as a Common Mechanism for Imatinib Resistance: Evidence from Molecular Dynamics Simulations. *Mol Cancer Ther*, 7:3834-3841.
- Mahon FX, Deininger MW, Schultheis B, et al. 2000. Selection and Characterization of BCR-ABL Positive Cell Lines with Differential Sensitivity to the Tyrosine Kinase Inhibitor STI571: Diverse Mechanisms of Resistance. *Blood*, 96:1070-1079.
- Nagar B. 2003. Structural Basis for the Autoinhibition of c-Abl Tyrosine Kinase. *Cell*, 112:859-71.
- Nicolini FE, Corm S, Le QH, et al. 2006. Mutation Status and Clinical Outcome of 89 Imatinib Mesylate-Resistant Chronic Myelogenous Leukemia Patients: a Retrospective Analysis from the French Intergroup of CML (Fi(phi)-LMC GROUP). *Leukemia*, 20:1061-1066.
- O'Hare T, Walters DK, Stoffregen EP, et al. 2005. In Vitro Activity of Bcr-Abl Inhibitors AMN107 and BMS-354825 Against Clinically Relevant Imatinib-Resistant Abl Kinase Domain Mutants. *Cancer Res*, 65:4500-4505.

- Ravandi F. 2011. Managing Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Role of Tyrosine Kinase Inhibitors. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 11: 198–203.
- Roche-Lestienne C, Soenen-Cornu V, Grardel-Duflos N, Lai® JL, Philippe N, Facon T, Fenaux P, and Preudhomme C. 2002. Several Types of Mutations of the Abl Gene can be Found in Chronic Myeloid Leukemia Patient's Resistent to STI571, and They can Pre-Exist to the Onset of Treatment. *Blood*, 100:1014-1018.
- Shah NP. 2005. Loss of Response to Imatinib: Mechanisms and Management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2005:183-7.
- Shah NP. 2007. Medical Management of CML. *Hematology Am Soc Cancer Educ Program*, 2007:371–375.
- Wang L, Giannoudis A, Lane S, Williamson P, Pirmohamed M, Clark RE. 2008. Expression of the Uptake Drug Transporter hOCT1 is an Important Clinical Determinant of the Response to Imatinib in Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Pharmacol Ther*, 83:258–264.
- Weisberg E and Griffin JD. 2000. Mechanism of Resistance to the ABL Tyrosine Kinase Inhibitor STI571 in BCR/ABL-Transformed Hematopoietic Cell Lines. *Blood*, 95:3498–3505.
- Zhang W, Cortes J, Yao H, Zhang L, Reddy N, Jabbour E, et al. 2009. Predictors of Primary Imatinib Resistance in Chronic Myelogenous Leukemia are Distinct from Those in Secondary Imatinib Resistance. *J Clin Oncol*, 27: 3642–3649.



Secara umum hasil pengobatan pasien yang menerima imatinib sangat luar biasa. Pada observasi selama 8 tahun yang dilakukan oleh Studi IRIS, OS dilaporkan 85% dan kematian terkait CML pada 7%. Namun, hanya 55% dari mereka yang bisa melanjutkan terapi, yang lain menghentikan terapi karena intoleransi obat atau progresivitas penyakit. Dari uji klinis lini pertama lainnya, diperkirakan bahwa 20% hingga 30% pasien akan mengalami Resistensi terhadap imatinib. Druker dan kawan-kawan meneliti bahwa di antara 553 pasien CML yang mendapatkan terapi imatinib dilaporkan 7% pasien progresif menjadi fase akselerasi atau krisis blastik. Pasien CML yang menunjukkan Resistensi imatinib umumnya memiliki mutasi domain BCR-ABL kinase. Branford dan kawan-kawan dengan *direct sequencing* menemukan mutasi domain BCR-ABL kinase hampir selalu berkaitan dengan pasien CML yang mengalami Resistensi terhadap Imatinib, dan pasien dengan mutasi pada *P-loop* memiliki prognosis yang sangat buruk (Branford *et al.*, 2003).

