



Leukemia Mieloid Akut: Pembaruan Diagnosis 2025, Stratifikasi dan Manajemen Risiko

Shai Shimony | Maximilian Stahl | Richard M. Stone

Departemen Onkologi Medis, Institut Kanker Dana-Farber, Boston, Massachusetts, AS

Korespondensi: Shai Shimony (shai_shimony@dfci.harvard.edu) | Richard M. Stone (richard_stone@dfci.harvard.edu)**Diterima:** 22 November 2024 | **Direvisi:** 23 Januari 2025 | **Disetujui:** 25 Januari 2025**Kata kunci:** Diagnosis AML | Terapi AML | Diagnosis dan terapi molekuler AML | Penyakit residual terukur pada AML | Neoplasia - Leukemia dan Displasia Myeloid

ABSTRAK

Gambaran Umum Penyakit: Leukemia mieloid akut (AML) adalah kanker sel induk sumsum tulang yang seringkali berakibat fatal meskipun tersedia berbagai pengobatan. Diagnosis, penilaian risiko, pemantauan, dan manajemen terapeutik AML telah berubah secara dramatis dalam dekade terakhir karena peningkatan pemahaman patofisiologis, peningkatan teknologi penilaian, dan penambahan setidaknya 12 terapi yang telah disetujui.

Diagnosis: Diagnosis didasarkan pada keberadaan sel leukemia yang belum matang dalam darah, dan/atau sumsum tulang atau, lebih jarang, di jaringan ekstraseluler. Wawasan biologis baru telah diintegrasikan ke dalam sistem klasifikasi terbaru.

Penilaian Risiko: Jaringan Leukemia Eropa telah menerbitkan algoritma klasifikasi risiko untuk pasien yang menjalani perawatan intensif dan non-intensif berdasarkan temuan sitogenetik dan molekuler. Faktor prognostik dapat berbeda tergantung pada pendekatan terapeutik.

Pemantauan: Kemampuan kita yang semakin meningkat untuk mengukur tingkat penyakit residual terukur (MRD) yang lebih rendah berpotensi memungkinkan penilaian respons yang lebih baik, serta pemantauan dinamis status penyakit. Penggabungan temuan MRD ke dalam pengambilan keputusan terapeutik berkembang pesat.

Terapi Adaptasi Risiko: Ketersediaan 12 agen baru yang telah disetujui disambut baik; namun, strategi optimal yang menggabungkan agen-agen baru ke dalam algoritma terapeutik masih diperdebatkan. Pendekatan menyeluruh mengintegrasikan tujuan perawatan pasien dan pengasuh, komorbiditas, dan karakteristik penyakit.

1 | Pendahuluan

Leukemia mieloid akut (AML) adalah penyakit yang timbul dari proliferasi sel hematopoietik klonal yang tidak terkontrol [1, 2]. Penyakit ini mencakup 1% dari semua kasus kanker baru di Amerika Serikat. AML didiagnosis terutama pada usia lanjut (usia rata-rata saat diagnosis 68 tahun) [3] dan memiliki perkiraan angka harapan hidup 5 tahun sebesar 32% (hingga 50% pada pasien muda dan kurang dari 10% pada pasien yang berusia lebih dari 60 tahun) [4]. Pada tahun 2022, sistem klasifikasi AML edisi kelima WHO [22] dan kriteria konsensus internasional (ICC) [23] diterbitkan, masing-masing mengintegrasikan temuan molekuler baru dan menyoroti definisi biologis dan klinis.

Namun, hasil ini tidak sepenuhnya mencakup perubahan dramatis dalam lanskap terapi, dengan disetujuinya 12 obat baru atau rejimen kombinasi sejak tahun 2017 [6–21] (Tabel 1).

Selain itu, wawasan baru mengenai biologi AML telah berdampak pada kemampuan kita untuk mendiagnosis, memprediksi, dan memantau pasien dengan AML [2, 22–24].

2 | Pembaruan dalam Diagnosis

Pada tahun 2022, sistem klasifikasi AML edisi kelima WHO [22] dan kriteria konsensus internasional (ICC) [23] diterbitkan, masing-masing mengintegrasikan temuan molekuler baru dan menyoroti definisi biologis dan klinis.

Artikel ini merupakan artikel akses terbuka berdasarkan ketentuan [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](#). Lisensi ini mengizinkan penggunaan dan distribusi dalam media apa pun, dengan syarat karya asli dikutip dengan benar, penggunaannya bersifat non-komersial, dan tidak ada modifikasi atau adaptasi yang dilakukan.

© 2025 Penulis. *American Journal of Hematology* diterbitkan oleh Wiley Periodicals LLC.

subtipe AML yang relevan. Kita akan membahas persamaan dan perbedaan antara kedua sistem tersebut, serta tantangan dan pelajaran yang dipetik sejak klasifikasi ini diperkenalkan.

Perlu dicatat bahwa leukemia promielositik akut (APL), yang biasanya dikaitkan dengan translokasi *PML::RARA*, merupakan entitas klinis-patologis AML yang unik dan mencakup 5%–10% dari AML [25, 26]. APL umumnya awalnya diobati dengan kombinasi asam trans-retinoat (ATRA) dan arsen trioksida (ATO), dengan kemoterapi tambahan untuk mereka yang memiliki WBC > 10 K/μL.

Entitas ini memiliki prognosis yang sangat baik, terutama jika dibandingkan dengan subtipe AML non-APL lainnya [27–33]. Dalam ulasan ini, kami tidak akan membahas manajemen APL; AML akan merujuk pada AML non-APL.

Baik ICC maupun WHO edisi kelima mendefinisikan secara molekuler kelainan yang memungkinkan diagnosis AML bahkan pada jumlah blast sumsum tulang yang relatif rendah. Selain *RUNX1::RUNX1T1* dan *CBFB::MYH11*, *NPM1* diakui oleh kedua klasifikasi sebagai mutasi penentu AML, karena kelangkaan mutasi *NPM1* pada sindrom mielodisplastik (MDS) dan perkembangan cepat yang terlihat pada sebagian besar pasien yang sebelumnya didefinisikan sebagai MDS dengan *NPM1*.

mutasi [34, 35]. WHO mendefinisikan AML bermutasi CEBPA sebagai entitas yang mencakup mutasi *CEBPA* bialelik (terlepas dari jenis mutasi) atau gen bermutasi monoalelik in-frame basic leucine zip-per region (bZIP). Definisi ICC tentang AML bermutasi *CEBPA* hanya mensyaratkan adanya perubahan bZIP.

Penambahan ini disebabkan oleh penemuan bahwa mutasi in-frame pada wilayah C-terminal bZIP memiliki karakteristik klinis dan molekuler yang berbeda: usia lebih muda, jumlah sel darah putih lebih tinggi, dan pengayaan ko-mutasi *GATA2* dan *NPM1*.

Kehadiran mutasi in-frame bZIP dikaitkan dengan respons yang menguntungkan dan peningkatan kelangsungan hidup [36–38]. *BCR::ABL1* ditambahkan sebagai lesi penentu AML formal, dengan persyaratan blast ≥20% dan bukan ≥10%, untuk membedakannya dari CML dalam fase akselerasi.

Klasifikasi WHO dan ICC menggunakan ambang batas blast yang berbeda untuk mendefinisikan AML dalam situasi tertentu: Tidak ada

Ambang batas minimum dalam kriteria WHO untuk AML dengan kelainan genetik

yang menentukan (dengan pengecualian 20% yang dibutuhkan untuk AML dengan *BCR::ABL1* dan AML dengan mutasi *CEBPA* bZIP); ICC membutuhkan setidaknya 10% blast dalam sumsum tulang atau darah perifer untuk mendefinisikan AML dengan kelainan genetik berulang (dengan pengecualian ≥20% pada AML dengan *BCR::ABL1*

atau dengan riwayat MDS/MPN sebelumnya, misalnya, leukemia mielomonositik kronis [CMML]). Untuk semua subkelompok AML lainnya, ambang batas 20% blast dipertahankan oleh WHO. Namun, ICC memperkenalkan kategori baru MDS/AML yang terdiri dari mereka yang memiliki 10%–19% blast di sumsum tulang atau darah perifer, sebagai pengakuan atas kesamaan biologi dan prognosis antara pasien tersebut dan mereka yang memiliki ≥20% mieloblas [39–42].

Apakah pasien yang memiliki lesi genetik penentu AML dengan jumlah blast yang relatif rendah merespons terapi dengan cara yang sama seperti pasien dengan lesi yang sama dan jumlah blast yang lebih tinggi masih perlu dibuktikan secara prospektif.

Definisi AML dengan perubahan terkait mielodisplasia (MRC) tidak termasuk dalam sistem klasifikasi mana pun. Sebaliknya, baik WHO maupun ICC memperkenalkan kategori dengan kelainan molekuler dan sitogenetik yang mendefinisikan mielodisplasia sekunder fungsional.

ontogeni dan dikaitkan dengan prognosis yang buruk bila diobati dengan kemoterapi intensif [43]. Namun, definisi “sekunder” berbeda antar klasifikasi. WHO mendefinisikan AML terkait mielodisplasia (AML-MR) yang mencakup salah satu dari berikut ini: (1) riwayat klinis MDS atau MDS/MPN, (2) sitogenetika yang khas untuk MDS, atau (3) didefinisikan secara molekuler berdasarkan adanya salah satu dari delapan mutasi penentu ontogeni sekunder. Sebaliknya, ICC memasukkan dua entitas terpisah dari AML sekunder: didefinisikan secara molekuler (disebut AML dengan mutasi gen terkait mielodisplasia) dan didefinisikan secara sitogenetik (disebut AML dengan kelainan sitogenetik terkait mielodisplasia). Lebih lanjut, dalam ICC, riwayat klinis MDS atau MDS/MPN sebelumnya digunakan untuk mencatat diagnosis AML, daripada dianggap sebagai entitas terpisah. Selain itu, kelainan molekuler dan sitogenetik yang dianggap sebagai penentu MDS sedikit berbeda antara kedua klasifikasi tersebut.

Sebagai contoh, mutasi *RUNX1* termasuk sebagai penentu mielodisplasia dalam definisi ICC, tetapi tidak dalam kriteria WHO 2022 (Gambar 1 dan Tabel 2).

Kedua sistem klasifikasi tersebut memasukkan pertimbangan khusus untuk paparan sitotoksik sebelumnya dan predisposisi genetik. Dalam klasifikasi WHO, hal tersebut diklasifikasikan ulang di bawah kategori diagnostik baru yang disebut neoplasma myeloid sekunder yang mencakup neoplasma myeloid yang muncul setelah terapi sitotoksik, atau yang memiliki predisposisi germline yang terdefinisi. Dalam klasifikasi ICC, hal tersebut dianggap sebagai kualifikasi atau anotasi untuk diagnosis AML daripada kategori diagnostik terpisah (Gambar 1).

AML yang terkait dengan terapi secara tradisional dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk [43], meskipun tidak secara resmi diintegrasikan ke dalam kriteria prognostik ELN sebagai risiko yang merugikan. Penemuan terbaru menunjukkan bahwa mutasi pada *TP53* [44–46] dan gen terkait seperti *PPM1D* [47, 48] mendorong resistensi kemoterapi dan hasil yang buruk. Memang, karakteristik biologis leukemia umumnya lebih penting daripada riwayat klinis. Misalnya, mereka yang mengembangkan APL setelah terpapar kemoterapi untuk kanker lain diharapkan akan sembuh dengan baik [49].

Dengan kemajuan terkini dalam diagnosis dan analisis molekuler, lebih banyak individu yang menderita keganasan mieloid (bahkan mereka yang datang pada usia lanjut) kini diketahui memiliki predisposisi garis keturunan yang diwariskan [50]. Dengan demikian, telah dianjurkan bahwa pasien MDS dan/atau AML dengan molekul tertentu/

Lesi sitogenetik, presentasi sindromik dengan keganasan mieloid, atau riwayat keluarga yang menunjukkan adanya penyakit tersebut, menjalani analisis genetik pada jaringan yang tidak terpengaruh untuk menilai adanya predisposisi garis keturunan [51].

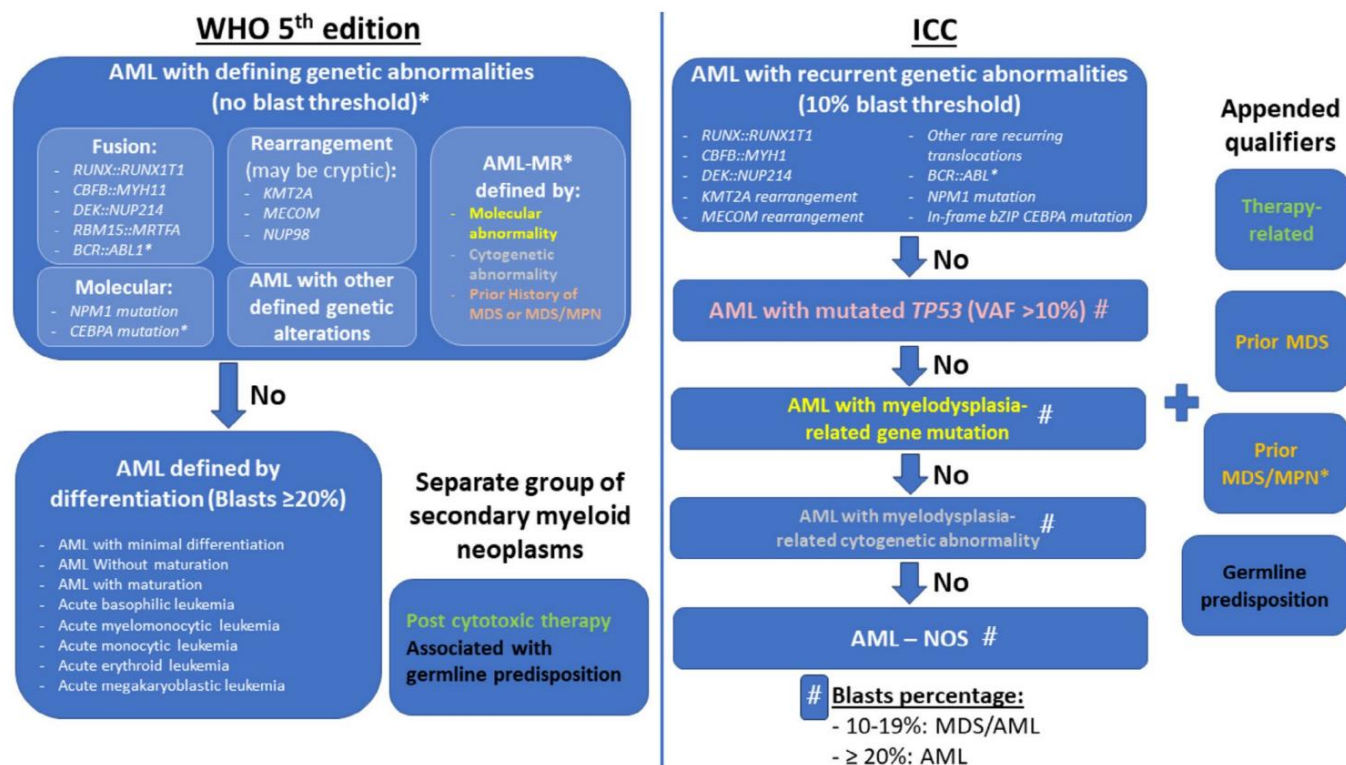
Misalnya, mutasi pada *DDX41* adalah predisposisi genetik paling umum pada MDS dan AML pada orang dewasa [52, 53], dengan varian patogenik germ-line yang membawa peningkatan risiko MDS atau AML ditemukan pada ~1:430 orang dewasa di Eropa [54, 55]. Terjadinya AML pada mereka yang memiliki mutasi germ-line pada *DDX41*

umumnya dianggap melibatkan “serangan kedua” melalui mutasi pada alel lainnya [56]. AML dengan mutasi germline *DDX41* memiliki karakteristik klinis yang unik: dominasi laki-laki, presentasi pada dekade ketujuh, jumlah leukosit darah perifer dan blast sumsum tulang yang rendah, dan responsif terhadap kemoterapi intensif atau rejimen berbasis venetoklaks, menghasilkan prognosis yang lebih baik.

862 *Jurnal Hematologi Amerika*, 2025

863

TABEL				
Obat	Mekanisme	Indikasi	Tanggal	Regimen
[185] [186] [187]	Inhibitor tirosin kinase	[188] [189] [190]	21/11/2018	Kombinasi [191] [192]
[193] [194]	Inhibitor tirosin kinase	[195] [196]	21/11/2018	Kombinasi [197] [198]
[199] [200]	Inhibitor tirosin kinase	[201] [202]	21/11/2018	Kombinasi [203] [204]
[205] [206]	Inhibitor tirosin kinase	[207] [208]	21/11/2018	Kombinasi [209] [210]
[211] [212]	Inhibitor tirosin kinase	[213] [214]	21/11/2018	Kombinasi [215] [216]
[217] [218]	Inhibitor tirosin kinase	[219] [220]	21/11/2018	Kombinasi [221] [222]
[223] [224]	Inhibitor tirosin kinase	[225] [226]	21/11/2018	Kombinasi [227] [228]
[229] [230]	Inhibitor tirosin kinase	[231] [232]	21/11/2018	Kombinasi [233] [234]
[235] [236]	Inhibitor tirosin kinase	[237] [238]	21/11/2018	Kombinasi [239] [240]
[241] [242]	Inhibitor tirosin kinase	[243] [244]	21/11/2018	Kombinasi [245] [246]
[247] [248]	Inhibitor tirosin kinase	[249] [250]	21/11/2018	Kombinasi [251] [252]
[253] [254]	Inhibitor tirosin kinase	[255] [256]	21/11/2018	Kombinasi [257] [258]
[259] [260]	Inhibitor tirosin kinase	[261] [262]	21/11/2018	Kombinasi [263] [264]
[265] [266]	Inhibitor tirosin kinase	[267] [268]	21/11/2018	Kombinasi [269] [270]
[271] [272]	Inhibitor tirosin kinase	[273] [274]	21/11/2018	Kombinasi [275] [276]
[277] [278]	Inhibitor tirosin kinase	[279] [280]	21/11/2018	Kombinasi [281] [282]
[283] [284]	Inhibitor tirosin kinase	[285] [286]	21/11/2018	Kombinasi [287] [288]
[289] [290]	Inhibitor tirosin kinase	[291] [292]	21/11/2018	Kombinasi [293] [294]
[295] [296]	Inhibitor tirosin kinase	[297] [298]	21/11/2018	Kombinasi [299] [300]
[301] [302]	Inhibitor tirosin kinase	[303] [304]	21/11/2018	Kombinasi [305] [306]
[307] [308]	Inhibitor tirosin kinase	[309] [310]	21/11/2018	Kombinasi [311] [312]
[313] [314]	Inhibitor tirosin kinase	[315] [316]	21/11/2018	Kombinasi [317] [318]
[319] [320]	Inhibitor tirosin kinase	[321] [322]	21/11/2018	Kombinasi [323] [324]
[325] [326]	Inhibitor tirosin kinase	[327] [328]	21/11/2018	Kombinasi [329] [330]
[331] [332]	Inhibitor tirosin kinase	[333] [334]	21/11/2018	Kombinasi [335] [336]
[337] [338]	Inhibitor tirosin kinase	[339] [340]	21/11/2018	Kombinasi [341] [342]
[343] [344]	Inhibitor tirosin kinase	[345] [346]	21/11/2018	Kombinasi [347] [348]
[349] [350]	Inhibitor tirosin kinase	[351] [352]	21/11/2018	Kombinasi [353] [354]
[355] [356]	Inhibitor tirosin kinase	[357] [358]	21/11/2018	Kombinasi [359] [360]
[361] [362]	Inhibitor tirosin kinase	[363] [364]	21/11/2018	Kombinasi [365] [366]
[367] [368]	Inhibitor tirosin kinase	[369] [370]	21/11/2018	Kombinasi [371] [372]
[373] [374]	Inhibitor tirosin kinase	[375] [376]	21/11/2018	Kombinasi [377] [378]
[379] [380]	Inhibitor tirosin kinase	[381] [382]	21/11/2018	Kombinasi [383] [384]
[385] [386]	Inhibitor tirosin kinase	[387] [388]	21/11/2018	Kombinasi [389] [390]
[391] [392]	Inhibitor tirosin kinase	[393] [394]	21/11/2018	Kombinasi [395] [396]
[397] [398]	Inhibitor tirosin kinase	[399] [400]	21/11/2018	Kombinasi [401] [402]
[403] [404]	Inhibitor tirosin kinase	[405] [406]	21/11/2018	Kombinasi [407] [408]
[409] [410]	Inhibitor tirosin kinase	[411] [412]	21/11/2018	Kombinasi [413] [414]
[415] [416]	Inhibitor tirosin kinase	[417] [418]	21/11/2018	Kombinasi [419] [420]
[421] [422]	Inhibitor tirosin kinase	[423] [424]	21/11/2018	Kombinasi [425] [426]
[427] [428]	Inhibitor tirosin kinase	[429] [430]	21/11/2018	Kombinasi [431] [432]
[433] [434]	Inhibitor tirosin kinase	[435] [436]	21/11/2018	Kombinasi [437] [438]
[439] [440]	Inhibitor tirosin kinase	[441] [442]	21/11/2018	Kombinasi [443] [444]
[445] [446]	Inhibitor tirosin kinase	[447] [448]	21/11/2018	Kombinasi [449] [450]
[451] [452]	Inhibitor tirosin kinase	[453] [454]	21/11/2018	Kombinasi [455] [456]
[457] [458]	Inhibitor tirosin kinase	[459] [460]	21/11/2018	Kombinasi [461] [462]
[463] [464]	Inhibitor tirosin kinase	[465] [466]	21/11/2018	Kombinasi [467] [468]
[469] [470]	Inhibitor tirosin kinase	[471] [472]	21/11/2018	Kombinasi [473] [474]
[475] [476]	Inhibitor tirosin kinase	[477] [478]	21/11/2018	Kombinasi [479] [480]
[481] [482]	Inhibitor tirosin kinase	[483] [484]	21/11/2018	Kombinasi [485] [486]
[487] [488]	Inhibitor tirosin kinase	[489] [490]	21/11/2018	Kombinasi [491] [492]
[493] [494]	Inhibitor tirosin kinase	[495] [496]	21/11/2018	Kombinasi [497] [498]
[499] [500]	Inhibitor tirosin kinase	[501] [502]	21/11/2018	Kombinasi [503] [504]
[505] [506]	Inhibitor tirosin kinase	[507] [508]	21/11/2018	Kombinasi [509] [510]
[511] [512]	Inhibitor tirosin kinase	[513] [514]	21/11/2018	Kombinasi [515] [516]
[517] [518]	Inhibitor tirosin kinase	[519] [520]	21/11/2018	Kombinasi [521] [522]
[523] [524]	Inhibitor tirosin kinase	[525] [526]	21/11/2018	Kombinasi [527] [528]
[529] [530]	Inhibitor tirosin kinase	[531] [532]	21/11/2018	Kombinasi [533] [534]
[535] [536]	Inhibitor tirosin kinase	[537] [538]	21/11/2018	Kombinasi [539] [540]
[541] [542]	Inhibitor tirosin kinase	[543] [544]	21/11/2018	Kombinasi [545] [546]
[547] [548]	Inhibitor tirosin kinase	[549] [550]	21/11/2018	Kombinasi [551] [552]
[553] [554]	Inhibitor tirosin kinase	[555] [556]	21/11/2018	Kombinasi [557] [558]
[559] [560]	Inhibitor tirosin kinase	[561] [562]	21/11/2018	Kombinasi [563] [564]
[565] [566]	Inhibitor tirosin kinase	[567] [568]	21/11/2018	Kombinasi [569] [570]
[571] [572]	Inhibitor tirosin kinase	[573] [574]	21/11/2018	Kombinasi [575] [576]
[577] [578]	Inhibitor tirosin kinase	[579] [580]	21/11/2018	Kombinasi [581] [582]
[583] [584]	Inhibitor tirosin kinase	[585] [586]	21/11/2018	Kombinasi [587] [588]
[589] [590]	Inhibitor tirosin kinase	[591] [592]	21/11/2018	Kombinasi [593] [594]
[595] [596]	Inhibitor tirosin kinase	[597] [598]	21/11/2018	K



GAMBAR 1 | Perbandingan antara definisi AML WHO kelima dan ICC. *≥20% blast diperlukan untuk definisi AML. Warna mencerminkan subkelompok serupa antar klasifikasi. AML—leukemia mieloid akut; ICC—klasifikasi konsensus internasional; MDS—sindrom mielodisplastik; MPN—neoplasma mielodisplastik; WHO—organisasi kesehatan dunia.

prognosis dibandingkan pasien yang cocok dengan *DDX41* tipe liar [57–59].

Penemuan sindrom predisposisi garis keturunan tambahan di masa mendatang kemungkinan akan semakin memengaruhi strategi pengobatan, seperti pemilihan donor untuk transplantasi sel induk alogenetik, keputusan mengenai pilihan rejimen pengkondisian transplantasi yang optimal, atau cara anggota keluarga dievaluasi dan dipantau [60].

Meskipun kemajuan dalam diagnosis AML dapat membantu mengoptimalkan terapi individual, kedua sistem klasifikasi baru tersebut menjadi tantangan dalam komunikasi antara para profesional perawatan kesehatan, terutama ahli patologi, dokter yang merawat, dan pasien.

Dalam beberapa tahun terakhir, banyak perbandingan antara kedua klasifikasi telah dilakukan dan ada seruan untuk pendekatan diagnostik terpadu [61, 62].

Persamaan antara kedua sistem klasifikasi melebihi perbedaannya.

Meskipun demikian, dokter memiliki tanggung jawab untuk mensintesis data biologis, klinis, dan personal sambil mempertimbangkan literatur yang tersedia untuk membuat keputusan pengobatan. Jelas, diagnosis saja, baik menggunakan algoritma ICC atau WHO, tidak dapat menjadi satu-satunya faktor dalam keputusan tersebut. Lebih lanjut, ICC merekomendasikan agar tes molekuler tersedia dalam 3–5 hari; tujuan ini merupakan aspirasi bagi banyak pusat di seluruh dunia. Sementara integrasi temuan molekuler baru kemungkinan akan meningkatkan akurasi diagnostik dan mendorong terapi berbasis biologis, kita juga harus mempertimbangkan penerapan dan generalisasi rekomendasi untuk seluruh komunitas perawatan kesehatan, karena tujuan utama adalah untuk mengoptimalkan perawatan pasien di seluruh dunia.

3 | Pembaruan dalam Stratifikasi Risiko

Pedoman European Leukemia Network (ELN) 2022 menggabungkan pengetahuan dari temuan molekuler baru dan hasil uji coba terkini. Perubahan utama dibandingkan dengan ELN 2017 [63] adalah (Tabel 3):

- Rasio alelik (AR) duplikasi tandem internal (ITD) *FLT3* tidak lagi dipertimbangkan dalam klasifikasi risiko. Pasien dengan AML bermutasi *FLT3*-ITD dimasukkan ke dalam kelompok menengah, terlepas dari AR atau keberadaan NPM1 mutasi. Alasan perubahan ini termasuk efek inhibitor *FLT3* pada hasil pasien dengan AML bermutasi *FLT3*-ITD [6, 12, 20, 64] dan integrasi MRD ke dalam pengambilan keputusan [65, 66].
- AML dengan mutasi gen terkait mielodisplasia (sebagaimana diuraikan oleh ICC) sekarang didefinisikan sebagai entitas risiko buruk, yang diuraikan oleh adanya varian patologis pada satu atau lebih gen *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1*, atau *ZRSR2* [2, 43]. Mutasi ini tidak menimbulkan risiko buruk pada pasien dengan aberasi penentu risiko yang menguntungkan.
- AML bermutasi NPM1 dengan kelainan sitogenetik yang merugikan kini diklasifikasikan sebagai risiko yang merugikan. Perubahan ini didasarkan pada meta-analisis yang mengevaluasi kelainan sitogenetik tambahan pada pasien dengan AML bermutasi NPM1 [67]. Peran pasti dari kelainan molekuler tambahan (selain *FLT3*-ITD) pada pasien dengan AML bermutasi NPM1 belum diketahui.

Jurnal Hematologi Amerika, 2025

TABEL 3 | Klasifikasi risiko ELN 2022 untuk pasien yang menjalani kemoterapi intensif.

Kategori risiko	Kelainan genetik
Baik	t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1a inv (16)(p13.1;q22) atau t(16;16) (p13.1;q22)/CBFB::MYH11a NPM1 yang bermutasi tanpa FLT3-ITDb CEBPAc yang bermutasi dalam kerangka bZIP
Intermediat	FLT3-ITD (terlepas dari rasio alelik atau mutasi NPM1) t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2Ad Kelainan sitogenetik dan/atau molekuler yang tidak diklasifikasikan baik atau buruk
Merugikan	t(6;9)(p23;q34.1)/DEK::NUP214 t(v;11q23.3)/KMT2A diatur ulang (tidak termasuk KMT2A-PTD) t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 (8;16)(hal.11;hal.13)/KAT6A::CREBBP inv (3)(q21.3;q26.2) atau t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EV11) t(3q26.2:v)/MECOM(EV11)-diatur ulang y5 atau del(5q); y7; y17/abn(17p) Kariotipe kompleks (perubahan definisi)e ; Kariotipe Monosomalf ASXL1 yang bermutasi , BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, atau ZRSR2g TP53 yang bermutasi (frekuensi alel varian y10%)

Singkatan: ELN—Jaringan Leukemia Eropa.
Sumber: Dimodifikasi dari rekomendasi Döhner et al. ELN 2022, tab. 6 [24]. a Kehadiran mutasi KIT atau FLT3 tidak mengubah kategori risiko. b AML dengan NPM1 dan kelainan sitogenetik risiko buruk didefinisikan sebagai risiko buruk.
c. Hanya mutasi in-frame yang mempengaruhi wilayah basic leucine zipper (bZIP) dari CEBPA, terlepas dari apakah terjadi sebagai mutasi monoalelik atau bialelik, yang telah dikaitkan dengan hasil yang menguntungkan.
dKehadiran t(9;11)(p21.3;q23.3) lebih diutamakan daripada mutasi gen risiko buruk yang jarang terjadi dan bersamaan. eKariotipe kompleks: y tiga kelainan kromosom yang tidak terkait tanpa adanya kelainan genetik berulang lain yang mendefinisikan kelas; tidak termasuk kariotipe hiperdiploid dengan tiga trisomi (atau polisomi) atau lebih tanpa kelainan struktural.
f. Kariotipe monosomik: adanya dua atau lebih monosomi yang berbeda (tidak termasuk X atau Y), atau satu monosomi autosom tunggal yang dikombinasikan dengan setidaknya satu kelainan kromosom struktural (tidak termasuk AML faktor pengikat inti). gAML dengan NPM1 dan salah satu kelainan molekuler yang merugikan ini saat ini tidak mengubah kategori risiko.

