



Leukemia Mieloid Akut: Tinjauan dan Perkembangan Terkini

Manish A1* dan **Badola A2**

¹Departemen Biokimia, SSJGIMSR, India

²Departemen Onkologi Medis, Institut Ilmu Kedokteran Asia, India

*Penulis korespondensi: Dr. Abhinav Manish MD, Departemen Biokimia, SSJGIMSR, Almora, India, Telp:

+917455074233; Email: abhinav5manish@gmail.com

Artikel penelitian

Volume 6 Edisi 2

Tanggal Penerimaan: 31 Juli 2021

Tanggal Publikasi: 26 Oktober 2021

DOI: 10.23880/ijbp-16000197

Abstrak

Leukemia mieloid akut (AML) adalah gangguan klonal heterogen yang ditandai dengan proliferasi sel prekursor mieloid imatur dan kegagalan sumsum tulang. Leukemia akut merupakan salah satu gangguan ganas yang paling umum. Karena pengaruh variasi dan gangguan genetik bawaan, penyakit yang sudah ada sebelumnya, agen infeksi, hobi, pekerjaan, perawatan sebelumnya, dan faktor-faktor lain telah diidentifikasi, tetapi tidak satu pun yang berlaku untuk semua kasus. Terlepas dari kemajuan yang pesat di bidang target obat baru dan peningkatan pemahaman tentang biologi, pengobatan AML tetap sama selama beberapa dekade dengan sebagian besar pasien mengalami kekambuhan dan meninggal karena penyakit tersebut. Transplantasi Jaringan Sumsum Tulang Alogenik tetap menjadi peluang terbaik untuk penyembuhan bagi pasien dengan penyakit risiko menengah atau tinggi. Kemajuan dalam teknologi seperti profil genomik, termasuk ekspresi gen di seluruh genom, jumlah salinan DNA, dan genotipe polimorfisme nukleotida tunggal (SNP), memberikan sedikit pencerahan tentang peran genetika dalam perbedaan ini. Kombinasi faktor genetika dan infeksi mengakibatkan leukemogenesis. Sifat pasti, waktu, urutan kejadian, dan mekanisme yang mengarah pada perkembangan leukemia memerlukan penyelidikan lebih lanjut. Ulasan ini merangkum studi genetik yang telah meningkatkan prediksi hasil dan memberikan sedikit pencerahan tentang pengembangan terapi baru.

Kata kunci: Leukemogenesis; Leukemia Mieloid Akut; Polimorfisme Nukleotida Tunggal

Singkatan: AML: Leukemia Mieloid Akut; APL: Leukemia Promielositik Akut; ML: Leukemia Mieloid; WHO: Organisasi Kesehatan Dunia; FDA: Badan Pengawas Obat dan Makanan; HSCT: Transplantasi Sel Punca Hematopoietik; MRD: Leukemia Residual Minimal; OS: Kelangsungan Hidup Keseluruhan; ATRA: Asam Retinoat All-Trans; DIC: Koagulasi Intravaskular Diseminata; NSE: Esterase Nonspesifik; FISH: Hibridisasi In Situ Fluoresensi; PCR: Reaksi Berantai Polimerase.

65 tahun. Meskipun terdapat kemajuan dalam pengobatan AML, yang menyebabkan peningkatan hasil yang signifikan pada pasien yang lebih muda, prognosis pada pasien lanjut usia masih tetap buruk [3]. Bahkan dengan pengobatan saat ini, sebanyak 26% pasien berusia 65 tahun atau lebih akan meninggal karena penyakitnya dalam waktu 1 tahun setelah diagnosis [4].

Tanda dan Gejala

Tanda dan gejala AML berkaitan dengan berbagai penyakit lain yang kurang serius. Merasakan penurunan kesejahteraan akibat kurangnya produksi sel sumsum tulang normal adalah hal umum bagi penderita AML. Penderita mungkin lebih rentan mengalami sesak napas saat melakukan aktivitas fisik normal.

Pasien AML juga memiliki kulit pucat akibat anemia, tanda-tanda perdarahan yang disebabkan oleh jumlah trombosit yang sangat rendah, termasuk: • memar atau bercak hitam di kulit

- Tampak bintik-bintik merah seukuran kepala jarum pada kulit, yang disebut "petechiae"

Perkenalan

Leukemia akut yang paling umum pada orang dewasa adalah leukemia mieloid akut (AML), yang mencakup sekitar 80 persen kasus dalam kelompok leukemia akut [1]. Insidensi AML berkisar dari sekitar 5 kasus per 100.000 populasi. Pada tahun 2015, leukemia mencakup 20.830 kasus baru yang didiagnosis, dan lebih dari 10.000 kematian [2]. Insidensi AML meningkat seiring bertambahnya usia, dari ~1,3 per 100.000 populasi pada pasien di bawah 65 tahun, hingga 12,2 kasus per 100.000 populasi pada mereka yang berusia di atas 65 tahun.

- Perdarahan yang berlangsung abnormal dan berkepanjangan dari luka kecil
- Demam ringan •

Gusi bengkak

- Infeksi ringan yang sering terjadi, seperti luka di sekitar anus

• Kehilangan nafsu makan dan penurunan berat badan

- Rasa tidak nyaman pada tulang atau

persendian • Pembesaran limpa dan hati, dll.

Perdarahan: Perdarahan menyebabkan jumlah trombosit rendah yang membuat pasien lebih rentan terhadap perdarahan lebih lanjut. Perdarahan di dalam otak atau paru-paru adalah hal serius dan dapat berakibat fatal. Namun, perdarahan semacam itu biasanya didahului oleh perdarahan ringan, seperti mimisan, darah dalam urin, atau memar.

Infeksi: Infeksi berat dapat terjadi pada saat diagnosis tetapi menjadi lebih umum dan terkadang lebih serius selama pengobatan, ketika sumsum tulang benar-benar tertekan. Karena AML atau pengobatannya, jika jumlah sel Neutrofil menjadi atau tetap rendah, infeksi serius paling sering terjadi dan menjadi penyebab kematian akibat AML.

Sarkoma Mieloid: Sangat jarang terjadi, sekelompok sel AML, yang disebut "sarkoma mieloid," berasal dari luar sumsum tulang.

Sarkoma mieloid dapat terjadi di hampir semua bagian tubuh. Setelah diagnosis awal sarkoma mieloid, tanda-tanda AML mungkin tidak muncul dalam darah dan sumsum tulang selama beberapa minggu.

atau berbulan-bulan. Diagnosis sarkoma myeloid mirip dengan diagnosis AML, dan diobati dengan kemoterapi, bukan terapi lokal. Pengobatan juga dapat mencakup transplantasi sel somatis alogenik atau autologus. "Kloroma," "sarkoma granulositik," "mieloblastoma," atau "monositoma" adalah nama lain untuk sarkoma myeloid.

