



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

# Faktor prognostik pasien *Chronic Myeloid Leukemia* (CML) yang menggunakan terapi *Tyrosine Kinase Inhibitor* (TKI) berdasarkan skoring Sokal dan Hasford: sebuah tinjauan sistematis



CrossMark

Roderick Wilson Tendeann<sup>1\*</sup>, Ni Made Renny Anggreni Rena<sup>2</sup>, Tjorkorda Gde Dharmayuda<sup>2</sup>

## ABSTRACT

**Background:** Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) therapy is known to improve overall survival in Chronic Myeloid Leukemia (CML) patients. This research aims to assess the overall survival rate in CML patients using TKI therapy.

**Methods:** This systematic review is done due to PRISMA statement guidelines. The search was conducted in Pubmed, PubMed Center, and Taylor and Francis database from 2015 to 2018 with inclusion criteria age > 18 years, intervention TKI therapy, Sokal and Hasford score, overall survival outcome. The title and abstract of these articles were reviewed for relevance, based on inclusion criteria. This systematic review uses STROBE to evaluate the individual study's quality, which consists of 22 domains.

**Results:** In the final stage, this systematic review identifies two articles. Overall, the quality of these two articles based on the STROBE checklist is not good. Both articles said that CML patients given TKI therapy with smaller Sokal and Hasford scores would have a higher overall survival rate.

**Conclusion:** Overall, this systematic review obtained evidence of the high rate of overall survival in CML patients given TKI therapy. One study said that patients with lower Sokal and Hasford scores would have a higher overall survival rate. However, a study related to this is still limited and further research is needed, including larger populations, the evaluation of the mortality rate, and the comparison prognostic factor among TKI therapy.

**Keywords:** CML, TKI, prognosis, Sokal, Hasford, overall survival.

**Cite This Article:** Tendeann, R.W., Rena, N.M.R.A., Dharmayuda, T.G. 2021. Faktor prognostik pasien *Chronic Myeloid Leukemia* (CML) yang menggunakan terapi *Tyrosine Kinase Inhibitor* (TKI) berdasarkan skoring Sokal dan Hasford: sebuah tinjauan sistematis. *Intisari Sains Medis* 12(1): 437-442. DOI: 10.15562/ism.v12i1.926

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Terapi *Tyrosine Kinase Inhibitor* (TKI) diketahui dapat meningkatkan overall survival pada pasien *Chronic Myeloid Leukemia* (CML). Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menilai tingkat overall survival pada pasien CML yang menggunakan terapi TKI.

**Metode:** Penulisan tinjauan sistematis ini dilakukan berdasarkan pedoman PRISMA. Pencarian artikel dilakukan pada database Pubmed, PubMed Centre, Taylor and Francis dari tahun 2015 sampai 2018 dengan kriteria inklusi umur > 18 tahun, intervensi terapi TKI, skoring Sokal dan Hasford, outcome overall survival. Judul dan abstrak ditinjau berdasarkan relevansi penelitian. Penilaian kualitas studi dilakukan berdasarkan checklist STROBE yang terdiri dari 22

domain.

**Hasil:** Pada tahap akhir didapatkan studi sebanyak 2 artikel. Secara umum kualitas studi kedua artikel berdasarkan checklist STROBE kurang baik. Kedua studi mendukung bahwa pasien CML yang diberikan terapi TKI dengan skor Sokal maupun Hasford yang semakin kecil akan memiliki tingkat overall survival yang semakin tinggi.

**Kesimpulan:** Secara umum tinjauan sistematis ini memperoleh bukti mengenai tingginya *overall survival* pasien CML yang diberikan terapi TKI. Sebagian studi mendukung bahwa pasien dengan skor Sokal dan Hasford yang semakin rendah akan menyebabkan tingginya overall survival. Namun, studi mengenai hal terkait masih terbatas dan dibutuhkan penelitian

<sup>1</sup>Mahasiswa Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali, Indonesia;

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia.

