



Leukemia & Limfoma

ISSN: 1042-8194 (Cetak) 1029-2403 (Online) Beranda jurnal: www.tandfonline.com/journals/ilal20

Memprediksi kekambuhan pada leukemia limfoblastik akut

Marc S. Schwartz & Lori S. Muffly

Untuk mengutip artikel ini: Marc S. Schwartz & Lori S. Muffly (2024) Memprediksi kekambuhan pada leukemia limfoblastik akut, *Leukemia & Lymphoma*, 65:13, 1934-1940, DOI: 10.1080/10428194.2024.2387728

Untuk tautan ke artikel ini: <https://doi.org/10.1080/10428194.2024.2387728>



© 2024 Penulis. Diterbitkan oleh Informa UK Limited, yang berdagang sebagai Taylor & Francis Group.



Diterbitkan secara online: 31 Agustus 2024.



Kirimkan artikel Anda ke jurnal ini. [↗](#)



Jumlah tampilan artikel: 5306



Lihat artikel terkait



Lihat data Crossmark



Mengutip artikel: 7 Lihat artikel yang mengutip [↗](#)

Memprediksi kekambuhan pada leukemia limfoblastik akut

Marc S. Schwartz dan Lori S. Muffyb

a Universitas Colorado Anschutz School of Medicine, Aurora, CO, AS; bDivisi Transplantasi Sumsum dan Darah & Seluler Terapi, Fakultas Kedokteran Universitas Stanford, Palo Alto, CA, AS

ABSTRAK

Hasil pengobatan pada pasien dewasa dan anak-anak dengan leukemia limfoblastik akut (ALL) telah meningkat dari generasi ke generasi berkat uji klinis yang dilakukan secara ketat dan penggabungan agen terapi baru. Terlepas dari kemajuan ini, sekitar 20% pasien anak-anak berisiko tinggi dan 50% pasien dewasa dengan ALL akan gagal mencapai remisi jangka panjang dengan protokol kemoterapi lini pertama, sebagian besar karena kekambuhan. Kemampuan untuk memprediksi pasien ALL mana yang lebih mungkin mengalami kekambuhan memungkinkan intensifikasi terapi dini dan/atau penggabungan imunoterapi baru dengan tujuan pencegahan kekambuhan. Dalam tinjauan ini, kami menguraikan prediktor klinis kekambuhan yang paling kuat pada ALL dengan fokus pada penyakit residual terukur (MRD) dan genomik. Kami juga membahas penerapan alat prognostik ini dalam berbagai pengaturan klinis termasuk pengobatan lini pertama, pra/pasca transplantasi sel induk alogenik, dan pra/pasca terapi sel T reseptor antigen chimeric.

RIWAYAT ARTIKEL

Diterima 7 Mei 2024
Direvisi 25 Juli 2024
Diterima 29 Juli 2024

KATA KUNCI

Leukemia limfoblastik akut; ALL; MRD

Gambaran umum

Hasil pengobatan pada pasien dewasa dan anak-anak dengan leukemia limfoblastik akut (ALL) telah membaik dari generasi ke generasi sejak pengembangan obat kemoterapi pertama pada tahun 1950-an. Kemajuan pada paruh kedua abad ke-20 terutama berasal dari pengembangan obat kemoterapi baru dan penggabungannya ke dalam jadwal pengobatan yang terus disempurnakan melalui uji klinis berturut-turut. Pada abad ke-21, kemajuan lebih lanjut akan dicapai melalui penggabungan agen yang ditargetkan secara molekuler dan imunoterapi ke dalam kerangka kemoterapi.

Selain itu, metode deteksi leukemia residual telah menjadi lebih sensitif, sehingga memungkinkan prediksi yang lebih baik tentang pasien mana yang lebih mungkin mengalami kekambuhan saat menerima terapi tertentu. Teknik yang sangat sensitif untuk mengukur penyakit residual ini dapat memberikan alasan yang lebih baik bagi dokter dalam memilih kapan harus mengubah atau mengintensifkan terapi dengan tujuan meminimalkan risiko kekambuhan. Terlepas dari kemajuan dalam terapi dan metode deteksi penyakit residual ini, sekitar 20% pasien anak berisiko tinggi dan 50% orang dewasa dengan ALL akan gagal mencapai remisi jangka panjang dengan protokol kemoterapi lini pertama, sebagian besar karena kekambuhan.

Lebih lanjut,

Kemungkinan keberhasilan remisi jangka panjang setelah kekambuhan menjadi semakin rendah bahkan jika remisi kedua atau selanjutnya tercapai. Kemampuan untuk memprediksi pasien ALL mana yang lebih mungkin mengalami kekambuhan memungkinkan intensifikasi terapi dini dengan transplantasi sel induk alogenik (allo SCT) atau penggabungan imunoterapi baru dengan tujuan mencegah kekambuhan. Selain itu, klasifikasi pasien yang berisiko rendah mengalami kekambuhan dapat memungkinkan de-intensifikasi kemoterapi dan menghindari toksisitas jangka pendek dan jangka panjang tanpa memengaruhi hasil jangka panjang.

hasil.

Prediksi kekambuhan pada pengobatan lini pertama

Penyakit residual yang terukur

Penyakit Sisa Terukur (Measurable Residual Disease/MRD) mengacu pada metode pengujian yang mampu mendeteksi leukemia pada tingkat di bawah sensitivitas yang dapat dicapai dengan mikroskop standar dan telah muncul sebagai faktor risiko terpenting untuk kekambuhan pada ALL baik pada pengobatan lini pertama maupun pada kasus kambuh/refrakter. Metode penilaian MRD meliputi sitometri aliran multiparameter (multiparameter flow cytometry/MFC), reaksi berantai polimerase (polymerase chain reaction/PCR), dan pengurutan generasi berikutnya (next-generation sequencing/NGS) yang memiliki sensitivitas untuk A