Patofisiologi Leukemia Mieloid Akut

Penyakit ini muncul sebagai keganasan de novo pada individu yang sebelumnya sehat dalam sebagian besar kasus. Terlepas dari berbagai etiologi, patogenesis AML melibatkan proliferasi dan diferensiasi abnormal dari populasi klonal sel induk myeloid. Pembentukan protein kimerik (RUNX1-RUNX1T1 dan PML-RARA, masing-masing) disebabkan oleh translokasi kromosom yang telah dikarakterisasi dengan baik, seperti t(8:21) pada AML faktor pengikat inti (CBF-AML) atau t(15:17) pada leukemia promyelositik akut (APL), yang mengubah proses pematangan abnormal sel prekursor myeloid. Dalam perkembangan AML, selain perubahan kromosom besar, perubahan molekuler juga telah terlibat. Bahkan, lebih dari 97% kasus menunjukkan mutasi genetik sering kali tanpa adanya kelainan kromosom besar [5].

Milik	Sel Otonom Proliferasi	Blok Diferensiasi	Melarikan diri dari Apoptosis	Peningkatan Diri Pembaruan	Kehilangan Siklus Sel Kontrol	Diseminasi bangsa				
Molekuler Luka	Mutasi pengaktifan Fit3, Ras lainnya 0-FMS. Jake PTPN11 Mutasi penonaktifan-NF1	Faktor transkripsi fusi	Aktivasi jalur AKT_berikutnya RTK activa-ton mengarah ke hal buruk_penonaktifan	Mutasi B-catenin	Disfungsi P53	Sekresi TNF oleh sel blast leukemia merangsang endohelmin.				
	Jake PTPN11 Mutasi inaktivasi - NF1 Lingkaran Autoone (Peningkatan regulasi Trk-A oleh RUNX1-MTG8)	Reseptor retinoi ACD PML-RARA, PLZF-RARm	Simulasi P53 di-AML pada lansia	Aktivasi Jalur Wnt_Catenin melalui transkripsi fusi faktor-faktor	Kerugian Rb	Peningkatan selektin,_cadherin dan integrin_ekspressi mendorong_adhesi dan egreos_melalui kapal				
		Faktor pengikat inti_CBF8-MYH11_RUNK1-EVI1	Disregulasi P63 oleh protein fusi, Mutasi NPM	Diaktifkan Jalur RTK bekerja sama untuk menginduksi pembaruan sel.	P15, P16 siklin-metilasi gen kinase dependen					
		MLL-Jusions	Fusi gen Hox dan ekspresi berlebihan Bd2							
		Fusi gen Hox dan ekspresi berlebihan Bd2								
		Mutasi titik pada faktor transkripsi Pui, C/EBPa, RUNK1	Sunvinin (IAP)_over expression							
		RTK menghambat ekspresi critical_ractor 9 (Fit3_inhibits C/EBPa expression)								

Tabel 1: Lesi molekuler pada leukemia myeloid akut (AML) yang terkait dengan karakteristik ganas.

Patogenesis molekuler AML kompleks, tetapi beberapa defek genetik digambarkan dalam (Tabel 1) yang menunjukkan lesi molekuler pada leukemia myeloid akut (AML) yang terkait dengan karakteristik ganas. Terdapat korelasi yang berbeda dalam beberapa kasus antara defek molekuler dan proses biologis, sementara dalam kasus lain mungkin ada penjelasan yang belum ditentukan untuk dasar molekuler penyakit tersebut. Dengan pemahaman yang lebih mendalam tentang hubungan kimia ini, kami mengantisipasi bahwa terapi yang lebih tepat dan spesifik untuk AML dapat dikembangkan. Sementara terapi investigasi saat ini menargetkan blok diferensiasi dan aktivitas proliferasif AML, terapi saat ini

Terapi investigasi yang bertujuan untuk memulihkan stabilitas genom, mencoba menginduksi apoptosis spesifik sel leukemia, dan mencoba memulihkan kontrol titik pemeriksaan siklus sel, harus dipertimbangkan secara serius dalam pengembangan upaya terapi eksperimental di masa mendatang [6].

Klasifikasi Leukemia Mieloid Akut

Leukemia Mieloid Akut dibagi berdasarkan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) [7] dan klasifikasi WHO terdapat pada Tabel 2 dan juga klasifikasi FAB French-American-British [8] juga ada untuk AML yang terdapat pada Tabel 2 di bawah ini.

Jenis	Kelainan Genetik
AML dengan kelainan genetik berulang	AML dengan t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 AML dengan inv(16)(p13.1q22) atau t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 APL dengan PML-RARA AML dengan t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A ML dengan t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 AML dengan inv(3)(q21.3q26.2) atau t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM AML (megakaryoblastik) dengan t(1;22)(p13.3;q13.3); RBM15-MKL1 AML dengan BCR-ABL1 (entitas sementara) AML dengan mutasi NPM1 AML dengan mutasi bialelik CEBPA AML dengan mutasi RUNX1 (entitas sementara)
	AML dengan diferensiasi minimal AML tanpa pematangan AML dengan matursasi Leukemia mielomonositik akut Leukemia monoblastik/monositik akut Leukemia eritroid akut Leukemia eritroid murni Leukemia megakaryoblastik akut Leukemia basofilik akut Panmyelosis akut dengan mielofibrosis
Sarkoma mieloid	
Proliferasi mieloid yang berhubungan dengan sindrom Down	Mielopoiesis abnormal sementara ML terkait dengan sindrom Down

Tabel 2: Klasifikasi WHO untuk Leukemia Mieloid Akut.

M0	AML tanpa sindrom Romanowsky atau sitokimia Bukti Diferensiasi
M1	Leukemia mieloblastik dengan maturasi yang rendah
M2	Leukemia mieloblastik dengan pematangan
M3	Leukemia promielositik akut (APL)
M3h	APL, Varian hipergranular
M3v	APL, Varian Mikrogranular
M4	Leukemia mielomonositik akut (AMML)
M4eo AMML dengan eosinofil sumsum tulang displastik	
M5	Leukemia monoblastik akut (AMoL)
M5a	AMoL yang terdiferensiasi buruk
M5b	AMoL, terdiferensiasi
M6	Leukemia eritrosit akut
M6a	AML dengan displasia eritroid
M6b	Eritroleukemia
M7	Leukemia megakaryoblastik akut (AMkL)

Tabel 3: Klasifikasi FAB Leukemia Mieloid Akut.

Leukemia mieloblastik dengan diferensiasi minimal sulit diagnostik hanya berdasarkan morfologi karena sel blastnya menunjukkan ciri limfoblastik dan mieloblastik. Leukemia jenis ini hanya mencakup 5% dari AML pada orang dewasa.