\*Korespondensi:

Roderick Wilson Tendeann;  
Mahasiswa Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali, Indonesia Email:  
wilsontendeann@gmail.com

Diterima: 07-01-2021

Disetujui: 22-04-2021

Diterbitkan: 30-04-2021

lebih lanjut yang menyertakan populasi dalam jumlah yang lebih besar, mengevaluasi tingkat mortalitas, dan perbandingan faktor prognostik antar terapi TKI.

**Kata kunci:** CML, TKI, prognosis, Sokal, Hasford, Overall Survival.

**Sitasi Artikel ini:** Tendean, R.W., Rena, N.M.R.A., Dharmayuda, T.G. 2021. Faktor prognostik pasien *Chronic Myeloid Leukemia* (CML) yang menggunakan terapi *Tyrosine Kinase Inhibitor* (TKI) berdasarkan skoring Sokal dan Hasford: sebuah tinjauan sistematis. *Intisari Sains Medis* 12(1): 437-442. DOI: [10.15562/ism.v12i1.926](https://doi.org/10.15562/ism.v12i1.926)

## PENDAHULUAN

Leukemia merupakan suatu penyakit pada sel darah yang ditandai dengan timbulnya proliferasi ganas suatu sel induk hemopoetik dalam sumsum tulang yang ditandai dengan adanya penimbunan sel darah abnormal tertentu pada sel darah tepi.<sup>1</sup> Leukemia terbagi menjadi empat jenis yaitu *Chronic Myeloid Leukemia* (CML), *Chronic Lymphocytic Leukemia* (CLL), *Acute Myeloid Leukemia* (AML), dan *Acute Lymphocytic Leukemia* (ALL).<sup>2</sup> Suatu penyakit leukemia dapat dibedakan antara kronik dan akut berdasarkan bentuk sel abnormalnya.<sup>2</sup> Leukemia dikategorikan akut apabila terdapat lebih banyak sel punca (imatur) daripada sel normal (matur). Berbeda dengan leukemia kronik yang memiliki lebih banyak sel normal daripada sel punca.<sup>1,2</sup>

*Chronic Myeloid Leukemia* (CML) adalah suatu kanker darah yang disebabkan oleh keganasan klonal dari sel-sel induk hemopoetik yang menyebabkan terjadinya peningkatan jumlah sel-sel myeloid kecuali limfosit, sel darah merah, dan trombosit di darah perifer dan menyebabkan hiperplasia pada sumsum tulang.<sup>3</sup> Jumlah penderita leukemia myeloid kronik merupakan 15-20% dari jumlah penderita leukemia dan merupakan kanker leukemia kronik dengan kasus yang tercatat paling banyak dijumpai di Indonesia, sedangkan di negara Barat lebih banyak dijumpai dalam bentuk *Chronic Lymphocytic Leukemia* (CLL).<sup>4</sup> Insidensi leukemia mieloid kronik di negara Barat terhitung sebanyak 1-1,4 orang per 100.000 orang penduduk per tahun. Pada umumnya, leukemia myeloid kronik menyerang orang dengan usia pertengahan dengan puncak pada umur 40-50 tahun dan lebih sering menyerang pria daripada wanita dengan perbandingan 1,3-2,2:1 kasus. Pada anak-

anak juga dijumpai tapi dalam bentuk *juvenile chronic myeloid leukemia*.<sup>4</sup>