Namun belum didefinisikan secara pasti; saat ini, mereka yang memiliki mutasi gen NPM1 dan mielodisplasia secara bersamaan, bahkan mutasi TP53, masih dianggap memiliki peluang yang menguntungkan (meskipun terdapat data yang saling bertentangan); Namun, sejak publikasi kriteria risiko ELN 2022, beberapa penelitian mempertanyakan dampak menguntungkan

- NPM1 dengan adanya mutasi penentu risiko buruk [68–72].
- Prognosis yang baik pada AML mutan CEPBA bergantung sepenuhnya pada mutasi in-frame yang mempengaruhi wilayah bZIP, terlepas dari apakah terdapat mutasi mono- atau bi-alelik [36–38].
 - Kelainan sitogenetik tambahan yang mendefinisikan penyakit yang sekarang dianggap sebagai risiko buruk—termasuk t(3q26.2:v) yang melibatkan gen MECOM dan t(8;16)(p11;p13) yang terkait dengan KAT6A::CREBBP, karena keduanya juga terbukti berhubungan dengan kelangsungan hidup keseluruhan jangka panjang yang buruk [73, 74].
 - AML dengan kariotipe hiperdiploid dengan trisomi (atau polisomi) multipel tidak lagi dianggap setara dengan kariotipe kompleks dan dikeluarkan dari kelompok risiko buruk, karena pasien dengan hanya perubahan sitogenetik numerik tanpa kelainan struktural memiliki hasil kelangsungan hidup yang lebih baik dibandingkan dengan pasien dengan tiga atau lebih perubahan sitogenetik dengan kelainan struktural [75].

Namun, pedoman tersebut sebagian besar didasarkan pada pasien yang menjalani perawatan intensif hingga usia 60 tahun. Sebuah studi baru-baru ini menghasilkan skor prognostik untuk pasien yang lebih tua, berusia 60 tahun ke atas berdasarkan kohort NCRI-AML 18 dan HOVON-SAKK [76]. Empat kelompok berbeda (baik, menengah, buruk, dan sangat buruk) diidentifikasi berdasarkan karakteristik klinis (Laki-laki, WBC y20*109/L sel, usia >65 tahun) dan genetik (kariotipe monosomal, mutasi TP53, RUNX1, FLT3-ITD, ASXL1, dan DNMT3A). Klasifikasi yang diusulkan meningkatkan kalibrasi dibandingkan dengan ELN 2022 dalam kohort derivasi dan validasi internal. Selain itu, mereka menunjukkan bahwa alloSCT dikaitkan dengan peningkatan kelangsungan hidup pada kelompok sangat buruk dan menengah, tren menuju peningkatan kelangsungan hidup pada kelompok buruk, dan tidak ada peningkatan pada kelompok baik. Pada dua kelompok terakhir, manfaat penurunan angka kematian non-relaps dengan alloSCT diimbangi oleh angka kematian non-relaps yang lebih tinggi yang terkait dengan alloSCT. Hasil ini perlu divalidasi dalam kohort eksternal untuk memastikan keberlakuannya secara umum.

Namun, kedua kriteria ini berasal dari pasien yang diobati dengan kemoterapi intensif, dengan beberapa studi menunjukkan peran prognostik yang terbatas dari kriteria ELN 2022 pada pasien yang diobati dengan terapi yang kurang intensif, terutama rejimen berbasis venetoclax [59]. Misalnya, sebuah studi baru-baru ini pada pasien yang diobati dengan agen hipometilasi (HMA) ditambah venetoclax menunjukkan bahwa mutasi AML-MR tidak memberikan prognosis yang lebih buruk [77]. Dengan demikian, skema ELN-2022 harus dipertimbangkan dalam konteks pengobatan spesifik yang diterima. Berdasarkan analisis prospektif acak VIALE-A ditambah uji coba fase Ib sebelumnya yang melibatkan HMA ditambah venetoclax, skor risiko tanda tangan 4 gen mengklasifikasikan pasien ke dalam tiga kelompok prognostik: (1) mereka yang memiliki TP53

mutasi dimasukkan dalam kelompok manfaat yang lebih rendah; (2) mereka yang tidak memiliki TP53 tetapi memiliki mutasi FLT3-ITD, NRAS atau KRAS berada di kelompok menengah; (3) mereka yang tidak memiliki salah satu dari 4 mutasi ini berada di kelompok yang menguntungkan (median OS masing-masing 5,5, 12,1 dan 26,5 bulan) [78]. Sebuah studi retrospektif berdasarkan pengklasifikasi ini menunjukkan hasil yang serupa [79], sehingga memungkinkan pengembangan kriteria risiko ELN baru untuk pasien dengan AML yang diobati dengan terapi yang kurang intensif (Tabel 4) [80]. Meskipun demikian, perlu dicatat bahwa kombinasi HMA plus venetoclax

TABEL 4 | Klasifikasi risiko ELN 2024 untuk pasien yang diobati dengan kemoterapi kurang intensif.

Kategori risiko	Kelainan genetik
Baik	<i>NPM1</i> yang bermutasi (<i>FLT3-ITDwt</i> , <i>NRASwt</i> , <i>KRASwt</i> , <i>TP53wt</i>)
	<i>IDH2</i> yang bermutasi (<i>FLT3-ITDwt</i> , <i>NRASwt</i> , <i>KRASwt</i> , <i>TP53wt</i>)
	<i>IDH1a</i> yang bermutasi (<i>TP53wt</i>)
	<i>DDX41b</i> yang bermutasi
	Kelainan sitogenetik dan/atau molekuler lainnya (<i>FLT3-ITDwt</i> , <i>NRASwt</i> , <i>KRASwt</i> , <i>TP53wt</i>)
Intermediat	Kelainan sitogenetik dan/atau molekuler lainnya (<i>FLT3-ITDpos</i> dan/atau <i>NRASmut</i> , dan/atau <i>KRASmut</i> , <i>TP53wt</i>)
Merugikan	<i>TP53</i> yang bermutasi

Catatan: Klasifikasi ini tidak berlaku untuk pasien yang sebelumnya pernah terpapar agen hipometilasi.
Sumber: Dimodifikasi dari rekomendasi Döhner et al. ELN 2022, tab. 1, [80], a Risiko yang menguntungkan berlaku khusus untuk pasien yang diobati dengan azacitidine + ivosidenib, terlepas dari adanya mutasi gen sinyal pengaktifan.
Identifikasi mutasi *DDX41* pada frekuensi mendekati heterozigot harus mendorong pertimbangan mutasi *DDX41* pada garis keturunan .
^Untuk banyak kelainan sitogenetik dan molekuler, baik tunggal maupun sebagai ko-aberrasi, saat ini belum tersedia data; kelainan tersebut untuk sementara dikategorikan sebagai risiko menguntungkan dan risiko menengah tergantung pada ada atau tidaknya mutasi gen pensinyalan pengaktif.

Saat ini, ELN banyak digunakan pada populasi yang lebih luas dan lebih heterogen daripada yang termasuk dalam uji coba VIALE-A. Sebuah studi dunia nyata baru-baru ini dari Inggris pada pasien yang diobati dengan veneto-clax ditambah azacitidine (*n* = 587) atau sitarabin dosis rendah (LDAC; *n* = 67) menunjukkan bahwa ELN 2024 yang baru berkinerja lebih baik dibandingkan dengan ELN 2022, (indeks C 0,568 vs. 0,542).

[81]. Namun, nilai prognostiknya masih suboptimal. Sebuah studi retrospektif besar di tiga pusat akademik (*n* = 279) menyarankan klasifikasi ulang: menguntungkan (mutasi *NPM1*, *IDH1*, *IDH2*, *DDX41*, dan tipe liar *N/KRAS*, *PTPN11*, *FLT3-ITD*, *TP53*), menengah (mutasi *FLT3-ITD*, *NRAS*, atau mutasi lain yang tidak diklasifikasikan dan tipe liar *KRAS*, *PTPN11*, dan *TP53*) dan risiko buruk (mutasi *KRAS*, *PTPN11*, atau *TP53*). Klasifikasi ulang tersebut diverifikasi dalam kohort eksternal Inggris (*n* = 430)

[82]. Dengan demikian, generalisasi kriteria risiko ELN 2024 masih belum jelas. Selain itu, meskipun AML bermutasi *DDX41* dikategorikan sebagai risiko yang menguntungkan terlepas dari ko-mutasi, data tentang ko-mutasi *TP53* dan klinisnya masih terbatas.
implikasi.

4 | Pembaruan dalam Pengukuran MRD dan Pemantauan

MRD (penyakit residual minimal atau terukur) adalah biomarker yang digunakan untuk prognosis, prediksi, pemantauan, dan penilaian respons pada AML. Dua teknologi yang paling umum digunakan untuk mengevaluasi MRD adalah sitometri aliran multiparameter (MFC) dan PCR kuantitatif waktu nyata (RT-qPCR), yang masing-masing dapat mendeteksi satu sel ganas dalam 104. Meskipun yang pertama mungkin dapat diterapkan

Bagi sebagian besar pasien AML, metode ini memerlukan pengetahuan tentang kelainan atau mutasi sitogenetik diagnostik spesifik dan umumnya tersedia untuk melacak pasien dengan mutasi *CBF* atau *NPM1* . Teknik lain yang semakin banyak digunakan adalah sekuensing generasi berikutnya (NGS) [83, 84] dan PCR tetesan digital (ddPCR); masing-masing metode ini dapat sensitif hingga sekitar 1/106).
[85]. Rekomendasi ELN dari tahun 2021 berfokus pada standardisasi ambang batas MFC-MRD dan RT-qPCR MRD, definisi respons MRD, dan penggunaan MRD dalam pengambilan keputusan klinis [66]. Saat ini, tingkat deteksi yang direkomendasikan oleh ELN adalah 1/103 atau lebih rendah. Namun, seiring dengan semakin sensitifnya pengukuran dari waktu ke waktu dan dihasilkannya data dari uji klinis, penggunaan dan interpretasi penilaian MRD diharapkan akan berkembang.

Nilai prognostik MRD, terlepas dari bagaimana cara pengukurannya, telah mapan, baik pada pasien yang diobati dengan kemoterapi intensif maupun kurang intensif. Dalam sebuah studi yang melibatkan 346 pasien dengan mutasi *NPM1* , MRD yang diukur dengan RT-qPCR untuk gen ini dengan ambang batas 0,1% setelah dua siklus kemoterapi intensif ditemukan sebagai faktor prognostik independen (HR positif MRD untuk kematian: 4,38; 95% CI: 2,57 hingga 7,47; *p*<0,001).

[86]. Uji coba penting lainnya pada 430 pasien yang menjalani perawatan intensif mengevaluasi kegunaan MRD dalam CR setelah dua siklus kemoterapi menggunakan panel NGS dengan batas $\geq 0,02\%$ untuk positif [87]. Pasien dengan persistensi MRD positif, tidak termasuk mutasi pada *DNMT3A*, *TET2*, dan *ASXL1*, yang sering hadir dalam hematopoiesis klonal, memiliki tingkat kekambuhan 4 tahun yang lebih tinggi daripada pasien dengan MRD yang tidak terdeteksi (55,4% vs. 31,9%; rasio bahaya [HR], 2,14; *p*<0,001), serta kelangsungan hidup keseluruhan 4 tahun yang lebih buruk (41,9% vs. 66,1%; HR untuk kematian, 2,06; *p*<0,001). Selain itu, NGS memberikan nilai prognostik tambahan dibandingkan dengan MFC-MRD saja, di mana pasien yang negatif pada keduanya memiliki tingkat kekambuhan terendah (73% ketika keduanya positif, ~50% ketika MFC-MRD atau NGS-MRD negatif dan 27% ketika keduanya negatif, *p*<0,001). Dalam tinjauan sistematis dan meta-analisis MRD sebagai alat prognostik pada AML di antara 11151 pasien yang diobati secara intensif, rata-rata HR OS untuk mencapai negativitas MRD adalah 0,36 (95% CI: 0,33–0,39) dan OS 5 tahun adalah 68% versus 34% di antara pasien yang mencapai negativitas MRD versus mereka yang tidak [88].

Nilai prognostik MRD pada pasien yang tidak menjalani pengobatan intensif juga telah ditunjukkan. Di antara pasien yang diobati dengan azacytidine dan venetoclax dalam uji coba VIALE-A, pada pasien yang mencapai remisi lengkap komposit (cCR) yang didefinisikan sebagai respons lengkap (CR) atau respons lengkap dengan pemulihan jumlah sel yang tidak lengkap (CRi), pencapaian negativitas MFC-MRD (< 0,1%) dikaitkan dengan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan mereka yang gagal mencapai respons pada tingkat yang mendalam tersebut. Median DOR, EFS, dan OS belum tercapai pada pasien dengan negativitas MRD dengan estimasi 12 bulan untuk DOR, EFS, dan OS pada kelompok ini masing-masing sebesar 81,2%, 83,2%, dan 94,0%.

Pada pasien cCR dengan MRD positif, median DOR, EFS, dan OS masing-masing adalah 9,7, 10,6, dan 18,7 bulan, yang setara dengan 12-Estimasi DOR, EFS, dan OS per bulan masing-masing adalah 46,6%, 45,4%, dan 67,9%. Dalam analisis multivariabel regresi COX yang disesuaikan dengan usia, sitogenetika, dan jenis AML (de novo vs. sekunder), negativitas MRD berdasarkan MFC secara independen prediktif untuk peningkatan OS (HR untuk mortalitas 0,285; 95% CI: 0,159 hingga 0,510; *p* < 0,001) [89]. Sebuah studi terbaru di antara pasien dengan mutasi *NPM1* yang diobati dengan HMA + VEN menunjukkan bahwa MRD

Negativitas (didefinisikan sebagai 0 salinan *NPM1* per 100 *ABL1* pada akhir siklus 4) dikaitkan dengan OS dan EFS yang lebih unggul serta insiden kumulatif kekambuhan yang lebih rendah dibandingkan pada mereka yang tetap positif MRD pada titik waktu tersebut (pada 2 tahun 84% vs. 46%), EFS (pada 2 tahun 84% vs. 20%) dan insiden kumulatif kekambuhan CIR (pada 2 tahun 72% vs. 10%) [90].

Periode menjelang dan setelah transplantasi merupakan waktu kritis untuk evaluasi penyakit residual minimal (MRD).

Keputusan mengenai manfaat relatif kemoterapi konsolidasi dan pemeliharaan pasca-transplantasi seringkali perlu dibuat pada tahap ini. Namun, pentingnya prognostik deteksi MRD dalam pengaturan pra-transplantasi dipengaruhi oleh fitur diagnostik. Misalnya, dalam satu studi pada pasien berusia ≥ 60 tahun yang diobati dengan kemoterapi intensif diikuti dengan transplantasi sel induk hematopoietik alogenik (alloSCT) dengan pengkondisian intensitas rendah (RIC), negativitas MRD, yang diukur dengan NGS dan didefinisikan sebagai tidak adanya mutasi *non-DNMT3A* atau *TET2*, dikaitkan dengan kelangsungan hidup bebas leukemia (LFS) yang lebih baik dalam model univariabel dibandingkan dengan positivitas MRD [91]. Namun, MRD tidak lagi prognostik dalam model multivariabel, terutama karena hubungannya dengan karakteristik genetik diagnostik, termasuk mutasi gen terkait MDS, mutasi *TP53*, dan kariotipe risiko tinggi. Hasil serupa yang menekankan dampak karakteristik sitogenetik dan molekuler dasar dibandingkan dengan MRD sebelum transplantasi juga terlihat ketika MRD diukur dengan MFC [92].

Dalam sebuah penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat, sampel darah pra-alloSCT diperoleh dari biobank CIBMTR dan MRD diukur dengan NGS-MRD berbasis PCR multiplex ultra-dalam untuk *FLT3*, *NPM1*, *IDH1/2*, dan *KIT* dengan pemanggilan varian yang dikoreksi kesalahan. Di antara 822 pasien yang diobati dengan AML yang mencapai CR dan melanjutkan dengan alloSCT (371 dalam kohort penemuan, 451 dalam kohort validasi), negativitas *NPM1* dan/atau *FLT3-ITD* pra-alloSCT dikaitkan dengan peningkatan OS, RFS, dan tingkat kekambuhan yang lebih rendah ($p < 0,001$ untuk semua) dibandingkan dengan keberadaan gen mutan ini yang terdeteksi [84, 93].

Pedoman ELN MRD merekomendasikan penggunaan qPCR untuk pasien dengan AML bermutasi *NPM1* atau CBF (ddPCR atau NGS-MRD dapat digunakan sebagai alternatif, meskipun data yang tersedia masih terbatas pada saat rekomendasi dibuat). Untuk pasien tanpa mutasi *NPM1* atau mutasi CBF pada saat diagnosis, MFC-MRD, idealnya ditetapkan pada saat diagnosis untuk menentukan imunofenotipe terkait leukemia spesifik pasien (LAIP) atau berbeda dari normal (DfN), dapat digunakan. Pedoman ELN juga membahas waktu dan jaringan optimal untuk penilaian MRD. Sampel diagnostik idealnya diperoleh dari aspirasi sumsum tulang tetapi dapat dilakukan dari darah perifer pada pasien dengan AML bermutasi *NPM1* atau CBF yang darahnya memiliki $\geq 20\%$ blast perifer.

MRD pasca perawatan pertama harus diukur di sumsum tulang setelah dua siklus terapi (mereka yang menggunakan *NPM1* dan CBF) AML mutan mungkin memerlukan penilaian darah perifer. Pengukuran MRD akhir pengobatan dari aspirasi sumsum tulang juga direkomendasikan, meskipun kurangnya data menghalangi rekomendasi terapi yang pasti berdasarkan hasilnya. Untuk mengevaluasi kekambuhan praklinis pada AML mutan *NPM1* atau CBF, penilaian melalui darah setiap 4–6 minggu atau sumsum tulang setiap 3 bulan direkomendasikan. Frekuensi pemantauan MFC-MRD harus serupa, tetapi data yang mendukung interval tersebut kurang, sehingga panel mendefinisikan ini sebagai eksplorasi.

rekomendasi. Terlebih lagi, bahkan dengan pemantauan serial yang ketat seperti itu, kejutan bukanlah hal yang jarang terjadi. Kekambuhan dapat terjadi hingga 30% pasien dengan MRD negatif [86, 87] dan tidak semua pasien dengan penyakit MRD positif akan kambuh, terutama mereka yang memiliki PCR-MRD tingkat rendah pada pasien dengan *NPM1* atau *BF* mutasi [94, 95] (walaupun kekambuhan melalui aliran tanpa kekambuhan klinis terbukti membawa prognosis buruk yang sama dengan kekambuhan morfologis) [96].

Meskipun nilai MRD sebagai penanda prognostik telah mapan, belum ada pedoman atau penerimaan luas mengenai kegunaan MRD sebagai penanda prediktif untuk membantu pengambilan keputusan terapeutik. Namun, beberapa penelitian telah menunjukkan penggunaan pengukuran MRD sebagai panduan untuk memutuskan antara transplantasi sel punca alogenik pasca-remisi versus kemoterapi konsolidasi.

Suatu uji coba prospektif menunjukkan bahwa dengan adanya transkrip *RUNX1::RUNX1T1* setelah dua siklus kemoterapi, hal ini mengindikasikan perlunya transplantasi sel punca alogenik (alloSCT) bahkan pada sub tipe AML yang “menguntungkan” ini [97]. Hasil dari sebuah studi penting yang baru-baru ini diterbitkan dari Inggris dapat membantu dalam memandu penggunaan alloSCT pada pasien dengan AML bermutasi *NPM1* yang diobati dengan kemoterapi intensif. Pada 737 pasien dengan AML bermutasi *NPM1* yang diobati di NCRI AM17

dan studi AML19 dan mencapai remisi [98], konsolidasi dengan alloSCT pada remisi lengkap pertama (CR1) hanya bermanfaat pada mereka yang MRD positif berdasarkan PCR (sensitivitas 1/10 000) untuk mutasi *NPM1* pasca-induksi (OS 3 tahun 61% vs. 24% dengan vs. tanpa alloSCT, HR 0,39, 95% CI: 0,24–0,64, $p < 0,001$), tetapi tidak pada mereka yang MRD negatif pasca-induksi (79% vs. 82% dengan vs. tanpa alloSCT, HR 0,82, 95% CI: 0,50–1,33, $p = 0,4$). Hal ini berlaku bahkan pada subkelompok pasien yang memiliki mutasi *FLT3-ITD* bersamaan dan karenanya, dianggap sebagai risiko menengah ELN 2022 dan secara tradisional direkomendasikan untuk alloSCT pada CR1: OS 3 tahun 45% versus 18% dengan MRD positif pasca-induksi; 83% vs. 76% jika MRD negatif pasca-induksi.

Deteksi MRD selama pemantauan pasca-terapi dapat mendorong pengobatan dini, tetapi apakah ini akan mengubah riwayat alami penyakit? Dalam uji coba fase II VALDAC, 48 pasien dengan kekambuhan MRD positif (didefinisikan sebagai peningkatan MRD ≥ 1 log) yang diukur dengan RT-qPCR atau dd-PCR atau oligoblastik rendah (didefinisikan sebagai 5%–15% blast) setelah mencapai remisi dengan kemoterapi intensif diobati dengan LDAC ditambah venetoclax, untuk mencoba memberantas klon yang kambuh [99]. Pada akhir siklus kedua, hampir setengah (44%) dari pasien dengan kekambuhan MRD mencapai negativitas MRD dan 70% dari mereka yang mengalami kekambuhan oligoblastik mampu mencapai remisi. Median OS belum tercapai, dengan perkiraan OS 2 tahun sebesar 67% pada kohort MRD dan 53% pada kohort oligoblastik. Meskipun tidak diacak, data ini menunjukkan potensi peran MRD sebagai penanda pengawasan dan intervensi dini pada mereka yang mengalami penyakit kambuh dengan beban rendah.

Penggunaan MRD pada periode peri-transplantasi dapat membantu menentukan pasien mana yang harus menerima terapi pemeliharaan yang ditargetkan. Dalam uji coba fase III MORPHO (dirinci di bawah, pada bagian “Gilteritinib” dan “Terapi pasca-remisi”), pemeliharaan gilteritinib pasca-alloSCT pada pasien dengan AML *FLT3-ITD* meningkatkan kelangsungan hidup bebas kekambuhan (RFS) dibandingkan dengan plasebo hanya pada pasien yang MRD-nya terdeteksi menggunakan

Pengujian berbasis PCR untuk FLT3-ITD sebelum atau setelah transplantasi sel punca alogenetik (alloSCT) (HR, 0,515 [95% CI: 0,316 hingga 0,838]; $p = 0,0065$), tetapi tidak pada mereka yang tidak memiliki MRD yang terdeteksi (HR, 1,213 [95% CI: 0,616 hingga 2,387]; $p = 0,575$).

Secara keseluruhan, MRD jelas memiliki peran dalam penentuan prognosis setelah kemoterapi awal, baik pada pasien yang akan menerima alloSCT maupun pada pasien yang akan diobati dengan kemoterapi konsolidasi. Pengujian MRD juga muncul sebagai tes prediktif untuk memberikan panduan terapi pada berbagai titik waktu—pasca-induksi, pra- dan pasca-alloSCT; namun, karena masih belum ada metode standar untuk pengukuran MRD dan tidak ada data prospektif yang solid yang memandu integrasi hasil ke dalam manajemen klinis, kami tidak secara rutin menggunakan MRD untuk pengawasan dan pengambilan keputusan pada setiap pasien dengan AML, tetapi kami mempertimbangkan temuan MRD pada pasien terpilih sebagai bagian dari keputusan untuk melakukan transplantasi sel induk alogenetik pada remisi lengkap pertama. Untuk pasien tanpa mutasi diagnostik molekuler yang berguna pada saat diagnosis, kami secara rutin menggunakan sitometri aliran, menggunakan teknologi DfN MRD, yang umumnya menggunakan ambang batas 0,02% [100]. Untuk deteksi mutasi *NPM1* atau translokasi CBF, kami menggunakan pengukuran PCR, seperti yang telah disebutkan sebelumnya [86, 101].

5 | Pembaruan dalam Respons dan Evaluasi Hasil

Kriteria respons ELN 2022 mempertahankan definisi ELN 2017 tentang CR, CRi, remisi parsial (PR) dan keadaan bebas leukemia sumsum tulang (MLFS), dengan penambahan kategori respons baru: CR dengan pemulihan hematologis parsial (CRh), yang didefinisikan oleh blast sumsum tulang $< 5\%$, tidak adanya blast perifer atau penyakit ekstraseluler dan pemulihan jumlah parsial dengan ANC $\geq 500/\mu\text{L}$ dan trombosit $\geq 50.000/\mu\text{L}$. CRh digunakan sebagai analisis post hoc yang dipersyaratkan oleh FDA untuk persetujuan enasidenib [10] dan telah digunakan sejak saat itu sebagai titik akhir dalam uji klinis lainnya; namun, peran pasti CRh dalam memprediksi kelangsungan hidup masih belum ditentukan [102]. ELN 2022 juga mengintegrasikan status MRD ke dalam definisi respons. Jika respons negatif MRD tercapai, semua subtype CR (yaitu, CR, CRi, dan CRh) juga harus diberi anotasi dengan status MRD (yaitu, CRMRD \bar{y} , CRiMRD \bar{y} , dan CRhMRD \bar{y}). Definisi kekambuhan tetap berupa blast leukemia sumsum tulang $\geq 5\%$, kemunculan kembali blast leukemia perifer dalam dua sampel dengan jarak 1 minggu, atau penyakit ekstraseluler baru. Definisi baru kegagalan atau kekambuhan MRD didasarkan pada salah satu hal berikut (jika diulang dalam waktu 4 minggu untuk memvalidasi hasil dalam sampel berurutan kedua dari sumber jaringan yang sama, sebaiknya sumsum tulang): konversi dari negatif MRD menjadi positif dengan metode apa pun atau peningkatan jumlah salinan dengan PCR kuantitatif dengan faktor 10. Batas untuk negatif MFC-MRD adalah $< 0,1\%$ untuk sel yang mengekspresikan CD45 menggunakan imunofenotipe LAIP atau DfN. Negativitas MRD berdasarkan qPCR didefinisikan sebagai ambang siklus (C_t) ≥ 40 pada ≥ 2 dari 3 replikasi. Karena risiko kekambuhan yang rendah ketika akhir pengobatan *NPM1* atau CBF AML qPCR kurang dari 2%, hanya nilai di atas level tersebut yang dianggap positif [66, 94, 95, 101].

Namun, temuan terbaru mengenai nilai prognostik positif MRD *NPM1* [71, 90, 98] belum dimasukkan ke dalam pedoman ini dan mungkin akan berdampak pada ambang batas positif MRD pada pasien dengan AML bermutasi *NPM1*.

Penggabungan MRD sebagai titik akhir juga menciptakan definisi baru untuk hasil waktu kejadian selain OS, seperti kelangsungan hidup bebas kejadian (EFSMRD), kelangsungan hidup bebas kekambuhan (RFSMRD) atau insiden kumulatif kekambuhan (CIRMRD), yang mencerminkan positifnya MRD sebagai suatu kejadian. Untuk interpretasi yang tepat dari suatu studi, lokasi pengambilan sampel MRD (sumsum vs. darah perifer), teknik, dan sensitivitas harus diberikan. Saran praktis pada pedoman MRD ELN sangat berharga, diapresiasi, dan masuk akal, tetapi harus diakui bahwa data prospektif lebih lanjut akan diperlukan untuk meningkatkan validitas dan kekuatan rekomendasi. Para pengembang mengakui bahwa revisi akan diperlukan ketika data baru dihasilkan, seperti yang dijelaskan di atas untuk AML bermutasi *NPM1* dan FLT3-ITD.

6 | Informasi Terbaru tentang Pengobatan pada Pasien yang Baru Didiagnosis AML

6.1 | Pertimbangan Umum

Paradigma klasik untuk mencapai kesembuhan pada AML adalah pertama-tama menginduksi remisi lengkap (CR) sehingga mengurangi beban leukemia beberapa kali lipat, diikuti oleh terapi pasca-remisi berupa kemoterapi dan/atau transplantasi sel punca alogenetik (alloSCT). Pilihan terapi induksi dan pasca-remisi yang paling tepat didasarkan pada berbagai parameter, termasuk komorbiditas pasien, riwayat medis sebelumnya termasuk riwayat penyakit mieloid sebelumnya dan/

atau paparan kemoterapi sitotoksik, profil risiko sitogenetik dan molekuler AML, kemungkinan status MRD pasca terapi, serta ketersediaan donor dan tujuan perawatan pasien [24, 63].

Secara historis, langkah pertama untuk memutuskan pengobatan awal didasarkan pada 'kesesuaian' pasien untuk terapi intensif, dengan induksi kemoterapi intensif menjadi pilihan default bagi mereka yang dianggap sesuai untuk pendekatan yang sangat mielosupresif/toksik usus. Mungkin lebih mudah untuk menentukan siapa yang tidak boleh menerima kemoterapi intensif daripada siapa yang harus menjalani rawat inap jangka panjang dengan risiko kematian terkait pengobatan yang signifikan. Saat ini, usia di atas 75 tahun dianggap sebagai kontraindikasi relatif terhadap kemoterapi intensif, terutama berdasarkan ketersediaan kemoterapi yang kurang intensif yang efektif. Selain usia, FDA telah mengadopsi serangkaian kriteria ketat (fungsi hati, ginjal, jantung, dan paru-paru yang buruk) untuk secara definitif menganggap pasien tidak sesuai untuk kemoterapi intensif. Kriteria tersebut, yang disarankan oleh Ferrara dkk. [103], umumnya dimasukkan ke dalam kriteria kelayakan dan telah divalidasi dalam kohort besar pasien untuk memprediksi mortalitas jangka pendek setelah pengobatan kemoterapi intensif pada AML [104]. Namun, dengan munculnya berbagai terapi dalam beberapa tahun terakhir, paradigma telah bergeser ke arah "siapa yang akan mendapat manfaat dari kemoterapi intensif" daripada siapa yang dianggap layak. Misalnya, bahkan pasien yang 'layak' (dari segala usia) dengan biologi risiko yang merugikan mungkin tidak "sesuai" untuk kemoterapi intensif karena kemungkinan hasil yang buruk. Dilema ini paling menonjol pada pasien berusia 60–75 tahun, yang merupakan kelompok usia terbesar dalam AML, banyak di antaranya berpotensi dapat diobati dengan terapi intensif atau kurang intensif pada tahap awal. Kami akan menguraikan berbagai kemungkinan terapi dan menyajikan pendekatan kami, termasuk algoritma terapi yang disarankan dan diperbarui untuk pasien dalam kelompok usia ini.