Deteksi di sumsum tulang masing-masing sekitar 10%4, 10%4-10%5, dan 10%6. Dalam meta-analisis 13.637 pasien ALL dewasa dan anak-anak dari 39 studi yang mengukur MRD dengan metode berbasis MFC atau PCR standar, EFS 10 tahun untuk pasien MRD- vs MRD+ adalah 77% vs 32% untuk pasien anak-anak dan 64% vs 21% untuk dewasa [1]. MRD terbukti mempertahankan signifikansi prognostik terlepas dari waktu penilaian (pasca induksi vs pasca konsolidasi) atau faktor risiko dasar konvensional seperti sitogenetika. Dalam sebuah studi terhadap 105 pasien ALL dewasa

Pada pasien yang diobati dengan kemoterapi seragam, MRD yang diukur dengan PCR (10%4) pada titik waktu yang berbeda mengidentifikasi pasien yang berisiko rendah untuk kambuh (MRD- pada hari ke-11 dan hari ke-24), berisiko tinggi untuk kambuh (MRD+ hingga minggu ke-16), dan berisiko menengah untuk kambuh (MRD+ pada hari ke-11 tetapi MRD- pada titik waktu selanjutnya) [2]. Bersama-sama, studi-studi ini menunjukkan bahwa positifnya MRD dengan metode MFC konvensional atau berbasis PCR sangat prognostik pada ALL pediatrik dan dewasa, dan lebih jauh lagi, semakin awal tercapainya negatifnya MRD, semakin rendah risiko kambuh yang diprediksi. Meskipun frekuensi optimal pemantauan MRD belum divalidasi dalam studi prospektif, dokter dapat memilih untuk memantau MRD lebih sering selama periode di mana pasien berisiko paling tinggi untuk kambuh, seperti dalam tahun pertama setelah transplantasi sel punca alogenik [3,4].

MRD berbasis Next Generation Sequencing (NGS-MRD) dengan sensitivitas 10%6 mampu mendeteksi leukemia residual pada pasien yang MRD-negatif dengan metode berbasis MFC/PCR konvensional. Dalam analisis terhadap 619 pasien anak yang dirawat dalam dua studi Children's Oncology Group (COG), NGS-MRD mengidentifikasi 38,7% lebih banyak pasien yang MRD-positif meskipun tidak terdeteksi penyakit pada ambang batas 0,01% oleh MFC. Pasien yang MRD-negatif menurut NGS dan MFC pada akhir induksi memiliki EFS 5 tahun yang luar biasa sebesar 98,1%. Secara komparatif, pasien dengan hasil MRD yang tidak sesuai (positif menurut NGS, negatif menurut MFLC) memiliki EFS 5 tahun yang lebih buruk ($p=0,036$, 95% CI 1,016, 2,224) [5]. Dalam analisis terhadap 74 pasien dewasa dengan Ph-ALL yang dirawat di satu pusat dengan rejimen hyperCVAD, pencapaian negativitas NGS-MRD (10%6) pada CR dikaitkan dengan insiden kekambuhan 5 tahun sebesar 0, dibandingkan dengan 39% pada pasien yang negatif MFC-MRD tetapi memiliki NGS-MRD yang terdeteksi pada tingkat rendah [6]. T-ALL lebih jarang memiliki sekuens spesifik leukemia klonal untuk tujuan pelacakan MRD (sekitar 20-30% T-ALL tidak memiliki sekuens yang dapat dilacak dibandingkan dengan <10% B-ALL). Perlu dicatat bahwa uji NGS-MRD komersial tidak disetujui FDA untuk T-ALL, meskipun data awal menunjukkan nilai prediksi negatif yang tinggi dari negativitas NGS-MRD untuk kekambuhan pada pasien dengan T-ALL yang menjalani rejimen kemoterapi lini pertama [7].

Pada ALL positif kromosom Philadelphia (Ph+), deteksi transkrip Bcr::Abl1 residual dengan PCR (sensitivitas 10%4-10%5) dapat memprediksi kelangsungan hidup bebas penyakit di beberapa inhibitor tirosin kinase (TKI) yang berbeda. rejimen pengobatan berbasis [8,9]. Sebagian pasien dengan Ph+ALL akan mengalami persistensi transkrip Bcr::Abl1 tingkat rendah melalui qPCR meskipun mencapai negativitas NGS-MRD, sehingga menimbulkan kemungkinan bahwa Bcr::Abl1 dapat bertahan dalam subklon non-leukemik setelah terapi yang ditujukan untuk ALL [10]. Analisis satu pusat pada orang dewasa yang PCR+/NGS- setelah terapi berbasis TKI menunjukkan bahwa pasien ini mungkin memang berisiko rendah untuk kambuh meskipun terdapat persistensi positif Bcr::Abl1 qPCR [11]. Studi yang lebih ketat diperlukan untuk menentukan implikasi prognostik dari ketidaksesuaian qPCR dan NGS pada pasien dengan Ph+ALL. Studi penting tambahan yang menetapkan dampak MRD pada hasil ALL diuraikan dalam Tabel 1.

Kelainan genetik

Perubahan kromosom

Kelainan genomik berulang pada ALL diketahui berkorelasi dengan risiko kekambuhan. Dalam studi ALL dewasa terbesar yang dilakukan hingga saat ini (UKALL12/ECOG 2993), perubahan kromosom yang terkait dengan kelangsungan hidup bebas kejadian dan kelangsungan hidup keseluruhan yang lebih rendah termasuk t(9;22), t(4;11) yang melibatkan lokus KMT2A, t(8;14) yang melibatkan MYC lokus, kariotipe kompleks (≥5 kelainan), hipodiploidi rendah/mendekati triploidi (31-39 atau 60-78 kromosom) [12]. Dalam analisis 617 orang dewasa dengan Ph- ALL

Diobati dengan rejimen intensif yang terinspirasi dari pediatri, hanya t(4;11) dan t(8;14) yang tetap berhubungan dengan hasil yang secara signifikan lebih buruk ketika disesuaikan dengan usia dan penghentian untuk transplantasi sel induk alogenik pada remisi lengkap pertama [21]. Dampak prognostik dari kelainan sitogenetik individu juga mungkin bergantung pada rejimen pengobatan atau modalitas spesifik yang digunakan (22,23).