Pada leukemia mieloblastik akut tanpa maturasi, sel-sel bersifat monomorfik, sangat umum dengan blast myeloid dalam darah perifer dan tidak ada sel di luar tahap diferensiasi mieloblast. Leukosit hadir pada saat diagnosis.

Leukemia promielositik akut biasanya ditandai dengan kadar leukosit darah tepi yang rendah, sehingga diagnosinya menjadi sulit. Morfologi yang sangat khas disebut promielosit atipikal (sel hipergranular), mayoritas sel memiliki. Perubahan sitogenetik yang menjadi ciri khas AML-M3 adalah t(15;17), yang menyebabkan fusi gen PML (promielositik leukemia) dan reseptor asam retinoat-alfa (RAR), sehingga menghasilkan transkrip PML-RAR.

Varian mikogranular AML (**M3**) ini mencakup antara 15% dan 20% dari semua kasus M3. Prognosinya lebih buruk, dan leukositosis biasanya menjadi ciri khasnya. Sel leukemia dengan granulasi jarang secara morfologis merupakan ciri khasnya. Sitoplasmanya lebih basofilik, karena konsentrasi granula azurofilik yang lebih rendah.

Leukemia mielomonositik akut (**M4**) mencakup 20% dari AML. Secara klinis, pasien menunjukkan hiperplasia gusi. Jenis leukemia ini memiliki komponen granulosit dan komponen monosit dalam proporsi yang bervariasi dan tingkat pematangan yang berbeda. Kloroasetat esterase

Secara sitokimia positif dan monosit positif untuk naphthol-AS-d-acetate esterase atau -Alfa-naphthyl-butyrat-esterase.

Varian M4Eo: sekitar 5% sel merupakan eosinofil abnormal, kemudian dikonfirmasi sebagai M4Eo, juga menunjukkan inti monositik dan granula atipikal.

(**M5**) mencakup hampir 15% dari semua kasus AML. Sel leukemia berasal dari garis keturunan monositik (monoblas dan promonosit), yang terbagi menjadi: M5a (leukemia monoblastik akut), di mana monoblas mendominasi; dan M5b (leukemia monositik akut), di mana proporsi promonosit dan monosit yang tinggi ditemukan, selain monoblas. Bentuk monoblastik biasanya muncul dengan translokasi genetik t(9;11), t(6;11) dan t(8;16) serta penataan ulang 11q23 (AML dengan kelainan genetik berulang menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO)).

Subtipe eritroid (**M6**) adalah proliferasi elemen eritroid displastik dengan proliferasi blast asal mieloid. Klasifikasi WHO membagi 2 subtipe: eritroleukemia (**M6a**), yang digambarkan sebagai proliferasi campuran blast mieloid dan eritroid, dan dapat merupakan akibat sekunder dari sindrom mielodisplastik sebelumnya. (M6a) mencakup 5-6% dari semua AML. Subtipe lainnya adalah varian eritroid murni (**M6b**), yang terjadi ketika diseritropoiesis menonjol.

Alat Diagnostik untuk Mieloid Akut Leukemia

Diagnosis AML dilakukan dengan menganalisis morfologi sel melalui pemeriksaan mikroskopis dan mengidentifikasi sel blast termasuk garis keturunannya, diikuti dengan imunofenotipe menggunakan darah dan/atau sumsum tulang yang juga digunakan untuk mendiagnosa keberadaan leukemia dan membedakan AML dari jenis leukemia lainnya, serta mengklasifikasikan subtipe penyakit. Kemudian, jumlah dan penampilan kromosom serta mutasi gen dianalisis menggunakan diagnosis sitogenetik dan molekuler.

Analisis mutasi dilakukan dengan hibridisasi in situ fluoresensi (FISH) dan reaksi rantai polimerase (PCR) [9]. Morfologi Apusan darah dan sumsum tulang diperiksa secara morfologis setelah pewarnaan dengan May-Grunwald-Giemsa atau pewarna Wright-Giemsa. Untuk membuat diagnosis, disarankan untuk menghitung setidaknya 200 leukosit pada apusan darah dan 500 sel berinti pada apusan sumsum tulang, dengan apusan sumsum tulang mengandung spikula [10]. Untuk diagnosis AML, diperlukan jumlah blast sumsum tulang atau darah sebesar 20% atau lebih, kecuali untuk AML dengan t(15;17), t(8;21), inv(16) atau t(16;16), dan beberapa kasus

eritroleukemia [11]. Jumlah blast meliputi mieloblas, monoblas, dan megakaryoblas. Monoblas dan promonosit, tetapi bukan monosit abnormal, dihitung sebagai setara blast pada AML dengan diferensiasi monositik atau mielomonositik. Eritroblas tidak dihitung sebagai blast kecuali dalam kasus langka leukemia eritroid murni [11]. Untuk mengidentifikasi garis keturunan, kita menggunakan pewarnaan sitokimia atau imunofenotipe. Pewarnaan sitokimia yang digunakan adalah mieloperoksidase, Sudan black b (SBB), esterase nonspesifik (NSE) dan asam periodik Schiff [12]. Deteksi MPO menunjukkan diferensiasi myeloid, tidak terdeteksi tidak mengecualikan garis keturunan myeloid, karena mieloblas dan monoblas awal mungkin tidak memiliki MPO. SBB kurang spesifik daripada MPO. Pewarnaan NSE menunjukkan aktivitas sitoplasma difus pada monoblas (biasanya $\geq 80\%$ positif) dan monosit (biasanya $\geq 20\%$ positif). Pada leukemia eritroid akut, pewarnaan periodicacid-Schiff (PAS) dapat menunjukkan globula besar positif PAS (11).

Imunofenotipe

Analisis imunofenotipik reaktivitas sel leukemia dengan antibodi monoklonal telah terbukti bermanfaat dan saat ini penting dalam diagnosis leukemia akut [13]. Hal ini pertama kali terbukti relevan dalam karakterisasi dan klasifikasi leukemia limfoblastik akut dari berbagai jenis sel karena tidak ada penanda sitokimia spesifik dan dapat diandalkan untuk mengenali limfoblas.

Selanjutnya, penanda imunologis juga terbukti penting dalam diagnosis leukemia mieloblastik akut, terutama ketika sifat blast tidak dapat ditentukan berdasarkan morfologi dan sitokimia [14]. Contoh leukemia akut "tidak terdiferensiasi" ini termasuk leukemia dengan mieloblas yang terdiferensiasi buruk (AML-M0),>5 atau yang berasal dari prekursor eritroid dan megakariosit awal.

Beberapa AML dengan kelainan genetik berulang dikaitkan dengan ciri imunofenotipik yang khas.