6.2 | Pembaruan tentang Terapi Intensif untuk Pasien yang Baru Didiagnosis

6.2.1 | Pembaruan tentang Terapi Induksi

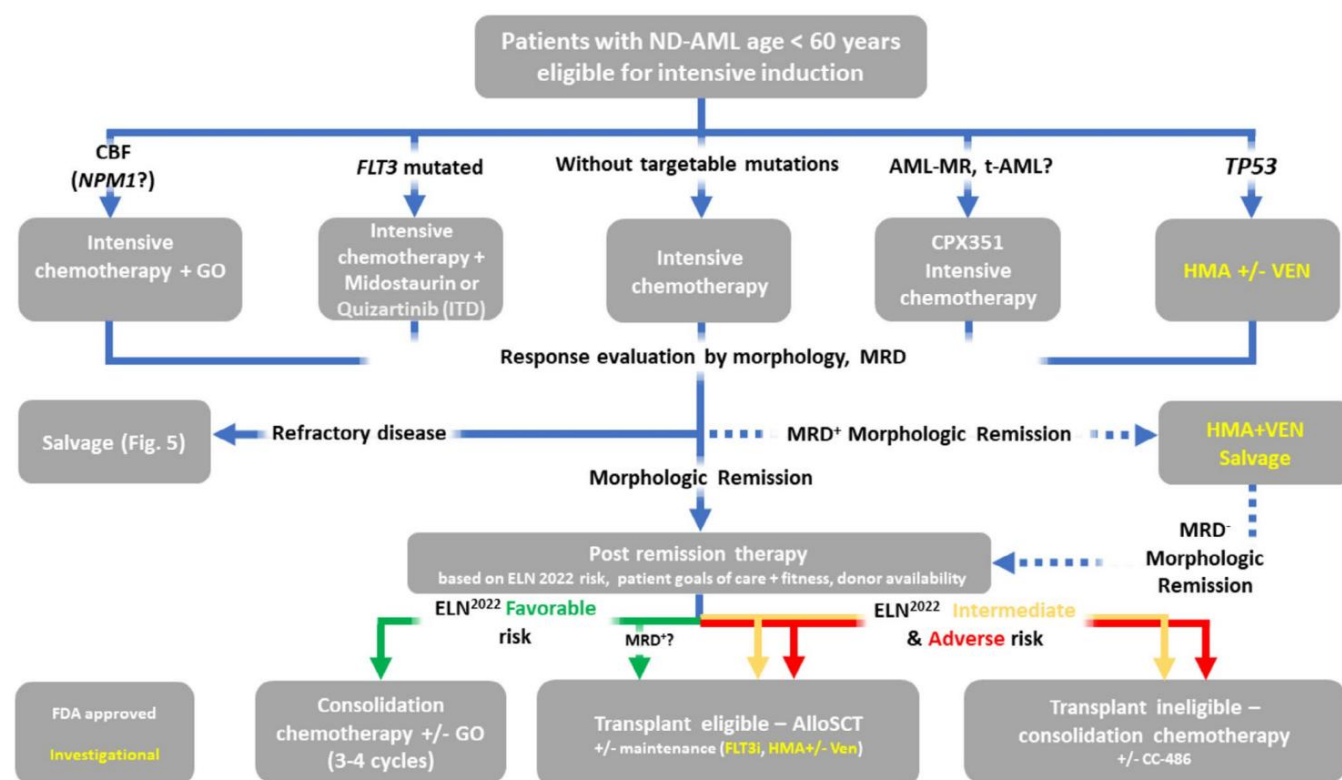
Landasan utama kemoterapi intensif tetaplah pendekatan berbasis antrasiklin dan sitarabin [105, 106], yang paling umum digunakan sebagai rejimen "7+3" dengan menggunakan daunorubicin dosis 60–90 mg/m² selama 3 hari dan sitarabin dosis 100–200 mg/m² selama 7 hari [107–110]. Namun, rejimen induksi lain yang digunakan termasuk CLAG-M [111], G-CLAM [112], IA [113], FLAG-IDA [114], dan lomustine-IA [115]. Apakah salah satu dari ini 'lebih baik' daripada 3+7 saja masih belum jelas, meskipun penambahan lomustine [115], analog nukleosida [116], atau pengobatan dengan FLAG-IDA [117] masing-masing telah disarankan lebih unggul daripada 3+7 dalam uji coba acak prospektif; namun, yang terakhir dianggap terlalu toksik untuk penggunaan umum [118]. Selain itu, beberapa obat baru-baru ini disetujui (dalam kombinasi dengan kemoterapi) untuk pasien dengan AML yang baru didiagnosis (ND) yang cocok untuk kemoterapi intensif (Tabel 1 dan Gambar 2). Mengenai dosis daunorubicin, dalam dua uji coba acak besar, 90 versus 45 mg/

m² meningkatkan angka harapan hidup pada pasien yang lebih muda [108] dan lebih tua [109], serta pada pasien dengan mutasi spesifik (*NPM1*, *FLT3*, dan *DNMT3A*) [107]. Namun, tidak ada manfaat dalam hal angka harapan hidup pada 1206 pasien dengan AML ketika 90mg/m² dibandingkan dengan 60mg/m² (walaupun semua pasien menerima pengobatan kedua daunorubicin 50mg/m², yang berpotensi mengurangi efek menguntungkan dari 90 vs. 60mg/m²) [110]. Uji coba acak dua tahap DAUNODOUBLE mengevaluasi

Intensitas daunorubicin dan nilai tambah induksi kedua pada 864 pasien berusia 18–65 tahun dengan ND AML yang diobati dengan kemoterapi intensif [119]. Pada randomisasi pertama, tidak ada perbedaan dalam respons atau kelangsungan hidup pada pasien yang diobati dengan 60 mg/m² dibandingkan dengan 90 mg/m² (tingkat CR gabungan: 90% vs. 89%, *p*=0,691; OS 3 tahun 65% vs. 58%, *p*=0,242, masing-masing).

Dalam analisis subkelompok, hasil yang sebanding terlihat di antara pasien dengan *NPM1*, *FLT3-ITD*, dan semua kelompok risiko ELN 2017. Pada pengacakan kedua, tidak ada manfaat dari induksi kedua di antara 389 pasien yang mencapai respons awal yang baik (didefinisikan sebagai <5% blast pada evaluasi sumsum tulang hari ke-14): tingkat CR gabungan 87% versus 85%; OS 3 tahun 76% versus 75% dengan satu vs. dua induksi, masing-masing.

Gemtuzumab ozogamicin (GO) adalah antibodi monoklonal CD33 yang dikonjugasikan dengan toksin calicheamicin. Dalam meta-analisis pasien individual dari uji coba terkontrol secara acak, peningkatan kelangsungan hidup terlihat pada pasien dengan AML ketika GO ditambahkan ke 7+3 atau FLAG-IDA dibandingkan dengan tanpa penambahan GO [120]. Manfaat tersebut terbatas pada pasien dengan sitogenetika yang menguntungkan dan menengah (OS 6 tahun sebesar 76% vs. 55% [OR 0,47, 95% CI: 0,31–0,74] dan 39% vs. 34% [OR 0,84, 95% CI: 0,75–0,95], masing-masing). Namun, perlu dicatat bahwa OS pasien dengan CBF-AML yang tidak menerima GO dalam meta-analisis tersebut sangat rendah dengan kelangsungan hidup OS 5 tahun sebesar 55%. Keuntungan OS dengan penambahan GO tidak terlihat dalam uji coba individual mana pun yang termasuk dalam meta-analisis tersebut. Masalah-masalah ini, ditambah dengan toksisitas sumsum tulang dan hati dari GO, telah menyebabkan banyak orang mempertanyakan penambahan GO secara rutin pada terapi induksi. Dalam uji coba ALFA0701 yang termasuk dalam



GAMBAR 2 | Algoritma pengobatan untuk pasien yang baru didiagnosis berusia <60 tahun dengan AML yang cocok untuk terapi intensif. AlloSCT—transplantasi sel induk alogenik; AML—leukemia mieloid akut; AML-MR—leukemia mieloid akut dengan perubahan terkait mielodisplasia (definisi ELN 2017); CBF—faktor pengikat inti; ELN—Jaringan Leukemia Eropa; FLT3i—inhibitor FLT3; GO—gemtuzumab ozogamycin; HMA—agen hipometilasi; MRD—penyakit residual terukur; ND—baru didiagnosis; t-AML—AML terkait terapi; ven—venetoclax.

meta-analisis, pemberian dosis terfraksi 3mg/m² pada hari ke-1, 4, dan 7 dengan 7+3 pada pasien berusia 50–70 tahun dikaitkan dengan EFS dan OS yang lebih lama dibandingkan dengan 7+3 saja [13]. Analisis post hoc dari uji coba ALFA0701 menunjukkan manfaat penambahan GO pada prognosis baik dan menengah

kelompok risiko menurut kriteria risiko ELN 2017 [121]. Uji coba positif tambahan yang termasuk dalam meta-analisis (AML-MRC15 dan NCRI-AML16) menggunakan dosis GO tunggal 3mg/m² pada hari pertama induksi [122, 123] dan pada setiap siklus berikutnya. Uji coba AMLSG 09–09 adalah studi acak fase III yang tidak termasuk dalam meta-analisis, yang mengevaluasi penambahan GO pada idarubicin, cytarabine, etoposide, dan asam all-trans-retinoat pada pasien berusia 18 tahun ke atas (median 58,8) dengan AML positif NPM1 [124, 125]. EFS tidak berbeda secara statistik antara kelompok GO dan kelompok standar (HR 0,83, 95% CI: 0,65–1,04, p=0,1), dengan tingkat kematian dini yang lebih tinggi pada kelompok GO (10,3% vs. 5,7%, p=0,05 dan 20% pada pasien usia ≥70 tahun) karena tingkat infeksi yang lebih tinggi. Analisis subkelompok mengungkapkan peningkatan EFS yang signifikan pada kelompok GO pada wanita, pasien yang lebih muda <70 tahun, dan pasien *non-FLT3-ITD*. Dampak penambahan GO juga bermanfaat dalam mencapai keadaan MRD negatif yang didefinisikan sebagai pengurangan 3-log yang diukur dengan RT-PCR kuantitatif (56% vs. 41%, p=0,01) yang diterjemahkan menjadi tingkat kekambuhan yang lebih rendah pada kelompok GO dibandingkan dengan terapi standar (tingkat kekambuhan insiden kumulatif 4 tahun 29,3% vs. 45,7%, masing-masing. p=0,009) [13].

Uji coba AML-MRC 18 mengevaluasi pasien lanjut usia (usia ≥60 tahun; n=852) yang diobati dengan induksi kemoterapi intensif dengan dosis tunggal GO (pada hari pertama) atau dosis terfraksi dua kali lipat (pada hari pertama dan keempat) GO [126]. Pada seluruh kohort, tingkat respons (CR/CRi) dan tingkat kelangsungan hidup serupa antara mereka yang diobati dengan dosis tunggal dibandingkan dengan dosis terfraksi GO (82% vs. 81%, p=0,723; OS 5 tahun 24% vs. 29%, p=0,14). Namun, tingkat negatif MRD pada mereka yang mencapai CR (diukur dengan MFC pada ambang batas 0,1%) lebih rendah pada pasien yang diobati dengan dosis tunggal dibandingkan dengan dosis terfraksi GO (41% vs. 50%, p=0,027). Selain itu, dalam analisis sensitivitas yang mengecualikan pasien dengan mutasi TP53 atau sitogenetika risiko buruk, kelangsungan hidup keseluruhan (OS) yang lebih buruk diamati dengan dosis GO tunggal dibandingkan dengan dosis GO terfraksi (OS 5 tahun 26% vs. 33%, p=0,045). Keunggulan ini hilang ketika pasien dihentikan pengamatannya pada saat transplantasi.

Penambahan GO pada terapi AML standar memperpanjang kelangsungan hidup pada pasien dengan karakteristik sitogenetik yang menguntungkan (misalnya, CBF). [120] AML dan mungkin bermanfaat dengan meningkatkan EFS pada *NPM1*-AML tipe liar *FLT3-ITD* yang bermutasi [125]. Seperti yang telah disebutkan, GO dapat diberikan dengan berbagai jadwal. Praktik kami, berdasarkan gabungan studi MRC dan Prancis, adalah memberikan satu dosis GO pada hari ke-1, dengan batas maksimal 4,5 mg/m² kepada semua pasien dengan CBF. AML dan sangat dipertimbangkan pada pasien yang lebih muda dengan mutasi *NPM1* /mutasi FLT3 AML WT. Karena nilai absolut manfaat penambahan GO pada kemoterapi induksi pada pasien risiko menengah kecil dan banyak dari pasien ini menerima SCT dalam CR1 (dan akan mengalami risiko lebih tinggi sindrom obstruksi sinusoidal (SOS) karena paparan GO sebelumnya [127]), banyak dokter di AS mempertimbangkan penggunaan GO dalam induksi untuk pasien dengan sitogenetika risiko yang menguntungkan.

Midostaurin adalah Tipe I (aktif pada pasien dengan FLT3-ITD dan mutasi FLT3-TKD) inhibitor FLT3 generasi pertama, yang disetujui berdasarkan hasil uji coba RATIFY [6],

yang menunjukkan peningkatan kelangsungan hidup di antara pasien dengan AML *FLT3* mutan ND berusia 18–59 tahun yang diobati dengan 7+3+midostaurin dibandingkan dengan 7+3 saja. FDA menyetujui kombinasi 7+3+midostaurin untuk semua pasien dengan AML bermutasi FLT3 yang dianggap memenuhi syarat untuk kemoterapi intensif berdasarkan sebagian pada data dari uji coba non-acak yang mencakup pasien yang lebih tua yang mendukung peningkatan hasil dibandingkan dengan kohort historis pada pasien berusia 60–70 tahun (median OS 22,7 vs. 8,4 bulan, HR untuk kematian 0,47, 95% CI: 0,33–0,67, p<0,01) [128, 129]. Selain itu, dalam analisis post hoc dari uji coba RATIFY yang menggabungkan rasio alelik FLT3-ITD dan status mutasi *NPM1*, peningkatan kelangsungan hidup dengan midostaurin terlihat di semua kelompok risiko ELN 2017 [64].

Resistensi dikaitkan dengan hilangnya *FLT3-ITD* dengan akuisisi mutasi pada jalur sinyal, persistensi klon *FLT-ITD*, atau mekanisme lain [130].

Quizartinib adalah inhibitor FLT3 tipe II yang sangat ampuh (aktif hanya pada mereka yang memiliki mutasi *FLT3-ITD*) yang juga disetujui untuk dikombinasikan dengan kemoterapi bagi pasien dengan ND *FLT3*-AML bermutasi ITD. Uji coba QUANTUM FIRST menunjukkan peningkatan OS di antara 539 pasien hingga usia 75 tahun dengan AML bermutasi ND FLT3-ITD yang diobati dengan 7+3+ quizartinib dibandingkan dengan 7+3 (median 32 vs. 15 bulan, HR 0,78, 95% CI: 0,62–0,98, p=0,03) [20]. Terdapat sedikit peningkatan angka kejadian fatal pada kelompok quizartinib (11,3 vs. 9,7%), yang mungkin berhubungan dengan efek mielosupresif yang signifikan dan/atau perpanjangan QTc dengan quizartinib.

Perlu dicatat, dalam analisis subkelompok pasien berusia ≥60 tahun, tidak ada manfaat kelangsungan hidup dengan penambahan Quizartinib (HR 0,91, 95% CI: 0,66–1,26).

Crenolinib adalah inhibitor FLT3 generasi kedua tipe I yang ampuh yang dievaluasi dalam uji coba fase Ib-II ketika ditambahkan ke kombinasi 7+3 tradisional [131]. Di antara 44 pasien berusia 18–75 tahun yang diobati dengan kombinasi ini, tingkat CR adalah 77%, dengan keadaan MRD negatif pada 89% dari mereka yang mencapai respons lengkap. Estimasi OS 3 tahun pada seluruh kelompok adalah 58% dan lebih tinggi pada mereka yang berusia ≥60 tahun (n=29, 71%) dibandingkan >60 tahun (n=15, 33%).

Selain itu, uji klinis yang sedang berlangsung juga mengevaluasi 7+3+mido-staurin dibandingkan dengan 7+3 dengan inhibitor FLT3 yang lebih poten, yaitu gilteritinib (HOVON 156—NCT04027309, PreECOG—NCT03836209) atau crenolanib (NCT03258931).

Secara keseluruhan, terdapat dua inhibitor FLT3 yang disetujui dengan 7+3 pada pasien dengan AML bermutasi FLT3 ND. Pada pasien dengan mutasi FLT3-TKD, kami menggunakan midostaurin. Pada pasien dengan mutasi FLT3-ITD, karena tidak ada uji coba komparatif antara midostaurin dan quizartinib, kami mengevaluasi komorbiditas pasien dan efek samping umum spesifik yang terkait dengan obat dalam upaya untuk mengindividualisasi pengobatan. Selain itu, pada pasien yang diperkirakan akan menjalani konsolidasi kemoterapi saja tanpa transplantasi sel punca alogenetik (allo-SCT), kami lebih memilih quizartinib, karena obat ini disetujui untuk monoterapi pemeliharaan pasca-remisi, sedangkan midostaurin tidak.

CPX-351, suatu formulasi liposomal daunorubicin dan cytarabine, disetujui pada tahun 2017 untuk t-AML, atau AML-MRC. Persetujuan didasarkan pada uji coba fase III di mana 309 pasien berusia 60–75 tahun diacak untuk menerima CPX-351 atau 7 + 3 [7].

Pasien tersebut menderita t-AML, atau memiliki riwayat diagnosis klinis MDS/CMML, atau AML dengan kelainan sitogenetik terkait MDS.

Baik tingkat CR maupun median OS lebih tinggi pada pasien yang diobati dengan CPX-351 dibandingkan dengan 7 + 3: 37% versus 26% ($p = 0,02$) dan 9,3 bulan versus 6 bulan (HR untuk kematian 0,7, [95% CI: 0,6–0,9]), masing-masing.

Median waktu hingga trombosit (≥ 50.000 /

Pemulihan jumlah neutrofil absolut ($\geq 500/\mu\text{L}$) dan jumlah neutrofil absolut ($\geq 500/\mu\text{L}$) lebih lama dengan CPX-351 dibandingkan dengan 7 + 3 (35 hari vs. 29 hari dan 36,5 hari vs. 29 hari, masing-masing), dengan tingkat infeksi yang serupa (93%) di setiap kelompok, tetapi tingkat perdarahan yang lebih tinggi terlihat pada kelompok CPX-351 (semua penyebab—74,5% vs. 59,6%; tingkat 3–5 11,8% vs. 8,6%). Tindak lanjut yang lebih lama menunjukkan bahwa manfaat kelangsungan hidup tetap terjaga (median OS 9,3 vs. 6 bulan, HR 0,7, 95% CI: 0,55–0,91), terutama di antara pasien yang menerima transplantasi dan sebelumnya telah diobati dengan CPX-351 (52% vs.

23%, HR 0,51, 95% CI: 0,3–0,9) [132, 133]. Temuan terakhir ini menunjukkan bahwa CPX-351 menyebabkan remisi pada tingkat MRD yang lebih rendah daripada 3 + 7, tetapi parameter ini tidak diukur selama pelaksanaan uji coba. Bukti dunia nyata juga menunjukkan bahwa

kemanjuran CPX-351 di antara 188 pasien yang mencakup 24,5% di bawah usia 60 tahun [134]. Namun, peran pasti CPX-351 dalam lanskap AML saat ini masih belum jelas. Pertama, meskipun persetujuan awal diberikan pada populasi yang ditentukan oleh karakteristik klinis atau sitogenetik, analisis hasil terbaru menurut subkelompok molekuler menunjukkan manfaat diferensial CPX-351 dibandingkan dengan 3 + 7. Misalnya, pasien dengan mutasi *TP53* tidak mendapat manfaat dari CPX-351 dibandingkan dengan 7 + 3.

[135]. Kohort risiko tinggi dari uji coba UK NCRI AML19 mendaftarkan 187 pasien dengan usia rata-rata 56 tahun dan MDS/AML risiko tinggi (didefinisikan oleh IPSS-R atau sitogenetika yang merugikan) yang diobati dengan FLAG-IDA ($n = 82$) atau CPX-351 ($n = 105$)

[136]. OS serupa antara kedua kelompok (HR 0,78, 95% CI: 0,55–1,12, $p = 0,12$). Namun, dalam analisis eksplorasi terhadap 59 pasien yang memiliki satu atau lebih mutasi gen terkait MDS (sebagaimana didefinisikan oleh ICC 2022 [23]), pasien yang diobati dengan CPX-351 mengalami peningkatan OS dibandingkan dengan FLAG-IDA (median OS 38,4 bulan vs. 16,3 bulan, HR 0,42, 95% CI: 0,21–0,85).

Meskipun FDA menyetujui CPX-351 untuk pasien dari segala usia, uji coba acak yang mengarah pada persetujuan tersebut terbatas pada pasien berusia 60–75 tahun, kelompok yang diperkirakan akan diperkaya dengan AML dengan biologi yang merugikan, yang berpotensi mendapat manfaat dari terapi yang kurang intensif seperti HMA + venetoclax. Sebuah studi retrospektif multisenter mengevaluasi 395 pasien dengan AML sekunder yang didefinisikan secara molekuler (menurut edisi kelima WHO), yang diobati dengan 7 + 3 ($n = 167$), CPX-351 ($n = 66$) atau HMA + venetoclax ($n = 162$) [69]. Tingkat respons (CR/CRi) serupa di antara kelompok pengobatan (56% vs. 44% vs. 56%, $p = 0,22$, masing-masing). Median OS sebanding pada pasien ≥ 60 tahun (median OS 16, 11, dan 15, masing-masing, $p = 0,54$) serta di antara pasien yang dikonsolidasikan dengan transplantasi (OS 2 tahun 64% vs. 60% vs. 74%, $p = 0,55$). Dalam model regresi multivariabel yang mengontrol karakteristik pasien, penyakit, dan pengobatan, HMA + VEN lebih unggul daripada 7 + 3 sedangkan CPX-351 tidak. Studi retrospektif lain membandingkan hasil dari 217 pasien yang menerima CPX-351 versus 437 pasien yang menerima HMA + Venetoclax [137]. Tingkat kelangsungan hidup keseluruhan (OS) sebanding antara kelompok (13 bulan untuk CPX-351 vs. 11 bulan untuk HMA + venetoclax; HR, 0,88; 95% CI: 0,71–1,08; $p = 0,22$), bahkan setelah disesuaikan dengan karakteristik dasar yang berbeda dan dengan analisis sensitivitas yang hanya mencakup pasien yang memenuhi syarat untuk uji coba acak CPX-351. Sebaliknya,

Tingkat infeksi (51% vs. 20%, $p < 0,0001$), neutropenia demam (90% vs. 54%, $p < 0,0001$) dan lama rawat inap (41 vs. 15 hari, $p = 0,0004$) lebih tinggi pada pasien yang diobati dengan CPX-351 dibandingkan dengan HMA + venetoclax.

Venetoclax, suatu mimetik BH3 yang secara selektif menghambat protein pro-apoptotik BCL2 dan menginduksi apoptosis pada sel leukemia myeloid akut, terutama dengan adanya kemoterapi sitotoksik [138], disetujui dalam kombinasi dengan HMA atau LDAC untuk pasien ND AML yang tidak cocok untuk induksi dengan kemoterapi intensif berdasarkan usia ≥ 75 atau tidak memenuhi syarat untuk kemoterapi intensif karena komorbiditas yang signifikan [11, 17].

Namun, beberapa uji coba fase I-II sedang mengevaluasi kemanjuran dan keamanan venetoclax dengan Fludarabine, cytarabine, idarubicin, dan G-CSF (FLAG-IDA) atau daunorubicin plus cytarabine dalam pengaturan awal. Di antara 45 pasien dengan ND-AML, FLAG-IDA dengan venetoclax menghasilkan tingkat CR gabungan sebesar 89%, dengan 93% pasien CR mencapai negativitas MRD dengan sitometri aliran multiparameter dengan perkiraan OS 2 tahun sebesar 76% [139]. Uji coba CAVEAT menunjukkan tingkat CR/CRi sebesar 72% pada 51 pasien berusia lebih dari 60 tahun dengan pra-fase venetoclax tujuh hari diikuti oleh 5+2 dan venetoclax selama 7 hari tambahan. Tingkat CR/CRi sangat tinggi (97%) di antara pasien dengan AML de-novo dibandingkan dengan 43% pada pasien dengan AML sekunder [140]. Di antara 33 pasien berusia 18–60 tahun dengan ND-AML, venetoclax dalam kombinasi dengan 7+3 menghasilkan tingkat CR gabungan sebesar 91% dengan negativitas MRD 97%, dan perkiraan OS 1 tahun sebesar 97% [141]. Dalam uji coba fase I tambahan yang mengevaluasi 7+3 dengan venetoclax, semua 11 pasien yang dievaluasi mencapai CR, sebagian besar (78%) dengan CR negatif MRD [142].

Venetoclax yang dikombinasikan dengan cladribine, idarubicin, dan cytarabine pada 50 pasien dengan ND AML menghasilkan respons lengkap gabungan sebesar 94%, 85% pada tingkat negatif MRD dengan tingkat OS 1 tahun sebesar 85% [143]. Meskipun hasil awal ini menggembirakan, rejimen ini sangat mielosupresif sehingga menyebabkan risiko signifikan sitopenia dan infeksi yang berkepanjangan. Oleh karena itu, sampai kita memiliki tindak lanjut yang lebih lama dan uji coba kontrol yang sesuai, kemoterapi intensif dengan venetoclax pada pengaturan awal hanya boleh dievaluasi dalam konteks uji klinis.

Mutasi isositrat dehidrogenase (*IDH*) terjadi pada 15%–20% pasien AML [2, 144]. Mutasi *IDH* menghasilkan pembentukan produk reaksi neomorfik R-2-hidroksiglutarat, suatu onkometabolit yang menyebabkan perubahan epigenetik dan gangguan diferensiasi hematopoietik serupa dengan yang diamati ketika *TET2* bermutasi [145]. Inhibitor *IDH1* dan *IDH2* ivosidenib dan enasidenib disetujui sebagai monoterapi untuk pasien dengan AML bermutasi *IDH R/R*; ivosidenib disetujui sebagai terapi lini pertama untuk pasien yang tidak fit, baik sebagai monoterapi atau dikombinasikan dengan azacitidine (lihat “terapi non-intensif untuk pasien yang baru didiagnosis”). Kedua inhibitor *IDH* dievaluasi dalam uji coba fase I dalam kombinasi dengan 7+3 pada 151 pasien “fit” dengan AML bermutasi *IDH*. CR/

Tingkat CRi/CRp adalah 77% dengan penambahan ivosidenib dan 74% dengan enasidenib [146]; 39% dan 23% pasien mencapai klirens mIDH1/2 dengan ddPCR, masing-masing. Secara keseluruhan, kombinasi tersebut dapat ditoleransi dengan tingkat sindrom diferensiasi atau perpanjangan QT yang signifikan yang rendah. Sebelum adopsi rutin inhibitor *IDH* ditambah kemoterapi intensif pada pengaturan awal, kami menunggu hasil dari HOVON 150, uji coba fase III yang mengevaluasi manfaat penambahan inhibitor *IDH* ke 7+3 pada pasien yang bugar dengan AML bermutasi *IDH ND* (NCT03839771).

6.2.2 | Pembaruan tentang Terapi Pasca Remisi

Setelah remisi tercapai, terapi pasca-induksi diperlukan untuk mencapai peluang yang wajar dari hasil jangka panjang yang baik dan mungkin kesembuhan. Umumnya, pasien dengan skor risiko ELN yang baik harus menerima 3–4 siklus kemoterapi dosis tinggi, sedangkan pasien dengan risiko menengah atau buruk disarankan untuk melanjutkan dengan alloSCT [23].

Hal ini terutama didasarkan pada risiko kematian akibat kekambuhan atau penyakit yang kembali resisten (tinggi pada mereka yang memiliki sub tipe yang tidak menguntungkan) yang mungkin melebihi risiko TRM yang terkait dengan allo-SCT. Meskipun sebagian besar pasien dengan CBF-AML biasanya tidak melanjutkan allo-SCT saat dalam remisi lengkap (CR), seperti yang disebutkan sebelumnya, manfaat allo-SCT telah ditunjukkan dalam uji coba prospektif yang mengevaluasi nilai prediktif positifnya MRD pada pasien dengan *RUNX1::RUNX1T1* AML setelah konsolidasi kedua.

Pasien yang memiliki MRD positif (didefinisikan oleh qPCR dengan pengurangan kurang dari 3-log) ditawarkan untuk melanjutkan dengan alloSCT dan memiliki tingkat kekambuhan yang lebih rendah, peningkatan kelangsungan hidup bebas penyakit, dan OS ketika diobati dengan alloSCT dibandingkan dengan melanjutkan kemoterapi [97].