Leukemia myeloid kronik dapat didiagnosis dengan cara sitogenetika, *Fluorescence In Situ Hybridization* (FISH), dan *Polymerase Chain Reaction* (PCR).<sup>5</sup> Metode sitogenetika merupakan pemeriksaan untuk mendeteksi adanya kromosom *Philadelphia* (Ph) dan memantau kemampuan respon sitogenik.<sup>5</sup> Hasil metode ini yaitu jumlah kromosom Ph positif lebih dari sama dengan 20 metafase. Metode selanjutnya yakni FISH merupakan tipe hibridisasi menggunakan *complementary DNA* atau *RNA strand (probe)* yang diberikan fluoresen dan sampelnya juga bisa berasal dari darah perifer atau dari sumsum tulang. Metode ini dilakukan untuk mencari gen BCR-ABL pada kromosom.<sup>5</sup> Metode FISH biasanya dilakukan jika metode sitogenetika menunjukkan hasil negatif.<sup>6</sup> Metode terakhir yaitu PCR atau *Polymerase chain reaction* yang sangat sensitif terhadap adanya gen BCR-ABL salinan menggunakan darah perifer maupun sumsum tulang.<sup>6</sup>

Terdapat berbagai metode untuk terapi leukemia myeloid kronik. Namun, metode yang paling sering dilakukan yakni transplantasi sel punca alogenik dan penghambat tirosin kinase.<sup>7</sup> Terapi transplantasi sel punca alogenik merupakan terapi yang bersifat paling kuratif bagi pasien leukemia myeloid kronik dan sangat efektif jika dilakukan masih dalam fase kronik. Terapi ini merupakan metode yang paling sering dilakukan karena dapat memberikan kesembuhan total bagi pasiennya.<sup>7</sup>

Disamping itu, terdapat beberapa faktor yang dapat memperburuk hasil prognosis pasien antara lain umur, hasil laboratorium mengenai penyakit lain yang diderita, dan waktu remisi yang cukup

lama. Untuk dapat mengatasi faktor-faktor prognostik di atas, ditemukan model prognostik yaitu Indeks Sokal dan Hasford yang diharapkan dapat mengetahui jumlah sel *blast*, ukuran limpa, jumlah sel trombosit, umur, dan jumlah sel basofil serta eosinofil dalam persen.<sup>8,9</sup> Model Hasford faktanya memberikan dampak yang lebih positif, tapi keduanya dapat digunakan pada pasien dengan obat Imatinib.<sup>9</sup>

*Overall Survival* (OS) merupakan tingkat kelangsungan hidup pasien dalam jangka waktu tertentu. Secara umum, tingkat OS akan semakin tinggi seiring dengan semakin cepatnya pasien diberi intervensi setelah didiagnosis.<sup>10</sup> Hal ini serupa dengan pasien leukemia myeloid kronik dengan tingkat skoring Sokal maupun Hasford yang masih rendah, maka tingkat OSnya pun akan semakin tinggi.<sup>10</sup>

Leukemia myeloid kronik merupakan salah satu jenis leukemia yang jumlah prevalensinya sudah cukup banyak di Indonesia terutama Bali. Berdasarkan pada pemaparan di atas, tinjauan sistematis ini bertujuan untuk membahas faktor prognostik pasien leukemia myeloid kronik dengan terapi TKI berdasarkan skoring Sokal dan Hasford.

## METODE

### Kriteria Kelayakan

Pencarian mengenai literatur dilakukan secara terstruktur untuk mengidentifikasi penelitian tentang faktor prognostik pasien leukemia myeloid kronik dengan terapi TKI berdasarkan skoring Sokal dan Hasford.

Penulis melakukan pencarian artikel dengan menggunakan PICOS (*Population, Intervention, Comparison, Outcome, dan Study Design*) dalam melakukan pencarian artikel, dengan rincian sebagai berikut:

1. Kriteria *Population*: pasien diagnosis CML dengan skoring Sokal dan Hasford berusia lebih dari 18 tahun.
2. Kriteria *Intervention/Exposure*: pasien dengan intervensi TKI.
3. Kriteria *Comparison*: tidak ada kriteria comparison.
4. Kriteria *Outcome*: Nilai *overall survival*.
5. Kriteria *Study Design*: Studi kohort.
6. Kriteria Bahasa: Bahasa Inggris

### Sumber Informasi

Pencarian dilakukan pada database Pubmed, PubMed Central, dan Taylor & Francis. Kami melakukan pencarian artikel dilakukan dari sejak artikel yang relevan pertama kali terbit hingga 24 Oktober 2020.