Misalnya, AML dengan t(8;21) sering mengekspresikan penanda limfoid cluster of differentiation (CD), CD19 atau, dalam jumlah lebih sedikit, CD7; mereka juga dapat mengekspresikan CD56. AML dengan Inv16 sering mengekspresikan penanda terkait garis keturunan T CD214; dan AML dengan mutasi NPM1 biasanya memiliki ekspresi CD33 yang tinggi tetapi tidak ada atau ekspresi CD34 yang rendah [14].

- MO- Imunofenotipe •CD13 + •CD33 + •CD11b +
•CD11c + •CD14 + •CD15 +.
- Imunofenotipe M1 •MPO + •CD13 + •CD33 + •CD117+ •CD34 +/- . •Imunofenotipe M2
- MPO + •CD34 +/- •CD13 + •CD15 + •HLA-DR +/- •Sudan hitam + •CD117 +/-
- Imunofenotipe M3 •CD13 + •CD33 + •HLA-DR - •CD34 -
- M4- Imunofenotipe •CD13 + •CD15 + •CD33 + •CD11b + •CD11c + •CD14 + •CD64 + •CD4 +. •M5- Imunofenotipe •CD14 + •CD68 +
- CD4 + •CD11c + •HLA-DR + •CD64

- M6- Imunofenotipe •CD13 + •CD33 + •CD15 + •Glikoforin A + •Glikoforin C +. •M7- Imunofenotipe
- CD41 + •CD61 + •CD42 + •CD13 + •CD33 + •CD34.

Sitogenetika

Sitogenetika telah menjadi hal yang wajib untuk diagnosis pasien yang diduga menderita AML, karena penelitian menunjukkan bahwa sekitar 55% orang dewasa yang menderita AML memiliki kelainan kromosom yang termasuk dalam kategori WHO: "AML dengan kelainan genetik berulang" dan "AML dengan ciri-ciri terkait mielodisplasia" [15]. Minimal 20 sel metafase yang dianalisis dari sumsum tulang dianggap wajib untuk menetapkan diagnosis kariotipe normal, dan direkomendasikan untuk menentukan kariotipe abnormal dan dapat didiagnosis dari spesimen darah [16].

Berikut ini beberapa kelainan sitogenetik yang ditemukan pada AML beserta konsekuensi genetiknya akibat translokasi kromosom. Kelainan sitogenetik tanpa memandang jumlah blast:

- AML dengan t(8;21) (q22; q22); RUNX1-RUNX1T1
- AML dengan Inv16 (p13.1q22) atau t (16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 .
- APL dengan t (15;17) (q24.1; q21.1); PML-RARA. Translokasi 8;21 pada AML.

Translokasi seimbang ini t(8;21) (q22; q22); RUNX1-RUNX1T1 telah dilaporkan pada pasien dewasa yang baru didiagnosis dengan AML. Ini juga merupakan kelainan yang sangat umum di antara anak-anak yang didiagnosis dengan AML [17]. Hal ini disebabkan oleh fusi antara gen RUNX1 atau faktor pengikat inti alfa 2 pada kromosom 21 dengan gen RUNX1T1 pada kromosom 8 untuk membentuk produk kimerik RUNX1-RUNX1T1 yang mengatur transkripsi sejumlah gen yang penting dalam pertumbuhan, diferensiasi, dan fungsi sel induk dan progenitor hematopoietik [18]. Kozu T, dkk. [19] juga menunjukkan jenis translokasi ini pada AML-M2 dan AML-M4. Orang dewasa dengan AML tipe t(8;21) memiliki prognosis yang baik sedangkan pada anak-anak prognosisnya buruk.

Pengobatan untuk Leukemia Mieloid Akut

Terapi Induksi

Sejak tahun 1926, pentingnya kemoterapi induksi intensif tetap tidak berubah. Rejimen antrasiklin dan sitarabin intensif, terapi induksi "7 + 3", merupakan standar perawatan untuk dewasa muda dan pasien lanjut usia yang bugar (yang memiliki mutasi NPM1 dan leukemia CBF).

Dengan infus sitarabin terus menerus selama tujuh hari (100 mg/m²/hari selama satu minggu (hari ke-1 hingga ke-7) baik daunorubicin

(60 atau 90 mg/m² pada hari ke-1, ke-2 dan ke-3) atau idarubicin (10-12 mg/m² pada hari ke-1, ke-2, dan ke-3 diberikan. Tujuan kemoterapi induksi adalah untuk mencapai remisi lengkap secara morfologis (CR). CR didefinisikan sebagai:

- <5% blast dalam sampel aspirasi sumsum tulang dengan spikula sumsum dan dengan jumlah sel berinti ≥ 200 (tidak ada blast dengan batang Auer atau persistensi penyakit ekstrameduler).
- Jumlah Neutrofil Absolut (ANC) $>1000/\mu\text{l}$
- Trombosit $\geq 100.000/\mu\text{l}$.

Dengan menggunakan terapi induksi standar, pasien AML berusia kurang dari 60 tahun mencapai remisi lengkap (CR) pada 65%-73%, sedangkan hanya 38%-62% pasien AML berusia lebih dari 60 tahun yang mencapai CR [20-22]. Telah ditunjukkan dalam beberapa uji coba bahwa dosis antrasiklin yang lebih tinggi (90 versus 45 mg/m²) pada orang dewasa muda dan tua yang bugar (dari 60 hingga 65 tahun) menghasilkan tingkat CR yang lebih tinggi [21,22]. Daunorubicin sangat toksik, sehingga perlu berhati-hati dalam penggunaannya dan penggunaan luas dosis 60 mg/m² sebagai "standar" baru, mendorong Dewan Riset Kanker Nasional Inggris (NCRC) untuk melakukan uji coba acak prospektif dengan tujuan membandingkan daunorubicin pada dosis 60 vs. 90 mg/m² dalam induksi 1206 pasien AML [23].