Meskipun sebagian besar setuju bahwa pasien AML risiko tinggi memiliki peluang terbaik untuk bertahan hidup jangka panjang jika transplantasi alogenetik dilakukan selama CR1, analisis berdasarkan uji coba MRC di Inggris menunjukkan bahwa strategi optimal pada pasien risiko menengah adalah transplantasi hanya pada CR2, sehingga menyelamatkan banyak pasien (terutama mereka yang negatif MRD dan memiliki peluang kekambuhan yang relatif rendah) dari morbiditas dan mortalitas terkait SCT yang tidak perlu [147]. Sebaliknya, meta-analisis besar dari uji klinis prospektif yang mengevaluasi alloSCT pada CR1 dibandingkan dengan pengobatan non-alloSCT menunjukkan keuntungan OS baik pada kelompok risiko menengah (HR 0,83, 95% CI: 0,74–0,93) maupun risiko tinggi (HR 0,73, 0,59–0,90) [148]. Baru-baru ini, studi analisis post hoc dari uji coba AML-MRC17 plus 19 menunjukkan bahwa manfaat transplantasi mungkin bergantung pada status MRD [98]. Di antara 737 pasien (usia rata-rata 52 tahun) dengan AML bermutasi NPM1, pasien dengan MRD positif yang diukur pada CR setelah 2 siklus kemoterapi memiliki peningkatan kelangsungan hidup ketika dikonsolidasikan dengan alloSCT (OS 3 tahun 61% vs. 24%, $p < 0,001$). Sebaliknya, mereka yang mencapai MRD negatif setelah dua siklus kemoterapi memiliki hasil yang sebanding dengan atau tanpa alloSCT (OS 3 tahun 79% vs. 82%, $p = 0,4$). Perlu dicatat, kurangnya keuntungan kelangsungan hidup dengan alloSCT di antara pasien MRD negatif tetap ada pada subset pasien yang memiliki ko-mutasi *FLT3-ITD* (yang didefinisikan dalam kelompok risiko menengah ELN): OS 3 tahun 83% versus 76%, $p = 0,6$. Perlu diperhatikan, penggunaan inhibitor FLT3 pada pasien dengan *FLT3-ITD* dalam uji klinis tersebut terbatas.

Pendekatan umum kami masih tetap melakukan transplantasi pada semua pasien dengan kondisi buruk dan sedang yang telah menjalani perawatan intensif sesuai ELN 2022 pada CR1 yang memiliki donor yang tersedia dan tidak ada kontraindikasi.

Dengan kemampuan untuk melakukan alloSCT haploidentik dengan aman, hampir semua pasien memiliki donor [149]. Pengecualian terjadi pada pasien dengan *NPM1* dan ko-mutasi *FLT3-ITD*, dalam hal ini MRD dapat mengarahkan keputusan kita ke arah kemoterapi pasca-remisi saja tanpa alloSCT.

Terapi pemeliharaan pasca-transplantasi dapat berkontribusi pada peningkatan angka harapan hidup. Dalam meta-analisis lima uji coba terkontrol secara acak, terapi pemeliharaan dibandingkan dengan tanpa terapi pasca-alloSCT.

dikaitkan dengan peningkatan OS [150]. Penggunaan sorafenib, TKI Tipe II generasi pertama (aktif pada pasien dengan mutasi FLT3-ITD) dikaitkan dengan tingkat kekambuhan yang lebih rendah dalam uji coba pemeliharaan yang termasuk dalam analisis [151–155]. Uji coba fase III MORPHO membandingkan monoterapi gilteritinib pasca-alloSCT (inhibitor FLT3 generasi kedua Tipe I, lihat di bawah bagian "R/R AML") versus plasebo pada 356 pasien dengan AML *FLT3-ITD* yang menjalani transplantasi pada remisi pertama. RFS lebih tinggi pada kelompok gilteritinib dibandingkan dengan plasebo, meskipun dengan signifikansi statistik yang mendekati batas (HR 0,68, 95% CI: 0,46–1,005, $p = 0,0518$) [156]. Analisis yang telah ditentukan sebelumnya menunjukkan bahwa manfaat gilteritinib dibandingkan plasebo didorong oleh pasien yang memiliki MRD yang terdeteksi sebelum atau sesudah transplantasi sel punca alogenetik (alloSCT) untuk FLT3-ITD menggunakan tes berbasis PCR yang sangat sensitif (1×10^{-6}): pasien dengan MRD yang terdeteksi, HR 0,52, 95% CI: 0,32–0,84, $p = 0,0065$; pasien dengan MRD yang tidak terdeteksi (HR 1,21, 95% CI: 0,6–2,39, $p = 0,575$). Terapi pemeliharaan tambahan pasca-alloSCT, seperti HMA ditambah venetoclax ("VIALE-T"; NCT04161885) saat ini sedang dievaluasi.

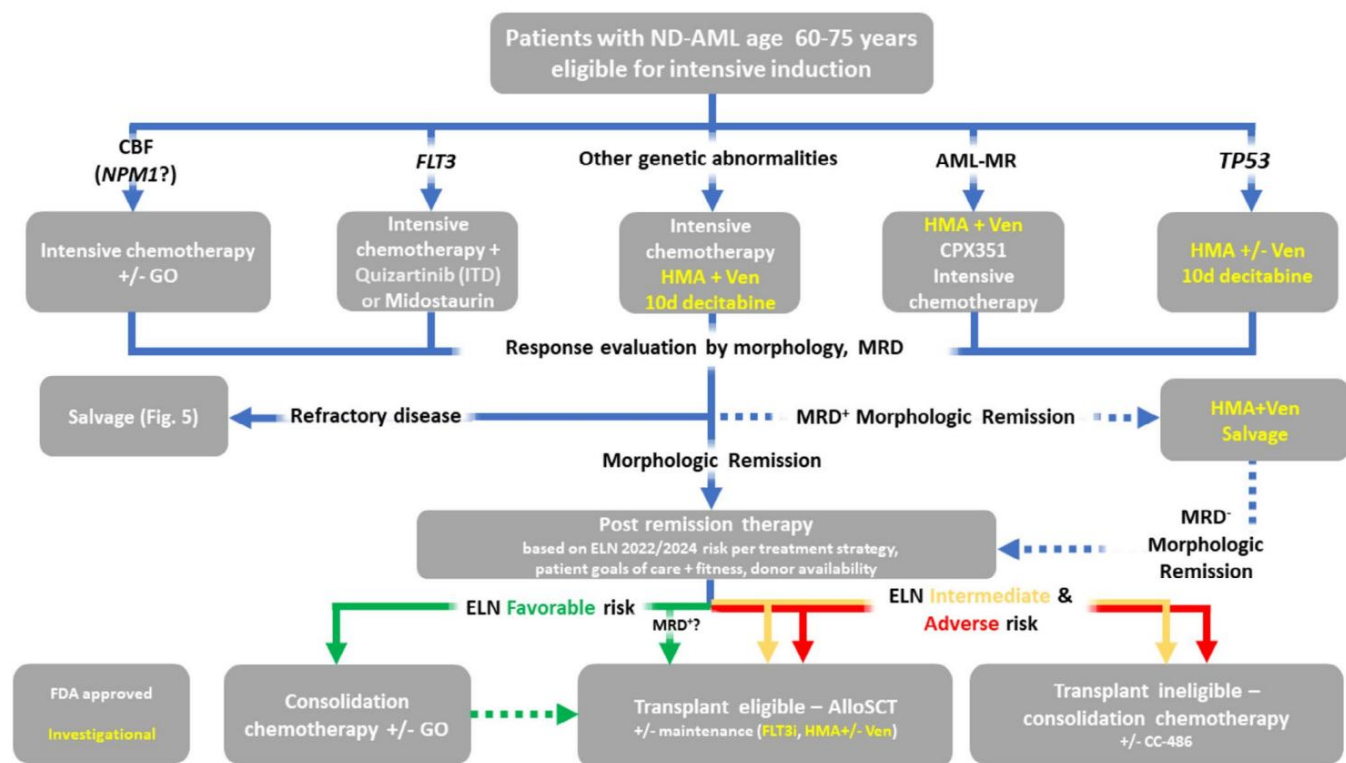
Untuk pasien dengan AML risiko sitogenetik sedang atau buruk yang tidak dapat melanjutkan transplantasi sel punca alogenetik (alloSCT) dan/atau menyelesaikan kemoterapi pasca-remisi yang direncanakan, terapi pemeliharaan dengan CC-486 ("azacitidine oral") bermanfaat. CC-486 adalah agen hipometilasi oral yang disetujui FDA sebagai terapi pasca-induksi berdasarkan hasil uji coba fase III QUAZAR AML-001 [14]. Uji coba tersebut melibatkan pasien berusia 55–86 tahun dengan AML non-degeneratif (ND AML) yang menerima kemoterapi intensif, mencapai remisi lengkap, dan bukan kandidat untuk alloSCT pada saat skrining. Pasien menerima CC-486 selama 14 hari dalam siklus 28 hari ($n = 238$) atau plasebo ($n = 234$) pada akhir siklus konsolidasi 0, 1, atau 2.

Median OS dan RFS lebih baik pada kelompok CC-486 dibandingkan kelompok plasebo (24,7 vs. 13,8 bulan, dan 10,2 vs. 4,8 bulan, masing-masing $p < 0,001$ untuk keduanya). Terdapat tingkat efek samping yang lebih tinggi, seperti gangguan pencernaan (50%–65% vs. 10%–24%), neutropenia (44% vs. 26%), dan infeksi (17% vs. 8%) pada kelompok CC-486.

Efek samping menyebabkan penghentian obat pada 43% pasien. Analisis ad hoc menunjukkan peningkatan OS dan RFS terlepas dari status MRD pada remisi pertama, dengan tingkat konversi menjadi negatif MRD pada 25% pasien yang menerima CC-486 [157]. AlloSCT lebih mudah diakses dalam beberapa tahun terakhir karena penggunaan pengkondisian intensitas rendah yang lebih dapat ditoleransi [158] dan perluasan kelompok donor karena peningkatan hasil dengan alloSCT haploidentik [159, 160]. Selain itu, penggunaan alloSCT lebih umum pada pasien yang lebih tua [161] dan dikaitkan dengan morbiditas dan TRM yang lebih rendah [162]. Dengan demikian, penggunaan CC-486 mungkin terbatas hanya pada beberapa pasien yang awalnya dianggap layak untuk terapi intensif tetapi tidak untuk transplantasi.

6.3 | Pembaruan tentang Terapi Non-Intensif untuk Pasien yang Baru Didiagnosis

Beberapa tahun yang lalu, kemampuan kita untuk merawat pasien lanjut usia yang tidak cocok untuk terapi intensif terbatas terutama pada perawatan suportif dan dikaitkan dengan prognosis yang buruk. Meskipun decitabine atau azacitidine umum digunakan pada pasien lanjut usia, tidak pernah jelas apakah agen tunggal ini lebih baik daripada terapi lain yang tersedia [163, 164]. Beberapa obat dan terapi kombinasi, terutama penambahan venetoclax pada kemoterapi dosis rendah, baru-baru ini disetujui untuk kelompok ini, yang



GAMBAR 3 | Algoritma Pengobatan untuk Pasien AML yang Baru Didiagnosis Berusia 60–75 Tahun yang Memenuhi Syarat untuk Terapi Intensif. AlloSCT—transplantasi sel induk alogenik; AML—leukemia mieloid akut; CBF—faktor pengikat inti; ELN—Jaringan Leukemia Eropa; FLT3i—inhibitor FLT3; GO—gemtuzumab ozogamycin; HMA—agen hipometilasi; ITD—duplikasi tandem internal; MRD—penyakit residual terukur; ND—baru didiagnosis; Ven—venetoclax.

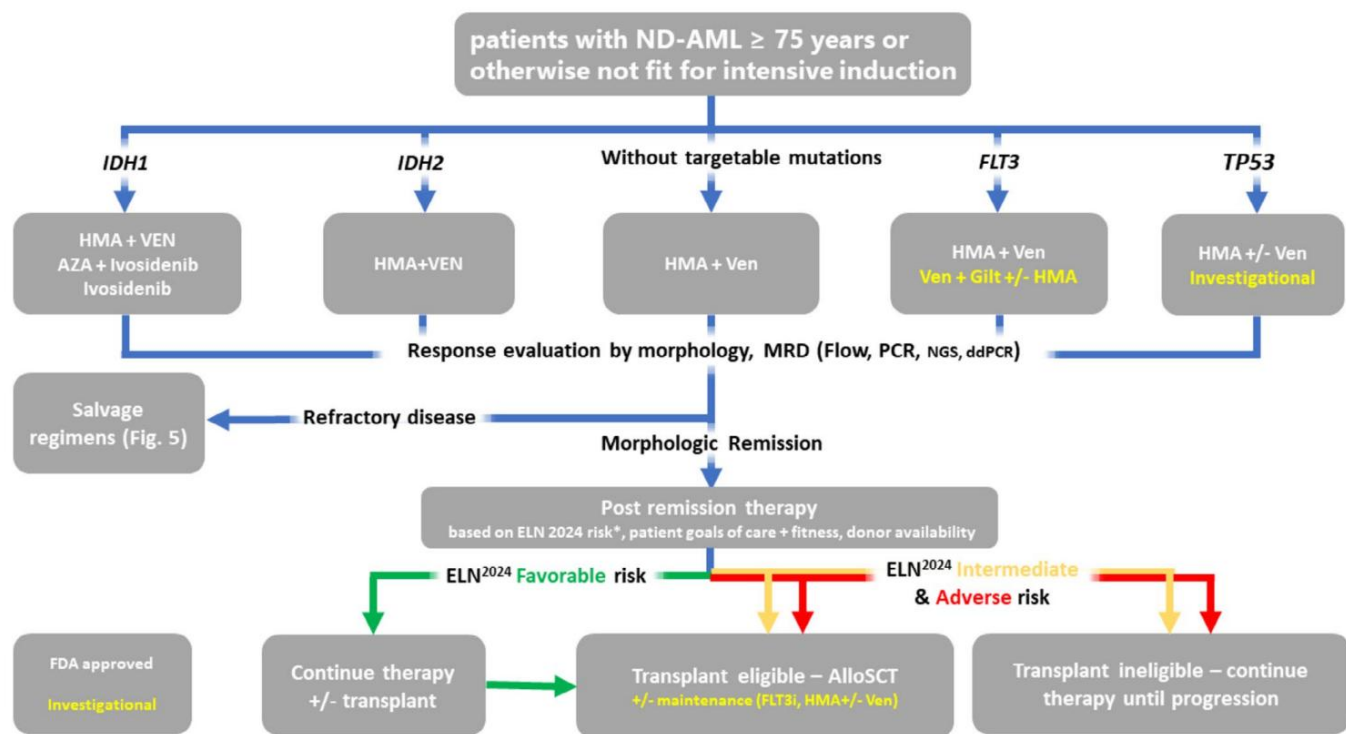
Merevolusi paradigma pengobatan AML pada pasien yang tidak cocok untuk induksi kemoterapi intensif (Tabel 1 dan Gambar 3). Agen terapeutik ini meningkatkan angka harapan hidup dan mendorong mempertanyakan paradigma kemoterapi intensif awal bahkan untuk pasien terpilih yang cocok (Gambar 4).

6.3.1 | Terapi Kombinasi Venetoclax

Dalam uji coba fase III VIALE-A, azacitidine yang ditambahkan ke venetoclax meningkatkan respons dan kelangsungan hidup keseluruhan (OS) dibandingkan dengan azacitidine saja pada pasien >75 tahun atau mereka yang memiliki komorbiditas signifikan (CR komposit 66,4% vs. 28,3%, $p < 0,001$; median OS 14,7 vs. 9,7 bulan, HR 0,66, 95% CI: 0,52–0,85, $p < 0,001$) [165]. Dalam uji coba VIALE-C, venetoclax ditambahkan ke LDAC dibandingkan dengan monoterapi LDAC. Uji coba tersebut gagal mencapai titik akhir OS utama (median OS 7,2 vs. 4,1 bulan, HR 0,75 95% CI: 0,52–1,07 $p = 0,11$) [18]. Hal ini sebagian disebabkan oleh berkurangnya kekuatan statistik (jumlah pasien yang terdaftar lebih sedikit dibandingkan dengan VIALE-A (211 vs. 431)), serta dimasukkannya pasien yang menerima HMA sebagai terapi sebelumnya dalam uji coba VIALE-C. Namun, dalam analisis post hoc dengan tindak lanjut tambahan 6 bulan, terlihat keuntungan OS (8,4 vs. 4,1 bulan, HR 0,7, 95% CI: 0,5–0,99, $p = 0,04$) [166]. Regimen ini sekarang dianggap standar perawatan untuk pasien lanjut usia atau pasien yang tidak dianggap layak untuk kemoterapi intensif, meskipun analisis subkelompok pada pasien yang berusia kurang dari 75 tahun yang memenuhi syarat untuk uji coba berdasarkan komorbiditas yang signifikan tidak menunjukkan manfaat untuk kombinasi tersebut dibandingkan dengan azacitidine. Venetoclax juga dapat bersinergi dengan terapi dosis rendah lainnya [167]. Misalnya, Kadia dkk. melaporkan hasil venetoclax yang dikombinasikan dengan

Kemoterapi dosis rendah (LDAC dikombinasikan dengan cladribine, bergantian dengan azacitidine) pada pasien lanjut usia (usia >60 tahun) atau mereka yang dianggap tidak layak untuk kemoterapi intensif [168]. Tingkat CR gabungan adalah 93%, dengan 84% pasien yang mengalami remisi mencapai negativitas MRD. Dengan waktu tindak lanjut median 22 bulan, OS median dan kelangsungan hidup bebas penyakit belum tercapai, dengan perkiraan OS 24 bulan sebesar 63,5% (95% CI: 52%–78%). Namun, perlu dicatat bahwa dimasukkannya pasien yang sehat berusia 60 tahun atau lebih mungkin sebagian menjelaskan hasil yang menjanjikan tersebut.

Seperti yang telah disebutkan sebelumnya, kegunaan relatif HMA ditambah venetoclax dibandingkan dengan induksi intensif pada pasien yang lebih muda tanpa komorbiditas masih belum jelas. Kemampuan untuk mencapai tingkat CR yang tinggi, dengan sebagian besar memiliki respons negatif MRD pada toksisitas yang dapat diterima dengan HMA ditambah venetoclax dapat memungkinkan al-IsSCT, sehingga bahkan dapat menghasilkan hasil jangka panjang yang lebih baik [69, 169–172]. Saat ini, belum ada data yang dipublikasikan untuk perbandingan prospektif antara HMA ditambah venetoclax versus kemoterapi intensif, meskipun uji coba fase II yang sedang berlangsung (NCT04801797) berupaya untuk memberikan informasi tersebut. Uji coba acak multisenter fase III yang dilakukan di sembilan negara Eropa membandingkan monoterapi decitabine 10 hari dengan 7+3 pada 606 pasien berusia 60 tahun ke atas dengan ND AML, kelompok yang umumnya lebih menguntungkan daripada yang dipelajari dalam uji coba VIALE [173]. Pada median tindak lanjut selama 4 tahun, angka kelangsungan hidup 4 tahun (OS) adalah 26% (95% CI: 21%–32%) dan 30% (95% CI: 24%–35%) pada kelompok decitabine dan 7+3, masing-masing (HR 1,04, 95% CI: 0,86–1,26, $p = 0,69$). Tingkat transplantasi sel punca alogenik (alloSCT) juga sebanding antara kelompok (40% vs. 39%), begitu pula kejadian efek samping tingkat 3–5 (84% vs. 94%) atau mortalitas terkait pengobatan (12% vs. 10%) [173].



GAMBAR 4 | Algoritma Pengobatan untuk Pasien yang Baru Didiagnosis dengan AML ≥ 75 Tahun atau Tidak Layak untuk Terapi Intensif. AlloSCT—transplantasi sel induk alogenik; AML—leukemia mieloid akut; ELN—Jaringan Leukemia Eropa; FLT3i—inhibitor FLT3; HMA—agen hipometilasi; IDHi—inhibitor IDH; IDH—isositrat dehidrogenase; MRD—penyakit residual terukur; ND—baru didiagnosis; Ven—venetoklak.

Kombinasi venetoclax dan HMA bersifat heterogen, dengan tingkat respons yang menurun pada beberapa subkelompok morfologis, sitogenetik, dan molekuler [165, 174, 175]. Misalnya, durasi respons sangat bervariasi, hanya beberapa bulan pada AML bermutasi TP53 berisiko tinggi dan pada AML yang menunjukkan diferensiasi monositik [174–176]. Meskipun dalam VIALE-A penambahan venetoclax ke HMA pada AML bermutasi TP53 meningkatkan tingkat CR komposit (55,3% vs. 0%, $p < 0,001$), tidak ada manfaat kelangsungan hidup yang dicatat, dan rejimen kombinasi menyebabkan toksisitas tambahan. Kurangnya keuntungan kelangsungan hidup dari penambahan venetoclax ke HMA pada subkelompok genetik AML ini juga ditunjukkan dalam studi dunia nyata [77, 165].

Banyak peneliti mempertanyakan perlunya pemberian venetoclax selama 28 hari pada setiap siklus kemoterapi. Beberapa studi retrospektif menunjukkan bahwa venetoclax selama 7 atau 14 hari per siklus mungkin sudah cukup, terutama pada pasien yang lemah [177–179]. Namun, mengingat tidak adanya data prospektif yang membandingkan durasi paparan venetoclax yang berbeda, pendekatan optimal masih perlu ditentukan. Karena kami dapat mengevaluasi temuan sumsum tulang dalam waktu 48 jam, kami berencana untuk memberikan venetoclax secara penuh, tetapi akan mempersingkat durasinya jika pemeriksaan sumsum tulang yang dilakukan sekitar 3 minggu setelah dimulainya terapi menunjukkan pembersihan blast. Kami juga memiliki ambang batas rendah untuk mempersingkat durasi venetoclax pada siklus berikutnya dalam kondisi mielosupresi berkepanjangan sebelumnya dan kontrol penyakit yang baik.

6.3.2 | Inhibitor IDH

Inhibitor IDH1 oral ivosidenib disetujui FDA sebagai monoterapi pada pasien dengan AML bermutasi IDH1, baik pada pasien ND yang tidak memenuhi syarat untuk terapi intensif [9], maupun pada R/R

pengaturan [8]. Uji coba fase III AGILE mengevaluasi penambahan ivosidenib ke azacitidine dibandingkan azacitidine pada pasien dengan AML bermutasi ND IDH1 yang berusia lebih dari 75 tahun atau dengan komorbiditas [15].

Pasien secara acak ditugaskan untuk menerima azacitidine selama 7 hari dalam 28-siklus hari ($n=74$) dibandingkan dengan azacitidine dan ivosidenib 500mg setiap hari ($n=74$). Titik akhir efikasi primer, EFS, lebih unggul pada pasien yang diacak ke dalam kombinasi ganda dibandingkan dengan azacitidine saja (HR 0,16, 95% CI: 0,16–0,69). Median kelangsungan hidup keseluruhan lebih lama pada pasien yang menerima ivosidenib plus azacitidine (24 bulan vs. 7,9 bulan, HR 0,44, 95% CI: 0,27–0,73). Berdasarkan hasil ini, FDA menyetujui kombinasi ini untuk pasien dengan AML bermutasi ND IDH1 berusia 75 tahun ke atas atau dengan komorbiditas. Dengan demikian, ada dua rejimen efektif yang disetujui untuk orang dewasa yang lebih tua dengan AML bermutasi ND IDH1: azacitidine ei-

azacitidine dengan ivosidenib atau venetoclax. Hasil yang menguntungkan terlihat dalam analisis gabungan data dari pasien dengan mutasi IDH pada uji coba VIALE-A [165] dan fase Ib HMA+ VEN [11] [180]. Meskipun demikian, jumlah pasien yang secara khusus memiliki mutasi *IDH1* rendah (33 pada VIALE-A dan 11 pada uji coba fase Ib). Pertanyaan tentang apakah akan menggunakan azacitidine dengan venetoclax atau ivosidenib masih terbuka; beberapa lebih memilih untuk 'menyimpan' ivosidenib sebagai terapi penyelamatan (meskipun hanya sedikit atau bahkan tidak ada pasien pada uji coba ivosidenib yang telah menerima terapi berbasis venetoclax). Selain itu, karena azacitidine ditambah ivosidenib mungkin kurang mielotoksik daripada HMA ditambah venetoclax, beberapa menyarankan terapi yang pertama mungkin lebih tepat untuk pasien yang lebih lemah.

Meskipun tidak disetujui untuk pasien dengan ND-AML bermutasi IDH2, terapi kombinasi yang terdiri dari inhibitor *IDH2* enasidenib ditambah azacitidine dievaluasi dalam uji coba acak fase II AG221-AML-005 [181]. Seratus satu pasien (usia rata-rata 75) ditugaskan dengan rasio 2:1 ke

azacitidine dengan ($n = 68$) atau tanpa ($n = 33$) enasidenib. Tingkat CR adalah 54% versus 12% ($p < 0,0001$) pada azacitidine + enasidenib versus azacitidine saja. Dua belas (18%) pasien dalam kelompok enasidenib mengalami sindrom diferensiasi dan diobati dengan kortikosteroid. Median keseluruhan kelangsungan hidup-

Kelangsungan hidup serupa antara kelompok (22 bulan di masing-masing kelompok), yang mungkin sebagian disebabkan oleh terapi penyelamatan yang efektif, seperti terapi berbasis enasidenib atau venetoclax yang digunakan pada mereka yang ditugaskan ke kelompok kontrol [175]. Berdasarkan data yang tersedia, kami menggunakan azacitidine ditambah venetoclax pada awalnya pada AML mutan *IDH2* yang tidak cocok.

6.3.3 | Glasdegib

Jalur sinyal embrionik hedgehog yang kritis diekspresikan secara berlebihan pada sel leukemia myeloid [182]. Berdasarkan pengamatan ini, inhibitor jalur hedgehog glasdegib dievaluasi dalam kombinasi dengan LDAC dibandingkan dengan LDAC saja, pada pasien dengan ND AML yang dianggap tidak cocok untuk kemoterapi intensif, berdasarkan usia ≥ 75 atau memiliki komorbiditas yang signifikan (studi BRIGHT AML 1003) [16]. Glasdegib diberikan secara oral 100 mg/hari dalam siklus 28 hari dan LDAC diberikan secara subkutan selama 10 hari pada awal setiap siklus. Tingkat remisi lengkap dan median OS masing-masing adalah 17% versus 2,3% ($p < 0,05$) dan 8,8 versus 4,9 bulan (HR 0,51, 80% CI: 0,39–0,67, $p=0,0004$) pada glasdegib + LDAC versus LDAC saja. Uji klinis ini mengarah pada persetujuan FDA untuk LDAC + glasdegib pada pasien ND yang tidak layak untuk kemoterapi intensif. Meskipun tidak dilakukan perbandingan langsung, uji klinis VIALE-A dan VIALE-C menunjukkan hasil yang jauh lebih unggul dengan kombinasi venetoclax dibandingkan dengan glasdegib ditambah sitarabin dosis rendah, yang menyebabkan penggunaan glasdegib yang jarang pada pasien dengan AML ND yang dianggap tidak layak untuk kemoterapi intensif. Efektivitas glasdegib dengan LDAC dalam pengaturan R/R dievaluasi dalam studi retrospektif kecil yang menunjukkan tingkat CR komposit (CR+CRp) sebesar 21% dengan median OS 3,9 bulan [183]. Uji coba fase III BRIGHT AML 1019 gagal menunjukkan manfaat penambahan glasdegib pada 7+3 pada pasien yang bugar atau azacitidine saja pada pasien yang tidak bugar. Pada kelompok intensif ($n=404$), OS yang serupa antara 7+3 ditambah plasebo versus 7+3 ditambah glasdegib terlihat (median OS 20 vs. 17,3 bulan, HR 1,5, 95% CI: 0,78–1,41, $p=0,749$). Demikian pula, pada kelompok non-intensif ($n=325$), OS yang sebanding terlihat dengan azacitidine saja atau ditambah glasdegib (median OS 10,9 vs. 10,3 bulan, HR 0,99, 95% CI: 0,77–1,29, $p=0,969$). Hasil ini mempertanyakan peran glasdegib dalam pengobatan ND AML [184].

6.3.4 | Gilteritinib

Gilteritinib adalah inhibitor generasi s tipe 1, lebih poten dan spesifik daripada midostaurin [185, 186]. Gilteritinib disetujui untuk pasien dengan AML bermutasi FLT3 R/R [12] (lihat AML R/R) berdasarkan uji coba ADMIRAL (lihat di bawah). Gilteritinib juga dievaluasi dalam kombinasi dengan terapi lain dalam pengaturan awal. Dalam uji coba acak fase III LACEWING, pasien dengan AML bermutasi FLT3 ND yang dianggap tidak memenuhi syarat untuk kemoterapi intensif diacak ke azacitidine ($n=49$) versus azacitidine dengan gilteritinib ($n=74$) [187]. Meskipun tingkat CR komposit yang lebih tinggi terlihat dengan azacitidine + gilteritinib dibandingkan

azacitidine (58% vs. 26,5%, $p<0,001$), median OS serupa antara kelompok (9,8 bulan vs. 8,9 bulan, HR 0,92, 95% CI: 0,529–1,585, $p=0,75$). Perlu dicatat, hampir setengah (44%) pasien di kelompok AZA kemudian diobati dengan inhibitor FLT3 dibandingkan dengan 20% di kelompok gilteritinib plus azacitidine, yang mungkin berkontribusi pada kurangnya keberhasilan kombinasi ini pada AML mutan FLT3 pada orang dewasa lanjut usia ND. Saat ini, pasien tersebut harus menerima venetoclax plus azacitidine, meskipun hasil fase I-II dari kombinasi ganda (inhibitor FLT3 plus venetoclax) dan kombinasi rangkap tiga (inhibitor FLT3 plus HMA dan venetoclax) telah dipublikasikan.