Penelitian yang dilakukan Noens dan kawan-kawan di Belgia pada tahun 2009, menyebutkan bahwa 202 pasien CML yang mendapatkan imatinib, 169 dari 201 pasien CML menunjukkan respons terapi optimal hanya 7,3%, sedangkan respons terapi sub optimal sebesar 23,2%. Hal ini menunjukkan adanya Resistensi yang tinggi terhadap obat *Tyrosin Kinase Inhibitor* (TKI), terutama obat imatinib. Berbagai cara dilakukan untuk meningkatkan respons terapi atau mengatasi pasien yang resisten TKI, yaitu peningkatan dosis Imatinib, penggunaan Inhibitor Tirosin Kinase generasi terbaru berikutnya dan transplantasi sumsum tulang.

## 16.1 PENINGKATAN DOSIS IMATINIB

Dasar pemikiran untuk peningkatan dosis imatinib adalah: (1) overekspresi Bcr-Abl dan amplifikasi BCR-ABL sebagai mekanisme Resistensi yang dapat diatasi dengan konsentrasi imatinib yang lebih tinggi; (2) fakta bahwa beberapa mutasi masih sensitif terhadap imatinib pada konsentrasi yang sedikit lebih tinggi; (3) pengalaman klinis yang menunjukkan respons pada fase I studi 17; dan (4) pada CML fase akselerasi dosis 600 mg imatinib secara independen terkait dengan waktu yang secara signifikan menunjukkan survival lebih baik dibandingkan dengan dosis 400 mg (Kantarjian *et al.*, 2003).

Pada pasien CML yang gagal terapi atau yang memberi respons yang suboptimal, dosis imatinib dapat dinaikkan. Di Amerika Serikat, dosis imatinib dari 400-600 mg/hari dinaikkan hingga dosis 600-800 mg dan di Uni Eropa, peningkatan 800mg/hari juga telah disetujui untuk pasien CML fase kronis. Dosis imatinib yang dinaikkan sampai 800 mg per hari telah memberikan hasil yang baik pada beberapa kasus yang mengalami Resistensi primer, walaupun durasinya pendek (Jabbour *et al.*, 2009).

Dari penelitian *IRIS* tercatat ada perbaikan signifikan dalam respons terapi dan peningkatan *FFP* (*Free from Progression Disease*) pada pasien yang telah mendapatkan peningkatan dosis menjadi 600 mg atau 800 mg per hari, dari dosis standar 400 mg/hari. Demikian halnya pada pasien yang belum mencapai CHR dalam 3 bulan, 86% pasien akhirnya menunjukkan CHR 3 bulan setelah dosis dinaikkan, dan 29% pasien akhirnya menunjukkan CCyR dalam waktu 12 bulan. Pada pasien yang tidak mencapai CyR dalam 12 bulan, 25% mencapai MCyR dalam waktu 12 bulan setelah dosis imatinib dinaikkan 50% selama 24 bulan. Dari pasien-pasien ini, 50% mencapai CCyR hingga 48 bulan. Pada pasien dengan kehilangan MCyR, 50% mencapai MCyR kembali dalam 12,5 bulan, 33% di antaranya mencapai CCyR. Pada pasien yang mengalami progresivitas penyakit, 67% menunjukkan jumlah leukosit normal. Dari catatan, eskalasi dosis tidak dicoba bagi mereka yang kehilangan CCyR (Kantarjian *et al.*, 2009).

Jabbour dan tim, meneliti efikasi jangka panjang dosis imatinib yang dinaikkan dari 400 mg perhari menjadi 600-800 mg per hari setelah gagal sitogenetik atau hematologi pada 84 pasien dengan CML fase kronis (CP-

CML). Setelah diikuti selama 61 bulan, pada 21 pasien dengan kegagalan hematologi dilaporkan 48% mencapai CHR, dan hanya 14% yang mencapai CyR. Pada 63 pasien yang mengalami gagal sitogenetika, 75% menunjukkan CCyR; EFS 2 tahun pada 57% kasus dan EFS 3 tahun sebesar 47%. Di antara mereka yang mengalami gagal sitogenetik, dengan meningkatkan dosis menjadi 600-800 mg ternyata CCyR kedua bisa mencapai 52% dan EFS 2 tahun 88% (Kantarjian, 2009). Jadi pada pasien yang telah mengalami intoleransi imatinib, meningkatkan dosis imatinib bukanlah strategi yang tepat.