Hiperdiploidi tinggi (>50 kromosom) dan fusi ETV6-RUNX1 (t(12;21)) masing-masing terdapat pada ~25% anak-anak, jarang terjadi pada ALL dewasa, dan dikaitkan dengan prognosis yang baik dan risiko kekambuhan yang relatif rendah [24]. Subtipe molekuler langka yang dikaitkan dengan prognosis buruk pada pasien anak meliputi B-ALL

dengan iAMP21 dan B-ALL dengan fusi TCF3::HLF. Seharusnya perlu dicatat bahwa kelainan molekuler berulang melibatkan Gen DUX4, ZNF384, MEF2D, NUTM1, dan PAX5 pada B-ALL baru-baru ini telah dikarakterisasi dan dimasukkan dalam klasifikasi WHO 2022 sebagai B-ALL/LBL.

dengan kelainan genetik terdefinisi lainnya [25]. Terakhir, pengurutan seluruh genom (whole genome sequencing/WGS) berpotensi untuk mengidentifikasi kelainan genetik yang relevan secara klinis yang tidak terdeteksi oleh metode konvensional dan oleh karena itu dapat

Tabel 1. Studi-studi utama yang menunjukkan dampak MRD terhadap hasil pengobatan pada ALL.

Metodologi Populasi Titik Waktu Dewasa, Ph- Ig/TCR PCR			Temuan utama	Referensi
Pasca-induksi			Manfaat RFS dan OS untuk SCT pada CR1 jika MRD pasca-induksi (y10-3); Manfaat RFS 3 tahun untuk MRD- vs MRD+ (y10-4) (85% vs 54%)	[12,13]
Dewasa, Ph-	PCR Ig/TCR	Pasca-konsolidasi	Sistem operasi yang lebih buruk jika pasca-konsolidasi MRD+	[14]
Dewasa	PCR Ig/TCR	Kelipatan (D+11, D+24, minggu ke-16)	3 kelompok risiko berdasarkan MRD (10-4) pada beberapa titik waktu: Risiko kambuh rendah (MRD- pada d+11 dan d+24), risiko kekambuhan menengah (MRD+ pada d+11 tetapi MRD- pada titik waktu selanjutnya), risiko kekambuhan tinggi (MRD+ hingga minggu ke-16)	[15]
Anak-anak	MFLC, NGS	Pasca-induksi	Ketidaksesuaian MRD pasca-induksi (MFLC-/NGS+) pada 10-4 memiliki hasil yang lebih buruk daripada jika MFLC-/NGS-; Hasil yang sangat baik jika NGS- pada 10-6	[16]
Dewasa, Ph-	MFLC, NGS	Pasca-induksi	Angka kejadian kumulatif (CIR) 5 tahun lebih tinggi untuk NGS+ dibandingkan NGS1 (45% vs 0%).	[17]
Anak-anak	MFLC, NGS	Pra-SCT	Angka kekambuhan 2 tahun (CIR) 0% vs 53% pada NGS- vs NGS+; NGS lebih baik dalam memprediksi kekambuhan dibandingkan MFLC (p<.0001)	[18]
Dewasa	NGS	Pra-SCT	CIR meningkat jika NGS+ pada level berapa pun (HR 3,56; 95% CI 1,39-9,15)	[8]
Dewasa, Ph+	Bcr/Abl1 qPCR	3 bulan	MRD- memiliki OS (kelangsungan hidup keseluruhan) yang lebih baik (p=.005) dan RFS (kelangsungan hidup bebas kekambuhan) yang lebih baik (p=.002) dibandingkan dengan MRD+; Tidak ada manfaat untuk SCT jika MRD-	[19,20]

meningkatkan prognosis, meskipun hal ini perlu diuji dalam uji klinis prospektif [26,27].

ALL positif kromosom Philadelphia

Leukemia limfoblastik akut dengan BCR::ABL1 mencakup hingga y30–40% pasien dewasa tetapi jarang terjadi (<5%). pada anak-anak yang lebih muda. Ph+ALL telah dikaitkan dengan risiko kekambuhan yang lebih tinggi dan hasil yang lebih buruk karena resistensi kemoterapi intrinsik. Prognosis Ph+ALL telah meningkat secara dramatis dengan penggabungan inhibitor tirosin kinase (TKI) yang menargetkan BCR::ABL1 ke dalam terapi awal. Awalnya, penggabungan imatinib, diikuti oleh studi yang menguji TKI generasi kedua seperti dasatinib dan nilotinib ke dalam terapi intensif dan

Kemoterapi non-intensif telah berkontribusi pada peningkatan hasil [9,15,28,29]. Mengingat tingginya insidensi mutasi domain tirosin kinase T315I di antara pasien yang mengalami kekambuhan pada regimen berbasis dasatinib, [9,15,28,29] penggunaan TKI generasi ketiga ponatinib dalam kombinasi dengan kemoterapi lini pertama atau blinatumomab telah menunjukkan hasil yang menguntungkan [16,18].

Kromosom Philadelphia seperti SEMUA

Leukemia Limfositik Tipe Kromosom Philadelphia (Ph-like) adalah subkelompok heterogen yang ditandai dengan perubahan genetik yang menyebabkan tirosin kinase atau sitokin yang abnormal.

pensinyalan reseptor dan paling umum terjadi pada populasi ALL remaja dan dewasa muda (AYA). ALL mirip Ph dapat dibagi secara luas menjadi aberasi yang melibatkan jalur JAK-STAT atau fusi kelas ABL, yang keduanya secara teoritis dapat ditargetkan dengan inhibitor JAK dan ABL1 yang disetujui FDA [24].