Dalam penelitian ini tidak ada manfaat penggunaan dosis yang lebih tinggi (90 mg/m²) dibandingkan 60 mg/m² di semua subkelompok [23]. Namun, dalam uji coba ini ada beberapa hal yang perlu dipertimbangkan. Lebih tepatnya, karena beberapa rangkaian pengobatan antrasiklin, dosis kumulatif antrasiklin pada kelompok dosis rendah (60 mg/m²) setara dalam uji coba Institut Penelitian Kanker Nasional Inggris (UK NCRC) dengan dosis yang lebih tinggi (90 mg/m²) dari uji klinis lainnya. Selain itu, uji coba UK NCRC juga memiliki periode tindak lanjut yang lebih pendek [24]. Dengan demikian, jelas bahwa 45 mg/m² daunorubicin tampaknya tidak cukup dan 60 mg/m² tidak kalah dengan 90 mg/m² dengan toksitas yang lebih rendah. Midostaurin (Inhibitor FLT3), ditambahkan ke terapi induksi standar pada pasien yang ditemukan memiliki mutasi FLT3 [25]. Pada populasi dewasa, karakterisasi kebugaran penting ketika memutuskan strategi pengobatan. Secara khusus, terapi yang tepat pada pasien AML lanjut usia harus ditentukan berdasarkan "kondisi spesifik pasien" tanpa memandang usia [26]. Penggunaan agen hipometilasi termasuk decitabine dan azacitidine telah terbukti bermanfaat pada orang dewasa yang lebih tua, yang dianggap tidak cocok untuk terapi induksi intensif, terutama yang memiliki kariotipe kompleks tanpa mutasi NPM1, [26-28]. Kedua agen tersebut memiliki aktivitas pada AML sebagai terapi induksi awal dan pada kondisi kambuh. Beberapa studi fase II dan III menggunakan azacitidine dan decitabine telah dilakukan [27-29]. Dalam sebuah studi terhadap 82 pasien yang menerima azacitidine sebagai bagian dari program penggunaan berdasarkan belas kasihan menunjukkan CR/CR tidak lengkap pada 11 dari 35 pasien yang tidak diobati (31%).

Durasi respons keseluruhan median ditemukan sebesar 13 bulan dengan tingkat kelangsungan hidup keseluruhan satu tahun dan dua tahun masing-masing sebesar 58% dan 24% [29]. Dengan 10 hari

Decitabine dosis rendah 20 mg/m² intravena selama 1 jam, Blum dkk. menunjukkan tingkat CR yang lebih tinggi yaitu 47% dan tingkat respons keseluruhan 64% [28]. Pengobatan ini ditoleransi dengan baik dengan CR yang dicapai pada 52% subjek yang menderita CN-AML dan juga pada 50% subjek dengan kariotipe kompleks [28].

Decitabine biasanya membutuhkan rata-rata dua hingga empat siklus terapi untuk mendapatkan respons optimal pada pasien lanjut usia untuk induksi. Bahkan sebelum diagnosis dikonfirmasi, pasien dengan dugaan leukemia promyelositik akut (APL) harus diobati dengan asam retinoat all-trans (ATRA). Karena penggunaan ATRA sejak dulu menurunkan risiko koagulopati, perkembangan koagulasi intravaskular diseminata (DIC), dan mortalitas.

Untuk pasien dengan APL risiko rendah hingga menengah dengan jumlah sel darah putih yang terkontrol, hasil pengobatan sangat baik dengan penggunaan ATRA dengan arsenik (ATO) [29]. Kombinasi ATO-ATRA menunjukkan tingkat CR pada semua 77 pasien (100%) dan pada 75 dari 79 pasien (95%) dalam kelompok ATRA-idarubicin dalam studi non-inferioritas. Dalam perbandingan kelompok ATO-ATRA dengan kelompok ATRA-kemoterapi, angka kelangsungan hidup bebas kejadian dua tahun dan angka kelangsungan hidup keseluruhan (OS) meningkat secara signifikan [29]. Untuk pengendalian leukositosis yang cepat pada pasien berisiko tinggi (jumlah WBC abnormal), kemoterapi dengan idarubicin harus dimulai setelah diagnosis dikonfirmasi sebagai tambahan terapi ATO-ATRA. Sangat disarankan agar WBC, kadar fibrinogen, waktu protrombin, dan waktu tromboplastin parsial dipantau setidaknya dua kali sehari dengan dukungan transfusi agresif selama pengobatan induksi. Rekomendasi steroid profilaksis juga ada, khususnya untuk mencegah sindrom diferensiasi, ketika menggunakan kombinasi ATRA/ATO untuk terapi induksi pada pasien dengan jumlah WBC tinggi [29,30].

Strategi Konsolidasi

Untuk mencegah kekambuhan dan memberantas leukemia residual minimal (MRD) di sumsum tulang setelah induksi, konsolidasi atau terapi pasca-induksi diberikan untuk mencapai kesembuhan. Penggunaan teknik PCR real-time atau Next Generation Sequencing (NGS) untuk menilai penyakit residual minimal semakin banyak digunakan untuk melacak respons pengobatan dan telah terbukti lebih unggul daripada morfologi saja dalam memprediksi kekambuhan yang akan datang [31,32]. Secara umum, untuk konsolidasi, ada dua strategi utama, kemoterapi (termasuk agen target) dan transplantasi sel induk hematopoietik [20]. Dari kedua strategi tersebut, kedua strategi dapat diterapkan atau salah satu dari keduanya dapat digunakan, tetapi paling sering digunakan dalam kombinasi tergantung pada jenis leukemia, kondisi pasien, dan ketersediaan donor sel induk.

Sitarabin dosis menengah 1,5 g/m² dua kali sehari pada hari ke-1, ke-3, dan ke-5 yang diberikan dalam tiga hingga empat siklus merupakan rejimen yang efektif dan mapan yang digunakan setelah kemoterapi induksi, untuk memperpanjang remisi dan meningkatkan kelangsungan hidup pada dewasa muda (60 tahun) dengan risiko baik. Dengan sitarabin dosis tinggi, tidak ada efek positif yang diamati dan terkadang tidak dapat dipulihkan

Neurotoksisitas telah dicatat [33], oleh karena itu 500-1000 mg/m² digunakan secara standar. Setelah mencapai CR pada pasien yang sangat fit dengan penyakit risiko menengah atau risiko tinggi, transplantasi sel induk hematopoietik alogenik tetap menjadi terapi jangka panjang yang paling efektif untuk AML. Namun, beberapa pasien tidak pernah memenuhi syarat untuk transplantasi. Merupakan praktik standar untuk memberikan kemoterapi pasca induksi untuk mempertahankan CR dan menjaga beban leukemia tetap rendah sambil menunggu transplantasi. Karena terapi konsolidasi meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas, yang dapat menghambat transplantasi kuratif, maka keputusan mengenai konsolidasi daripada langsung menuju transplantasi harus diindividualisasi. Usia tidak boleh lagi digunakan sebagai satu-satunya kriteria kelayakan transplantasi, bukti terbaru secara bulat menegaskan bahwa [34]. Status kinerja pra-transplantasi, komorbiditas dan remisi saat ini menentukan kelayakan transplantasi. Indeks Komorbiditas Transplantasi Sel Hematopoietik (HCT-CI) adalah alat yang paling dikenal dan divalidasi untuk menilai komorbiditas untuk transplantasi tersebut [34]. Hasil klinis menjadi lebih buruk dengan peningkatan skor.