Uji klinis tentang penggunaan imatinib dosis tinggi pada Resistensi imatinib dosis standar masih sangat terbatas. Peningkatan dosis imatinib hingga 600 atau 800 mg/hari menimbulkan CyR pada 19 dari 34 pasien dengan CP CML yang mengalami Resistensi sitogenetik atau kambuh apabila dosis 400 mg imatinib. Pada suatu studi lainnya, pasien yang resisten terhadap imatinib diberi dosis dari 300 menjadi 600 mg/hari atau dari 400 menjadi 800 mg/hari, didapatkan hasil 65% dari 20 pasien menunjukkan Resistensi hematologi, dan satu pasien mengalami CyR parsial. Di antara 34 pasien yang mengalami Resistensi sitogenetik, 56% mencapai CyR Mayor (MCyR). Suatu penelitian lainnya pada 16 pasien CML-CP atau CML-AP yang telah kambuh atau refrakter terhadap imatinib, dengan peningkatan dosis dari 400 mg menjadi 600 mg/hari menunjukkan hasil CyR minimal, dan lima pasien menunjukkan respons sitogenetik (dua CCyR, dua CyRs parsial, dan satu CyR minor).

## **16.2 PENGGUNAAN TYROSINE KINASE INHIBITOR GENERASI BERIKUTNYA**

Pendekatan terapi pasien yang mengalami Resistensi/intoleransi terhadap imatinib adalah dengan menggunakan *Tyrosine Kinase Inhibitor* generasi berikutnya, yaitu dasatinib, nilotinib, bosutinib, dan ponatinib [V, A] (Brave *et al.*, 2008). Pemeriksaan sumsum tulang diperlukan pada saat terjadi gagal terapi yang bertujuan untuk menentukan fase CML yang tepat, dan untuk analisis mutasi BCR-ABL1. Analisis mutasi diperlukan pada pasien yang gagal terhadap imatinib atau bahkan yang gagal dengan



TKI generasi kedua, atau mereka yang progresif menjadi CML-AP/BP [V, A]. Terapi lini kedua dengan nilotinib, dasatinib atau bosutinib memberi *response rate* yang tinggi pada pasien yang pada awalnya tidak respons dengan imatinib dosis standar (Ugroseno, 2014). Peningkatan dosis memang dapat memperbaiki respons terapi, tetapi terapi dengan TKI lini kedua tampaknya lebih efektif.

Ponatinib adalah TKI generasi ketiga pan-BCR-ABL untuk pasien CML, leukemia limfoblastik akut (ALL) Ph+, pasien CML yang gagal terhadap imatinib, dasatinib, nilotinib, dan yang menunjukkan mutasi T315I yang resisten terhadap imatinib. Selain menghambat BCR-ABL, ponatinib juga menghambat FLT3, FGFR, VEGFR, PDGFR dan c-Kit (O'Hare *et al.*, 2009). Efek samping ponatinib pada umumnya dapat ditoleransi dengan baik. Ponatinib dengan dosis 60 mg, sering terjadi efek yang tidak diinginkan ( $\geq 10\%$  derajat berapa pun) berupa trombositopenia (24%), sakit kepala (14%), mual (14%), artralgia (13%), dan kelelahan (13%). Efek samping lainnya adalah anemia (11%), peningkatan enzim lipase (11%), pankreatitis (10%), spasme otot (11%), ruam (11%), dan mialgia (10%) (Cortes *et al.*, 2010).

Bosutinib dosis 500 mg/hari telah terbukti memiliki efek terapeutik kuat terhadap pasien yang mengalami mutasi BCR-ABL1 yang resisten terhadap dasatinib dan nilotinib. Penelitian fase II yang bertujuan mengevaluasi efikasi dan keamanan bosutinib (dosis 500 mg sekali sehari) pada 288 pasien CML-CP yang resisten atau intoleran terhadap imatinib melaporkan bahwa pasien yang mencapai CHR sebanyak 86%, dan yang mencapai MyR sebesar 53% (41% CCyR), PFS 2 tahun sebesar 79%, dan OS sebesar 92%. Efek samping Bosutinib umumnya diare, mual, *vomiting*, dan *rash*. Diare terjadi pada 84% pasien, sekitar 9% diare *grade 3*. Efek samping lainnya adalah myelosupresi ringan dan gangguan fungsi hati (Gambacorti-Passerini *et al.*, 2010; Kwan *et al.*, 2009).