Tanda ekspresi gen Ph-like telah dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk pada pasien dewasa di berbagai studi tentang kerangka kemoterapi yang terinspirasi dari pediatrik atau tipe dewasa [17,30]. Orang dewasa dengan ALL Ph-like yang mencapai MRD-negativitas dengan kemoterapi dan/atau blinatumomab mungkin masih berisiko signifikan untuk kambuh [31]. Meskipun analisis retrospektif telah menunjukkan bahwa transplantasi sel punca alogenik (allo SCT) pada CR1 dapat menghilangkan signifikansi prognostik negatif dari ALL Ph-like, [19] studi prospektif lebih lanjut diperlukan untuk menentukan peran allo SCT pada subkelompok berisiko tinggi ini. Sebuah studi Children's Oncology Group saat ini sedang berlangsung yang meneliti apakah penggabungan inhibitor JAK2 ruxolitinib atau inhibitor BCR-ABL1 dasatinib ke dalam

Terapi kemoterapi standar dapat menghasilkan hasil yang lebih baik pada populasi ALL berisiko tinggi ini. (NCT02723994).

ALL sel T

ALL sel T (T-ALL) mencakup 10-15% dan 20-25% dari kasus ALL pada anak-anak dan orang dewasa, dan secara umum memiliki lebih sedikit kelainan genomik yang membedakannya.

dengan signifikansi prognostik yang diketahui. Dalam serangkaian 212 pasien T-ALL dewasa, keberadaan NOTCH1 atau FBXW7 Mutasi memberikan prognosis yang relatif baik hanya jika tidak ada mutasi pada N-RAS, K-RAS, dan/atau PTEN [32]. ALL Prekursor Sel T Awal (ETP) ditandai dengan imunofenotipe CD1a- CD5dimCD8- dengan ekspresi penanda sel punca dan/atau mieloid dan dikaitkan dengan mutasi yang umum ditemukan pada keganasan mieloid. ETP-ALL memiliki insidensi resistensi kemoterapi yang lebih tinggi dibandingkan dengan non-ETP-ALL; namun, penggunaan transplantasi sel punca alogenik (allo SCT) pada orang dewasa dengan ETP-ALL dapat mengurangi dampak buruk pada prognosis [33]. Pada pasien anak dengan ETP-ALL, allo SCT biasanya hanya diperuntukkan bagi pasien yang gagal mencapai negativitas MRD [34].

Terapi baru dalam pengaturan lini depan.

Penggabungan terapi baru dalam pengaturan lini pertama dapat lebih mengurangi risiko kekambuhan dengan memberantas klon leukemia yang resisten terhadap kemoterapi konvensional. terapi. Inotuzumab, konjugat obat-antibodi yang diarahkan ke CD22, telah dieksplorasi sebagai terapi induksi [35] dan secara aktif dievaluasi selama terapi pasca-remisi pada pasien AYA (NCT03739814) dan anak-anak (NCT03959085) dengan B-ALL.

Inkorporasi blinatumomab, pengikat sel T bispesifik yang diarahkan ke CD19, dengan kemoterapi pasca-remisi memberikan peningkatan kelangsungan hidup secara keseluruhan dan bebas kekambuhan pada pasien B-ALL Ph-negatif yang MRD-negatif berdasarkan MFC setelah kemoterapi induksi [36]. Blinatumomab dalam kombinasi dengan TKI telah menunjukkan hasil jangka panjang yang sangat baik pada orang dewasa dengan Ph+ALL [15,16,29]. Sebuah uji coba acak membandingkan hasil setelah blinatumomab ditambah TKI versus kemoterapi ditambah TKI setelah kortikosteroid ditambah TKI

Induksi sedang berlangsung pada pasien dewasa dengan Ph+ALL (NCT0430565). Terapi sel CAR-T CD19 juga sedang dipelajari sebagai terapi awal untuk pasien anak dengan B-ALL yang positif MRD pada akhir konsolidasi (NCT03876769). Pada T-ALL, penambahan nelarabine [34] atau bortezomib [20] pada kemoterapi terbukti meningkatkan hasil dibandingkan kemoterapi saja dalam beberapa uji coba acak. Pertanyaan kunci untuk studi masa depan adalah apakah penggabungan agen baru dalam terapi lini pertama dapat mengatasi faktor risiko tradisional untuk kekambuhan seperti MRD dan genetika yang merugikan.

Transplantasi sel induk alogenik

Indikasi untuk transplantasi sel punca alogenik (allo SCT) pada leukemia limfoblastik akut (ALL) telah berkembang karena peningkatan stratifikasi risiko, penyempurnaan rejimen kemoterapi lini pertama, dan kemampuan yang lebih besar untuk menyelamatkan pasien.

Pasien kambuh dengan terapi baru. Transplantasi sel punca alogenik (Allo SCT) dapat ditawarkan kepada pasien ALL dalam remisi lengkap pertama jika mereka dianggap berisiko tinggi kambuh karena genomik yang buruk, penyakit refrakter primer, pembersihan MRD yang lambat, atau kombinasi dari faktor-faktor ini. Allo SCT dianggap sebagai satu-satunya modalitas terapi yang berpotensi menyembuhkan bagi sebagian besar pasien dewasa dengan ALL kambuh; terapi sel T CAR CD19 dapat menyembuhkan sebagian kecil pasien ini, terutama anak-anak dengan B-ALL kambuh.

Faktor-faktor yang terbukti memprediksi risiko kekambuhan setelah transplantasi sel punca alogenik termasuk MRD pra-transplantasi, intensitas pengkondisian/ modalitas, dan perkembangan GVHD akut [3,37–41].