Misalnya, dalam uji coba fase II yang mengevaluasi terapi rangkap tiga venetoclax, decitabine, dan inhibitor FLT3 (sorafenib, gilteritinib, atau midostaurin) pada pasien ND yang tidak layak serta pasien R/R, tingkat CR adalah 75% dan OS 2 tahun adalah 80% di antara pasien ND [188]. Kombinasi rangkap tiga azacitidine, venetoclax, dan gilteritinib dievaluasi dalam uji coba fase I-II pada pasien dengan ND bermutasi FLT3 ($n=30$) atau AML R/R ($n=22$) [189]. Dosis gilteritinib yang direkomendasikan adalah 80 mg/hari, dan CR/

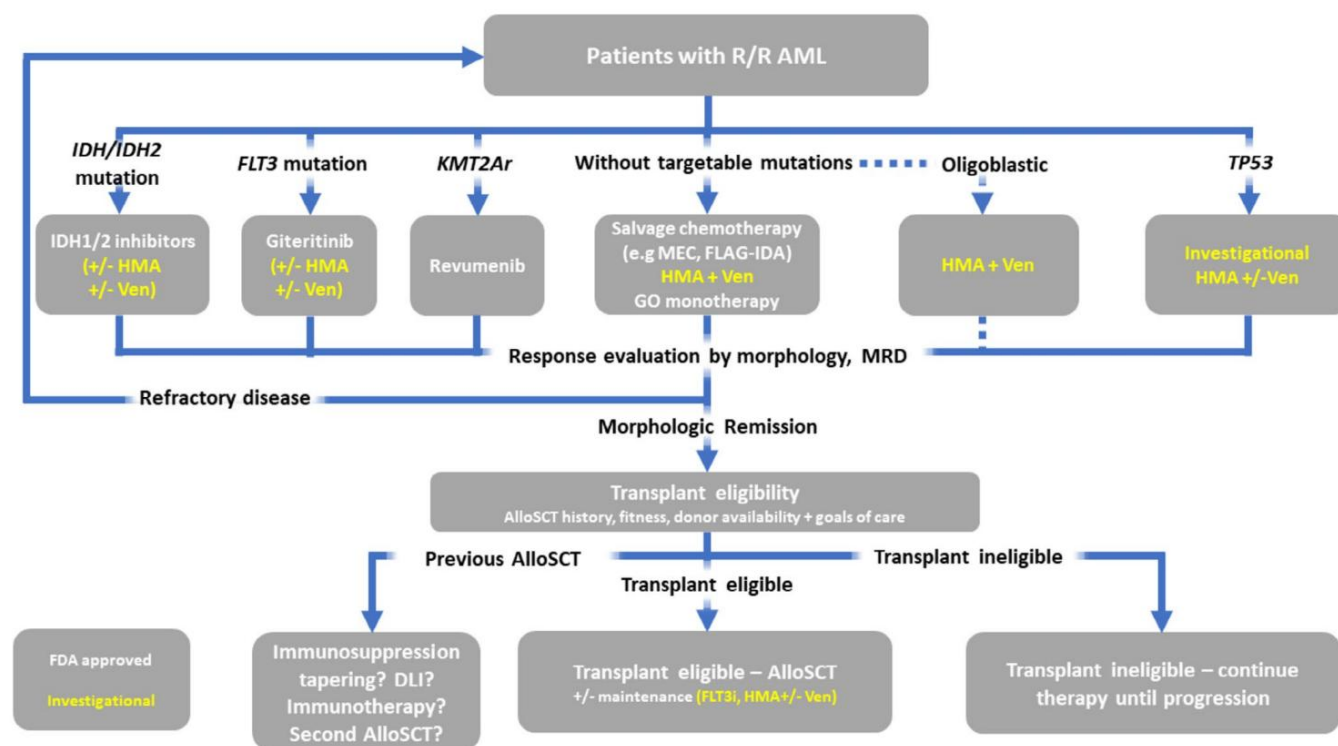
Tingkat CRi adalah 96% pada kohort awal dengan negativitas MRD (diukur dengan FLT3-ITD pada ambang batas 5×10^{-5}) sebesar 65%. Setelah masa tindak lanjut rata-rata 19,3 bulan, angka RFS dan OS rata-rata belum tercapai dengan perkiraan OS 18 bulan sebesar 72%.

Karena data tersebut bersifat jangka pendek dan berasal dari studi satu kelompok, terapi kombinasi tiga obat harus digunakan dengan hati-hati, dan sebaiknya dalam konteks uji klinis.

7 | Pembaruan tentang Kambuh dan Refrakter (R/R) AML

AML kambuh atau refrakter tetap menjadi tantangan terapeutik, dengan angka harapan hidup 5 tahun hanya 10% [190, 191]. Usia, durasi CR1, sitogenetika awal, dan transplantasi sel punca alogenik sebelumnya merupakan faktor prognostik untuk hasil [192]. Paradigma umum pada AML kambuh/refrakter, setidaknya pada pasien yang bersedia menerima lebih banyak terapi untuk peluang hasil jangka panjang yang baik yang relatif kecil, adalah terapi penyelamatan [193, 194] yang dikonsolidasikan dengan transplantasi sel punca alogenik jika remisi tercapai [195]. Namun, konsep ini ditantang dalam uji coba ASAP, yang membandingkan pasien dengan AML kambuh/refrakter yang hanya memiliki satu lini terapi sebelumnya dan ditugaskan untuk terapi penyelamatan dengan sitarabin dan mitoksantron diikuti oleh transplantasi sel punca alogenik ($n = 141$) atau transplantasi sel punca alogenik segera ($n = 140$). Angka kelangsungan hidup (OS) sebanding antara mereka yang diobati dengan transplantasi sel punca alogenik (alloSCT) segera (OS 4 tahun sebesar 46% [95% CI: 36%–55%]) dibandingkan dengan terapi penyelamatan diikuti oleh alloSCT (OS 4 tahun sebesar 49% [95% CI: 39%–59%]), $p = 0,42$ [196]. Mengingat angka OS dan remisi lengkap yang serupa pada hari ke-56 pasca-alloSCT (79% vs. 83%), meskipun penelitian ini tidak memenuhi titik akhir utama non-inferioritas, hasilnya menunjukkan bahwa alloSCT segera mungkin merupakan pendekatan yang masuk akal pada beberapa pasien, terutama jika digunakan pengkondisian yang sangat intensif.

Pada pasien yang mengalami kekambuhan setelah transplantasi sel punca alogenik (alloSCT) dalam remisi lengkap pertama (CR1), pilihan yang dapat menghasilkan respons dan berpotensi meningkatkan kelangsungan hidup meliputi manipulasi sistem imun untuk menstimulasi efek cangkok versus leukemia melalui pengurangan profilaksis penyakit cangkok versus inang [197], pemberian infus sel T donor (DLI) [198], penambahan penghambat titik kontrol imun [199] atau transplantasi sel punca alogenik kedua [200].



GAMBAR 5 | Algoritma Pengobatan untuk pasien dengan AML kambuh atau refrakter. AlloSCT—transplantasi sel induk alogenik; AML—leukemia mieloid akut; DLI—infusi limfosit donor; FLT3i—inhibitor FLT3; GO—gemtuzumab ozogamycin; HMA—agen hipometilasi; IDH—isocitrate dehydrogenase; KMT2Ar—gen Lysine methyltransferase 2A (KMT2A) yang mengalami penataan ulang; MRD—penyakit residual terukur; R/R—kambuh atau resisten; Ven—venetoclax.

Terdapat beberapa terapi target untuk pasien dengan mutasi spesifik yang telah disetujui dalam beberapa tahun terakhir untuk pasien dengan AML R/R (Tabel 1 dan Gambar 5).

7.1 | Gilteritinib

Gilteritinib adalah penghambat FLT3 ITD dan TKD yang ampuh [201]. Gilteritinib disetujui sebagai monoterapi untuk pasien dengan AML bermutasi FLT3 R/R berdasarkan hasil uji coba ADMIRAL [12]. Pasien dengan AML bermutasi FLT3 R/R secara acak dibagi menjadi kelompok monoterapi gilteritinib (120 mg setiap hari, $n = 247$) atau kemoterapi penyelamatan ($n = 124$). Median kelangsungan hidup keseluruhan pada kelompok gilteritinib secara signifikan lebih lama daripada pada kelompok kemoterapi (9,3 bulan vs. 5,6 bulan; HR 0,64; 95% CI: 0,49–0,83; $p < 0,001$) dan efek samping lebih jarang terjadi pada kelompok gilteritinib dibandingkan dengan kemoterapi. Dalam analisis lanjutan pada 24 bulan, di antara 40 pasien dalam kelompok gilteritinib yang menerima transplantasi sel punca alogenik (alloSCT) dan diobati dengan gilteritinib sebagai perawatan pasca-alloSCT, tingkat kekambuhan kumulatif adalah 0% dan 18,6% di antara pasien yang mencapai remisi lengkap (CR)/remisi lengkap parsial (CRh) atau remisi lengkap gabungan (CR), yang mungkin menunjukkan peran gilteritinib sebagai perawatan pasca-alloSCT pada penyakit stadium lanjut [202]. Perlu dicatat, hanya 12% pasien dalam studi ADMIRAL yang memiliki riwayat paparan inhibitor FLT3 sebelumnya. Namun, manfaat gilteritinib pada pasien dengan riwayat paparan inhibitor FLT3 sebelumnya telah ditunjukkan baik dalam analisis post hoc dari studi ADMIRAL dan uji coba fase I-II CHRYSALLIS [203], maupun dalam data dunia nyata [204, 205]. Dalam uji coba fase Ib-II, gilteritinib dikombinasikan dengan venetoclax pada 61 pasien (56 dengan mutasi FLT3) dengan AML R/R [206], dengan 64% pasien memiliki

sebelumnya menerima terapi penghambat FLT3. Tingkat CR komposit yang dimodifikasi (CR+CRi+CRp+MLFS) adalah 75% (36% adalah MLFS). Remisi molekuler berdasarkan PCR FLT3 tercapai pada 60% pasien dan median OS adalah 10 bulan. Sitopenia derajat 3–4 umum terjadi (80%) dengan mielosupresi berkepanjangan dan efek samping yang menyebabkan penghentian dosis venetoclax dan gilteritinib masing-masing pada 51% dan 48%. Terapi rangkap tiga dengan HMA, venetoclax, dan gilteritinib menghasilkan tingkat CR/CRi hanya 27% pada pengaturan R/R (dengan ORR 67%—CR+CRi+MLFS dan median OS 10,5 bulan). Pengurangan dosis karena mielosupresi dan infeksi sering terjadi; oleh karena itu, gilteritinib 80 mg setiap hari disarankan untuk studi lebih lanjut. Apakah rejimen mielotoksik gilteritinib plus venetoclax atau gilteritinib plus venetoclax, dan azacitidine lebih baik daripada monoterapi pada AML bermutasi FLT3 R/R? Kombinasi dua atau tiga obat mungkin tepat sebagai jembatan menuju transplantasi, sedangkan monoterapi awal atau selanjutnya mungkin lebih realistis untuk penggunaan jangka panjang. Sebuah studi retrospektif dunia nyata menunjukkan tingkat respons dan kelangsungan hidup keseluruhan yang sebanding antara monoterapi gilteritinib versus gilteritinib plus venetoclax (53% vs. 65%, $p=0,51$, 59% vs. 42%, $p=0,11$) [207]. Namun, penyelamatan dini dengan gilteritinib plus venetoclax dibandingkan dengan pendekatan berbasis gilteritinib lainnya dikaitkan dengan hasil terbaik ($p=0,031$), yang menunjukkan bahwa penggunaan paling awal (yaitu, lini pertama untuk AML R/R) terapi kombinasi dengan gilteritinib mungkin bermanfaat.

7.2 | Inhibitor IDH

Inhibitor IDH1 ivosidenib disetujui sebagai monoterapi untuk pasien dengan AML R/R bermutasi IDH1 [8]. Lachowicz et al.

menyajikan data dari uji coba fase Ib-II pada pasien dengan *IDH1*-MDS bermutasi ($n=9$), ND-AML ($n=14$) atau R/R AML ($n=8$) yang diobati dengan venetoclax dan ivosidenib +/-azacitidine [208]. Tingkat responsnya tinggi (tingkat CR gabungan 90%); 63% pasien AML mencapai negativitas MRD. Median EFS dan OS masing-masing adalah 36 bulan (95% CI: 23-NR) dan 42 bulan (95% CI: 42-NR). Meskipun menjanjikan, hasil ini harus dibandingkan dengan hasil pada pasien yang diobati dengan HMA plus venetoclax atau ivosidenib saja. Perlu dicatat bahwa persetujuan ivosidenib untuk R/R AML dilakukan sebelum penggunaan luas HMA plus venetoclax. Hal itu, bersamaan dengan studi retrospektif yang menunjukkan efikasi minimal ivosidenib pasca-HMA plus venetoclax [209], mempertanyakan kegunaan ivosidenib pada pasien yang diobati dengan terapi berbasis venetoclax.

Olutasidenib adalah inhibitor IDH1 selektif yang baru-baru ini disetujui untuk AML bermutasi IDH1 R/R berdasarkan uji coba fase I-II [19, 210]. Pada bagian fase I dari uji coba tersebut, 78 pasien dengan AML ($n=65$; 17 ND dan 48 R/R) atau MDS risiko menengah, tinggi, atau sangat tinggi ($n=13$, 7 belum pernah diobati dan 6 R/R) menurut IPSS-R menerima olutasidenib sebagai monoterapi ($n=32$) atau dalam kombinasi dengan azacitidine ($n=46$). Di antara pasien dengan AML R/R yang menerima monoterapi Olutasidenib atau terapi kombinasi, 9/22 (41%) dan 12/26 (46%) mencapai respons keseluruhan, masing-masing. Estimasi median OS pada AML R/R adalah 8,7 bulan (95% CI: 2,5-belum tercapai) dengan monoterapi dan 12,1 bulan (95% CI: 4,2-belum tercapai) dengan terapi kombinasi. Tingkat sindrom diferensiasi adalah 13%, serupa dengan yang terkait dengan inhibitor IDH lainnya [211]. Secara keseluruhan, tingkat CR+CRh di antara 147 pasien dengan AML bermutasi IDH1 R/R adalah 35% (51/147) [212]. Selain itu, 29/86 (34%) pasien yang bergantung pada transfusi menjadi tidak bergantung pada transfusi sel darah merah dan trombosit. Sebuah studi kasus kecil baru-baru ini tentang olutasidenib sebagai agen tunggal menggambarkan 16 pasien dengan AML bermutasi IDH1 R/R yang sebelumnya diobati dengan terapi berbasis venetoclax: 4/16 (25%) mencapai CR dan satu (6%) CRh [213]. Namun, peran pasti obat ini belum diketahui, karena sebagian besar pasien dalam uji klinis persetujuan tidak menerima HMA plus venetoclax atau HMA plus ivosidenib sebagai terapi awal, yang masing-masing kini dianggap sebagai terapi awal yang wajar untuk pasien lanjut usia yang tidak cocok untuk kemoterapi intensif.

Inhibitor IDH2 enasidenib disetujui FDA untuk pasien dengan AML R/R bermutasi IDH2 berdasarkan hasil studi fase II lengan tunggal [10]. Namun, uji coba fase III IDHENTIFY pada pasien dengan AML R/R bermutasi IDH2 berusia ≥ 60 tahun yang diobati dengan enasidenib dibandingkan dengan monoterapi HMA, sedang (0,5–1,5 g/m²) atau sitarabin dosis rendah (20 mg BID) atau perawatan suportif gagal mencapai titik akhir utama berupa peningkatan OS (median OS 6,5 vs. 6,2 bulan, HR 0,86, $p = 0,23$) [214, 215]. Terdapat peningkatan EFS (4,9 vs. 2,6 bulan, HR 0,68, $p = 0,008$) dan kemandirian transfusi sel darah merah (31,7% vs. 9,3%). Terapi kombinasi dengan enasidenib juga dievaluasi dalam serangkaian kasus kecil pada kondisi R/R, baik sebagai terapi ganda dengan azacitidine atau terapi rangkap tiga, menunjukkan kemungkinan manfaat untuk terapi rangkap tiga dibandingkan terapi ganda: (OS 1 tahun 67% vs. 20%, HR 0,26, 95% CI: 0,09–0,97, $p = 0,08$) [216].

7.3 | Gemtuzumab Ozogamisin

GO adalah antibodi monoklonal CD33 yang dikonjugasikan dengan kalicheamicin. Obat ini (kembali) disetujui untuk pasien dengan AML kambuh/refrakter sebagai monoterapi.

dengan dosis 3mg/m² pada hari ke-1, 4, dan 7, terutama berdasarkan hasil uji coba fase II MYELOFRANCE-1, yang menunjukkan tingkat CR 26% dengan median RFS 11 bulan [217]. Karena efikasinya yang sederhana, serta kaitannya dengan risiko SOS yang lebih tinggi [127] pada pasien yang idealnya akan menjalani AlloSCT, penggunaan GO dalam konteks ini terbatas.

7.4 | Inhibitor Menin

Translokasi 11q23 ditemukan pada 5%–10% orang dewasa dengan AML [218] dan memberikan prognosis yang buruk, kecuali untuk risiko menengah yang terkait dengan pembaruan diri sel induk hematopoietik translokasi *kt(9;11)* (*p21.3;q23.3*)/*MLLT3::KMT2A* [23]. Penataan ulang sitogenetik ini terkait dengan pembaruan diri sel induk hematopoietik dan memicu peningkatan ekspresi gen homeobox (HOX), yang juga mengalami disregulasi pada *NPM1*-

AML yang bermutasi [219]. Protein perancah menin, yang dikodekan oleh gen *MEN1*, mengikat *KMT2A* dan sangat penting untuk fungsinya [220]. FDA menyetujui revumenib (SNDX5613) untuk AML yang mengalami penataan ulang *KMT2A* R/R berdasarkan hasil AUGMENT-101, uji klinis fase I agen tunggal pada AML yang mengalami penataan ulang *KMT2A* dan mutasi *NPM1* R/R [221]. Tingkat CR/CRh adalah 30% dan 22,8% dengan median OS 7 bulan dan 8 bulan pada seluruh kohort dan pada kohort yang mengalami penataan ulang *KMT2A*, masing-masing [21, 222].

Perpanjangan interval QT tanpa gejala diidentifikasi sebagai satu-satunya toksisitas pembatas dosis; sindrom diferensiasi (semua grade 2) dilaporkan pada 16% pasien. Inhibitor menin tambahan, sebagai monoterapi dan kombinasi, saat ini sedang dievaluasi (lihat di bawah "Terapi investigasi terpilih").

7.5 | Venetoclax Plus Chemo Salvage

Regimen kemoterapi intensif saja untuk R/R meliputi mitoxantrone ditambah etoposide dan cytarabine, cytarabine dosis tinggi saja, cytarabine ditambah clofarabine, atau fludarabine ditambah idarubicin, cytarabine, dan G-CSF. Tidak ada yang jelas "terbaik" [223].

Venetoclax dikombinasikan dengan kemoterapi intensif dalam upaya untuk meningkatkan hasil pengobatan bagi pasien-pasien yang sulit diobati ini. Dalam uji coba fase Ib/II, DiNardo et al. melaporkan hasil FLAG-IDA ditambah venetoclax pada pasien dengan AML R/R. Tingkat CR gabungan adalah 61%–75%, dan perkiraan OS 1 tahun sebesar 68% [224].

AlloSCT sangat penting untuk kelangsungan hidup jangka panjang, dengan analisis penting pada kelompok R/R yang menunjukkan peningkatan kelangsungan hidup di antara pasien yang dikonsolidasikan dengan alloSCT dibandingkan dengan kemoterapi saja (median OS belum tercapai vs. 7 bulan, $p = 0,009$). Seperti yang diharapkan, pasien dengan AML R/R yang memiliki mutasi *TP53* memiliki prognosis yang buruk (OS 7 bulan). Karena kombinasi ini sangat mielosupresif, semua pasien menerima profilaksis terapi antibakteri kuinolon, antijamur, dan antivirus, dan durasi venetoclax diubah selama uji coba dari 14 menjadi 7 hari. Data dunia nyata dengan rejimen ini menunjukkan bakteremia invasif pada setengah dari pasien dan infeksi jamur pada sepertiga [225]. Risiko infeksi yang substansial memerlukan pemantauan yang cermat dan pengobatan segera ketika tanda-tanda awal masalah tersebut muncul.

Meskipun tidak disetujui untuk AML R/R, venetoclax dengan HMA dievaluasi dalam studi dunia nyata, dengan tingkat respons 31%–60% [226, 227]. Meskipun kesimpulannya bersifat sementara mengingat

Perbandingan tidak langsung, tingkat respons tampak lebih tinggi dengan HMA dan venetoclax dibandingkan dengan HMA saja (16% CRI [228]), tetapi kelangsungan hidup keseluruhan serupa (6,1–6,8 bulan vs. 6,7 bulan, masing-masing). Studi VALDAC fase II secara prospektif mengevaluasi kegunaan venetoclax (600 mg/hari) ditambah LDAC (20 mg/m²/hari pada hari ke 1–10) pada 48 pasien (usia rata-rata 68 tahun) dengan AML yang sebelumnya menerima kemoterapi intensif, mencapai remisi morfologis dan mengalami kekambuhan MRD (dianggap sebagai peningkatan \bar{y} 1 log10; $n = 26$) atau kekambuhan oligoblastik (didefinisikan sebagai 5%–15% blast sumsum tulang; $n = 22$) [99].

AlloSCT pada remisi pertama dianggap sebagai bagian dari terapi awal. Pada kohort MRD pada akhir siklus kedua, log10 Pengurangan penyakit residual minimal (MRD) tercapai pada 69% pasien, dan secara keseluruhan, 46% mencapai negativitas MRD. Pada kelompok oligoblastik, CR/CRh/CRI tercapai pada 73%. Secara keseluruhan, 21 (44%) pasien berhasil menjalani transplantasi sel punca alogenik (alloSCT). Estimasi angka harapan hidup 2 tahun adalah 67% dan 53% pada kelompok MRD dan oligoblastik, masing-masing. Meskipun memerlukan konfirmasi dalam studi yang lebih besar, studi ini menunjukkan pentingnya pengawasan MRD dan potensi intervensi dini.

Pengobatan penyelamatan terbaik bagi mereka yang gagal merespons atau mengalami perkembangan penyakit setelah HMA ditambah venetoclax, terapi awal yang paling sering digunakan pada pasien AML lanjut usia yang tidak fit, masih belum jelas. Sebuah studi retrospektif kecil menunjukkan hasil yang buruk (median OS 4,2 bulan) dengan inhibitor IDH atau inhibitor FLT3 dalam konteks mutasi yang relevan setelah HMA ditambah venetoclax [209]. Sebuah studi baru-baru ini oleh Chin et al. menunjukkan bahwa kemoterapi penyelamatan intensif setelah HMA ditambah venetoclax menghasilkan tingkat CR/CRI sebesar 37% dan median OS 7,2 bulan. Namun, perlu dicatat bahwa usia median kohort ini adalah 65 tahun (dengan rentang interkuartil 50–68) dan cukup fit untuk menerima kemoterapi intensif, yang hanya mewakili sebagian kecil pasien yang diobati dengan kemoterapi yang kurang intensif [229].

8 | Perkembangan Terbaru Mengenai Terapi Investigasi Terpilih

Meskipun terdapat peningkatan yang signifikan dalam penanganan AML, hasil pengobatan masih belum memuaskan, terutama pada pasien dengan penyakit berisiko tinggi. Dalam setahun terakhir, beberapa uji klinis fase III yang melibatkan penambahan obat-obatan menjanjikan pada terapi standar gagal menghasilkan persetujuan baru.

Kombinasi azacitidine dengan monoantibodi anti-CD47-

Antibodi klonal magrolimab, yang mengikat sinyal "jangan makan saya" yang menangkis imunitas anti-tumor menghasilkan tingkat respons yang tinggi, khususnya pada MDS/AML mutan *TP53* [230]. Magrolimab kemudian diuji dalam uji coba prospektif acak termasuk magrolimab + azacitidine versus azacitidine pada MDS risiko tinggi (ENHANCE, NCT0431388), magrolimab + azacitidine versus venetoclax + azacitidine atau kemoterapi intensif pada pasien dengan AML bermutasi *TP53* (ENHANCE 2, NCT04778397) dan magrolimab + azacitidine + venetoclax versus plasebo + azacitidine + venetoclax pada pasien ND-AML yang tidak cocok untuk terapi intensif (ENHANCE 3, NCT05079230) tetapi dalam setiap penelitian OS pada kelompok magrolimab tidak lebih unggul daripada perawatan standar [231, 232]. Kedua, pengembangan klinis antibodi anti-TIM-3 sabatolimab, suatu penghambat titik kontrol imun baru, pada AML (STIMULUS-AML1, NCT04150029) dihentikan setelah uji coba fase III STIMULUS-MDS2.

Uji coba (azacitidine + sabatolimab dibandingkan dengan azacitidine saja pada pasien dengan MDS dan CMML risiko tinggi) gagal menunjukkan peningkatan OS [233]. Terakhir, inhibitor E-selectin uproleselan, yang dirancang untuk mengganggu interaksi sel induk leukemia-niche yang menunjukkan hasil menjanjikan dalam kombinasi dengan kemoterapi dalam uji coba yang tidak terkontrol [234], gagal meningkatkan OS dalam kombinasi dengan kemoterapi pada pasien dengan AML R/R (NCT03616470) [235]. Uji coba fase II/III kemoterapi +/- uproleselan pada ND-AML yang berusia lebih dari 60 tahun (NCT03701308) telah menyelesaikan perekrutan tetapi hasilnya belum tersedia.

Banyak obat yang sedang dikembangkan untuk melawan jalur-jalur baru.

Upaya yang melibatkan monoterapi dan kombinasi yang ditujukan terhadap dua target yang menarik: menin dan CD123, dirinci dalam Tabel 5. Hasil yang sangat menjanjikan telah ditunjukkan dengan inhibitor menin pada AML yang mengandung translokasi pada gen lisin histon metiltransferase KMT2A pada kromosom 11q23 atau mutasi pada *NPM1* dan telah mengarah, seperti yang disebutkan, pada persetujuan revumenib. Bersamaan dengan revumenib, banyak inhibitor menin yang berbeda saat ini berada dalam berbagai tahap pengembangan uji klinis baik sebagai monoterapi atau dalam kombinasi dengan kemoterapi atau HMA + venetoclax. Termasuk di antaranya adalah ziftomenib, bleximenib [236], BMF-219, DS1594 dan DSP 5336. Uji coba fase I inhibitor menin ziftomenib pada AML R/R dengan susunan KMT2A dan mutasi NPM1 (KOMET-001) menunjukkan tingkat CR/CRh sebesar 25% [237]. Yang penting, mutasi resistensi *MEN1* sebagai respons terhadap inhibitor menin telah diamati pada proporsi pasien yang signifikan pada uji coba inhibitor menin tahap awal. Spektrum mutasi resistensi, serta efek samping seperti sindrom diferensiasi, tampaknya berbeda berdasarkan inhibitor menin spesifik yang digunakan [238, 239]. Uji klinis yang sedang berlangsung akan meneliti kombinasi inhibitor menin dengan kemoterapi intensif, HMA + venetoclax dan terapi target pada AML ND dan R/R.

Berbagai terapi imun sedang dikembangkan, termasuk konjugat obat-antibodi, antibodi pengikat sel T bispesifik, dan sel T reseptor antigen chimeric (CART) yang diarahkan terhadap berbagai antigen berbeda termasuk CD123, CD33, dan CD70 [240, 241]. Namun, belum ada terapi imun yang diuji yang menghasilkan persetujuan obat baru karena uji klinis hingga saat ini menunjukkan efikasi yang terbatas dan toksisitas yang mengkhawatirkan seperti sindrom pelepasan sitokin (CRS) dan neurotoksisitas.

Tagraxofusp dan Pivekimab sunirine adalah dua agen yang ditujukan terhadap CD123, rantai alfa reseptor IL3. Tagraxofusp merupakan toksin difteri terpotong yang terikat pada IL-3. Pivekimab sunirine adalah konjugat obat antibodi dengan muatan obat antibodi pseudodimer indolinobenzodiazepine. Tagraxofusp dalam kombinasi dengan azacitidine + venetoclax menunjukkan tingkat CR/CRI yang menjanjikan sebesar 59% pada pasien ND-AML dengan risiko buruk ND-AML (50% dengan mutasi pada *TP53*) [242]. Sindrom kebocoran kapiler (CLS) terjadi pada 18,9% pasien (5 grade 2, 1 grade 3, 1 grade 4). Median kelangsungan hidup keseluruhan dan kelangsungan hidup bebas progresif masing-masing adalah 14 bulan dan 8,5 bulan.

Pivekimab sunirine diuji sebagai terapi agen tunggal setiap 3 minggu pada pasien dengan AML R/R [243]. Reaksi infus terjadi pada 31% pasien tetapi sebagian besar grade 1/2 (satu grade 3 menyebabkan penghentian) dan terbatas pada yang pertama

[illegible]

siklus; penyakit veno-oklusif diamati pada 3 pasien tetapi pada dosis yang lebih tinggi daripada dosis fase II yang direkomendasikan yang menyebabkan tingkat CR/CRi/CRh sebesar 17%. Kedua konjugat antibodi-obat saat ini sedang dievaluasi lebih lanjut dalam kombinasi dengan HMA plus venetoclax dalam uji coba fase II yang lebih besar (NCT06456463 dan NCT04086264).

Flotetuzumab yang berikatan dengan CD3 γ pada sel T dan CD123 adalah antibodi pengikat sel T bispesifik pertama yang diuji pada AML dalam uji coba fase I/II multisenter, label terbuka pada 88 pasien AML R/R [244]. Di antara 30 pasien yang diobati pada dosis fase yang direkomendasikan, tingkat remisi lengkap (CR)/CR dengan pemulihan hematologis parsial (CRh) adalah 26,7%. Kejadian buruk yang paling sering terjadi adalah reaksi terkait infus tingkat 1–2 dan sindrom pelepasan sitokin (CRS). Tanda tangan imun 10 gen memprediksi respons terhadap flotetuzumab. Lingkungan mikro tumor dominan IFN- γ yang diinfiltrasi imun dikaitkan dengan kemungkinan respons yang lebih besar. Namun pengembangan flotetuzumab dihentikan demi antibodi pengaktif sel T bispesifik generasi kedua bernama MGD024 [245], yang memiliki waktu paruh lebih lama, sehingga meningkatkan kemudahan pemberian dan berpotensi meminimalkan risiko CRS (NCT05362773).

Salah satu masalah umum dengan pendekatan penargetan CD123 dan CD33 adalah bahwa sel blast AML tidak memiliki antigen yang benar-benar spesifik untuk leukemia seperti CD19 pada sel B. Sebagai perbandingan, terapi yang diarahkan antibodi pada leukemia limfoblastik akut telah menghasilkan persetujuan antibodi bispesifik, konjugat obat antibodi, dan tiga produk sel T reseptor antigen chimeric. Namun, sementara CD123 dan CD33 diekspresikan secara melimpah pada blast AML, antigen ini juga terdapat pada sel induk dan progenitor hematopoietik normal yang dapat mengakibatkan mielotoksitas yang signifikan. Kedua, publikasi terbaru menunjukkan bahwa sitokin yang dilepaskan oleh sel T yang diaktifkan dapat mendorong pertumbuhan AML, menunjukkan bahwa sel AML mungkin secara intrinsik resisten terhadap pendekatan ini [246]. Salah satu pendekatan kreatif untuk memungkinkan persistensi sel T CAR tanpa efek mieloblasi berkepanjangan yang tidak diinginkan adalah dengan mengedit secara genetik antigen target CAR yang ternyata tidak penting (misalnya, CD33 atau CD45) dari allograft donor menggunakan teknologi CRISPR/Cas9 dan kemudian memberikan sel T CAR atau ADC yang diarahkan terhadap antigen yang sekarang "spesifik leukemia" ini [247, 248] (NCT04849910).