*Omacetaxine* atau *Homoharringtonine* adalah agen cetaxine pertama dari golongan *alkaloid cephalotax* yang diberikan secara subkutan terhadap pasien CML yang gagal atau intoleran terhadap beberapa inhibitor tirosin kinase dan yang didapatkan mutasi T315I. *Omacetaxine* telah disetujui oleh FDA pada bulan Oktober 2012 untuk pengobatan pasien CML fase kronik

atau CML fase akselerasi yang resisten atau yang tidak toleran terhadap 2 TKI atau lebih, berdasarkan pada 2 penelitian *cohort* yang sebelumnya resisten atau intoleran terhadap dasatinib atau nilotinib. *Omacetaxine* telah dievaluasi pada pasien CML Ph+ yang memiliki mutasi T315I dan resisten terhadap terapi imatinib. *Omacetaxine* bekerja dengan cara menghambat sementara pemanjangan protein yang tidak bergantung pada BCR-ABL. Dengan memblokir fungsi ribosom, menurunkan kadar intraseluler beberapa protein pengaturan antiapoptotik.

Suatu penelitian fase 2 dilakukan Cortes dan tim untuk mengetahui efikasi penggunaan omacetaxine mepesuccinate subkutan pada pasien yang gagal setelah TKI *failure* pada pasien CML-AP yang menunjukkan T315I. Pasien mendapatkan omacetaxine 1,25 mg/m<sup>2</sup>/subkutan 2x per hari, hari 1-14 setiap siklus 28 hari sampai tercapai respons hematologi atau maksimal 6 siklus, dan dilanjutkan hari ke 1-7 tiap 28 hari sebagai terapi pemeliharaan. Hasil penelitian tersebut melaporkan bahwa dari 62 pasien yang diikuti, CHR pada 48 pasien (77%) dengan median durasi respons 9,1 bulan. Sedangkan 14 pasien (23%) menunjukkan MCyR, CCyR 16% dan MMR 17%. Median PFS adalah 7,7 bulan. ESO hematologi Grade 3/4 berupa trombositopenia (76%), neutropenia (44%), dan anemia (39%), yang dapat ditangani dengan penurunan dosis. ESO Non-hematologi kebanyakan *grade* 1/2, yaitu infeksi (42%), diare (40%), dan mual (34%) (Cortes *et al.*, 2013a).

Penelitian fase 2, *multicenter, noncomparative, open-label* yang dilakukan oleh Cortes dan kawan-kawan tahun 2003, tentang omacetaxine mepesuccinate subkutan pada 46 pasien CML-CP yang resisten atau tidak toleran terhadap inhibitor tirosin kinase. Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan efikasi dan keamanan omacetaxine mepesuccinate subkutan. Semua pasien yang diikuti dalam penelitian ini telah menerima imatinib, 83% menerima dasatinib, dan 57% nilotinib. Respons Hematologi didapatkan pada 31 pasien (67%); rata-rata durasi respons sekitar 7,0 bulan. Sepuluh pasien mencapai MCyR (22%), CCyR 2 (4%). Rata-rata PFS adalah 7,0 bulan, dan OS adalah 30,1 bulan. Toksisitas hematologi derajat 3/4 berupa trombositopenia (54%), neutropenia (48%), dan anemia (33%). Efek samping non-hematologis umumnya *grade* 1/2, yaitu berupa

diare (44%), mual (30%), kelelahan (24%), pireksia (20%), sakit kepala (20%), dan asthenia (20%) (Cortes *et al.*, 2013b).

### 16.3 TRANSPLANTASI SEL INDUK ALOGENIK

Dengan dikenalnya tyrosine kinase inhibitor (TKI), maka pengobatan CML telah banyak menggantikan *BMT Allogenic*. Walaupun tidak lagi direkomendasikan sebagai pengobatan lini pertama untuk CP-CML, namun *BMT Allogenic* masih merupakan terapi pilihan pada pasien CML fase krisis blastik, atau pasien-pasien CML yang resisten terhadap semua jenis TKI yang menunjukkan mutasi T315I dan mutasi BCR-ABL1 lainnya, pasien CML yang intoleran terhadap semua TKI, dan CML fase kronis tertentu (Barrett, 2015; Pavlu, 2011; Baccarani, 2013; O'Brien, 2013). Ponatinib dan omacetaxine efektif pada kasus dengan mutasi T315I. The Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) menyebutkan bahwa terapi TKI *pre-transplant* juga meningkatkan survival pasca transplantasi pada CML-CP. Dalam penelitian lain, respons sitogenetik mayor atau respons sitogenetik lengkap terhadap terapi TKI sebelum allo-SCT dikaitkan dengan hasil terapi yang lebih baik. Pilihan TKI pretransplant untuk CML stadium lanjut masih belum standar, tetapi dasatinib dan nilotinib dapat diberikan secara aman sebelum allo-SCT tanpa berisiko terjadinya peningkatan *transplant-related mortality* (TRM). Dengan demikian sangat rasional bila penggunaan TKI untuk mengurangi tumor burden sebelum allo-SCT pasien CML-AP dan CML-BP (Barrett, 2015; Khoury, 2012; Lee, 2008; Oehler, 2007; Jabbour, 2007).