### Strategi Penelusuran Literatur

Pencarian ini dilakukan berdasarkan guideline *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), dengan strategi pencarian yang telah ditentukan sebelumnya.

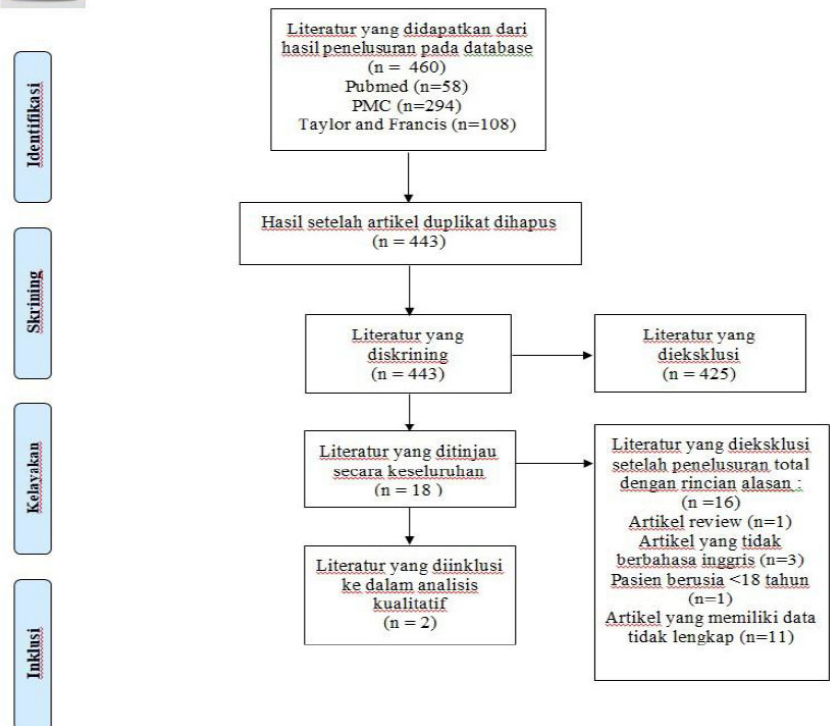
Kami menggunakan istilah MeSH dan melengkapi strategi pencarian dengan [All Field] dan menggunakan kombinasi dari kata kunci yang tertera sebagai berikut: "Leukemia" atau "Chronic Myelocytic Leukemia" atau "Chronic Myelogenous Leukemia" atau "Chronic Granulocytic Leukemia" atau "Philadelphia-Positive Myeloid Leukemia" dan "Tyrosine Kinase Inhibitor" atau "Nilotinib" atau "Imatinib" atau "Dasatinib" dan "Prognosis" atau "Mortality" atau "Survival" atau "Prognosis" atau "Mortality" dan "Sokal Score" or "Hasford Score". Penulis juga menggunakan istilah serupa lainnya yang ditambahkan ke dalam strategi pencarian kami untuk menginklusi lebih banyak hasil terkait temuan kami.

### Seleksi Studi

Setelah melakukan pencarian, kami memasukkan hasil pencarian kami ke dalam aplikasi Endnote X9. Artikel yang memiliki duplikat akan dikeluarkan. Hasil dari pencarian artikel ini kemudian dipindahkan ke dalam *Microsoft Excel*. Artikel yang tersisa kemudian akan diseleksi dengan cara melakukan skrining dengan membaca abstrak dan judul dari studi yang ditemukan. Setelah dieksklusi, maka akan dilakukan penelusuran total



PRISMA 2009 Flow Diagram



**Gambar 1.** Diagram alur PRISMA 2009 dalam pencarian literatur.

dari studi-studi yang sudah tersimpan, dengan tetap mengacu pada kriteria PICOS. Jika terdapat artikel yang tidak memenuhi syarat PICOS, maka akan dieksklusi tanpa menghapusnya dari *Microsoft Excel*.