9 | Memilih Strategi Pengobatan

Pertanyaan kunci dalam memilih terapi untuk pasien AML secara tradisional adalah pertimbangan kelayakan atau "kesesuaian" untuk rejimen intensif tipe 3+7. Namun, ketersediaan terapi yang ditargetkan secara genetik dan terutama penggunaan luas terapi yang kurang intensif, telah menggeser dilema ke kemungkinan *relatif manfaat* dari kemoterapi intensif. Misalnya, mungkin saja pasien yang sangat bugar dengan mutasi TP53 mungkin tidak mendapat manfaat dari rejimen kemoterapi intensif [249] atau bahkan penambahan venetoclax ke HMA [77]. Dengan demikian, keputusan terapeutik didasarkan pada usia pasien, komorbiditas, tujuan perawatan, karakteristik penyakit, dan mungkin pada pengalaman dokter. Di sini kami memberikan beberapa prinsip yang dapat memandu para klinisi dalam mempertimbangkan cara mengobati pasien AML.

9.1 | Didorong oleh Penyakit dan Pengobatan

1. Penyebab kematian paling umum pada pasien AML adalah penyakit yang menetap/kambuh.
2. Subtipe AML tertentu mungkin memiliki respons yang berbeda terhadap berbagai modalitas terapi (misalnya, AML dengan mutasi TP53 kurang responsif terhadap kemoterapi, subtipe dengan diferensiasi monositik mungkin kurang responsif terhadap HMA ditambah venetoclax, dan AML dengan mutasi AML-MR mungkin lebih sensitif terhadap terapi berbasis venetoclax).
3. Pertimbangkan apakah pasien tersebut memenuhi syarat untuk alloSCT.
4. Banyak pilihan pengobatan, khususnya obat-obatan yang baru disetujui yang menghadirkan tantangan regulasi dan keuangan, mungkin hanya tersedia untuk sebagian kecil pasien AML, berdasarkan pertimbangan geografis dan sumber daya.

9.2 | Didorong oleh Pasien

1. Tujuan perawatan harus didiskusikan sejak awal dan menjadi panduan pengambilan keputusan mengenai pengobatan terbaik untuk pasien.
2. Usia saja tidak seharusnya menjadi satu-satunya panduan dalam menentukan metode pengobatan, terutama jika tujuannya adalah penyembuhan.
3. Evaluasi komprehensif terhadap komorbiditas harus dilakukan sebelum pengambilan keputusan mengenai strategi pengobatan. Komorbiditas terkait AML seharusnya bukan merupakan kontraindikasi mutlak terhadap terapi agresif (atau terapi apa pun).
4. Pasien lanjut usia sebaiknya menjalani beberapa bentuk Penilaian Geriatrik. Meskipun tidak ada penilaian standar [250], evaluasi semacam itu dapat mengungkapkan kerentanan yang tidak terdeteksi dalam praktik klinis rutin [251], memprediksi morbiditas, mortalitas, dan toksisitas terapeutik [252–255] dan meningkatkan tingkat diskusi tujuan perawatan/akhir hayat [256].

Algoritma terapeutik yang kami usulkan didasarkan pada pengalaman dan interpretasi kami terhadap data yang tersedia. Algoritma ini dapat dianggap sebagai kerangka kerja bagi dokter yang sibuk.

10 | Kesimpulan

Dalam beberapa tahun terakhir, pengetahuan kita tentang AML telah berkembang secara eksponensial. Melalui penemuan patofisiologis baru, lanskap terapi telah berubah secara dramatis. Seiring kita memasuki era pengobatan personalisasi dalam AML dengan banyak kohort kecil yang bervariasi berdasarkan penyakit, pengobatan, dan karakteristik respons, kita sebagai komunitas harus berupaya untuk berkolaborasi terkait data dan uji klinis.

Ucapan Terima Kasih

Para penulis tidak memiliki hal apa pun untuk dilaporkan.

Pernyataan Etika

Para penulis tidak memiliki hal apa pun untuk dilaporkan.

Konflik Kepentingan

RMS melaporkan hibah dan biaya pribadi dari Abbvie, biaya pribadi dari Actinium, hibah dan biaya pribadi dari Agios, biaya pribadi dari Argenx, hibah dari Arog, biaya pribadi dari Astellas, biaya pribadi dari AstraZeneca, biaya pribadi dari BiolineRx, biaya pribadi dari Celgene, biaya pribadi dari Daiichi-Sankyo, biaya pribadi dari Elevate, biaya pribadi dari Gemoab, biaya pribadi dari Janssen, biaya pribadi dari Jazz, biaya pribadi dari MacroGenics, hibah dan biaya pribadi dari Novartis, biaya pribadi dari Otsuka, biaya pribadi dari Pfizer, biaya pribadi dari Hoffman LaRoche, biaya pribadi dari Stemline, biaya pribadi dari Syndax, biaya pribadi dari Syntrix, biaya pribadi dari Syros, biaya pribadi dari Takeda, dari Trovogene, di luar pekerjaan yang diajukan. MS melaporkan biaya konsultasi dan biaya pribadi dari Curtis Oncology, Haymarket Media, Boston Consulting; Keanggotaan di dewan penasihat Novartis, Kymera. SS tidak memiliki konflik kepentingan untuk dilaporkan.

Referensi

1. H. Dohner, DJ Weisdorf, dan CD Bloomfield, "Leukemia Mieloid Akut," *New England Journal of Medicine* 373, no. 12 (2015): 1136–1152.

2. E. Papaemmanuil, M. Gerstung, L. Bullinger, dkk., "Klasifikasi Genomik dan Prognosis pada Leukemia Myeloid Akut," *New England Journal of Medicine* 374, no. 23 (2016): 2209–2221.

3. G. Juliusson, P. Antunovic, A. Derolf, dkk., "Usia dan Leukemia Mieloid Akut: Data Dunia Nyata tentang Keputusan untuk Mengobati dan Hasil dari Registri Leukemia Akut Swedia," *Blood* 113, no. 18 (2009): 4179–4187.

4. "Basis Data SEER: Fakta Statistik Kanker: Leukemia" — Leukemia Mieloid Akut (AML), diakses 11 Juni 2023, <https://seer.cancer.gov/staffacts/html/amyl.html>.

5. K. Sasaki, F. Ravandi, TM Kadia, dkk., "Leukemia Mieloid Akut De Novo: Studi Berbasis Populasi tentang Hasil di Amerika Serikat Berdasarkan Surveilans, Epidemiologi, dan Hasil Akhir (SEER) Basis data, 1980 hingga 2017," *Kanker* 127, no. 12 (2021): 2049–2061.

6. RM Stone, SJ Mandrekar, BL Sanford, dkk., "Midostaurin Plus Kemoterapi untuk Leukemia Mieloid Akut dengan Mutasi FLT3," *Jurnal Kedokteran New England* 377, no. 5 (2017): 454–464.

7. JE Lancet, GL Uy, JE Cortes, dkk., "Liposome CPX-351 (Cytarabine dan Daunorubicin) untuk Injeksi Dibandingkan dengan Cytarabine Konvensional Plus Daunorubicin pada Pasien Lanjut Usia dengan Leukemia Myeloid Akut Sekunder yang Baru Didiagnosis," *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 26 (2018): 2684–2692.

8. CD DiNardo, EM Stein, S. de Botton, dkk., "Remisi Jangka Panjang dengan Ivosidenib pada AML Kambuh atau Refrakter dengan Mutasi IDH1," *New England Journal of Medicine* 378, no. 25 (2018): 2386–2398.

9. GJ Roboz, CD Dinardo, EM Stein, dkk., "Ivosidenib Menginduksi Remisi Mendalam dan Tahan Lama pada Pasien dengan IDH1 yang Baru Didiagnosis-Leukemia Mieloid Akut Mutan," *Blood* 135, no. 7 (2020): 463–471.

10. EM Stein, CD DiNardo, DA Pollyea, dkk., "Enasidenib pada Leukemia Mieloid Akut Kambuh atau Refrakter dengan Mutasi IDH2," *Blood* 130, no. 6 (2017): 722–731.

11. CD DiNardo, KW Pratz, A. Letai, dkk., "Keamanan dan Efektivitas Awal Venetoclax dengan Decitabine atau Azacitidine pada Pasien Lanjut Usia dengan Leukemia Myeloid Akut yang Belum Pernah Diobati Sebelumnya: Studi Fase 1b Terbuka, Non-acak," *Lancet Oncology* 19, no. 2 (2018): 216–228.

12. AE Perl, G. Martinelli, JE Cortes, dkk., "Gilteritinib atau Kemoterapi untuk AML Mutasi FLT3 yang Kambuh atau Refrakter," *New England Journal of Medicine* 381, no. 18 (2019): 1728–1740.

13. S. Castaigne, C. Pautas, C. Terré, dkk., "Pengaruh Gemtuzumab Ozogamicin terhadap Kelangsungan Hidup Pasien Dewasa dengan De-Novo Acute Myeloid Myeloid

Leukemia (ALFA-0701): Sebuah Studi Fase 3 Acak, Terbuka, dan Terbuka," *Lancet* 379, no. 9825 (2012): 1508–1516.

14. AH Wei, H. Döhner, C. Pocock, dkk., "Terapi Pemeliharaan Azacitidine Oral untuk Leukemia Myeloid Akut dalam Remisi Pertama," *Jurnal Kedokteran New England* 383, no. 26 (2020): 2526–2537.

15. P. Montesinos, C. Recher, S. Vives, dkk., "Ivosidenib dan Azacitidine pada Leukemia Myeloid Akut dengan Mutasi IDH1," *New England Journal of Medicine* 386, no. 16 (2022): 1519–1531.

16. JE Cortes, FH Heidel, A. Hellmann, dkk., "Perbandingan Acak Dosis Rendah Sitarabin Dengan atau Tanpa Glasdegib pada Pasien dengan Leukemia Mieloid Akut yang Baru Didiagnosis atau Sindrom Mielodisplastik Berisiko Tinggi," *Leukemia* 33, no. 2 (2019): 379–389.

17. AH Wei, SA Strickland, Jr., JZ Hou, dkk., "Venetoclax Dikombinasikan Dengan Cytarabine Dosis Rendah Untuk Pasien yang Belum Pernah Diobati Sebelumnya Dengan Leukemia Myeloid Akut: Hasil Dari Studi Fase Ib/II," *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15 (2019): 1277–1284.

18. AH Wei, P. Montesinos, V. Ivanov, dkk., "Venetoclax Plus LDAC untuk AML yang Baru Didiagnosis dan Tidak Memenuhi Syarat untuk Kemoterapi Intensif: Uji Klinis Fase 3 Acak Terkontrol Plasebo," *Blood* 135, no. 24 (2020): 2137–2145.

19. JM Watts, MR Baer, J. Yang, dkk., "Olutasidenib Sendiri atau Dengan Azacitidine pada Leukemia Myeloid Akut dan Sindrom Myelodysplastik dengan Mutasi IDH1: Hasil Fase 1 dari Uji Coba Fase 1/2," *Lancet Haematology* 10, no. 1 (2022): e46–e58, [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00292-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00292-7).

20. HP Erba, P. Montesinos, HJ Kim, dkk., "Quizartinib Ditambah Kemoterapi pada Pasien yang Baru Didiagnosis dengan Leukemia Myeloid Akut Positif Duplikasi Tandem Internal FLT3 (QuANTUM-First): Uji Klinis Fase 3 Acak, Buta Ganda, Terkontrol Plasebo," *Lancet* 401, no. 10388 (2023): 1571–1583.

21. GC Issa, I. Aldoss, J. DiPersio, dkk., "Inhibitor Menin Revumenib pada Leukemia dengan Penataan Ulang KMT2A atau Mutasi NPM1," *Alam* 615, no. 7954 (2023): 920–924.

22. JD Khoury, E. Solary, O. Abla, dkk., "Edisi ke-5 Klasifikasi Tumor Hematolimfoid Organisasi Kesehatan Dunia: Neoplasma Mieloid dan Histiositik/Dendritik," *Leukemia* 36, no. 7 (2022): 1703–1719.

23. DA Arber, A. Orazi, RP Hasserjian, dkk., "Klasifikasi Konsensus Internasional Neoplasma Mieloid dan Leukemia Akut: Mengintegrasikan Data Morfologi, Klinis, dan Genomik," *Blood* 140 (2022): 1200–1228.

24. H. Döhner, AH Wei, FR Appelbaum, dkk., "Diagnosis dan Manajemen AML pada Dewasa: Rekomendasi 2022 dari Panel Pakar Internasional atas nama ELN," *Blood* 140, no. 12 (2022): 1345–1377.

25. RP Warrell, H. de The, Z.-Y. Wang, dan L. Degos, "Leukemia Promielositik Akut," *New England Journal of Medicine* 329, no. 3 (1993): 177–189.

26. RM Stone dan RJ Mayer, "Aspek Unik Leukemia Promielositik Akut," *Jurnal Onkologi Klinis* 8, no. 11 (1990): Tahun 1913–1921.

27. MA Sanz, P. Montesinos, C. Rayón, dkk., "Pengobatan Leukemia Promielositik Akut yang Disesuaikan dengan Risiko Berdasarkan Asam All-Trans Retinoat dan Antrasiklin dengan Penambahan Sitarabin dalam Terapi Konsolidasi untuk Pasien Berisiko Tinggi: Peningkatan Lebih Lanjut dalam Hasil Pengobatan," *Darah* 115, no. 25 (2010): 5137–5146.

28. AK Burnett, NH Russell, RK Hills, dkk., "Pengobatan Arsenik Trioksida dan Asam All-Trans Retinoat untuk Leukemia Promielositik Akut pada Semua Kelompok Risiko (AML17): Hasil Uji Klinis Acak Terkontrol Fase 3," *Lancet Oncology* 16, no. 13 (2015): 1295–1305.

29. JE Lancet, AB Moseley, SE Coutre, dkk., "Studi Fase 2 ATRA, Arsenik Trioksida, dan Gemtuzumab Ozogamicin pada Pasien"

Dengan APL Risiko Tinggi (SWOG 0535)," *Blood Advances* 4, no. 8 (2020): 1683–1689.

30. Y. Abaza, H. Kantarjian, G. Garcia-Manero, dkk., "Hasil Jangka Panjang Leukemia Promielositik Akut yang Diobati dengan Asam All-Trans-Retinoat, Arsenik Trioksida, dan Gemtuzumab," *Blood* 129, no. 10 (2017): 1275–1283.

31. HJ Iland, M. Collins, K. Bradstock, dkk., "Penggunaan Arsenik Trioksida dalam Induksi Remisi dan Terapi Konsolidasi untuk Leukemia Promielositik Akut dalam Studi APL4 Kelompok Leukemia dan Limfoma Australasia (ALLG): Uji Coba Fase 2 Non-acak," *Lancet Haematology* 2, no. 9 (2015): e357–e66.

32. U. Platzbecker, G. Avvisati, L. Cicconi, dkk., "Hasil yang Lebih Baik dengan Asam Retinoat dan Arsenik Trioksida Dibandingkan dengan Asam Retinoat dan Kemoterapi pada Leukemia Promielositik Akut Non-Risiko Tinggi: Hasil Akhir dari Uji Coba Acak Italia-Jerman APL0406," *Jurnal Onkologi Klinis* 35, no. 6 (2017): 605–612.

33. F. Lo-Coco, G. Avvisati, M. Vignetti, dkk., "Asam Retinoat dan Arsenik Trioksida untuk Leukemia Promielositik Akut," *New England Journal of Medicine* 369, no. 2 (2013): 111–121.

34. F. Forghieri, V. Nasillo, A. Paolini, dkk., "Neoplasma Mieloid Bermutasi NPM1 dengan <20% Blast: Suatu Entitas Kliniko-Patologis yang Benar-Benar Berbeda?," *Jurnal Internasional Ilmu Molekuler* 21, no. 23 (2020): 8975.

35. SS Patel, C. Ho, RN Ptashkin, dkk., "Karakterisasi Klinikopatologi dan Genetik Neoplasma Mieloid Mutasi NPM1 Nonakut," *Blood Advances* 3, no. 9 (2019): 1540–1545.

36. S. Wakita, M. Sakaguchi, I. Oh, dkk., "Dampak Prognostik CEBPA Mutasi Domain bZIP pada Leukemia Mieloid Akut," *Blood Advances* 6, no. 1 (2022): 238–247.

37. F. Taube, JA Georgi, M. Kramer, dkk., "Mutasi CEBPA pada 4708 Pasien dengan Leukemia Mieloid Akut: Dampak Diferensial Mutasi bZIP dan TAD pada Hasil Akhir," *Blood* 139, no. 1 (2022): 87–103.

38. K. Tarlock, AJ Lamble, YC Wang, dkk., "Mutasi CEBPA-bZip Berasosiasi dengan Prognosis yang Baik pada AML De Novo: Laporan dari Children's Oncology Group," *Blood* 138, no. 13 (2021): 1137–1147.

39. E. Estey, RP Hasserjian, dan H. Döhner, "Membedakan AML dari MDS: Persentase Blast Tetap Mungkin Tidak Lagi Optimal," *Darah* 139, no. 3 (2022): 323–332.

40. CD Dinardo, G. Garcia-Manero, S. Pierce, dkk., "Interaksi dan Relevansi Persentase Blast dan Strategi Pengobatan di Antara Pasien Muda dan Tua dengan Leukemia Myeloid Akut (AML) dan Sindrom Myelodysplastic (MDS)," *American Journal of Hematology* 91, no. 2 (2016): 227–232.

41. E. Estey, P. Thall, M. Beran, H. Kantarjian, S. Pierce, dan M. Keating, "Pengaruh Diagnosis (Anemia Refrakter dengan Kelebihan Blast, Anemia Refrakter dengan Kelebihan Blast dalam Transformasi, atau Leukemia Mieloid Akut [AML]) terhadap Hasil Kemoterapi Tipe AML," *Darah* 90, no. 8 (1997): 2969–2977.

42. CD DiNardo, G. Garcia-Manero, dan HM Kantarjian, "Saatnya Mengaburkan Batas Ledakan," *Kanker* 128, no. 8 (2022): 1568–1570.

43. RC Lindsley, BG Mar, E. Mazzola, dkk., "Ontogeni Leukemia Myeloid Akut Ditentukan oleh Mutasi Somatik yang Berbeda," *Blood* 125, no. 9 (2015): 1367–1376.

44. J. Versluis dan RC Lindsley, "Transplantasi untuk MDS dan AML dengan Mutasi TP53: Karena Kita Bisa atau Karena Kita Harus?," *Hematologi* 2022, no. 1 (2022): 522–527.

45. RC Lindsley, W. Saber, BG Mar, dkk., "Mutasi Prognostik pada Sindrom Mielodisplastik Setelah Transplantasi Sel Punca," *New England Journal of Medicine* 376, no. 6 (2017): 536–547.

46. FG Rücker, RF Schlenk, L. Bullinger, dkk., "Perubahan TP53 pada Leukemia Myeloid Akut Dengan Kariotipe Kompleks Berkorelasi Dengan

Perubahan Jumlah Salinan Spesifik, Kariotipe Monosomal, dan Hasil yang Buruk," *Blood* 119, no. 9 (2012): 2114–2121.

47. JI Hsu, T. Dayaram, A. Tovy, dkk., "Mutasi PPM1D Mendorong Hematopoiesis Klonal sebagai Respons terhadap Kemoterapi Sitotoksik," *Cell Stem Cell* 23, no. 5 (2018): 700–713.e6.

48. JD Kahn, PG Miller, AJ Silver, dkk., "Mutasi Pemotongan PPM1D Memberikan Resistensi terhadap Kemoterapi dan Sensitivitas terhadap Inhibisi PPM1D pada Sel Hematopoietik," *Blood* 132, no. 11 (2018): 1095–1105.

49. M. Beaumont, M. Sanz, PM Carli, dkk., "Leukemia Promielositik Akut Terkait Terapi," *Jurnal Onkologi Klinis* 21, no. 11 (2003): 2123–2137.

50. AM Trottier dan LA Godley, "Kecenderungan Turunan terhadap Kanker Hematopoietik: Mengatasi Hambatan dan Menjelajahi Peluang," *British Journal of Haematology* 194, no. 4 (2021): 663–676.

51. LA Godley dan A. Shimamura, "Kecenderungan Genetik terhadap Keganasan Hematologi: Manajemen dan Pengawasan," *Blood* 130, no. 4 (2017): 424–432.

52. F. Yang, N. Long, T. Anekpuritanang, dkk., "Identifikasi dan Prioritisasi Varian Germline Keganasan Mieloid pada Kohort Besar Pasien Dewasa dengan AML," *Blood* 139, no. 8 (2022): 1208–1221.

53. P. Li, S. Brown, M. Williams, dkk., "Gambaran Genetik Varian Germline DDX41 yang Memicu Neoplasma Myeloid," *Blood* 140, no. 7 (2022): 716–755.

54. S. Cheloor Kovilakam, M. Gu, WG Dunn, dkk., "Prevalensi dan Signifikansi Varian Gen DDX41 pada Populasi Umum," *Blood* 142, no. 14 (2023): 1185–1192.

55. CR Reilly dan AA Lane, "DDX41: Di Sini, Di Sana...dan Di Mana-mana," *Darah* 142, no. 14 (2023): 1177–1178.

56. C. Polprasert, I. Schulze, A. Sekeres, dkk., "Cacat Turunan dan Somatik pada DDX41 dalam Neoplasma Mieloid," *Cancer Cell* 27, no. 5 (2015): 658–670.

57. N. Duployez, L. Largeaud, M. Duchmann, dkk., "Dampak Prognostik Mutasi Germline DDX41 pada Pasien Leukemia Myeloid Akut yang Diobati Secara Intensif: Sebuah Studi ALFA-FILO," *Blood* 140, no. 7 (2022): 756–768.

58. A. Nanaa, R. He, JM Foran, dkk., "Venetoclax Ditambah Agen Hipometilasi pada Leukemia Mieloid Akut dan Sindrom Mielodisplastik dengan Mutasi <Scp>DDX41</Scp>: Seri Klinik Mayo pada 12 Pasien," *Jurnal Hematologi Inggris* 204, no. 1 (2024): 171–176.

59. N. Gangat, O. Karrar, M. Iftikhar, dkk., "Terapi Kombinasi Venetoclax dan Agen Hipometilasi pada Leukemia Myeloid Akut yang Baru Didiagnosis: Tanda Genotipe untuk Respons dan Kelangsungan Hidup di Antara 301 Pasien Berturut-turut," *American Journal of Hematology* 99, no. 2 (2024): 193–202.

60. H. Rafei dan CD DiNardo, "Keganasan Mieloid Hereditas," *Praktik Terbaik & Penelitian. Hematologi Klinis* 32, no. 2 (2019): 163–176.

61. RM Shallis, N. Dayer, JK Altman, dkk., "Standardisasi Sistem Klasifikasi Leukemia Myeloid Akut: Perspektif dari Panel Pakar Internasional," *Lancet Haematology* 10, no. 9 (2023): e767–e776.

62. DJ Chandra, CA Lachowicz, dan S. Loghavi, "Pertimbangan Praktis dalam Aplikasi Klinis Skema Klasifikasi WHO ke-5 dan ICC untuk Leukemia Mieloid Akut," *Blood Reviews* 64 (2024): 101156.

63. H. Döhner, E. Estey, D. Grimwade, dkk., "Diagnosis dan Manajemen AML pada Dewasa: Rekomendasi ELN 2017 dari Panel Pakar Internasional," *Blood* 129, no. 4 (2017): 424–447.

64. K. Döhner, C. Thiede, N. Jahn, dkk., "Dampak Genotipe NPM1/FLT3-ITD yang Didefinisikan oleh European LeukemiaNet 2017 pada Pasien dengan Leukemia Myeloid Akut," *Blood* 135, no. 5 (2020): 371–380.

65. MJ Levis, AE Perl, JK Altman, dkk., "Pengujian Berbasis Sekuensing Generasi Berikutnya untuk Penilaian Penyakit Sisa Minimal pada Pasien AML dengan Mutasi FLT3-ITD," *Blood Advances* 2, no. 8 (2018): 825–831.
66. M. Heuser, SD Freeman, GJ Ossenkoppele, dkk., "Pembaruan 2021 tentang MRD pada Leukemia Myeloid Akut: Dokumen Konsensus dari Kelompok Kerja MRD LeukemiaNet Eropa," *Blood* 138, no. 26 (2021): 2753–2767.
67. L. Angenendt, C. Röllig, P. Montesinos, dkk., "Kelainan Kromosom dan Prognosis pada Leukemia Mieloid Akut Bermutasi NPM1: Analisis Gabungan Data Pasien Individual dari Sembilan Kohort Internasional," *Jurnal Onkologi Klinis* 37, no. 29 (2019): 2632–2642.
68. J.-N. Eckardt, M. Bill, C. Rausch, dkk., "Mutasi Tipe Sekunder Tidak Mempengaruhi Hasil pada Leukemia Myeloid Akut Bermutasi NPM1 – Implikasi untuk Klasifikasi Risiko European LeukemiaNet," *Leukemia* 37, no. 11 (2023): 2282–2285.
69. S. Shimony, JP Bewersdorf, RM Shallis, dkk., "Agen Hipometilasi Plus Venetoclax Dibandingkan dengan Regimen Kemoterapi Induksi Intensif pada AML Sekunder yang Didefinisikan Secara Molekuler," *Leukemia* 38, no. 4 (2024): 762–768.
70. CA Lachowiec, G. Asimomitis, E. Bernard, dkk., "Pengaruh Penghitungan Blast Sumsum Tulang dan Mutasi Gen Terkait Mielodisplasia yang Terjadi Bersamaan pada Keganasan Mieloid Bermutasi NPM1," *Darah* 142, no. Suplemen 1 (2023): 818.
71. J. Othman, N. Potter, A. Ivey, dkk., "Penentu Molekuler, Klinis, dan Terapi dari Hasil pada AML dengan Mutasi NPM1," *Blood* 144, no. 7 (2024): 714–728.
72. O. Chan, N. Al Ali, H. Tashkandi, dkk., "Mutasi yang Sangat Spesifik untuk AML Sekunder Dikaitkan dengan Hasil Buruk pada AML Mutasi NPM1 Risiko Baik ELN," *Blood Advances* 8, no. 5 (2024): 1075–1083.
73. S. Lugthart, S. Gröschel, HB Beverloo, et al., "Signifikansi Klinis, Molekuler, dan Prognostik dari Tipe WHO Inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2) dan Berbagai Kelainan 3q Lainnya pada Leukemia Mieloid Akut," *Jurnal Onkologi Klinis* 28, no. 24 (2010): 3890–3898.
74. S. Kayser, RK Hills, R. Langova, dkk., "Karakteristik dan Hasil Pasien dengan Leukemia Mieloid Akut dan t(8;16) (hlm. 11; hlm. 13): Hasil dari Studi Kolaboratif Internasional," *British Journal of Haematology* 192, no. 5 (2021): 832–842.
75. L. Chilton, RK Hills, CJ Harrison, AK Burnett, D. Grimwade, dan AV Moorman, "Hiperdiploidi dengan 49–65 Kromosom Mewakili Subkelompok Sitogenetik Heterogen dari Leukemia Mieloid Akut dengan Hasil yang Berbeda," *Leukemia* 28, no. 2 (2014): 321–328.
76. J. Versluis, M. Metzner, A. Wang, dkk., "Stratifikasi Risiko pada Pasien Lanjut Usia yang Menjalani Perawatan Intensif dengan AML," *Jurnal Onkologi Klinis* 24 (2024): JCO2302631.
77. S. Shimony, JS Garcia, J. Keating, dkk., "Ontogeni Molekuler Mendasari Manfaat Penambahan Venetoclax pada Agen Hipometilasi pada Pasien AML yang Baru Didiagnosis," *Leukemia* 38, no. 7 (2024): 1494–1500.
78. H. Döhner, KW Pratz, CD DiNardo, dkk., "Stratifikasi Risiko Genetik dan Hasil pada Pasien AML yang Belum Pernah Mendapatkan Pengobatan Sebelumnya yang Diobati dengan Venetoclax dan Azacitidine," *Blood* 144, no. 21 (2024): 2211–2222, <https://doi.org/10.1182/blood.2024024944>.
79. A. Bataller, A. Bazinet, CD DiNardo, dkk., "Tanda Risiko Prognostik pada Pasien dengan Leukemia Mieloid Akut yang Diobati dengan Agen Hipometilasi dan Venetoclax," *Blood Advances* 8, no. 4 (2024): 927–935.
80. H. Döhner, CD Dinardo, F. Appelbaum, dkk., "Klasifikasi Risiko Genetik untuk Dewasa dengan AML yang Menerima Terapi Kurang Intensif: Rekomendasi ELN 2024," *Blood* 144, no. 21 (2024): 2169–2173, <https://doi.org/10.1182/blood.2024025409>.
81. J. Othman, HPJ Lam, S. Leong, dkk., "Hasil Nyata dari AML yang Baru Didiagnosis yang Diobati dengan Venetoclax dan Azacitidine atau Cytarabine Dosis Rendah di NHS Inggris," *Blood Neoplasia* 1, no. 3 (2024): 100017, <https://doi.org/10.1016/j.bneo.2024.100017>.
82. CA Lachowiec, VI Ravikumar, J. Othman, dkk., "Stratifikasi Risiko ELN 2024 yang Disempurnakan Meningkatkan Prognosis Kelangsungan Hidup Setelah Terapi Berbasis Venetoclax pada AML," *Blood* 144, no. 26 (2024): 2788–2792.
83. JM Yoest, CL Shirai, dan EJ Duncavage, "Pengujian Penyakit Sisa Terukur Berbasis Sekuensing pada Leukemia Mieloid Akut," *Frontiers in Cell and Development Biology* 8, no. 8 (2020): 249, <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00249>.
84. LW Dillon, G. Gui, KM Page, dkk., "Pengurutan DNA untuk Mendeteksi Penyakit Sisa pada Orang Dewasa dengan Leukemia Mieloid Akut Sebelum Transplantasi Sel Hematopoietik," *Jurnal Asosiasi Medis Amerika* 329, no. 9 (2023): 745.
85. U. Bacher, F. Dicker, C. Haeflrich, dkk., "Kuantifikasi Subtipe Mutasi NP-M1 Langka dengan PCR Digital," *British Journal of Haematology* 167, no. 5 (2014): 710–714.
86. A. Ivey, RK Hills, MA Simpson, dkk., "Penilaian Penyakit Sisa Minimal pada AML Risiko Standar," *New England Journal of Medicine* 374, no. 5 (2016): 422–433.
87. M. Jongen-Lavrencic, T. Grob, D. Hanekamp, dkk., "Penyakit Sisa Minimal Molekuler pada Leukemia Mieloid Akut," *New England Journal of Medicine* 378, no. 13 (2018): 1189–1199.
88. NJ Short, S. Zhou, C. Fu, dkk., "Hubungan antara Penyakit Sisa yang Terukur dengan Hasil Kelangsungan Hidup pada Pasien dengan Akut" *Leukemia Mieloid*," *JAMA Oncology* 6, no. 12 (2020): 1890.
89. KW Pratz, BA Jonas, V. Pullarkat, dkk., "Respons Penyakit Residual yang Terukur dan Prognosis pada Leukemia Myeloid Akut yang Belum Pernah Diobati dengan Venetoclax dan Azacitidine," *Journal of Clinical Oncology* 40, no. 8 (2022): 855–865.
90. J. Othman, IS Tiong, J. O'Nions, dkk., "MRD Molekuler Sangat Prognostik pada Pasien dengan AML Bermutasi NPM1 yang Menerima Terapi Nonintensif Berbasis Venetoclax," *Blood* 143, no. 4 (2024): 336–341.
91. HM Murdock, HT Kim, N. Denlinger, dkk., "Dampak Genetika Diagnostik terhadap Remisi MRD dan Hasil Transplantasi pada Pasien Lanjut Usia dengan AML," *Blood* 139, no. 24 (2022): 3546–3557.
92. M. Stahl, A. Derkach, N. Farnoud, dkk., "Prediktor Molekuler Pembersihan Penyakit Residual Terukur Imunofenotipik pada Leukemia Mieloid Akut," *American Journal of Hematology* 98, no. 1 (2023): 79–89.
93. LW Dillon, G. Gui, N. Ravindra, dkk., "Duplikasi Tandem Internal FLT3 Residual Terukur Sebelum Transplantasi Alogenis untuk Leukemia Mieloid Akut," *JAMA Oncology* 10, no. 8 (2024): 1104, <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.0985>.
94. IS Tiong, R. Dillon, A. Ivey, dkk., "Dampak Klinis *NPM1*γ" *Persistensi Molekuler Mutan Setelah Kemoterapi untuk Leukemia Myeloid Akut*," *Blood Advances* 5, no. 23 (2021): 5107–5111.
95. C. Willekens, O. Blanchet, A. Renneville, dkk., "Pemantauan Penyakit Sisa Minimal Jangka Panjang Prospektif Menggunakan RQ-PCR pada Leukemia Mieloid Akut Positif RUNX1-RUNX1T1: Hasil Uji Coba CBF-2006 Prancis," *Haematologica* 101, no. 3 (2016): 328–335.
96. X. Chen, H. Xie, BL Wood, dkk., "Hubungan Respons Klinis dan Penyakit Sisa Minimal serta Dampak Prognostiknya terhadap Hasil pada Leukemia Mieloid Akut," *Jurnal Onkologi Klinis* 33, no. 11 (2015): 1258–1264.
97. H.-H. Zhu, X.-H. Zhang, Y.-Z. Qin, dkk., "Pengobatan Stratifikasi Risiko yang Diarahkan MRD Dapat Meningkatkan Hasil AML t(8;21) pada Remisi Lengkap Pertama: Hasil dari Uji Coba Multisentris AML05," *Darah* 121, no. 20 (2013): 4056–4062.