Berdasarkan kondisi pasien, rejimen pengkondisionan harus diputuskan dan pilihan transplantasi diberikan. Alih-alih risiko kekambuhan yang lebih tinggi, hasil jangka panjang transplantasi sel induk hematopoietik alogenik intensitas rendah pada pasien yang tidak memenuhi syarat untuk transplantasi mieloblastik menjanjikan. Hasil uji coba fase II multisenter prospektif yang dilakukan oleh Alliance for Clinical Trials in Oncology (sebelumnya Cancer and Leukemia Group B) dan Blood and Marrow Transplant Clinical trial Network menunjukkan transplantasi sel induk hematopoietik (HSCT) berbasis pengkondisionan intensitas rendah merupakan strategi yang efektif untuk pasien lanjut usia yang sesuai dengan donor yang cocok dengan angka kelangsungan hidup bebas penyakit dan OS pada dua tahun setelah transplantasi masing-masing sebesar 42% dan 48% [35]. Oleh karena itu, transplantasi intensitas rendah lebih umum dan lebih diterima secara klinis.

Penyakit Kambuh

Dari pasien yang mengalami kekambuhan, hanya sebagian kecil yang berhasil mencapai remisi kedua menggunakan kemoterapi penyelamatan diikuti dengan transplantasi sel induk alogenik dengan tujuan penyembuhan [20]. Studi yang meneliti evolusi klonal kekambuhan menunjukkan bahwa kekambuhan dapat terjadi dari perluasan klon mayor atau minor yang ada pada saat diagnosis atau melalui mutasi yang baru diperoleh dari waktu ke waktu [36]. Jadi, terutama mengingat terapi target baru, uji klinis adalah pendekatan pengobatan yang lebih disukai. Kekambuhan dini (terjadi dalam enam bulan pertama setelah CR1) menandakan kelangsungan hidup keseluruhan yang buruk. Rejimen penyelamatan meliputi sitarabin dosis menengah (500-1500 mg/m² intravena setiap 12 jam pada hari ke 1-3); MEC (Mitoxantrone 8 mg/m² pada hari ke 1-5, dan Etoposide 100 mg/m² pada hari ke 1-5, dan Cytarabine 100 mg/m² pada hari ke 1-5) atau terakhir, FLAG-IDA (Fludarabine 30 mg/m², intravena pada hari ke-1 dan ke-5, dan aktivitas selinexor pada pasien AML).

mg/m² pada pasien >60 tahun), Sitarabin 1500 mg/m² (500–1000 mg/m² pada pasien >60 tahun) secara intravena, 4 jam setelah infus fludarabin, pada hari ke 1-5; Idarubicin 8 mg/m², secara intravena, pada hari ke-3-5; Faktor perangsang koloni granulosit 5 µg/kg, secara subkutan, dari hari ke-6 hingga jumlah sel darah putih >1 g/L (FLAG-IDA) [37]. Kemungkinan mencapai CR kedua paling baik pada pasien dengan remisi pertama yang panjang, usia lebih muda dan pada mereka yang memiliki sitogenetika yang menguntungkan. Dalam kasus APL, induksi ulang dengan ATO ±ATRA tetap menjadi terapi standar. Tingkat CR dengan agen tunggal ATO cukup baik, hampir 85% [38].

Target Baru

Inhibitor Fms-Like Tyrosine Kinase 3 (FLT3): Pada sesi pleno American Society of Hematology (ASH) tahun 2015, dipresentasikan 'AML bermutasi FLT3', uji klinis fase III acak terbesar yang menunjukkan manfaat midostaurin yang ditambahkan ke kemoterapi induksi (uji coba RATIFY) di mana pasien yang menerima midostaurin memiliki median OS yang secara signifikan lebih lama daripada mereka yang menerima placebo: 74,7 versus 25,6 bulan ($p=0,0076$) [39]. Quizartinib dan Crenolanib adalah agen generasi kedua, yang menjanjikan potensi yang lebih baik dan efek samping yang lebih sedikit, masih dalam investigasi klinis. Satu uji klinis yang menggunakan quizartinib (AC220) menunjukkan pembersihan jumlah blast yang lebih baik, namun juga mencatat perkembangan resistensi sekunder. Tantangan utama dalam mengobati pasien dengan inhibitor FLT3 tunggal adalah resistensi obat. Dalam domain kinase FLT3-ITD, mutasi titik yang menyebabkan resistensi ditemukan masing-masing N676, F691, dan D835 [40].

Inhibitor Isocitrate Dehydrogenase (IDH): Inhibitor IDH1 AG-120 dan inhibitor IDH2 AG-221 telah menunjukkan tingkat respons yang menjanjikan pada pasien AML dalam dua uji klinis fase I terpisah [41,42]. Yang lebih menarik dari analisis ini adalah durasi respons untuk AG-221 dan AG-120 lebih dari 15 dan 11 bulan, dan masih berlanjut. Respons yang berlangsung lebih dari enam bulan mencapai sekitar 76%. Berdasarkan angka-angka yang menjanjikan ini, untuk pasien AML, Food and Drug Administration (FDA) telah memberikan obat ini status obat yatim piatu (orphan drug designation).

Inhibitor Eksportir Nuklir: Kegembiraan yang besar telah ditimbulkan oleh kemanjuran anti-leukemia dari inhibitor reversibel reseptor ekspor nuklir utama, pemeliharaan wilayah kromosom 1 (CRM1, juga disebut XPO1). Ekspor dan inaktivasi beberapa penekan tumor seperti p53, p73, FOXO1, RB1 dan p21 (CDKN1A) antara lain dipertahankan oleh protein eksportir nuklir utama CRM1 [43]. Peningkatan regulasi CRM1 telah ditunjukkan pada berbagai tumor padat dan keganasan hematologis, termasuk AML [44].

Dengan inhibitor CRM1 baru (Selinexor), studi praklinis menunjukkan bahwa pengobatan lini sel AML, sampel pasien dan xenograft AML menginduksi efek anti-leukemia yang kuat [45]. Uji klinis fase I/II saat ini sedang berlangsung untuk menilai kepadatan klorofilin, dan aktivitas selinexor pada pasien AML.

berdasarkan studi-studi ini.

Terapi Imun: Banyak strategi baru untuk mengobati leukemia seperti terapi antibodi baru sedang dikembangkan, antibodi monoklonal yang meliputi CD33 (Gemtuzumab ozogamicin) dan antibodi bispesifik misalnya: AMG 330 (anti-CD33 dan CD3) [46]. Pada sebagian besar blast AML, CD123 ditemukan diekspresikan tetapi juga ditemukan pada sel hematopoietik normal. Data praklinis menunjukkan bahwa penargetan CD123 melalui CART (target reseptor antigen chimeric) menghasilkan penolakan AML manusia dan mieloblasti pada model tikus [47].

