

Prediksi Respons Terapi Leukemia Granulositik Kronis: Skor Mana yang Lebih Baik?

Nadia Ayu Mulansari

Divisi Hemato-Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Leukemia granulositik kronik (LGK) merupakan suatu keganasan myeloproliferatif dengan karakteristik ditemukannya kromosom Philadelphia (Ph). Kromosom Ph ini disebabkan oleh translokasi resiprokal antara kromosom 9 dan 22 [t(9;22)] dan terbentuknya fusi gen *BCR-ABL1*. Fusi gen tersebut akan menghasilkan suatu protein yang menderegulasi aktivitas dari tirosin kinase (p210) yang berperan pada patogenesis LGK.^{1,2}

Dalam perjalanan penyakitnya, LGK terbagi menjadi tiga fase yaitu fase kronis, fase akselerasi, dan fase krisis blas. Namun, 90% pasien LGK terdiagnosis pada fase kronis. Bila tidak diobati, dalam 3 sampai 5 tahun LGK fase kronis akan berkembang menjadi fase krisis *blast*.³ Ditemukannya tirosin kinase inhibitor (TKI) telah meningkatkan prognosis dari pasien LGK, terutama pada pasien LGK fase kronis dengan kesintasan pasien LGK yang memiliki respons terhadap terapi imatinib mencapai 100% setelah 6-7 tahun.⁴

Pada Mei 2001, *imatinib mesylate* (IM) merupakan TKI pertama yang secara spesifik dikembangkan untuk menghambat aktivitas protein *BCR-ABL* dan pertama kali disetujui digunakan untuk terapi pasien LGK di Amerika.⁵ Setelah itu, beberapa jenis terapi TKI lain telah dikembangkan seperti dasatinib, nilotinib, bosutinib sebagai TKI generasi kedua dan ponatinib sebagai TKI generasi ketiga.⁶

Ponatinib telah disetujui sebagai pengobatan pada terapi pasien LGK yang gagal diterapi setidaknya oleh dua TKI. Selain itu, ponatinib juga dapat digunakan pada pasien yang mengalami gagal terapi menggunakan TKI generasi kedua.⁷

Sistem skoring untuk prognosis telah banyak dikembangkan untuk menstratifikasi risiko pada pasien LGK. Terdapat tiga sistem prognosis yang secara luas telah diterima untuk praktik klinis di seluruh dunia, yaitu Sokal, Hasford, dan *European Treatment Outcome Study* (EUTOS).⁴ Keunggulan skor prediktif Sokal dan Hasford masih menjadi perdebatan hingga saat ini. Dalam panduan *European Leukemia Net* (ELN) 2013 dinyatakan bahwa tidak ada satu skor pun yang lebih unggul dari skor yang lain. Di Asia Tenggara termasuk Indonesia, sampai saat ini belum ada penelitian mengenai skor Sokal maupun Hasford.

Somarnam, dkk.⁸ mencoba menganalisis data rekam medis pasien LGK dewasa yang berobat di poliklinik Hematologi Onkologi Medik Penyakit Dalam Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang pada periode 1 November sampai 31 Desember 2018 yang terdiagnosis LGK dengan *BCR-ABL1* positif dan dalam fase kronis serta mendapatkan terapi *imatinib mesylate* sekurang-kurangnya 12 bulan saat data diambil untuk melihat nilai prediksi antara skor Sokal dan skor Hasford pada pasien LGK yang diterapi *imatinib mesylate*.

Tabel 1. Rekomendasi terapi leukomia granulositik kronik

	Rekomendasi
Fase kronis, lini pertama	Imatinib 400 mg perhari
Fase kronis, lini kedua	
Intoleran Imatinib	Dasatinib atau nilotinib
Respon suboptimal Imatinib	Lanjutkan Imatinib dengan dosis yang sama, atau coba dosis tinggi imatinib, dasatinib atau nilotinib
Kegagalan terapi Imatinib	Dasatinib atau Nilotinib; transplantasi sel punca alogenik pada pasien dengan fase krisis blas dan mutasi T315I
Fase kronis, lini ketiga	
Respon suboptimal Dasatinib atau nilotinib	Lanjutkan dasatinib atau nilotinib, dengan rekomendasi transplantasi sel punca alogenik pada pasien dengan EBMT skor ≤ 2
Kegagalan dasatinib atau nilotinib	Ponatinib, Transplantasi sel punca alogenik
Fase akselerasi atau fase krisis blas, lini pertama	Imatinib 600 atau 800 mg, atau dasatinib atau nilotinib diikuti transplantasi sel punca alogenik
Fase akselerasi atau fase krisis blas, lini kedua	Dasatinib atau nilotinib diikuti transplantasi sel punca alogenik

Hasil penelitian Somarnam, dkk.⁸ menunjukkan skor Sokal pada pasien dengan kelompok risiko rendah sebanyak 9 pasien (17,3%), kelompok risiko sedang sebanyak 21 pasien (40,4%), dan kelompok risiko tinggi sebanyak 22 pasien (42,3%). Skor Hasford menunjukkan pasien dengan kelompok risiko rendah sebanyak 17 pasien (32,7%), kelompok risiko sedang sebanyak 26 pasien (50%), dan kelompok risiko tinggi 9 pasien (17,3%).