98. J. Othman, N. Potter, A. Ivey, dkk., "Penelitian MRD Molekuler Pasca-Induksi Mengidentifikasi Pasien dengan AML NPM1 yang Mendapat Manfaat dari Transplantasi Alogenetik pada Remisi Pertama," *Blood* 143, no. 19 (2024): 1931–1936.

99. IS Tiong, DK Hiwase, E. Abro, dkk., "Menargetkan Penyakit Residual yang Terukur Secara Molekuler dan Relaps dengan Jumlah Blast Rendah pada AML dengan Venetoclax dan Cytarabine Dosis Rendah: Studi Prospektif Fase II (VALDAC)," *Jurnal Onkologi Klinis* 42, no. 18 (2024): 2161–2173.

100. BL Wood, "Prinsip Deteksi Penyakit Sisa Minimal untuk Neoplasma Hematopoietik dengan Flow Cytometry," *Cytometry Part B: Clinical Cytometry* 90, no. 1 (2016): 47–53.

101. FG Rücker, M. Agrawal, A. Corbacioglu, dkk., "Pemantauan Penyakit Residual Terukur pada Leukemia Mieloid Akut dengan t(8;21) (q22;q22.1): Hasil dari Kelompok Studi AML," *Blood* 134, no. 19 (2019): 1608–1618.

102. RM Shallis, DA Pollyea, dan AM Zeidan, "Kisah Lengkap Respons yang Kurang Lengkap: Evolusi dan Penerapan Respons Klinis Leukemia Myeloid Akut," *Blood Reviews* 48 (2021): 100806.

103. F. Ferrara, G. Barosi, A. Venditti, dkk., "Definisi Berbasis Konsensus tentang Ketidaklayakan untuk Kemoterapi Intensif dan Non-Intensif pada Leukemia Myeloid Akut: Sebuah Proyek SIE, SIES dan Kelompok GITMO tentang Alat Baru untuk Pengambilan Keputusan Terapi," *Leukemia* 27, no. 5 (2013): Tahun 997–999.

104. R. Palmieri, M. Othus, AB Halpern, dkk., "Akurasi SIE/SIES/ Kriteria Konsensus GITMO untuk Ketidakmampuan Memprediksi Kematian Dini Setelah Kemoterapi Intensif pada Dewasa dengan AML atau Neoplasma Myeloid Tingkat Tinggi Lainnya," *Jurnal Onkologi Klinis* 38, no. 35 (2020): 4163–4174.

105. JW Yates, HJ Wallace, Jr., RR Ellison, dan JF Holland, "Cytosine Arabinoside (NSC-63878) dan Daunorubicin (NSC-83142) Terapi pada Leukemia Nonlimfositik Akut," *Laporan Kemoterapi Kanker* 57, no. 4 (1973): 485–488.

106. K. Rai, J. Holland, O. Glidewell, dkk., "Pengobatan Leukemia Mielositik Akut: Sebuah Studi oleh Kelompok Kanker dan Leukemia B," *Darah* 58, no. 6 (1981): 1203–1212.

107. MR Luskin, J.-W. Lee, HF Fernandez, dkk., "Manfaat Daunorubicin Dosis Tinggi dalam Induksi AML Meluas di Seluruh Kelompok Sitogenetik dan Molekuler," *Blood* 127, no. 12 (2016): 1551–1558.

108. HF Fernandez, Z. Sun, X. Yao, dkk., "Intensifikasi Dosis Antrasiklin pada Leukemia Mieloid Akut," *New England Journal of Medicine* 361, no. 13 (2009): 1249–1259.

109. B. Löwenberg, GJ Ossenkoppele, W. Van Putten, dkk., "Daunorubicin Dosis Tinggi pada Pasien Lansia Dengan Leukemia Myeloid Akut," *Jurnal Kedokteran New England* 361, no. 13 (2009): 1235–1248.

110. AK Burnett, NH Russell, RK Hills, dkk., "Perbandingan Acak Daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² dalam Induksi AML: Hasil dari Uji Coba UK NCRI AML17 pada 1206 Pasien," *Darah* 125, no. 25 (2015): 3878–3885.

111. T. Robak, A. Wrzesi y-Ku y, E. Lech-Mara yda, M. Kowal, dan A. Dmoszy ska, "Rejimen Kombinasi Cladribine (2-Chlorodeoxyadenosine), Cytarabine dan G-CSF (FLAG) sebagai Terapi Induksi untuk Pasien dengan Leukemia Myeloid Akut Kambuh atau Refrakter," *Leukemia & Lymphoma* 39, no. 1–2 (2000): 121–129.

112. AB Halpern, M. Othus, EM Huebner, dkk., "Uji Coba Fase 1/2 GCLAM dengan Mitoxantrone Dosis Bertingkat untuk AML yang Baru Didiagnosis atau Neoplasma Myeloid Tingkat Tinggi Lainnya," *Leukemia* 32, no. 11 (2018): 2352–2362.

113. E. Berman, G. Heller, J. Santorsa, dkk., "Hasil Uji Coba Acak yang Membandingkan Idarubicin dan Cytosine Arabinoside dengan Daunorubicin dan Sitosin Arabinosida pada Pasien Dewasa dengan Leukemia Mielogen Akut yang Baru Didiagnosis," *Blood* 77, no. 8 (1991): 1666–1674.

114. JE Parker, A. Pagliuca, A. Mijovic, dkk., "Fludarabine, Cytarabine, G-CSF dan Idarubicin (FLAG-IDA) untuk Pengobatan Sindrom Mielodisplastik Risiko Buruk dan Leukemia Mieloid Akut," *Jurnal Hematologi Inggris* 99, no. 4 (1997): 939–944.

115. A. Pigneux, MC B n , L.-R. Salmi, dkk., "Peningkatan Kelangsungan Hidup dengan Menambahkan Lomustine pada Kemoterapi Konvensional untuk Pasien Lanjut Usia dengan AML Tanpa Sitogenetika yang Tidak Menguntungkan: Hasil Uji Coba FILO LAM-SA 2007," *Jurnal Onkologi Klinis* 36, no. 32 (2018): 3203–3210.

116. J. Holowiecki, S. Grosicki, T. Robak, dkk., "Penambahan Cladribine pada Daunorubicin dan Cytarabine Meningkatkan Tingkat Remisi Lengkap Setelah Satu Siklus Pengobatan Induksi pada Leukemia Myeloid Akut. Studi Multisentris, Fase III," *Leukemia* 18, no. 5 (2004): 989–997.

117. N. Russell, R. Hills, L. Kjeldsen, M. Dennis, dan A. Burnett, "Intensifikasi Pengobatan dengan FLAG-Ida Dapat Meningkatkan Pengendalian Penyakit pada Pasien Muda dengan Leukemia Myeloid Akut Sekunder: Tindak Lanjut Jangka Panjang dari Uji Coba MRC AML15," *British Journal of Haematology* 196, no. 6 (2022): 1344–1347.

118. AK Burnett, NH Russell, RK Hills, dkk., "Optimalisasi Kemoterapi untuk Pasien Muda dengan Leukemia Myeloid Akut: Hasil Uji Coba AML15 Dewan Riset Medis," *Jurnal Onkologi Klinis* 31, no. 27 (2013): 3360–3368.

119. C. Rolig, B. Steffen, C. Schliemann, dkk., "Induksi Tunggal atau Ganda dengan 7 + 3 yang Mengandung Daunorubicin Dosis Standar atau Tinggi untuk AML yang Baru Didiagnosis: Uji Coba Acak DaunoDouble oleh Study Alliance Leukemia," *Journal of Clinical Oncology* 43 (2024): 65–74.

120. RK Hills, S. Castaigne, FR Appelbaum, dkk., "Penambahan Gemtuzumab Ozogamicin pada Kemoterapi Induksi pada Pasien Dewasa dengan Leukemia Mieloid Akut: Meta-Analisis Data Pasien Individual dari Uji Coba Terkontrol Acak," *Lancet Oncology* 15, no. 9 (2014): 986–996.

121. E. Fournier, N. Duployez, B. Ducourneau, dkk., "Profil Mutasi dan Manfaat Gemtuzumab Ozogamicin pada Leukemia Mieloid Akut," *Darah* 135, no. 8 (2020): 542–546.

122. AK Burnett, RK Hills, D. Milligan, dkk., "Identifikasi Pasien dengan Leukemia Myeloblastik Akut yang Mendapat Manfaat dari Penambahan Gemtuzumab Ozogamicin: Hasil Uji Coba MRC AML15," *Journal of Clinical Oncology* 29, no. 4 (2011): 369–377.

123. AK Burnett, NH Russell, RK Hills, dkk., "Penambahan Gemtuzumab Ozogamicin pada Kemoterapi Induksi Meningkatkan Kelangsungan Hidup pada Pasien Lanjut Usia dengan Leukemia Myeloid Akut," *Journal of Clinical Oncology* 30, no. 32 (2012): 3924–3931.

124. RF Schlenk, P. Paschka, J. Krzykalla, dkk., "Gemtuzumab Ozogamicin pada Leukemia Mieloid Akut Bermutasi NPM1: Hasil Awal dari Studi Fase III AMLSG 09-09 Acak Prospektif," *Jurnal Onkologi Klinis* 38, no. 6 (2020): 623–632.

125. H. D hner, D. Weber, J. Krzykalla, dkk., "Kemoterapi Intensif Dengan atau Tanpa Gemtuzumab Ozogamicin pada Pasien dengan NPM1- Leukemia Mieloid Akut Bermutasi (AMLSG 09-09): Uji Klinis Fase 3 Multisentris, Acak, dan Terbuka," *Lancet Haematology* 10, no. 7 (2023): e495–e509.

126. SD Freeman, A. Thomas, I. Thomas, dkk., "Gemtuzumab Ozogamicin Dosis Terfraksi vs Dosis Tunggal dengan Penentu Manfaat pada Pasien Lanjut Usia dengan AML: Uji Coba UK NCRI AML18," *Blood* 142, no. 20 (2023): 1697–1707.

127. JM McKoy, C. Angelotta, CL Bennett, dkk., "Sindrom Obstruksi Sinusoidal (SOS) yang Berkaitan dengan Gemtuzumab Ozogamicin: Tinjauan Umum dari Proyek Penelitian tentang Kejadian dan Laporan Efek Samping Obat (RADAR)," *Leukemia Research* 31, no. 5 (2007): 599–604.

128. RF Schlenk, D. Weber, W. Fiedler, dkk., "Midostaurin Ditambahkan pada Kemoterapi dan Terapi Pemeliharaan Agen Tunggal yang Berkelanjutan pada Leukemia Mieloid Akut dengan FLT3-ITD," *Blood* 133, no. 8 (2019): 840–851.
129. H. Döhner, D. Weber, J. Krzykalla, dkk., "Midostaurin Ditambah Kemoterapi Intensif untuk Pasien Muda dan Tua dengan AML dan Duplikasi Tandem Internal FLT3," *Blood Advances* 6, no. 18 (2022): 5345–5355, <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007223>.
130. LK Schmalbrock, A. Dolnik, S. Cocciardi, dkk., "Evolusi Klonal Leukemia Mieloid Akut dengan Mutasi FLT3-ITD di Bawah Pengobatan dengan Midostaurin," *Blood* 137, no. 22 (2021): 3093–3104.
131. ES Wang, AD Goldberg, M. Tallman, dkk., "Crenolanib dan Kemoterapi Intensif pada Dewasa dengan FLT3- yang Baru Didiagnosis AML yang Bermutasi," *Jurnal Onkologi Klinis* 42, no. 15 (2024): 1776–1787.
132. JE Lancet, GL Uy, LF Newell, dkk., "Hasil Akhir Lima Tahun Studi Fase III CPX-351 Versus 7+3 pada Lansia dengan AML Risiko Tinggi/Sekunder yang Baru Didiagnosis," *Jurnal Onkologi Klinis* 38, no. 15_suppl (2020): 7510.
133. JE Lancet, GL Uy, LF Newell, dkk., "CPX-351 Versus Kemoterapi 7+3 Sitarabin dan Daunorubicin pada Lansia dengan Leukemia Myeloid Akut Risiko Tinggi atau Sekunder yang Baru Didiagnosis: Hasil 5 Tahun dari Uji Klinis Fase 3 Multisentris, Acak, dan Terbuka," *Lancet Haematology* 8, no. 7 (2021): e481–e491.
134. C. Rautenberg, F. Stolzel, C. Rolig, dkk., "Pengalaman Dunia Nyata CPX-351 sebagai Pengobatan Lini Pertama untuk Pasien dengan Leukemia Myeloid Akut," *Jurnal Kanker Darah* 11, no. 10 (2021): 164.
135. RC Lindsley, CJ Gibson, HM Murdock, dkk., "Karakteristik Genetik dan Hasil berdasarkan Status Mutasi dalam Studi Fase 3 CPX-351 Versus 7+3 pada Orang Dewasa yang Lebih Tua dengan Leukemia Myeloid Akut (AML) Risiko Tinggi/Sekunder yang Baru Didiagnosis," *Blood* 134, no. Suplemen_1 (2019): 15.
136. J. Othman, C. Wilhelm-Benartzi, R. Dillon, dkk., "Perbandingan Acak CPX-351 dan FLAG-Ida pada AML dengan Kariotipe Buruk dan MDS Risiko Tinggi: Uji Coba UK NCRI AML19," *Blood Advances* 7, no. 16 (2023): 4539–4549.
137. AH Matthews, AE Perl, SM Luger, dkk., "Efektivitas CPX-351 vs Venetoclax dan Azacitidine di Dunia Nyata pada Kondisi Akut Leukemia Mieloid," *Kemajuan Darah* 6, no. 13 (2022): 3997–4005.
138. R. Pan, LJ Hogdal, JM Benito, dkk., "Penghambatan Selektif BCL-2 oleh ABT-199 Menyebabkan Kematian Sel Target pada Leukemia Mieloid Akut," *Penemuan Kanker* 4, no. 3 (2014): 362–375.
139. CD DiNardo, CA Lachowicz, K. Takahashi, dkk., "Venetoclax Dikombinasikan dengan Induksi dan Konsolidasi FLAG-IDA pada Leukemia Myeloid Akut yang Baru Didiagnosis," *American Journal of Hematology* 97, no. 8 (2022): 1035–1043.
140. CC Chua, AW Roberts, J. Reynolds, dkk., "Kemoterapi dan Venetoclax pada Uji Coba Leukemia Myeloid Akut Lansia (CAVEAT): Studi Peningkatan Dosis Fase Ib Venetoclax yang Dikombinasikan dengan Kemoterapi Intensif yang Dimodifikasi," *Jurnal Onkologi Klinis* 38, no. 30 (2020): 3506–3517.
141. H. Wang, L. Mao, M. Yang, dkk., "Kemoterapi Venetoclax Plus 3+7 Daunorubicin dan Cytarabine sebagai Pengobatan Lini Pertama untuk Dewasa dengan Leukemia Myeloid Akut: Uji Klinis Fase 2 Multisentris, Satu Lengan," *Lancet Haematology* 9, no. 6 (2022): e415–e424.
142. RM Stone, DJ DeAngelo, AG Letai, dkk., "Dosis Maksimum yang Dapat Ditoleransi dari Inhibitor BCL-2 Venetoclax dalam Kombinasi dengan Induksi Daunorubicin/Cytarabine pada Pasien Dewasa yang Belum Pernah Diobati Sebelumnya dengan Leukemia Myeloid Akut (AML)," *Blood* 136, no. Suplemen 1 (2020): 40–41.
143. TM Kadia, PK Reville, G. Borthakur, dkk., "Venetoclax Ditambah Kemoterapi Intensif Dengan Cladribine, Idarubicin, dan Cytarabine pada Pasien dengan Leukemia Myeloid Akut yang Baru Didiagnosis atau Sindrom Myelodysplastik Berisiko Tinggi: Sebuah Kohort dari Uji Klinis Fase 2 Satu Pusat, Satu Lengan," *Lancet Haematology* 8, no. 8 (2021): e552–e561.
144. ER Mardis, L. Ding, DJ Dooling, dkk., "Mutasi Berulang yang Ditemukan dengan Pengurutan Genom Leukemia Myeloid Akut," *New England Journal of Medicine* 361, no. 11 (2009): 1058–1066.
145. ME Figueroa, O. Abdel-Wahab, C. Lu, dkk., "Mutasi IDH1 dan IDH2 Leukemia Menghasilkan Fenotipe Hipermetilasi, Mengganggu Fungsi TET2, dan Merusak Diferensiasi Hematopoietik," *Sel Kanker* 18, no. 6 (2010): 553–567.
146. EM Stein, CD Dinardo, AT Fathi, dkk., "Ivosidenib atau Enasidenib Dikombinasikan dengan Kemoterapi Intensif pada Pasien dengan AML yang Baru Didiagnosis: Studi Fase 1," *Blood* 137, no. 13 (2021): Tahun 1792–1803.
147. AK Burnett, A. Goldstone, RK Hills, dkk., "Kemungkinan Kesembuhan Pasien dengan Leukemia Myeloid Akut yang Tidak Menjalani Transplantasi pada Remisi Pertama," *Journal of Clinical Oncology* 31, no. 10 (2013): 1293–1301.
148. J. Koreth, R. Schlenk, KJ Kopecky, dkk., "Transplantasi Sel Punca Allogenik untuk Leukemia Mieloid Akut pada Remisi Lengkap Pertama," *Jurnal Asosiasi Medis Amerika* 301, no. 22 (2009): 2349.
149. M. Gooptu, R. Romee, A. St Martin, dkk., "Transplantasi HLA-Haploidentik vs Donor Tidak Berhubungan yang Cocok dengan Profilaksis Berbasis Siklofosamid Pasca Transplantasi," *Blood* 138, no. 3 (2021): 273–282.
150. O. Pavsovsky, S. Shimony, M. Yeshurun, dkk., "Terapi Pemeliharaan Setelah Transplantasi Hematopoietik Alogenik untuk Leukemia Mieloid Akut: Tinjauan Sistematis dan Meta-Analisis," *Acta Oncologica* 60, no. 10 (2021): 1335–1341.
151. A. Burchert, G. Bug, LV Fritz, dkk., "Pemeliharaan Sorafenib Setelah Transplantasi Sel Punca Hematopoietik Alogenik untuk Leukemia Mieloid Akut dengan Mutasi Duplikasi Tandem Internal FLT3 (SORMAIN)," *Jurnal Onkologi Klinis* 38, no. 26 (2020): 2993–3002.
152. L. Gao, Y. Zhang, S. Wang, dkk., "Pengaruh rhG-CSF yang Dikombinasikan dengan Profilaksis Decitabine terhadap Kekambuhan Pasien dengan AML Risiko Tinggi MRD-Negatif Setelah Transplantasi Sel Punca Hematopoietik: Uji Klinis Terbuka, Multisentris, Acak Terkontrol," *Jurnal Onkologi Klinis* 38, no. 36 (2020): 4249–4259.
153. RT Maziarz, M. Levis, MM Patnaik, dkk., "Midostaurin Setelah Transplantasi Sel Punca Alogenik pada Pasien dengan Leukemia Mieloid Akut Positif Duplikasi Tandem Internal FLT3," *Transplantasi Sumsum Tulang* 56, no. 5 (2021): 1180–1189.
154. B. Oran, M. de Lima, G. Garcia-Manero, dkk., "Studi Acak Fase 3 Pemeliharaan 5-Azacitidine vs Observasi Setelah Transplantasi pada Pasien AML dan MDS Berisiko Tinggi," *Blood Advances* 4, no. 21 (2020): 5580–5588.
155. L. Xuan, Y. Wang, F. Huang, dkk., "Pemeliharaan Sorafenib pada Pasien dengan Leukemia Mieloid Akut FLT3-ITD yang Menjalani Transplantasi Sel Punca Hematopoietik Alogenik: Uji Klinis Fase 3 Acak Multisentris Terbuka," *Lancet Oncology* 21, no. 9 (2020): 1201–1212.
156. MJ Levis, M. Hamadani, B. Logan, dkk., "Gilteritinib sebagai Terapi Pemeliharaan Pasca Transplantasi untuk AML dengan Mutasi Duplikasi Tandem Internal FLT3," *Jurnal Onkologi Klinis* 42, no. 15 (2024): Tahun 1766–1775.
157. GJ Roboz, F. Ravandi, AH Wei, dkk., "Azacitidine Oral Memperpanjang Kelangsungan Hidup Pasien dengan AML dalam Remisi Terlepas dari Status Penyakit Sisa yang Terukur," *Blood* 139, no. 14 (2022): 2145–2155.
158. M. Bornhäuser, J. Kienast, R. Trensche, dkk., "Pengondisian Intensitas Rendah Dibandingkan Pengondisian Standar Sebelum Transplantasi Sel Hematopoietik Alogenik pada Pasien dengan Mieloid Akut"

Leukemia dalam Remisi Lengkap Pertama: Uji Klinis Fase 3 Acak Terbuka Prospektif," *Lancet Oncology* 13, no. 10 (2012): 1035–1044.

159. A. Rashidi, M. Hamadani, MJ Zhang, dkk., "Hasil Transplantasi Haploidentik vs Transplantasi Saudara Kandung yang Cocok untuk Leukemia Myeloid Akut pada Remisi Lengkap Pertama," *Blood Advances* 3, no. 12 (2019): 1826–1836.

160. Y. Wang, QF Liu, LP Xu, dkk., "Transplantasi Haploidentik vs Transplantasi Saudara Kandung Identik untuk AML dalam Remisi: Sebuah Studi Multisentris, Prospektif," *Blood* 125, no. 25 (2015): 3956–3962.

161. L. Muffy, MC Pasquini, M. Martens, dkk., "Peningkatan Penggunaan Transplantasi Sel Hematopoietik Alogenetik pada Pasien Berusia 70 Tahun ke Atas di Amerika Serikat," *Blood* 130, no. 9 (2017): 1156–1164.

162. GB McDonald, BM Sandmaier, M. Mielcarek, dkk., "Kelangsungan Hidup, Mortalitas Nonrelaps, dan Mortalitas Terkait Relaps Setelah Transplantasi Sel Hematopoietik Allogenetik: Membandingkan Kohort 2003–2007 Versus 2013–2017," *Annals of Internal Medicine* 172, no. 4 (2020): 229–239.

163. H. Dombret, JF Seymour, A. Butrym, dkk., "Studi Fase 3 Internasional Azacitidine vs Regimen Perawatan Konvensional pada Pasien Lanjut Usia dengan AML yang Baru Didiagnosis dengan >30% Blast," *Blood* 126, no. 3 (2015): 291–299.

164. HM Kantarjian, XG Thomas, A. Dmoszynska, dkk., "Uji Klinis Multisentris, Acak, Terbuka, Fase III Decitabine Versus Pilihan Pasien, Dengan Saran Dokter, Baik Perawatan Pendukung atau Sitarabin Dosis Rendah untuk Pengobatan Pasien Lanjut Usia dengan Leukemia Myeloid Akut yang Baru Didiagnosis," *Jurnal Onkologi Klinis* 30, no. 21 (2012): 2670–2677.

165. CD DiNardo, BA Jonas, V. Pullarkat, dkk., "Azacitidine dan Venetoclax pada Leukemia Myeloid Akut yang Belum Pernah Diobati Sebelumnya," *New England Journal of Medicine* 383, no. 7 (2020): 617–629.

166. AH Wei, P. Panayiotidis, P. Montesinos, dkk., "Tindak Lanjut 6 Bulan VIALE-C Menunjukkan Peningkatan dan Efektivitas yang Tahan Lama pada Pasien dengan AML yang Tidak Diobati dan Tidak Memenuhi Syarat untuk Kemoterapi Intensif," *Blood Cancer Journal* 11, no. 10 (2021): 163, <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00555-8>.

167. S. Shimony, RM Stone, dan M. Stahl, "Terapi Kombinasi Venetoclax pada Leukemia Myeloid Akut dan Sindrom Myelodysplastik," *Opini Terkini dalam Hematologi* 29, no. 2 (2022): 63–73.

168. TM Kadia, PK Reville, X. Wang, dkk., "Studi Fase II Venetoclax yang Ditambahkan pada Cladribine Plus Cytarabine Dosis Rendah Bergantian dengan 5-Azacitidine pada Pasien Lanjut Usia dengan Leukemia Myeloid Akut yang Baru Didiagnosis," *Journal of Clinical Oncology* 40 (2022): 3848–3857.

169. DA Pollyea, A. Winters, C. McMahon, dkk., "Venetoclax dan Azacitidine yang diikuti oleh Transplantasi Alogenetik menghasilkan hasil yang sangat baik dan dapat meningkatkan hasil dibandingkan dengan terapi pemeliharaan di antara pasien AML yang baru didiagnosis berusia lebih dari 60 tahun," *Transplantasi Sumsum Tulang* 57, no. 2 (2022): 160–166.

170. O. Pasvolsky, S. Shimony, R. Ram, dkk., "Transplantasi Sel Hematopoietik Allogenetik untuk Leukemia Myeloid Akut pada Remisi Lengkap Pertama Setelah 5-Azacitidine dan Venetoclax: Sebuah Studi Retrospektif Multisentris," *Annals of Hematology* 101, no. 2 (2021): 379–387, <https://doi.org/10.1007/s00277-021-04693-8>.

171. JP Bewersdorf, S. Shimony, RM Shallis, dkk., "Kemoterapi Induksi Intensif vs Agen Hipometilasi dalam Kombinasi dengan Venetoclax pada AML Mutasi NPM1," *Blood Advances* 8, no. 18 (2024): 4845–4855.

172. JP Bewersdorf, S. Shimony, RM Shallis, dkk., "Terapi Kombinasi dengan Agen Hipometilasi dan Venetoclax Versus Kemoterapi Induksi Intensif pada Mutasi IDH1- atau IDH2-Baru

Leukemia Myeloid Akut yang Terdiagnosis—Studi Kohort Multisentris," *Jurnal Hematologi Amerika* 99, no. 8 (2024): 1640–1643.

173. M. Lübbert, PW Wijermans, M. Kicinski, dkk., "Decitabine 10 Hari Versus Kemoterapi 3 + 7 Hari Diikuti Transplantasi Allograft pada Pasien Lanjut Usia dengan Leukemia Myeloid Akut: Uji Klinis Fase 3 Terbuka, Acak, Terkontrol," *Lancet Haematology* 10, no. 11 (2023): e879–e889.

174. S. Pei, DA Pollyea, A. Gustafson, dkk., "Subklon Monositik Memberikan Resistensi terhadap Terapi Berbasis Venetoclax pada Pasien dengan Leukemia Myeloid Akut," *Cancer Discovery* 10, no. 4 (2020): 536–551.

175. CD Dinardo, IS Tiong, A. Quaglieri, dkk., "Pola Molekuler Respons dan Kegagalan Pengobatan Setelah Kombinasi Venetoclax Lini Pertama pada Pasien Lanjut Usia dengan AML," *Blood* 135, no. 11 (2020): 791–803.

176. K. Kim, A. Maiti, S. Loghavi, dkk., "Hasil Leukemia Mieloid Akut Mutasi TP53 dengan Decitabine dan Venetoclax," *Kanker* 127, no. 20 (2021): 3772–3781.

177. E. Madarang, J. Lykon, W. Zhao, dkk., "Venetoclax dan Agen Hipometilasi pada Pasien Usia 80-an dan 90-an dengan Leukemia Mieloid Akut," *Blood Neoplasia* 1, no. 2 (2024): 100016.