Positifnya MRD sebelum transplantasi berdasarkan PCR (>0,01%) atau MFC (>0,1%) pada anak-anak mengakibatkan tingkat kekambuhan sebesar 55-60%, sedangkan negativitas MRD pra-transplantasi berdasarkan PCR/MFC memberikan tingkat kekambuhan yang lebih rendah yaitu 15-25% [39,40]. Dalam analisis terhadap 41 pasien anak yang menjalani transplantasi sel punca mieloblastif berbasis iradiasi seluruh tubuh (TBI), tidak ada pasien dengan NGS-MRD negatif pra-transplantasi (n=22) yang mengalami kekambuhan dibandingkan dengan 53% pasien pra-transplantasi Pasien positif NGS-MRD (n=19) setelah 2 tahun (p=0,003) [34]. MRD berbasis MFC standar kurang ampuh dalam memprediksi kekambuhan (46% kekambuhan pada pasien MFLC-positif vs 16% pada pasien MFC-negatif (p=0,02)) dibandingkan NGS. Di antara pasien NGS-MRD positif pra-SCT, terjadinya GVHD akut sebelum hari +55 memberikan perlindungan terhadap kekambuhan (73% kekambuhan tanpa aGVHD vs. 17% kekambuhan dengan aGVHD). Dalam analisis terhadap 174 pasien ALL dewasa yang sebagian besar menerima pengkondisian mieloblastif, keberadaan NGS-MRD positif pra-SCT pada tingkat apa pun hingga 10y6 dikaitkan dengan peningkatan risiko kekambuhan pasca-SCT [3].

Terapi pengkondisian sebelum transplantasi sel punca alogenik (allo SCT) berperan dalam memberantas leukemia residual sebelum efek imunologis graft-versus-leukemia mulai terjadi. Studi FORUM multinasional yang diacak pada anak-anak menetapkan manfaat kelangsungan hidup untuk pengkondisian berbasis iradiasi seluruh tubuh (12 Gy) dibandingkan dengan pengkondisian berbasis kemoterapi pada pasien berusia lebih dari 4 tahun yang menerima transplantasi dari donor yang cocok, baik yang terkait maupun tidak terkait [38]. Uji klinis pada pasien anak-anak saat ini sedang berlangsung untuk menentukan apakah pengkondisian TBI dosis tinggi dapat dihindari tanpa meningkatkan risiko kekambuhan pada pasien dengan remisi lengkap (CR) negatif NGS-MRD sebelum transplantasi (NCT03509961). Manfaat relatif TBI dosis tinggi pada populasi dewasa kurang jelas, terutama pada pasien yang lebih tua (>40 tahun) di mana peningkatan mortalitas terkait pengobatan mungkin lebih besar daripada manfaat pengurangan kekambuhan [42].

Terapi sel T reseptor antigen chimeric

Pengobatan dengan Antigen Chimeric yang diarahkan ke CD19 Terapi sel T reseptor (CAR-T) menghasilkan remisi yang bertahan lama pada sekitar 40-50% anak-anak dan remaja.



Pada pasien dewasa dengan B-ALL kambuh/refrakter [43,44], lolosnya antigen (yang menyebabkan kekambuhan CD19-negatif) dan hilangnya persistensi CAR-T merupakan mekanisme utama yang menyebabkan kekambuhan penyakit. Faktor risiko kekambuhan pada anak-anak dan dewasa muda meliputi jumlah lini terapi sebelumnya, beban penyakit yang tinggi (5% blast sumsum tulang) pada saat infus, dan persentase rendah (15%) sel B yang mengekspresikan CD19 di sumsum tulang pada saat infus. Durasi aplasia sel B (BCA) dan keberadaan NGS-MRD pasca-CAR merupakan prediktor utama kekambuhan pada pasien yang menerima tisagenlecleucel (tisacel) [43].

Dalam berbagai studi pada pasien yang menerima CD19 CAR-T untuk ALL, hilangnya BCA dini (dalam 6 bulan) memprediksi peningkatan risiko kekambuhan dibandingkan dengan pasien yang mempertahankan BCA untuk durasi yang lebih lama, yang mencerminkan pentingnya persistensi CAR-T dalam mencapai remisi yang tahan lama. Kehadiran bahkan tingkat NGS-MRD yang rendah setelah CAR memprediksi kekambuhan dengan akurasi yang mencolok. Dalam analisis pasien anak yang menerima tisacel, tingkat NGS-MRD apa pun pada 3 bulan setelah CAR secara seragam memprediksi hasil yang buruk [45]. Faktor risiko pra dan pasca infus dapat membantu menginformasikan pasien mana yang akan mendapat manfaat dari allo-SCT konsolidatif setelah CAR-T untuk menghilangkan risiko kekambuhan [46,47]. Pada orang dewasa yang menerima brexucabtagene autoleucel, beban penyakit yang sangat tinggi (>75% di sumsum tulang) memprediksi hasil yang lebih buruk [48]. Dalam analisis bukti dunia nyata pada orang dewasa dengan B-ALL yang kambuh menerima brexu-cel, beban penyakit yang sangat tinggi, penggunaan terapi jembatan, dan paparan inotuzumab sebelumnya dikaitkan dengan kelangsungan hidup bebas progresif yang lebih rendah [49]. Studi-studi ini menunjukkan bahwa terapi sel T CAR dapat dioptimalkan pada pasien dengan beban penyakit yang lebih rendah dan jika diberikan lebih awal dalam perjalanan pengobatan pasien.

Kesimpulan

Saat memprediksi risiko kekambuhan untuk pasien ALL individu, dokter harus mempertimbangkan beberapa faktor termasuk kinetika dan kedalaman respons MRD terhadap pengobatan dan genomik penyakit yang mendasarinya. Dokter juga harus mempertimbangkan bagaimana penggabungan terapi baru dalam kerangka kemoterapi standar dapat memodifikasi risiko kekambuhan dan mungkin memungkinkan pasien yang berisiko tinggi untuk menghindari transplantasi sel induk alogenik pada remisi lengkap pertama. Pasien dengan ALL Ph-negatif yang mencapai remisi NGS-MRD negatif setelah induksi kemungkinan memiliki risiko kekambuhan rendah asalkan mereka menerima kemoterapi pasca-remisi intensif standar. Terapi pasca-remisi optimal (kemoterapi versus transplantasi sel induk alogenik) masih belum jelas untuk pasien dengan sitogenetik risiko tinggi (KMT2A yang mengalami penataan ulang, MYC yang mengalami penataan ulang, hipodiploid rendah,

kariotipe kompleks) atau kelainan molekuler (ALL mirip Ph, ALL ETP) yang mencapai remisi negatif NGS-MRD dini. Peran transplantasi sel punca alogenik dalam BCR/ALL dengan penataan ulang ABL1 sedang berkembang seiring dengan hasil yang menguntungkan yang diamati pada pasien yang menerima TKI plus blina-tumomab [17,18,20] atau ponatinib plus kemoterapi [19] tanpa transplantasi sel punca alogenik. Data dari uji klinis yang sedang berlangsung kemungkinan akan memberikan informasi lebih lanjut tentang bagaimana penggabungan agen baru memengaruhi prognosis berdasarkan respons MRD dan genomik.