GVHD sangat terkait dengan efek GVL. Profilaksis GVHD berperan pada hasil transplantasi. Peran reduksi sel T pada residual penyakit dan rekurensi CML telah lama dikenal. Regimen transplantasi yang menggunakan antibodi monoklonal alemtuzumab juga dikaitkan dengan pencegahan terjadinya GVHD. Regimen tersebut dikaitkan dengan tingkat kekambuhan yang tinggi tetapi dapat dikontrol dengan donor limfosit dan TKI, yang dapat menjadi adjuvan yang berguna, bahkan pada pasien yang sebelumnya resisten.

Terdeteksinya BCR-ABL dengan menggunakan PCR adalah prediktor yang lebih dapat diandalkan pada pasien CML fase akselerasi atau fase krisis blastik pasca transplantasi (Miyamura, 1994). Karena GVL timbulnya lambat, maka BCR-ABL positif pada beberapa bulan pertama setelah SCT bukan merupakan petanda prognosis yang bagus. Namun, pola BCR-ABL setelah 6 bulan pasca transplantasi dapat memprediksi risiko timbulnya kekambuhan. Sebuah studi menunjukkan bahwa rasio ABL/BCR < 0,1% yang terjadi hingga 10 tahun setelah transplantasi berimplikasi pada terjadinya rendahnya kekambuhan. Dari 52 pasien pasca transplantasi dengan rasio BCR/ABL yang rendah, 6 pasien mengalami kekambuhan tetapi pada akhirnya PCR menjadi negatif. Dengan penurunan dosis tahap *conditioning* (*reduced-intensity conditioning* = RIC) pada *allo*-SCT, berakibat pada masih terdeteksinya transkrip BCR-ABL, dan masih diperlukannya infus donor limfosit sebagai profilaksis untuk mempertahankan remisi molekuler lebih lama tanpa menggunakan TKI. Pemantauan jangka panjang pasca transplantasi BCR-ABL diperlukan untuk mengantisipasi pasien yang kambuhnya lambat. *BMT-allogenic* dilakukan pada pasien muda (< 55 tahun) yang memiliki HLA yang sesuai dengan HLA donor (HLA-A, HLA-B, HLA-DR). Bila tidak ada HLA yang sesuai, maka BMT dilakukan dengan *matched unrelated donor*. *BMT unrelated* donor menimbulkan risiko rejeksi segera atau lambat sebesar 16%, atau pun GVHD akut derajat III-IV sebesar 50%, dan GVHD kronis sebesar 55%. Pada pasien usia < 30 tahun *BMT unrelated donor* memberikan OS sekitar 31%-43%, dan 14%-27% pada orang yang lebih tua. Angka kematian terkait dengan BMT pasien *sibling donor* sekitar 10%-20%, sedangkan *unrelated donor* lebih tinggi lagi sekitar 30%-40% (Nicolini *et al.*, 2011; Nair *et al.*, 2015).

Analisis retrospektif pada 70 pasien CML (44% pada fase akselerasi atau krisis blastik) yang mendapat imatinib sebelum BMT menunjukkan *engraftment* 90% dan perkiraan kematian terkait transplantasi sebesar 44% dan kematian karena kambuh dalam 24 bulan sebesar 24%. Komplikasi GVHD akut sebesar 42% dan GVHD kronis 17%. Dilaporkan bahwa transplantasi alogenic dari donor saudara kandung yang sesuai HLA memiliki hasil yang lebih baik dari pada transplantasi *allogenic* dari donor *syngeneic* (Nicolini *et al.*, 2011; Nair *et al.*, 2015).