178. O. Karrar, M. Abdelmagid, M. Rana, dkk., "Durasi Venetoclax (14 vs. 21 vs. 28 Hari) dalam Kombinasi dengan Agen Hipometilasi pada Leukemia Myeloid Akut yang Baru Didiagnosis: Analisis Komparatif Respons, Toksisitas, dan Kelangsungan Hidup," *American Journal of Hematology* 99, no. 2 (2023): E63–E66.

179. A. Bazinet, CD Dinardo, N. Arani, dkk., "Perbandingan Retrospektif Kursus Singkat "7 + 7" vs Agen Hipometilasi Standar Plus Kombinasi Venetoclax pada Pasien Lanjut Usia/ Tidak Bugar dengan Leukemia Myeloid Akut yang Baru Didiagnosis," *Jurnal Onkologi Klinis* 42, no. 16_suppl (2024): 6507.

180. DA Pollyea, CD DiNardo, ML Arellano, dkk., "Dampak Venetoclax dan Azacitidine pada Pasien yang Belum Pernah Mendapatkan Pengobatan dengan Leukemia Myeloid Akut dan Mutasi IDH1/2," *Penelitian Kanker Klinis* 28, no. 13 (2022): 2753–2761.

181. CD DiNardo, AC Schuh, EM Stein, dkk., "Enasidenib Ditambah Azacitidine Versus Azacitidine Saja pada Pasien dengan Leukemia Myeloid Akut Mutan IDH2 yang Baru Didiagnosis (AG221-AML-005): Uji Coba Fase 1b Satu Lengan dan Uji Coba Fase 2 Acak," *Lancet Oncology* 22, no. 11 (2021): 1597–1608.

182. DA Irvine dan M. Copland, "Menargetkan Hedgehog dalam Keganasan Hematologi," *Blood* 119, no. 10 (2012): 2196–2204.

183. A. Zucenka, K. Maneikis, B. Pugaciete, dkk., "Glasdegib dalam Kombinasi dengan Sitarabin Dosis Rendah untuk Pengobatan Rawat Jalan Leukemia Mieloid Akut Kambuh atau Refrakter pada Pasien yang Tidak Layak Huni," *Jurnal Hematologi* 100, no. 5 (2021): 1195–1202.

184. MA Sekeres, P. Montesinos, J. Novak, dkk., "Glasdegib Ditambah Kemoterapi Intensif atau Non-Intensif untuk Leukemia Myeloid Akut yang Belum Diobati: Hasil dari Uji Coba Acak Fase 3 BRIGHT AML 1019," *Leukemia* 37, no. 10 (2023): 2017–2026.

185. LY Lee, D. Hernandez, T. Rajkhowa, dkk., "Studi Praktis Gilteritinib, Inhibitor FLT3 Generasi Berikutnya," *Blood* 129, no. 2 (2017): 257–260.

186. E. Weisberg, C. Meng, AE Case, dkk., "Perbandingan Efek Midostaurin, Crenolanib, Quizartinib, Gilteritinib, Sorafenib dan BLU-285 pada Mutan Onkogenik KIT, CBL dan FLT3 pada Keganasan Hematologi," *British Journal of Haematology* 187, no. 4 (2019):

488–501.

187. ES Wang, P. Montesinos, MD Minden, dkk., "Uji Coba Fase 3 Gilteritinib Plus Azacitidine vs Azacitidine untuk AML FLT3mut+ yang Baru Didiagnosis dan Tidak Memenuhi Syarat untuk Kemoterapi Intensif," *Blood* 140, no. 17 (2022): 1845–1857, <https://doi.org/10.1182/blood.2021014586>.

188. A. Maiti, CD DiNardo, NG Daver, dkk., "Terapi Triplet dengan Venetoclax, Inhibitor FLT3 dan Decitabine untuk Leukemia Myeloid Akut Bermutasi FLT3," *Jurnal Kanker Darah* 11, no. 2 (2021): 25.
189. NJ Short, N. Daver, CD Dinardo, dkk., "Azacitidine, Venetoclax, dan Gilteritinib pada Pasien FLT3 yang Baru Didiagnosis dan Kambuh atau Refrakter AML yang Bermutasi," *Jurnal Onkologi Klinis* 42, no. 13 (2024): 1499–1508.
190. SJ Forman dan JM Rowe, "Mitos Remisi Kedua Leukemia Akut pada Orang Dewasa," *Blood* 121, no. 7 (2013): 1077–1082.
191. C. Ganzel, Z. Sun, LD Cripe, dkk., "Angka Kelangsungan Hidup Jangka Panjang yang Sangat Buruk pada Studi Masa Lalu dan Studi Terbaru untuk Pasien AML Kambuh: Pengalaman ECOG-ACRIN," *American Journal of Hematology* 93, no. 8 (2018): 1074–1081.
192. DA Breems, WLJ Van Putten, PC Huijgens, dkk., "Indeks Prognostik untuk Pasien Dewasa dengan Leukemia Mieloid Akut pada Kekambuhan Pertama," *Jurnal Onkologi Klinis* 23, no. 9 (2005): 1969–1978.
193. E. Estey, P. Thall, M. Andreoff, dkk., "Penggunaan Faktor Perangsang Koloni Granulosit Sebelum, Selama, dan Setelah Terapi Induksi Fludarabin Plus Sitarabin pada Leukemia Mielogen Akut atau Sindrom Mielodisplastik yang Baru Didiagnosis: Perbandingan dengan Fludarabin Plus Sitarabin Tanpa Granulosit," *Jurnal Onkologi Klinis* 12, no. 4 (1994): 671–678.
194. S. Amadori, W. Arcese, G. Isacchi, dkk., "Mitoxantrone, Etoposide, dan Cytarabine Dosis Menengah: Rejimen yang Efektif dan Dapat Ditoleransi untuk Pengobatan Leukemia Myeloid Akut Refrakter," *Journal of Clinical Oncology* 9, no. 7 (1991): 1210–1214.
195. S. Dewolf dan MS Tallman, "Bagaimana Saya Mengobati AML Kambuh atau Refrakter," *Blood* 136, no. 9 (2020): 1023–1032.
196. M. Stelljes, JM Middeke, G. Bug, dkk., "Induksi Remisi Versus Transplantasi Sel Punca Hematopoietik Alogenik Langsung untuk Pasien dengan Leukemia Mieloid Akut Kambuh atau Respons Buruk (ASAP): Uji Coba Non-Inferioritas Fase 3, Acak, Label Terbuka," *Lancet Hematology* 11, tidak. 5 (2024): e 324–e 335.
197. N. Kekre, HT Kim, G. Thanarajasingam, dkk., "Kemanjuran Pengurangan Dosis Penekan Imun dalam Mengobati Kekambuhan Setelah Transplantasi Sel Punca Alogenik dengan Intensitas Rendah," *Haematologica* 100, no. 9 (2015): 1222–1227.
198. C. Schmid, M. Labopin, A. Nagler, dkk., "Infusi Limfosit Donor dalam Pengobatan Kekambuhan Hematologis Pertama Setelah Transplantasi Sel Punca Alogenik pada Dewasa dengan Leukemia Mieloid Akut: Analisis Faktor Risiko Retrospektif dan Perbandingan dengan Strategi Lain oleh Kelompok Kerja Leukemia Akut EBMT," *Jurnal Onkologi Klinis* 25, no. 31 (2007): 4938–4945.
199. MS Davids, HT Kim, P. Bachireddy, dkk., "Ipilimumab untuk Pasien dengan Kekambuhan Setelah Transplantasi Alogenik," *New England Journal of Medicine* 375, no. 2 (2016): 143–153.
200. MA Kharfan-Dabaja, M. Labopin, E. Polge, dkk., "Hubungan Transplantasi Sel Hematopoietik Alogenik Kedua vs Infusi Limfosit Donor dengan Kelangsungan Hidup Keseluruhan pada Pasien dengan Kekambuhan Leukemia Mieloid Akut," *JAMA Oncology* 4, no. 9 (2018): 1245.
201. AE Perl, JK Altman, J. Cortes, dkk., "Inhibisi Selektif FLT3 oleh Gilteritinib pada Leukemia Myeloid Akut Kambuh atau Refrakter: Studi Multisentris, Pertama pada Manusia, Label Terbuka, Fase 1–2," *Lancet Oncology* 18, no. 8 (2017): 1061–1075.
202. AE Perl, RA Larson, NA Podoltsev, dkk., "Tindak Lanjut Pasien dengan AML Positif Mutasi FLT3 Kambuh/Resisten yang Diobati dengan Gilteritinib dalam Uji Klinis Fase 3 ADMIRAL," *Blood* 139, no. 23 (2022): 3366–3375.
203. AE Perl, N. Hosono, P. Montesinos, dkk., "Hasil Klinis pada Pasien dengan Leukemia Mieloid Akut Mutasi FLT3 Kambuh/Refrakter yang Diobati dengan Gilteritinib dan Sebelumnya Menerima Midostaurin atau Sorafenib," *Blood Cancer Journal* 12, no. 5 (2022): 84, <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00677-7>.
204. Y. Numan, Z. Abdel Rahman, J. Grenet, dkk., "Aktivitas Klinis Gilteritinib pada Leukemia Mieloid Akut Kambuh/Refrakter dengan Mutasi FLT3 yang Sebelumnya Diobati dengan Inhibitor FLT3," *American Journal of Hematology* 97, no. 3 (2022): 322–328.
205. S. Shimony, J. Canaani, E. Kugler, dkk., "Monoterapi Gilteritinib untuk Leukemia Mieloid Akut Mutasi FLT3 Kambuh/Refrakter: Analisis Multisentris Dunia Nyata yang Dicocokkan," *Annals of Hematology* 101 (2022): 2001–2010.
206. N. Daver, AE Perl, J. Maly, dkk., "Venetoclax Plus Gilteritinib untuk Leukemia Mieloid Akut Kambuh/Refrakter dengan Mutasi FLT3," *Jurnal Onkologi Klinis* 40, no. 35 (2022): 4048–4059.
207. E. Kugler, I. Cohen, I. Amitai, dkk., "Gilteritinib Dengan atau Tanpa Venetoclax untuk Leukemia Mieloid Akut Mutasi FLT3 Kambuh/Refrakter," *British Journal of Haematology* 205, no. 3 (2024): 932–941.
208. CA Lachowicz, S. Loghavi, Z. Zeng, dkk., "Studi Fase Ib/II Ivosidenib dengan Venetoclax +/- Azacitidine pada Kanker Mieloid Bermutasi IDH1," *Blood Cancer Discovery* 4, no. 4 (2023): 276–293.
209. JP Bewersdorf, RM Shallis, A. Derkach, dkk., "Kemanjuran Inhibitor FLT3 dan IDH1/2 pada Pasien dengan Leukemia Mieloid Akut yang Sebelumnya Diobati dengan Venetoclax," *Leukemia Research* 122 (2022): 106942.
210. "FDA Menyetujui Olutasidenib untuk Leukemia Myeloid Akut Kambuh atau Refrakter dengan Mutasi IDH1 yang Rentan Halaman Web Resmi FDA," https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-olutasidenib-relapsed-or-refractory-acute-myeloid-leukemia-susceptible-idh1-mutation?utm_medium=email&utm_source=govdelivery.
211. KJ Norsworthy, F. Mulkey, EC Scott, dkk., "Sindrom Diferensiasi dengan Pengobatan Ivosidenib dan Enasidenib pada Pasien dengan AML Mutasi IDH Kambuh atau Refrakter: Analisis Sistematis Badan Pengawas Obat dan Makanan AS," *Clinical Cancer Research* 26, no. 16 (2020): 4280–4288.
212. S. de Botton, P. Fenaux, K. Yee, dkk., "Olutasidenib (FT-2102) Menginduksi Remisi Lengkap yang Tahan Lama pada Pasien dengan AML Mutasi IDH1 yang Kambuh atau Refrakter," *Blood Advances* 7, no. 13 (2023): 3117–3127.
213. J. Cortes, BA Jonas, G. Schiller, dkk., "Olutasidenib pada Pasien Pasca-Venetoclax dengan Mutasi Isocitrate Dehydrogenase 1 (mIDH1) Leukemia Mieloid Akut (AML)," *Leukemia & Limfoma* 65, no. 8 (2024): 1145–1152.
214. BM Squibb, "Bristol Myers Squibb Memberikan Pembaruan tentang Uji Klinis Fase 3 IDENTIFY pada Pasien dengan Leukemia Myeloid Akut Kambuh atau Refrakter," Siaran Pers (2020).
215. S. de Botton, P. Montesinos, AC Schuh, dkk., "Enasidenib vs Perawatan Konvensional pada Pasien Lanjut Usia dengan AML Kambuh/Refrakter Mutan IDH2 Stadium Akhir: Uji Klinis Acak Fase 3," *Blood* 141, no. 2 (2023): 156–167.
216. S. Venugopal, K. Takahashi, N. Daver, dkk., "Kemanjuran dan Keamanan Kombinasi Enasidenib dan Azacitidine pada Pasien dengan Leukemia Myeloid Akut Bermutasi IDH2 dan Tidak Memenuhi Syarat untuk Kemoterapi Intensif," *Jurnal Kanker Darah* 12, no. 1 (2022): 10, <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00604-2>.
217. A.-L. Taksin, O. Legrand, E. Raffoux, dkk., "Profil Efektivitas dan Keamanan yang Tinggi dari Dosis Fraksional Mylotarg sebagai Terapi Induksi pada Pasien dengan Leukemia Myeloblastik Akut Kambuh: Sebuah Studi Prospektif dari Grup Alfa," *Leukemia* 21, no. 1 (2007): 66–71.
218. C. Schoch, S. Schnittger, M. Klaus, W. Kern, W. Hiddemann, dan T. Haferlach, "AML dengan Abnormalitas 11q23/MLL sebagaimana Didefinisikan oleh Klasifikasi WHO: Insiden, Kromosom Pasangan, Subtipe FAB, Distribusi Usia, dan Dampak Prognostik dalam Seri Tidak Terpilih dari 1897 Kasus AML yang Dianalisis Secara Sitogenetik," *Blood* 102, no. 7 (2003): 2395–2402.

219. SA Armstrong, JE Staunton, LB Silverman, dkk., "Translokasi MLL Menentukan Profil Ekspresi Gen yang Berbeda yang Membedakan Leukemia Unik," *Nature Genetics* 30, no. 1 (2002): 41–47.

220. A. Yokoyama, TCP Somerville, KS Smith, O. Rozenblatt-Rosen, M. Meyerson, dan ML Cleary, "Protein Penekan Tumor Menin Merupakan Kofaktor Onkogenik Esensial untuk Leukemogenesis yang Berhubungan dengan MLL," *Cell* 123, no. 2 (2005): 207–218.

221. "FDA Menyetujui Revumenib untuk Leukemia Akut Kambuh atau Refrakter dengan Translokasi KMT2A [Siaran Pers]," 15/11/2024.

222. GC Issa, I. Aldoss, MJ Thirman, dkk., "Penghambatan Menin dengan Revumenib untuk Leukemia Akut Kambuh atau Refrakter dengan Penataan Ulang KMT2A (AUGMENT-101)," *Journal of Clinical Oncology* 43, no. 1 (2024): JCO2400826, <https://doi.org/10.1200/JCO.24.00826>.

223. GJ Roboz, T. Rosenblat, M. Arellano, dkk., "Studi Acak Internasional Fase III Elacytarabine Versus Pilihan Peneliti pada Pasien dengan Leukemia Myeloid Akut Kambuh/Refrakter," *Jurnal Onkologi Klinis* 32, no. 18 (2014): 1919–1926.

224. CD DiNardo, CA Lachowicz, K. Takahashi, dkk., "Venetoclax Dikombinasikan dengan Induksi dan Konsolidasi FLAG-IDA pada Leukemia Myeloid Akut yang Baru Didiagnosis dan Kambuh atau Refrakter," *Jurnal Onkologi Klinis* 39, no. 25 (2021): 2768–2778.

225. O. Wolach, A. Frisch, L. Shargian, dkk., "Venetoclax dalam Kombinasi dengan Protokol Berbasis FLAG-IDA untuk Pasien dengan Akut Leukemia Mieloid: Analisis Dunia Nyata," *Annals of Hematology* 101, no. 8 (2022): 1719–1726.

226. A. Maiti, CD DiNardo, W. Qiao, dkk., "Decitabine Sepuluh Hari dengan Venetoclax Dibandingkan dengan Kemoterapi Intensif pada Leukemia Myeloid Akut Kambuh atau Refrakter: Analisis Pencocokan Skor Propensity," *Kanker* 127, no. 22 (2021): 4213–4220.

227. M. Stahl, K. Menghrajani, A. Derkach, dkk., "Prediktor Klinis dan Molekuler Respons dan Kelangsungan Hidup Setelah Terapi Venetoclax pada AML Kambuh/Refrakter," *Blood Advances* 5, no. 5 (2021): 1552–1564.

228. M. Stahl, M. Deveau, P. Montesinos, dkk., "Agen Hipometilasi pada AML Kambuh dan Refrakter: Hasil dan Prediktornya pada Kohort Pasien Internasional yang Besar," *Blood Advances* 2, no. 8 (2018): 923–932.

229. K.-K. Chin, Y. Valtis, A. Derkach, dkk., "Kemoterapi Intensif Setelah Agen Hipometilasi dan Venetoclax pada Leukemia Mieloid Akut Dewasa," *Blood Neoplasia* 1, no. 4 (2024): 100038, <https://doi.org/10.1016/j.bneo.2024.100038>.

230. DA Sallman, MM Al Malki, AS Asch, dkk., "Magrolimab dalam Kombinasi dengan Azacitidine pada Pasien dengan Sindrom Mielodisplastik Risiko Tinggi: Hasil Akhir Studi Fase Ib," *Journal of Clinical Oncology* 41, no. 15 (2023): 2815–2826.

231. PV Naval Daver, G. Huls, H. Döhner, dkk., eds., *Magrolimab vs Placebo dalam Kombinasi dengan VENETOCLAX dan AZACITIDINE pada Pasien yang Belum Pernah Diobati Sebelumnya dengan Leukemia Myeloid Akut yang Tidak Memenuhi Syarat untuk Kemoterapi Intensif: Studi Enhance-3* (EHA, 2024), 2024.

232. DGG-M. Sallman, N. Daver, C. Abboud, et al., eds., *Magrolimab (Magro) + Azacitidine (Aza) vs Placebo (PBO) +Aza pada Pasien (Pts) Pada Sindrom Mielodisplastik (MDS) Risiko Tinggi (HR) yang Tidak Diobati: Analisis Akhir Studi Fase 3 Enhance* (EHA, 2024).

233. AM Zeidan, K. Ando, O. Rauzy, dkk., "Sabatolimab Ditambah Agen Hipometilasi pada Pasien yang Belum Pernah Diobati Sebelumnya dengan Sindrom Mielodisplastik Risiko Tinggi (STIMULUS-MDS1): Uji Klinis Fase 2 Acak, Buta Ganda, Terkontrol Placebo," *Lancet Haematology* 11, no. 1 (2024): e38–e50.

234. DJ Deangelo, BA Jonas, JL Liesveld, dkk., "Studi Fase 1/2 Penambahan Uproleselan pada Kemoterapi pada Pasien dengan Leukemia Myeloid Akut Kambuh atau Refrakter," *Blood* 139, no. 8 (2022): 1135–1146.

235. "GlycoMimetics Mengumumkan Hasil Komprehensif dari Studi Fase 3 Penting Uproleselan pada Leukemia Myeloid Akut (AML) Kambuh/Refrakter (R/R) [Siaran Pers]," 06/04/2024 (2024).

236. MC Kwon, JW Thuring, O. Querolle, dkk., "Kemanjuran Praktis Inhibitor Menin-KMT2A yang Ampuh dan Selektif JNJ-75276617 (Bleximenib) pada Leukemia dengan Perubahan KMT2A dan NPM1," *Blood* 144, no. 11 (2024): 1206–1220.

237. ES Wang, GC Issa, HP Erba, dkk., "Ziftomenib pada Leukemia Myeloid Akut Kambuh atau Refrakter (KOMET-001): Uji Klinis Fase 1 Multisentris, Terbuka, Multikohort," *Lancet Oncology* 25, no. 10 (2024): 1310–1324.

238. F. Perner, EM Stein, DV Wenge, dkk., "Mutasi MEN1 Memediasi Resistensi Klinis terhadap Inhibisi Menin," *Nature* 615, no. 7954 (2023): 913–919.

239. F. Perner, SF Cai, DV Wenge, dkk., "Abstrak 3457: Karakterisasi Mutasi Resistensi yang Diperoleh terhadap Inhibitor Menin," *Penelitian Kanker* 83, no. 7_Suplemen (2023): 3457.

240. S. Mardiana dan S. Gill, "Sel T CAR untuk Leukemia Mieloid Akut: Kondisi Terkini dan Arah Masa Depan," *Frontiers in Oncology* 10 (2020): 697.

241. DG Guy dan GL Uy, "Antibodi Bispesifik untuk Pengobatan Leukemia Mieloid Akut," *Current Hematologic Malignancy Reports* 13, no. 6 (2018): 417–425.

242. AA Lane, JS Garcia, EG Raulston, dkk., "Uji Coba Fase 1b Tagraxofusp dalam Kombinasi dengan Azacitidine dengan atau tanpa Venetoclax pada Leukemia Myeloid Akut," *Blood Advances* 8, no. 3 (2024): 591–602.

243. NG Daver, P. Montesinos, DJ DeAngelo, dkk., "Pivekimab Sunirine (IMGN632), Konjugat Obat-Antibodi Penarget CD123 Baru, pada Leukemia Mieloid Akut Kambuh atau Refrakter: Studi Fase 1/2," *Lancet Oncology* 25, no. 3 (2024): 388–399.

244. GL Uy, I. Aldoss, MC Foster, dkk., "Flotetuzumab sebagai Imunoterapi Penyelamatan untuk Leukemia Myeloid Akut Refrakter," *Blood* 137, no. 6 (2021): 751–762.

245. MacroGenics, Inc, "MacroGenics Memberikan Pembaruan tentang Kemajuan Perusahaan dan Hasil Keuangan 2021 [Siaran Pers]," (2022).

246. AS Bhagwat, L. Torres, O. Shestova, dkk., "Resistensi Terapi CAR T yang Dimediasi Sitokin pada AML," *Nature Medicine* 30 (2024): 3697–3708.

247. MY Kim, KR Yu, SS Kenderian, dkk., "Inaktivasi Genetik CD33 pada Sel Punca Hematopoietik untuk Memungkinkan Imunoterapi Sel T CAR untuk Leukemia Mieloid Akut," *Cell* 173, no. 6 (2018): 1439–1453e19.

248. N. Wellhausen, RP O'Connell, S. Lesch, dkk., "Penyuntingan Basis Epitop CD45 pada Sel Hematopoietik Memungkinkan Terapi Imun Kanker Darah Universal," *Science Translational Medicine* 15, no. 714 (2023): eadi1145.

249. T. Badar, E. Atallah, RM Shallis, dkk., "Hasil AML Mutasi dengan Terapi Lini Depan yang Berkembang: Dampak Transplantasi Sel Punca Alogenetik pada Kelangsungan Hidup," *American Journal of Hematology* 97, no. 7 (2022): E232–E235.

250. JE Cortes dan P. Mehta, "Penentuan Kebutuhan dan Pilihan Terapi pada Pasien Lanjut Usia dengan Leukemia Mieloid Akut," *Jurnal Hematologi Amerika* 96, no. 4 (2021): 493–507.

251. HD Klepin, AM Geiger, JA Tooze, dkk., "Kelayakan Penilaian Geriatri Rawat Inap untuk Lansia yang Menerima Kemoterapi Induksi untuk Leukemia Mielogen Akut," *Jurnal American Geriatrics Society* 59, no. 10 (2011): 1837–1846.

252. HD Klepin, AM Geiger, JA Tooze, dkk., "Penilaian Geriatrik Memprediksi Kelangsungan Hidup pada Lansia yang Menerima Kemoterapi Induksi untuk Leukemia Mielogen Akut," *Blood* 121, no. 21 (2013): 4287–4294.

253. SG Mohile, W. Dale, MR Somerfield, dkk., "Penilaian dan Pengelolaan Kerentanan Praktis pada Pasien Lanjut Usia yang Menerima Kemoterapi: Pedoman ASCO untuk Onkologi Geriatri," *Jurnal Onkologi Klinis* 36, no. 22 (2018): 2326–2347.
254. EK Ritchie, HD Klepin, E. Storricks, dkk., "Penilaian Geriatrik untuk Lansia yang Menerima Terapi Kurang Intensif untuk Leukemia Myeloid Akut: Laporan CALGB 361101," *Blood Advances* 6, no. 12 (2022): 3812–3820.
255. G.-J. Min, B.-S. Cho, S.-S. Park, dkk., "Penilaian Geriatrik Memprediksi Toksisitas Nonfatal dan Kelangsungan Hidup pada Lansia yang Menjalani Perawatan Intensif dengan AML," *Blood* 139, no. 11 (2022): 1646–1658.
256. C. Dumontier, H. Uno, T. Hsieh, dkk., "Uji Coba Terkontrol Acak Konsultasi Geriatri Versus Perawatan Standar pada Lansia dengan Keganasan Hematologi," *Haematologica* 107 (2021): 1172–1180.
257. H. Döhner, D. Weber, J. Krzykalla, dkk., "Kemoterapi Intensif Dengan atau Tanpa Gemtuzumab Ozogamicin pada Pasien dengan NPM1 y Leukemia Mieloid Akut Bermutasi (AMLSG 09–09): Uji Klinis Fase 3 Multisentris, Acak, dan Terbuka," *Lancet Haematology* 10, no. 7 (2023): e495–e509.
258. NH Russell, C. Wilhelm-Benartzi, J. Othman, dkk., "Fludarabine, Cytarabine, Granulocyte Colony-Stimulating Factor, dan Idarubicin dengan Gemtuzumab Ozogamicin Meningkatkan Kelangsungan Hidup Bebas Kejadian pada Pasien Muda dengan AML yang Baru Didiagnosis dan Kelangsungan Hidup Keseluruhan pada Pasien dengan Mutasi NPM1 dan FLT3," *Journal of Clinical Oncology* 42, no. 10 (2024): 1158–1168.
259. JK McCloskey, VA Pullarkat, GN Mannis, dkk., "Uji Coba Utama V-FAST: Hasil Awal Pengobatan dengan CPX-351 Plus Midostaurin pada Dewasa dengan Leukemia Myeloid Akut Mutasi FLT3 yang Baru Didiagnosis," *Jurnal Onkologi Klinis* 40, no. 16_suppl (2022): 7043.
260. GL Uy, VA Pullarkat, P. Baratam, dkk., "Induksi CPX-351 Plus Venetoclax Intensitas Rendah untuk Dewasa dengan AML yang Baru Didiagnosis dan Tidak Layak untuk Kemoterapi Intensif," *Blood Advances* 8, no. 24 (2024): 6248–6256, <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024013687>.
261. A. Bataller, A. Bazinet, G. Borthakur, dkk., "CPX-351 dengan Venetoclax pada Pasien dengan Leukemia Myeloid Akut Kambuh/Refrakter: Hasil Studi Fase Ib," *Blood* 142, no. Suplemen 1 (2023): 4259.
262. G. Richard-Carpentier, G. Gupta, C. Cameron, dkk., "Hasil Akhir Studi Fase Ib/II yang Mengevaluasi Enasidenib dalam Kombinasi dengan Venetoclax pada Pasien dengan Keganasan Mieloid Kambuh/Refrakter Bermutasi IDH2," *Blood* 142 (2023): 159.
263. M. De Lima, B. Oran, RE Champlin, dkk., "Pemeliharaan CC-486 Setelah Transplantasi Sel Punca pada Pasien dengan Leukemia Mieloid Akut atau Sindrom Mielodisplastik," *Biologi Transplantasi Darah dan Sumsum* 24, no. 10 (2018): 2017–2024.
264. R. Briski, NJ Short, N. Daver, dkk., "Studi Fase I/II Kombinasi ASTX727, Gilteritinib dan Venetoclax pada Pasien dengan Leukemia Mieloid Akut (AML) Kambuh/Refrakter dengan Mutasi FLT3," *Darah* 142, no. Suplemen 1 (2023): 2910.
265. J. Miguel Bergua Burgues, R. Rodríguez-Veiga, I. Cano Ferri, dkk., "S132: Hasil Terbaru Studi VEN-A-Qui: Uji Coba Fase 1–2 untuk Menilai Keamanan dan Efektivitas Kombinasi Tiga Obat untuk Pasien AML yang Baru Didiagnosis dan Tidak Layak Huni: Azacitidine atau Cytarabine Dosis Rendah dengan Venetoclax dan Quizartinib," *HemaSphere* 7, no. S3 (2023): e8385270.
266. JS Garcia, HT Kim, HM Murdock, dkk., "Menambahkan Venetoclax pada Transplantasi Fludarabine/Busulfan RIC untuk MDS dan AML Berisiko Tinggi Layak, Aman, dan Efektif," *Blood Advances* 5, no. 24 (2021): 5536–5545.
267. S. Fleming, GJ Roboz, AT Fathi, dkk., "Uji Coba OMNIVERSE Fase 1b: Keamanan dan Tolerabilitas Azacitidine Oral (Oral-AZA) dalam Kombinasi dengan Venetoclax (VEN) untuk Pengobatan Leukemia Myeloid Akut," *Journal of Clinical Oncology* 41, no. 16_suppl (2023): e19011-e.
268. M. Amaya, C. McMahon, JA Gutman, dkk., "Hasil dari Studi Klinis Fase (Ph) 1 dari Rejimen Oral CC-486 dan Venetoclax untuk Leukemia Myeloid Akut (AML)," *Journal of Clinical Oncology* 41, no. 16_suppl (2023): 7034.
269. E. Jabbour, E. Searle, M. Abdul-Hay, dkk., "Studi Fase 1 Pertama pada Manusia tentang Inhibitor Menin-KMT2A (MLL1) JNJ-75276617 pada Pasien Dewasa dengan Leukemia Akut Kambuh/Refrakter yang Mengandung Perubahan KMT2A atau NPM1," *Blood* 142, no. Suplemen 1 (2023): 57.
270. ES Winer, M. Maris, MR Sharma, dkk., "Studi Fase 1, Pertama pada Manusia, Peningkatan Dosis MGD024, Molekul Dart® Bispesifik CD123 x CD3, pada Pasien dengan CD123- Kambuh atau Refrakter Keganasan Hematologi Positif (+)," *Blood* 140, no. Suplemen 1 (2022): 11753–11754.