Untuk pasien ALL yang menjalani transplantasi sel induk alogenik, segala upaya harus dilakukan untuk mencapai remisi negatif NGS-MRD sebelum transplantasi. Strategi terapi baru diperlukan untuk pasien yang tidak mampu mencapai negatif NGS-MRD sebelum SCT alogenik, serta pasien yang menjalani terapi sel T CAR CD19 dengan beban faktor risiko kekambuhan pra- dan/atau pasca-infusi yang tinggi.

Pendanaan

Penulis menyatakan bahwa tidak ada pendanaan yang terkait dengan pekerjaan yang ditampilkan dalam artikel ini.

Referensi

- [1] Berry DA, Zhou S, Higley H, et al. Hubungan penyakit residual minimal dengan hasil klinis pada leukemia limfoblastik akut anak dan dewasa: meta-analisis. *JAMA Onkol.* 2017;3(7):e170580. doi:10.1001/jamaon-col.2017.0580
- [2] Brüggemann M, Raff T, Flohr T, et al. Signifikansi klinis kuantifikasi penyakit residual minimal pada pasien dewasa dengan leukemia limfoblastik akut risiko standar. *Blood.* 2006;107(3):1116–1123. doi:10.1182/darah-2005-07-2708
- [3] Liang EC, Dekker SE, Sabile JMG, et al. Next-generation sequencing-based MRD in adults with ALL undergoing hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv.* 2023;7(14):3395–3402. doi:10.1182/bloodadvances.2023009856
- [4] Muffly L, Sundaram V, Chen C, et al. Kesesuaian penyakit residual terukur darah perifer dan sumsum tulang pada leukemia limfoblastik akut dewasa. *Blood Adv.* 2021;5(16):3147–3151. doi:10.1182/bloodadvanc-es.2021004234
- [5] Wood B, Wu D, Crossley B, et al. Deteksi penyakit residual terukur dengan sekuensing berkecepatan tinggi meningkatkan stratifikasi risiko untuk B-ALL pediatrik. *Blood.* 2018;131(12):1350–1359. doi:10.1182/blood-2017-09-806521
- [6] Short NJ, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Penilaian MRD sekuensing generasi berikutnya dengan sensitivitas tinggi pada ALL mengidentifikasi pasien dengan risiko kekambuhan yang sangat rendah. *Blood Adv.* 2022;6(13):4006–4014. doi:10.1182/bloodadvanc-es.2022007378
- [7] Roy N, Mao Z, Xu C, et al. Next-generation sequencing (NGS) for residual disease (MRD) monitoring in