Kesimpulan

Terkadang, bersamaan dengan terapi obat yang ditargetkan, pengobatan utama untuk sebagian besar jenis AML adalah kemoterapi. Yang mungkin diikuti dengan transplantasi sel punca? Untuk mengobati penderita leukemia promyelositik akut (AML), obat lain (selain obat kemoterapi standar) dapat digunakan. Pembedahan dan terapi radiasi bukanlah strategi pengobatan utama untuk AML, tetapi dapat digunakan dalam keadaan khusus. •Kemoterapi untuk Leukemia Myeloid Akut (AML) •Obat Terapi Bertarget untuk Leukemia Myeloid Akut (AML)
 •Obat Non-Kemoterapi untuk Leukemia Promielositik Akut (APL)
 •Pembedahan untuk Leukemia Mieloid Akut (AML)
 •Terapi Radiasi untuk Leukemia Mieloid Akut (AML)
 •Transplantasi Sel Punca untuk Leukemia Mieloid Akut (AML)

Banyak obat baru atau pendekatan terapeutik yang menjanjikan saat ini sedang dikembangkan untuk populasi ini, tetapi hasil jangka panjang yang buruk masih terjadi pada sebagian besar pasien AML dewasa, meskipun, inkclusi mereka ke dalam uji klinis prospektif harus sangat direkomendasikan dan didorong. Selain itu, pengujian uji klinis dan standardisasi prosedur uji coba serta pengambilan keputusan yang tepat untuk memilih kelompok kontrol akan sangat membantu perbandingan hasil uji coba dan memperkuat rekomendasi pengobatan di masa mendatang.

Referensi

- Yamamoto JF, Goodman MT (2008) Pola kejadian leukemia di Amerika Serikat berdasarkan subtipe dan karakteristik demografis 1997-2002. *Cancer Causes Control* 19: 379-390.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2015) Statistik kanker, 2015. CA Cancer J Clin 65(1): 5-29.
- Shah A, Andersson TM, Rachet B, Bjorkholm M, Lambert PC (2013) Kelangsungan hidup dan kesembuhan leukemia myeloid akut di Inggris, 1971-2006: sebuah studi berbasis populasi. Br J Haematol 162(4): 509-516.
- Meyers J, Yu Y, Kaye JA, Davis KL (2013) Peserta Medicare fee-for-service dengan leukemia myeloid akut primer: analisis pola pengobatan, kelangsungan hidup, dan pemanfaatan sumber daya perawatan kesehatan serta biaya. Appl Health Econ Health Policy 11(3): 275-286.
- Jaringan Penelitian Atlas Genom Kanker (2013) Lanskap genomik dan epigenomik leukemia myeloid akut de novo dewasa. N Engl J Med 368(20): 2059-2074.
- Licht JD, Stanberg DW (2005) Patologi Molekuler Leukemia Mieloid Akut. American Society Of Hematology. Hematology 135-142.
- Hwang, Sang (2020) Klasifikasi leukemia myeloid akut. Penelitian darah 55(S1): S1-S4.
- Brunning RD (2011) Klasifikasi Leukemia Akut. Semin Diagn Pathol 20(3): 142-153.
- Ratan ZA, Zaman SB, Mehta V, Haidere MF, Runa NJ, dkk. (2017) Aplikasi Teknik Hibridasi In Situ Fluoresensi (FISH) untuk Deteksi Alerasi Genetik dalam Ilmu Kedokteran. Cureus 9(6): e1325.
- Kim AH, Lee W, Kim M, Kim Y, Han K (2014) Hitungan diferensial sel darah putih pada sampel leukopenia berat: analisis perbandingan berbagai larutan yang tersedia di laboratorium hematologi modern. Blood 49(2): 120-126.
- Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, et al. (2017) Diagnosis dan manajemen AML pada orang dewasa: Rekomendasi ELN 2017 dari panel ahli internasional. Blood 129(4): 424-447.
- Elghetany MT, MacCallum JM, Davey FR (1990) Penggunaan prosedur sitokimia dalam diagnosis dan penanganan leukemia myeloid akut dan kronis. Clin Lab Med 10(4): 267-220.
- Riley RS, Massey D, Jackson-Cook C, Idowu M, Romagnoli G (2002) Analisis imunofenotipik leukemia limfositik akut. Hematol Oncol Clin North Am 16(2): 245-299.
- Falini B, Mecucci C, Tiacci E, Alcalay M, Rosati R, et al. (2005) Nukleofosmin sitoplasma pada leukemia mielogen akut dengan kariotipe normal. N Engl J Med 352(3): 254-266.
- Mrózek K, Heerema NA, Bloomfield CD (2004) Sitogenetika pada leukemia akut. Blood Rev 18(2): 115-136.
- Schoch C, Kohlmann A, Schnittger S, Brors B, Dugas M,