Proses pengambilan data akan dilakukan dengan cara memasukkan semua data yang relevan dari artikel yang telah dipilih ke dalam sebuah tabel. Proses seleksi studi akan dilakukan oleh pengarang pertama. Setiap ketidaksepakatan akan diselesaikan dengan konsensus.

### Pengumpulan Data

Kami mengambil data yang relevan sesuai dengan luaran klinis yang penulis harapkan. Hasil dari pencarian data yang relevan didata secara manual dan independen dalam *Microsoft Excel*. Seluruh proses pengambilan data dari artikel yang terpilih dilakukan oleh pengarang pertama. Setiap ketidaksepakatan akan diselesaikan dengan konsensus.

### Jenis Data dan Variabel

Jenis data dan variabel yang kami ambil meliputi: 1) Judul; 2) Penulis; 3) Tahun

publikasi; 4) Jumlah sampel; 5) Usia yang merupakan data numerik; 6) Intervensi yang diberikan yang merupakan data kategorik; 7) Skoring Sokal dan Hasford yang merupakan data numerik; dan 8) *Overall Survival* (OS) yang merupakan data numerik.

### Penilaian Risiko Bias Studi Individual dan Penilaian Pengukuran

Kami menggunakan STROBE untuk mengevaluasi kualitas terhadap studi observasional. Perangkat STROBE ini mencakup 22 domain penilaian kualitas termasuk *Title & Abstract*, *Background*, *Objectives*, *Study Design*, *Setting*, *Participants*, *Variables*, *Data Sources*, *Bias*, *Study Size*, *Quantitative Variables*, *Statistical Methods*, *Participants*, *Descriptive Data*, *Outcome Data*, *Main Results*, *Other Analyses*, *Key Results*, *Limitations*, *Interpretation*, *Generalizability*, dan *Funding*. Kualitas pada setiap domain dinilai sebagai lengkap, kurang lengkap, dan tidak lengkap berdasarkan masing-masing warna hijau, kuning, dan merah. Penilaian kualitas studi dilakukan oleh pengarang

**Tabel 1.** Rangkuman karakteristik studi dalam tinjauan sistematis

| Judul   | Penulis  | Tahun | Negara | Desain Studi        | Karakteristik Populasi  | Luaran Klinis  |
|---|--|-------|--------|---------------------|---|--|
| 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 | Chhikara S, Sazawal S, Singh K, Chaubey R, Pati H, Tyagi S, Mahapatra M, Saxena R. | 2018  | India  | Kohort Retrospektif | Jumlah = 260 pasien<br>Umur = 20-70 tahun<br>Pria:Wanita = 166:94<br>Terapi = Imatinib<br>Skor Sokal:<br>a. Low: 92 pasien<br>b. Intermediate: 125 pasien<br>c. High: 43 pasien<br>Skor Hasford:<br>a. Low: 102 pasien<br>b. Intermediate: 106 pasien<br>c. High: 52 pasien                                   | Nilai OS 4 tahun<br>Skor Sokal:<br>a. Low: 97%<br>b. Intermediate: 84%<br>c. High: 70%<br>Skor Hasford:<br>a. Low: 83%<br>b. Intermediate: 87%<br>c. High: 67% |
| reatment and Survival in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in a Chronic Phase in West Iran   | Payandeh M, Sadeghi M, Sadeghi E.  | 2015  | Iran   | Kohort Retrospektif | Populasi Total = 85 pasien<br>Intervensi Imatinib = 22 pasien<br>Umur = 23-82 tahun<br>Pria:Wanita = 43:42<br>Terapi = Imatinib<br>Skor Sokal:<br>d. Low: 77 pasien<br>e. Intermediate: 4 pasien<br>f. High: 4 pasien<br>Skor Hasford:<br>d. Low: 85 pasien<br>e. Intermediate: 0 pasien<br>f. High: 0 pasien | Nilai OS 5 tahun = 90,5% (22 pasien)   |

pertama. Setiap ketidaksepakatan akan diselesaikan dengan konsensus. Setelah ekstraksi data, kami memperoleh luaran klinis dalam bentuk *Overall Survival* (OS).