- Leukemia limfoblastik T (T-ALL). *Darah*. 2023;142 (Lampiran 1):2976–2976. doi:10.1182/blood-2023-190624
- [8] Short NJ, Jabbour E, Sasaki K, et al. Dampak respons molekuler lengkap terhadap kelangsungan hidup pada pasien dengan leukemia limfoblastik akut positif kromosom Philadelphia. *Blood*. 2016;128(4):504–507. doi:10.1182/darah-2016-03-707562
- [9] Foà R, Vitale A, Vignetti M, et al. Dasatinib sebagai pengobatan lini pertama untuk pasien dewasa dengan leukemia limfoblastik akut positif kromosom Philadelphia. *Darah*. 2011;118(25):6521–6528. doi:10.1182/blood-2011-05-351403
- [10] Hovorkova L, Zaliouva M, Venn NC, et al. Pemantauan ALL masa kanak-kanak menggunakan titik putus genomik BCR-ABL1 mengidentifikasi subkelompok dengan biologi mirip CML. *Blood*. 2017;129(20):2771–2781. doi:10.1182/darah-2016-11-749978
- [11] Short NJ, Jabbour E, Macaron W, et al. Penilaian MRD NGS ultrasensitif pada Ph+ALL: dampak prognostik dan korelasi dengan RT-PCR untuk BCR::ABL1. *Am J Hematol*. 2023;98(8):1196–1203. doi:10.1002/ajh.26949
- [12] Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, et al. Kariotipe merupakan faktor prognostik independen pada leukemia limfoblastik akut (ALL) dewasa: analisis data sitogenetik dari pasien yang dirawat dalam uji coba Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993. *Blood*. 2007;109(8):3189–3197. doi:10.1182/blood-2006-10-051912
- [13] Dhédin N, Huynh A, Maury S, et al. Peran transplantasi sel induk alogenik pada pasien dewasa dengan leukemia limfoblastik akut Ph-negatif. *Blood*. 2015;125(16):2486–2496; kuis 2586. doi:10.1182/darah-2014-09-599894
- [14] Gökbüget N, Kneba M, Raff T, et al. Pasien dewasa dengan leukemia limfoblastik akut dan kegagalan molekuler menunjukkan prognosis yang buruk dan merupakan kandidat untuk transplantasi sel induk dan terapi target. *Darah*. 2012;120(9):1868–1876. doi:10.1182/blood-2011-09-377713
- [15] Foà R, Bassan R, Vitale A, dkk. Dasatinib-blinatumomab untuk leukemia limfoblastik akut ph-positif pada orang dewasa. *N Engl J Med*. 2020;383(17):1613–1623. doi:10.1056/NEJMoa2016272
- [16] Jabbour E, Short NJ, Jain N, et al. Ponatinib dan blina-tumomab untuk leukemia limfoblastik akut positif kromosom Philadelphia: uji coba fase 2 di AS, satu pusat, satu lengan. *Lancet Haematol*. 2023;10(1):e24–e34. doi:10.1016/S2352-3026(22)00319-2
- [17] Stock W, Luger SM, Advani AS, et al. Regimen pediatrik untuk remaja yang lebih tua dan dewasa muda dengan leukemia limfoblastik akut: hasil CALGB 10403. [koreksi yang diterbitkan muncul di *Blood*. 26 Sep 2019;134(13):1111]*Blood*. 2019;133(14):1548–1559. doi:10.1182/blood-2018-10-881961
- [18] Jabbour E, Short NJ, Ravandi F, et al. Kombinasi hiper-CVAD dengan ponatinib sebagai terapi lini pertama untuk pasien dengan leukemia limfoblastik akut positif kromosom Philadelphia: tindak lanjut jangka panjang dari studi fase 2 satu pusat. *Lancet Haematol*. 2018;5(12):e618–e627. doi:10.1016/S2352-3026(18)30176-5
- [19] Rahman ZA, Koller PB, Othman T, et al. Analisis multisenter hasil transplantasi alogenik pada pasien dengan leukemia limfoblastik akut (ALL) tipe Philadelphia (Ph-like). *Blood*. 2023;142(Suplemen 1):656–656. doi:10.1182/blood-2023-178150
- [20] Teachey DT, Devidas M, Wood BL, et al. Children's Oncology Group Trial AALL1231: uji klinis fase III yang menguji bortezomib pada leukemia limfoblastik akut sel T dan limfoma yang baru didiagnosis. *J Clin Oncol*. 2022;40(19):2106–2118. doi:10.1200/JCO.21.02678
- [21] Lafage-Pochitaloff M, Baranger L, Hunault M, dkk. Dampak kelainan sitogenetik pada orang dewasa dengan leukemia limfoblastik akut prekursor sel B Ph-negatif. *Darah*. 2017;130(16):1832–1844. doi:10.1182/darah-2017-05-783852
- [22] Lazaryan A, Dolan M, Zhang MJ, et al. Dampak kelainan sitogenetik terhadap hasil leukemia limfoblastik akut Philadelphia-negatif dewasa setelah transplantasi sel induk hematopoietik alogenik: sebuah studi oleh komite kerja leukemia akut dari pusat penelitian transplantasi darah dan sumsum tulang internasional. *Hematologi*. 2021;106(8):2295–2296. Diterbitkan 2021 Agustus 1. doi:10.3324/hematol.2021.279046
- [23] Issa GC, Kantarjian HM, Yin CC, et al. Dampak prognostik sitogenetika praperawatan pada leukemia limfoblastik akut kromosom Philadelphia negatif dewasa di era penyakit residual minimal. *Kanker*. 2017;123(3):459–467. doi:10.1002/cncr.30376
- [24] Roberts KG. Genetika dan prognosis ALL pada anak-anak vs orang dewasa. *Hematologi Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):137–145. doi:10.1182/asheducation-2018.1.137
- [25] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. Edisi ke-5 klasifikasi tumor hematolimfoid Organisasi Kesehatan Dunia: neoplasma limfoid. [Koreksi yang Diterbitkan Muncul di *Leukemia*. 2023; Sep37(9):1944–1951.]
- [26] Tran TH, Langlois S, Meloche C, et al. Analisis transkriptom keseluruhan pada leukemia limfoblastik akut: laporan dari Protokol Konsorsium DFCL ALL 16-001. *Blood Adv*. 2022;6(4):1329–1341. doi:10.1182/bloodadvances.2021005634
- [27] Ryan SL, Peden JF, Kingsbury Z, et al. Whole genome sequencing provides comprehensive genetic testing in childhood B-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia*. 2023;37(3):518–528. doi:10.1038/s41375-022-01806-8
- [28] Wieduwilt MJ, Yin J, Wetzler M, et al. Dasatinib dan deksametason diikuti transplantasi sel hematopoietik untuk orang dewasa dengan ALL Ph-positif. *Blood Adv*. 2021;5(22):4691–4700. doi:10.1182/bloodadvances.2021004813
- [29] Advani AS, Moseley A, O'Dwyer KM, dkk. Dasatinib/induksi prednison diikuti oleh blinatumomab/dasatinib pada leukemia limfoblastik akut Ph+. *Adv Darah*. 2023;7(7):1279–1285. doi:10.1182/bloodadvances.2022008216
- [30] Roberts KG, Gu Z, Payne-Turner D, et al. Frekuensi tinggi dan prognosis buruk leukemia limfoblastik akut mirip kromosom Philadelphia pada orang dewasa. *J Clin Oncol*. 2017;35(4):394–401. doi:10.1200/JCO.2016.69.0073
- [31] Cardinali D, Starza ID, Bellomario V, et al. Membedah ALL mirip Ph: peran lesi genomik dan penyakit residual minimal dalam menyempurnakan hasil. *Blood*. 2022;140(Suplemen 1):6350–6351. doi:10.1182/blood-2022-163559