- et al. (2002) Leukemia mieloid akut dengan penataan ulang timbal balik dapat dibedakan berdasarkan profil ekspresi gen spesifik. Prosiding Akademi Sains Nasional 99(15): 10008-100013.
17. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, et al. (2010) Penyempurnaan klasifikasi sitogenetik pada leukemia mieloid akut: penentuan signifikansi prognostik dari kelainan kromosom berulang yang jarang terjadi di antara 5876 pasien dewasa muda yang dirawat dalam uji coba Dewan Riset Medis Inggris. Blood 116(3): 354-365.
18. Ptasinska A, Pickin A, Assi SA, Chin PS, Ames L, dkk. (2019) Penurunan RUNX1-ETO pada AML t (8; 21) menyebabkan perubahan interaksi enhancer-promoter yang dimediasi oleh C/EBP γ dan AP-1. Cell rep 28(12): 3022-3031.
19. Miyoshi H, Shimizu K, Kozu T, Maseki N, Kaneko Y, et al. (1991) Titik putus t(8; 21) pada kromosom 21 pada leukemia mieloid akut terkumpul dalam wilayah terbatas dari satu gen tunggal, AML1. Prosiding Akademi Sains Nasional 88(23): 10431-10434.
20. Estey E, Dohner H (2006) Leukemia mieloid akut. Lancet 368: 1894-1907.
21. Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, dkk. (2009) Daunorubicin dosis tinggi pada pasien lanjut usia dengan leukemia mieloid akut. N Engl J Med 361(13): 1235-1248.
22. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, et al. (2000) Intensifikasi Dosis Antrasiklin pada Leukemia Mieloid Akut. N Engl J Med 361(13): 1249-1259.
23. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Cavenagh J, dkk . (2015) Perbandingan acak daunorubicin 90 mg/m² vs. 60 mg/m² dalam Induksi AML: Hasil dari Uji Coba UK NCRI AML17 pada 1206 Pasien. Blood 125(25): 3878-3885.
24. Fernandez HF (2015) Di luar pandangan pertama: Antrasiklin pada AML. Blood 125(25): 3828-3829.
25. Stone RM, O'Donnell MR, Sekeres MA (2004) Leukemia mieloid akut. Hematol Am Soc Hematol Educ Program 2004, 98-117.
26. Klepin H (2014) Perspektif geriatrik: Bagaimana menilai kesiapan untuk kemoterapi pada leukemia mieloid akut. Hematologi Am Soc Hematol Educ Program 2014(1): 8-13.
27. Quintas-Cardama A, Ravandi F, Liu-Dumla T, Brandt M, Faderl S, et al. (2012) Terapi epigenetik dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang serupa dibandingkan dengan perawatan intensif.
- kemoterapi pada pasien lanjut usia dengan leukemia mieloid akut yang baru didiagnosis. Blood 120(24): 4840-4845.
28. Blum W, Garzon R, Klisovic RB, Schwind S, Walker A, et al. (2010) Respon klinis dan signifikansi prediktif miR-29b pada pasien AML lanjut usia yang diobati dengan jadwal decitabine 10 hari. Proc Natl Acad Sci USA 107(16): 7473-7478.
29. Maurillo L, Venditti A, Spagnoli A, Gaidano G, Ferrero D, et al. (2012) Azacitidine untuk pengobatan pasien dengan leukemia mieloid akut: Laporan 82 pasien yang terdaftar dalam Program Kemanusiaan Italia. Kanker 118(4): 1014-1022.
30. Mi JQ, Li JM, Shen ZX, Chen SJ, Chen Z (2012) Cara mengelola leukemia promyelositik akut. Leukemia 26: 1743-1751.
31. Grimwade D, Freeman SD (2014) Mendefinisikan penyakit residual minimal pada leukemia mieloid akut: Platform mana yang siap untuk "waktu utama"? Blood 124(23): 3345-3355.
32. Kohlmann A, Nadarajah N, Alpermann T, Grossmann V, Schindela S, et al. (2014) Pemantauan penyakit residual dengan sekuensing mendalam generasi berikutnya dari mutasi RUNX1 dapat mengidentifikasi pasien leukemia mieloid akut dengan penyakit resisten. Leukemia 28(1): 129-137.
33. Schiffer C (2014) Dosis dan jadwal konsolidasi optimal pada AML: Apakah ada standar?. Best Pract Res Clin Haematol 27(3-4): 259-264.
34. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, et al. (2005) Indeks komorbiditas spesifik transplantasi sel hematopoietik (HCT): Alat baru untuk penilaian risiko sebelum HCT allogenik. Blood 106(8): 2912-2919.
35. Devine SM, Owzar K, Blum W, Mulkey F, Stone RM, dkk . (2015) Studi Fase II Transplantasi Allogenik untuk Pasien Lanjut Usia dengan Leukemia Mieloid Akut dalam Remisi Lengkap Pertama Menggunakan Rejimen Pengkondisionan Intensitas Rendah: Hasil dari Cancer and Leukemia Group B 100103 (Aliansi untuk Uji Klinis dalam Onkologi)/Jaringan Uji Klinis Transplantasi Darah dan Sumsum 0502. J Clin Oncol 33: 4167-4175.
36. Ding L, Ley TJ, Larson DE, Miller CA, Koboldt DC, dkk . (2015) Evolusi klonal pada leukemia mieloid akut kambuh yang terungkap melalui pengurutan seluruh genom. Alam 481(7382): 506-510.
37. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD (2015) Leukemia mieloid akut. N Engl J Med 373: 1136-1152.

38. Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, Jhanwar S, Calleja E, et al. (1998) Remisi lengkap setelah pengobatan leukemia promyelositik akut dengan arsen trioksida. *N Engl J Med* 339(19): 1341-1348.
39. Stone RM, Mandrekar S, Sanford BL, Geyer S, Bloomfield CD, et al. (2015) Inhibitor multi-kinase midostaurin (M) memperpanjang kelangsungan hidup dibandingkan dengan plasebo (P) dalam kombinasi dengan induksi daunorubicin (D)/cytarabine (C), konsolidasi dosis tinggi (consol), dan sebagai terapi pemeliharaan (mant) pada pasien leukemia myeloid akut (AML) yang baru didiagnosis berusia 18–60 tahun dengan mutasi FLT3 (muts): Uji coba prospektif acak (rand) terkontrol plasebo buta ganda internasional (CALGB 10603/RATIFY (Alliance)). *Blood* 126(23).
40. Smith CC, Wang Q, Chin CS, Salerno S, Damon LE, et al. (2012) Validasi mutasi ITD pada FLT3 sebagai target terapi pada leukemia myeloid akut manusia. *Alam* 485: 260-263.
41. Stein EM, Altman JK, Collins R, DeAngelo DJ, Fathi AT, et al. (2014) AG-221, Inhibitor Oral, Selektif, Pertama di Kelasnya, Poten dari Enzim Metabolik Mutan IDH2, Menginduksi Remisi yang Tahan Lama dalam Studi Fase I pada Pasien dengan Keganasan Hematologi Lanjut yang Positif Mutasi IDH2. *Blood* 124(21): 115.
42. Hansen E, Quivoron C, Straley K, Lemieux RM, Popovici-Muller J, et al. (2014) AG-120, Inhibitor Oral, Selektif, Pertama di Kelasnya, Poten dari Mutan IDH1, Mengurangi 2HG Intraseluler dan Menginduksi Diferensiasi Seluler pada Sel TF-1 R132H dan Sampel Pasien AML Mutan IDH1 Manusia Primer yang Diobati *Ex Vivo*. *Blood* 124(21): 3734.
43. Fukuda M, Asano S, Nakamura T, Adachi M, Yoshida M, dkk. (1997) CRM1 bertanggung jawab atas transportasi intraseluler yang dimediasi oleh sinyal ekspor nuklir. *Nature* 390: 308-311.
44. Kojima K, Kornblau SM, Ruvolo V, Dilip A, Duvvuri S, et al. (2013) Dampak prognostik dan penargetan CRM1 pada leukemia myeloid akut. *Blood* 121(20): 4166-4174.
45. Etchin J, Sun Q, Kentsis A, Farmer A, Zhang ZC, dkk. (2013) Aktivitas antileukemia dari inhibitor ekspor nuklir yang tidak memengaruhi sel hematopoietik normal. *Leukemia* 27(1): 66-74.
46. Gasiorowski RE, Clark GJ, Bradstock K, Hart DNJ (2014) Terapi antibodi untuk leukemia myeloid akut. *Br J Haematol* 164: 481-495.
47. Gill S, Tasian SK, Ruella M, Shestova O, Li Y, dkk. (2014) Penargetan praklinis leukemia myeloid akut manusia dan mieloblasti menggunakan sel T yang dimodifikasi reseptor antigen chimeric. *Blood* 123(15): 2343-2354.