## HASIL

Proses pencarian artikel yang dilakukan mengidentifikasi sebanyak 460 artikel yang berasal dari tiga database yaitu PubMed 58 artikel, PubMed Central/ PMC 294 artikel dan Taylor & Francis 108 artikel. Kemudian hasil dari pencarian artikel ini dimasukkan ke dalam aplikasi Endnote X9 dan artikel yang memiliki duplikat dikeluarkan lalu menyisakan 443 artikel. Setelah itu dilakukan skrining abstrak dan judul dan didapatkan 18 artikel. Dari jumlah tersebut, 2 artikel akan digunakan dalam tinjauan sistematis dan 16 artikel lainnya dieksklusi dengan alasan sebagai berikut: 1 artikel merupakan artikel tinjauan pustaka, 1 artikel membahas pasien dengan usia <18 tahun, 3 artikel tidak menggunakan Bahasa Inggris, 11 artikel dengan data yang tidak lengkap (hanya membahas skoring Sokal). Hasil

dari seleksi artikel digambarkan dalam diagram alir PRISMA 2009 pada Gambar 1.

### Karakteristik Studi

Tinjauan sistematis ini mengidentifikasi sejumlah 2 artikel dengan desain studi kohort yang berasal dari 2 negara yaitu India dan Iran. Partisipan dari kedua artikel merupakan pasien dengan umur >18 tahun. Jumlah sampel pada kedua artikel berbeda dengan total partisipan berkisar sekitar 345 orang dan partisipan yang mendapat intervensi TKI sekitar 282 orang, dengan total jenis kelamin pria berkisar 209 orang dan total jenis kelamin wanita berkisar 136 orang. Masing-masing artikel memiliki karakteristik populasi, lama *follow-up*, dan nilai skoring Sokal dan Hasford yang berbeda. Rangkuman karakteristik studi dalam tinjauan sistematis ini ditunjukkan dalam Tabel 1.

Penelitian oleh Chhikara S et al., menilai skoring Sokal dan Hasford dalam 3 tipe yaitu *Low*, *Intermediate*, dan *High*.<sup>11</sup> Adapun hasil penilaian yang diperoleh oleh studi tersebut antara lain: 1) Skoring

Sokal (*Low* = 92 orang; *Intermediate* = 125 orang; dan *High* = 43 orang) dan 2) Skoring Hasford (*Low* = 102 orang; *Intermediate* = 106 orang; dan *High* = 52 orang) (Tabel 1).<sup>12</sup>

Penelitian oleh Payandeh M et al., juga menilai skoring Sokal dan Hasford dalam 3 tipe yakni *Low*, *Intermediate*, dan *High*.<sup>13</sup> Adapun hasil yang diperoleh ditampilkan sebagai berikut: 1) Skoring Sokal (*Low* = 77 orang; *Intermediate* = 4 orang; dan *High* = 4 orang) dan 2) Skoring Hasford (*Low* = 85 orang; *Intermediate* = 0 orang; dan *High* = 0 orang) (Tabel 1).<sup>13</sup>

### Risiko Bias Studi

Tinjauan sistematis ini menggunakan STROBE *checklist* dalam mengevaluasi kualitas dalam studi individual. Secara umum, kualitas studi dalam Tinjauan sistematis ini bisa dikatakan kurang baik, ditunjukkan dengan dominasi domain berwarna kuning pada penilaian dengan menggunakan STROBE *checklist*. Rangkuman penilaian kualitas studi tercantum pada Gambar 2.