Xia, dkk.⁴ menunjukkan gambaran tinggi dan rendah persentase skor Sokal dan skor Hasford yang mirip dengan penelitian ini, dengan Skor Sokal pada pasien dengan kelompok risiko rendah sebanyak 83 pasien (39,5%), kelompok risiko sedang sebanyak 99 pasien (47,1%), dan kelompok risiko tinggi sebanyak 28 pasien (13,3%). Skor Hasford menunjukkan pasien dengan kelompok risiko rendah sebanyak 101 pasien (48,1%), kelompok risiko sedang sebanyak 92 pasien (43,8%), dan kelompok risiko tinggi 17 pasien (8,1%). Persentase skor prediksi Hasford ini mirip dengan penelitian Chhikara, dkk.⁹ namun pada skor Sokal memiliki perbedaan dimana kelompok risiko tinggi Sokal mempunyai persentase terendah.

Tinggi-rendahnya skor Hasford maupun skor Sokal yang dikaitkan dengan respons hematologi tidak didapatkan perbedaan bermakna. Walaupun pada awal uji *Marginal Homogeneity* menunjukkan adanya perbedaan distribusi skor Sokal maupun skor Hasford, tetapi dalam kaitannya dengan respons hematologi hampir sama, sehingga dapat dikatakan baik skor Sokal maupun skor Hasford dapat dipakai untuk memprediksi respons hematologi dengan mempertimbangkan mana yang lebih mudah dipakai.⁸

Respons molekular merupakan salah satu evaluasi keberhasilan terapi LGK yang biasanya dievaluasi pada bulan-3, bulan-6, dan bulan-12 setelah memulai pemakaian *imatinib mesylate* secara rutin.¹⁰ Dalam penelitian ini, perbandingan respons molekular hanya dilakukan pada bulan ke-12 untuk mengevaluasi respons molekular mayor dikarenakan ketidaklengkapan data bulan ke-3 dan bulan ke-6. Jika dilihat dari gambaran kelompok risiko rendah, sedang, dan tinggi pada skor Sokal maupun skor Hasford tampak kesesuaian terhadap respons molekular yang diharapkan sesuai prediksi awal terapi yang mana kelompok risiko yang rendah lebih mudah mencapai MMR dan kelompok risiko yang lebih tinggi lebih sulit mencapai MMR. Hasil tersebut juga tidak berbeda bermakna dengan penelitian yang dilakukan oleh Chhikara, dkk.⁹ dan Xia, dkk.⁴

Dapat disimpulkan bahwa baik skor Sokal maupun skor Hasford dapat dipakai untuk memprediksi respons hematologi maupun respons molekular pada pasien LGK

fase kronis yang diterapi dengan *imatinib mesylate* tanpa didapatkan perbedaan yang bermakna.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hasserjian RP. Blood and bone marrow pathology. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(5):700.
2. Radich JP, Deininger M, Abboud CN, Altman JK, Berman E, Bhatia R, et al. NCCN Clinical practice guidelines in oncology chronic myeloid leukemia. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(9):1-73.
3. Buyukasik Y, Haznedaroglu IC, Ilhan O. Chronic myeloid leukemia: practical issues in diagnosis, treatment and follow-up. *UHOD - Uluslararası Hematol Derg*. 2010;20(2 Suppl):1-12.
4. Xia L, Qian W, Yang M, Li Q, Liu F, Xie Y. Comparison of the utility and applicability of the Sokal, Hasford, and EUTOS scores in a population of Chinese patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia undergoing imatinib therapy. *Onco Targets Ther*. 2015;8:2485-92.
5. Payandeh M, Sadeghi M, Sadeghi E. Treatment and survival in patients with chronic myeloid leukemia in a chronic phase in the West of Iran. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2015;16(17):7555-9.
6. Kim K, McMillin GA, Bernard PS, Tantravahi SK, Walker B, Schmidt RL. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring for imatinib administration in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2018;132(Suppl 1):3547-3547.
7. Castagnetti F, Gugliotta G, Soverini S, Baccarani M, Rosti G. Current treatment approaches in CML. *Hema Sphere*. 2019;3:S2.
8. Somarnam, Machsoos BD, Hermanto DH. Perbandingan skor Sokal dan skor Hasford terhadap respons terapi imatinib mesylate pada pasien leukemia granulositik kronis di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang. *JPDI*. 2019;6(4):164-72.
9. Chhikara S, Sazawal S, Singh K, Chaubey R, Pati H, Tyagi S, et al. Comparative analysis of the Sokal, Euro and European treatment and outcome study score in prognostication of indian chronic myeloid leukemia-chronic phase patients on imatinib. *South Asian J Cancer*. 2018;7(4):258-62.
10. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Rosti G. A review of the European LeukemiaNet recommendations for the management of CML. *Ann Hematol*. 2015;94(2):141-147.