Telah banyak penelitian untuk mengetahui peran TKI profilasis untuk mencegah kekambuhan setelah transplantasi dilakukan pada pasien CML risiko tinggi. Beberapa laporan menunjukkan bahwa TKI pasca-transplantasi dini (termasuk TKI generasi kedua) aman untuk CML fase kronik tetapi kurang efektif pada CML fase akselerasi atau CML fase yang lebih lanjut. Pemberian TKI disertai donor infus limfosit tampaknya aman dan tidak berisiko GVHD.

Relaps CML dapat terjadi hingga dekade kedua setelah transplantasi alogenik (*allo*-SCT). CML yang relaps diterapi dengan transfusi limfosit, TKI, kemoterapi, dan Transplantasi *stemcell allogenic*. Kombinasi terapi TKI dan infuse limfosit dapat memberikan *5-years survival* paska transplantasi sebesar 62%, dan beberapa pasien menjadi bebas TKI.

Kombinasi inhibitor tirosin kinase dengan transplantasi merupakan strategi baru yang menarik dan dapat memberikan umur harapan hidup yang lebih panjang (Pavlu, 2011). Suatu penelitian di Jerman dilakukan secara random tentang analisis keamanan yang dirancang untuk mengoptimalkan terapi imatinib dengan kombinasi peningkatan dosis, dan transplantasi terhadap 84 pasien CML yang menjalani transplantasi, setelah gagal terhadap imatinib, dan penyakit stadium lanjut. Kelangsungan hidup tiga tahun setelah transplantasi dari 56 pasien CML fase kronis adalah 91% (median *follow up* 30 bulan). Kematian terkait transplantasi sekitar 8%. Perbandingan survival pasien CML yang memiliki kecocokan HLA dengan pasien yang tidak memiliki kecocokan HLA tidak berbeda. Kelangsungan hidup tiga tahun setelah transplantasi pada 28 pasien CML fase akselerasi atau krisis blastik adalah 59%. Delapan puluh delapan persen pasien yang menjalani transplantasi mencapai remisi molekuler lengkap. Disimpulkan bahwa *allo SCT* yang mempunyai kecocokan donor dapat menjadi pilihan lini kedua setelah gagal terhadap imatinib (Saussele *et al.*, 2010).

## RUJUKAN

- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. 2013. European LeukemiaNet Recommendations for the Management of Chronic Myeloid Leukemia: 2013. *Blood*, 122(6):872–884.

- Barrett AJ and Ito S. 2015. The Role of Stem Cell Transplantation for Chronic Myelogenous Leukemia in the 21st Century. *Blood*, 125(21):3230-5.
- Branford S, Rudzki Z, Walsh S, et al. 2003. Detection of BCR-ABL Mutations in Patients with CML Treated with Imatinib is Virtually Always Accompanied by Clinical Resistance, and Mutations in the ATP Phosphate-Binding Loop (P-loop) are Associated with a Poor Prognosis. *Blood*, 102:276–283.
- Brave M, Goodman V, Kaminskas E, Farrell A, Timmer W, Pope S, et al. 2008. Sprycel for Chronic Myeloid Leukemia and Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Resistant to or Intolerant of Imatinib Mesylate. *Clin Cancer Res*,14:352–359.
- Cortes J, Talpaz M, Bixby D, et al. 2010. A Phase 1 Trial of Oral Ponatinib (AP24534) In Patients with Refractory Chronic Myelogenous Leukemia (CML) and Other Hematologic Malignancies: Emerging Safety and Clinical Response Findings. *Blood*, 116:210.
- Cortes JE, Nicolini FE, Wetzler M, et al. 2013a. Subcutaneous Omacetaxine Mepesuccinate in Patients with Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia Previously Treated with 2 or More Tyrosine Kinase Inhibitors Including Imatinib. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 13(5):584-91.
- Cortes JE, Digumarti R, Parikh PM, et al. 2013b. Phase 2 Study of Subcutaneous Omacetaxine Mepesuccinate for Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia Patient's Resistant to or Intolerant of Tyrosine Kinase Inhibitors. *Am J Hematol*, 88(5):350-4.
- Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Houry HJ, et al. 2010. Safety and Efficacy of Bosutinib in Patients with AP and BP CML and ph+ ALL Following Resistance/Intolerance to Imatinib and Other TKIs: Update from Study SKI-200. *Journal of Clinical Oncology*, 28(15):6509-6509. doi: 10.1200/jco.2010.28.15\_suppl.6509.
- Jabbour E, Cortes J, Kantarjian H, et al. 2007. Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Before Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients with Chronic Myeloid Leukemia: no Evidence for Increased Transplant-Related Toxicity. *Cancer*, 110(2):340-344.
- Jabbour E, Katarjian HM, Jones D, et al. 2009. Imatinib Mesylate Dose Escalation is Associated with Durable Responses in Patients with Chronic Myeloid Leukemia after Cytogenetic Failure on Standard-Dose Imatinib Therapy. *Blood*, 113(10):2154-60.
- Kantarjian H, Larson R, Guilhot F, O'Brien S, Mone M, Rudoltz M, et al. 2009. Efficacy of Imatinib Dose Escalation in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase. *Cancer*, 115:551–560.

- Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, et al. 2003. Dose Escalation of Imatinib Mesylate can Overcome Resistance to Standard-dose Therapy in Patients with Chronic Myelogenous Leukemia. *Blood*, 101:473–475.
- Khoury HJ, Kukreja M, Goldman JM, et al. 2012. Prognostic Factors for Outcomes in Allogeneic Transplantation for CML in the Imatinib Era: a CIBMTR Analysis. *Bone Marrow Transplant*, 47(6):810–816.
- Kwan TK, Ma ES, Chan YY, et al. 2009. BCR-ABL Mutational Studies for Predicting the Response of Patients with Chronic Myeloid Leukaemia to Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors After Imatinib Failure. *Hong Kong Med J*, 15(5):365-73.
- Lee SJ, Kukreja M, Wang T, et al. Impact of prior imatinib mesylate on the outcome of hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2008;112(8):3500–3507.
- Miyamura K, Barrett AJ, Kodera Y, Saito H. 1994. Minimal Residual Disease after Bone Marrow Transplantation for Chronic Myelogenous Leukemia and Implications for Graft-Versus-Leukemia Effect: a Review of Recent Results. *Bone Marrow Transplant*, 14(2):201-9.
- Nair AP, Barnett MJ, Broady RC, et al. 2015. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Is an Effective Salvage Therapy for Patients with Chronic Myeloid Leukemia Presenting with Advanced Disease or Failing Treatment with Tyrosine Kinase Inhibitors. *Bio Blood Marrow Transplant*, 21(8):1437-1444. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.04.005.
- Nicolini FE, Basak GW, Soverini S, et al. 2011. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Patients Harboring T315I BCR-ABL Mutated Leukemias. *Blood*, 118(20):5697-700. doi: 10.1182/blood-2011-07-367326.
- O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, et al. 2009. AP24534, a Pan-BCR-ABL Inhibitor for Chronic Myeloid Leukemia, Potently Inhibits the T315I Mutant and Overcomes Mutation-Based Resistance. *Cancer cell*, 16(5):401-12. doi: 10.1016/j.ccr.2009.09.028.
- O'Brien S, Radich JP, Abboud CN, et al. 2013. National Comprehensive Cancer Network. Chronic Myelogenous Leukemia, Version 1.2014. *J Natl Compr Canc Netw*, 11(11):1327–1340.
- Oehler VG, Gooley T, Snyder DS, et al. 2007. The Effects of Imatinib Mesylate Treatment Before Allogeneic Transplantation for Chronic Myeloid Leukemia. *Blood*, 109(4):1782–1789.
- Pavlu J, Szydlo RM, Goldman JM, Apperley JF. 2011. Three Decades of Transplantation for Chronic Myeloid Leukemia: What Have We Learned?. *Blood*, 117(3):755–763.

- Ugroseno. 2014. *Role of Tasigna as The First-Line Treatment for Chronic Myeloid Leukemia*. Naskah Lengkap Surabaya HOM UPDATE XII. Surabaya, 13-14 Juni 2014. hal. 214-223.
- Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, Beelen DW, Bunjes D, Schwerdtfeger R, Kolb H, Ho AD, Falge C, Holler E, Günter S, Zander AR, Arnold R, Kanz L, Dengler R, Haferlach C, Schlegelberger B, Pfirrmann M, Müller MC, Schnittger S, Leitner A, Pletsch N, Hochhaus A, Hasford J, Hehlmann R, and for the German CML Study Group. 2010. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (Allo SCT) for Chronic Myeloid Leukemia in the Imatinib Era: Evaluation of its Impact within a Subgroup of the Randomized German CML Study IV. *Blood*, 115:1880-1885.