- [32] Trinquand A, Tanguy-Schmidt A, Ben Abdelali R, dkk. Menuju klasifikasi risiko onkogenetik berbasis NOTCH1/FBXW7/RAS/PTEN pada leukemia limfoblastik akut sel T dewasa: sebuah studi Kelompok Penelitian Leukemia Limfoblastik Akut Dewasa. *J Clin Oncol.* 2013;31(34):4333–4342. doi:10.1200/JCO.2012.48.5292
- [33] Bond J, Graux C, Lhermitte L, et al. Stratifikasi terapi berdasarkan respons awal meningkatkan kelangsungan hidup pada leukemia limfoblastik akut prekursor timus dini dewasa: sebuah kelompok penelitian tentang leukemia limfoblastik akut dewasa. *J Clin Oncol.* 2017;35(23):2683–2691. doi:10.1200/JCO.2016.71.8585
- [34] Dunsmore KP, Winter SS, Devidas M, et al. Children's on-cology group AALL0434: uji klinis acak fase III yang menguji nelarabine pada leukemia limfoblastik akut sel T yang baru didiagnosis. *J Clin Oncol.* 2020;38(28):3282–3293. doi:10.1200/JCO.20.00256
- [35] Stelljes M, Raffel S, Alakel N, et al. Inotuzumab ozogamicin sebagai terapi induksi untuk pasien berusia lebih dari 55 tahun dengan ALL prekursor B kromosom Philadelphia negatif. *J Clin Oncol.* 2023;42(3):273–282. Diterbitkan secara online pada 26 Oktober, doi:10.1200/JCO.23.00546
- [36] Litzow M, Sun Z, Mattison R, et al. S115: Konsolidasi dengan blinatumomab meningkatkan kelangsungan hidup secara keseluruhan dan bebas kekambuhan pada pasien dengan leukemia limfoblastik akut sel B yang baru didiagnosis: dampak usia dan tingkat MRD dalam ECOG-ACRIN E1910. *Hemasphere.* 2023;7(S3):e1944062. Diterbitkan 8 Agustus 2023. doi:10.1097/01.HS9.0000967372.19440.62
- [37] Giebel S, Czyz A, Ottmann O, et al. Penggunaan inhibitor tirosin kinase untuk mencegah kekambuhan setelah transplantasi sel induk hematopoietik alogenik untuk pasien dengan leukemia limfoblastik akut positif kromosom Philadelphia: pernyataan posisi dari Kelompok Kerja Leukemia Akut dari Masyarakat Eropa untuk Transplantasi Darah dan Sumsum. *Kanker.* 2016;122(19):2941–2951. doi:10.1002/cncr.30130
- [38] Peters C, Dalle JH, Locatelli F, et al. Radiasi seluruh tubuh atau kemoterapi sebagai pengkondisian pada ALL anak: studi fase III multinasional, acak, noninferioritas. *J Clin Oncol.* 2021;39(4):295–307. doi:10.1200/JCO.20.02529
- [39] Bader P, Kreyenberg H, Henze GH, et al. Nilai prognostik kuantifikasi penyakit residual minimal sebelum transplantasi sel induk alogenik pada leukemia limfoblastik akut masa kanak-kanak yang kambuh: Kelompok Studi ALL-REZ BFM. *J Clin Oncol.* 2009;27(3):377–384. doi:10.1200/JCO.2008.17.6065
- [40] Pulsipher MA, Langholz B, Wall DA, et al. Penambahan sirolimus pada profilaksis GVHD tacrolimus/methotrexate pada anak-anak dengan ALL: uji coba fase 3 Children's Oncology Group/Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium. *Blood.* 2014;123(13):2017–2025. doi:10.1182/blood-2013-10-534297
- [41] Pulsipher MA, Carlson C, Langholz B, et al. IgH-V(D)J pasca-Pengukuran NGS-MRD pra- Dan allotransplantasi dini mendefinisikan pasien ALL risiko sangat rendah dan sangat tinggi. 2015;126(22):3501–3508. doi:10.1182/blood-2014-12-615757
- [42] Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. Pada orang dewasa dengan leukemia limfoblastik akut risiko standar, manfaat terbesar diperoleh dari transplantasi alogenik saudara kandung yang cocok pada remisi lengkap pertama, dan transplantasi autologus kurang efektif dibandingkan kemoterapi konsolidasi/pemeliharaan konvensional pada semua pasien: hasil akhir dari Uji Coba ALL Internasional (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood.* 2008;111(4):1827–1833. doi:10.1182/blood-2007-10-116582
- [43] Myers RM, Shah NN, Pulsipher MA. Bagaimana saya menggunakan faktor risiko keberhasilan atau kegagalan sel T CAR CD19 untuk memandu pengelolaan anak-anak dan remaja dengan ALL sel B. *Darah.* 2023;141(11):1251–1264. doi:10.1182/blood.2022016937
- [44] Laetsch TW, Maude SL, Rives S, et al. Pembaruan tiga tahun tisagenlecleucel pada pasien anak dan dewasa muda dengan leukemia limfoblastik akut kambuh/refrakter dalam uji coba ELIANA. *J Clin Oncol.* 2023;41(9):1664–1669. doi:10.1200/JCO.22.00642
- [45] Pulsipher MA, Han X, Maude SL, et al. Next-generation sequencing of minimal residual disease for predicting relapse after tisagenlecleucel in children and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer Discov.* 2022;3(1):66–81. doi:10.1158/2643-3230.BCD-21-0095
- [46] Molina JC, Steinberg SM, Yates B, et al. Faktor-faktor yang mempengaruhi kelangsungan hidup secara keseluruhan dan bebas kejadian setelah transplantasi sel induk hematopoietik konsolidatif pasca-sel T reseptor antigen chimeric. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(1):31.e1–e9. doi:10.1016/j.jtct.2021.10.011
- [47] Summers C, Wu QV, Annesley C, et al. Transplantasi sel hematopoietik setelah remisi limfoma limfoblastik akut yang diinduksi oleh sel T reseptor antigen chimeric CD19 memberikan keuntungan kelangsungan hidup bebas leukemia. *Terapi Sel Transplantasi* 2022;28(1):21–29. doi:10.1016/j.jtct.2021.10.003
- [48] Shah BD, Ghobadi A, Oluwale OO, et al. KTE-X19 untuk leukemia limfoblastik akut sel B dewasa yang kambuh atau refrakter: hasil fase 2 dari studi ZUMA-3 multisenter, label terbuka, lengan tunggal. *Lancet.* 2021;398(10299):491–502. doi:10.1016/S0140-6736(21)01222-8
- [49] Roloff GW, Aldoss I, Kopmar NE, et al. Brexucabtagene Autoleucel pada Dewasa dengan ALL Sel B Kambuh/Refrakter: hasil dan Wawasan Baru dari Kolaborasi Hasil Dunia Nyata CAR T pada ALL Dewasa (ROCCA). *Darah.* 2023;142(Suplemen 1):1030–1030. doi:10.1182/darah-2023-182531