| Author                     | STROBE Statement |            |            |              |         |                        |           |              |      |            |                        |                     |                        |                  |              |              |                |             |             |                |                  |         |   |
|----------------------------|------------------|------------|------------|--------------|---------|------------------------|-----------|--------------|------|------------|------------------------|---------------------|------------------------|------------------|--------------|--------------|----------------|-------------|-------------|----------------|------------------|---------|---|
|                            | Title & Abstract | Background | Objectives | Study design | Setting | Participants (Methods) | Variables | Data sources | Bias | Study Size | Quantitative Variables | Statistical Methods | Participants (Results) | Descriptive Data | Outcome Data | Main Results | Other Analyses | Key Results | Limitations | Interpretation | Generalizability | Funding |   |
| Chhikara S, et al. (2018)  | ●                | ●          | ●          | ●            | ●       | ●                      | ●         | ●            | ●    | ●          | ●                      | ●                   | ●                      | ●                | ●            | ●            | ●              | ●           | ●           | ●              | ●                | ●       | ● |
| Payandeh, M, et al. (2015) | ●                | ●          | ●          | ●            | ●       | ●                      | ●         | ●            | ●    | ●          | ●                      | ●                   | ●                      | ●                | ●            | ●            | ●              | ●           | ●           | ●              | ●                | ●       | ● |

● : Kriteria terpenuhi  
 ● : Kriteria kurang lengkap  
 ● : Kriteria tidak terpenuhi

**Gambar 2.** Penilaian STROBE pada studi tinjauan kepustakaan ini.

## PEMBAHASAN

Tinjauan sistematis ini telah merangkum dan menganalisis 2 studi kohort. Total partisipan dari kedua studi sebanyak 345 orang dan total partisipan yang mendapatkan intervensi TKI sebanyak 282 orang, dengan total jenis kelamin pria berkisar 209 orang dan total jenis kelamin wanita berkisar 136 orang. Secara umum, studi yang disertakan dalam tinjauan sistematis ini memiliki kualitas yang kurang baik. Kami menemukan 2 studi kohort yang meneliti faktor prognosis pasien leukemia myeloid kronik yang menggunakan terapi TKI berdasarkan skoring Sokal dan Hasford dengan bentuk keluaran yaitu *Overall Survival* (OS).

Pada penelitian sebelumnya didapatkan hasil OS selama 24 bulan pada pasien leukemia myeloid kronik dengan terapi Imatinib dibandingkan Nilotinib yaitu 90% berbanding 81,8%.<sup>13</sup> Sebuah studi didapatkan hasil OS selama 24 bulan pada terapi Imatinib dibandingkan Nilotinib yaitu 96,32% : 97,4%.<sup>14</sup> Pada penelitian dilaporkan hasil OS selama 24 bulan pada terapi Imatinib dibandingkan Dasatinib yaitu 97% : 98%.<sup>15</sup>

Pada penelitian oleh Chhikara S et al., menyampaikan bahwa tingkat kelangsungan hidup atau OS selama 4 tahun pada pasien dengan hasil skor Sokal kategori *low*, *intermediate*, dan *high* berturut-turut adalah 97%, 84%, dan 70%.<sup>11</sup> Sedangkan pada hasil skoring Hasford kategori *low*, *intermediate*, dan

*high* berturut-turut adalah 83%, 87%, dan 67%.<sup>11</sup> Hal ini menunjukkan bahwa tingkat kelangsungan hidup atau nilai OS pasien selama 4 tahun tinggi pada hasil skoring Sokal dan Hasford yang *low*. Namun, berbeda dengan hasil skoring Sokal yang *intermediate* dan *high* yang tingkat OSnya akan semakin menurun. Pada skoring Hasford *intermediate* ditemukan tingkat OSnya lebih tinggi dibandingkan nilai *low*. Selanjutnya pada skoring Hasford *high* tingkat OS menurun cukup signifikan.<sup>11</sup>

Pada penelitian oleh Payandeh M et al., menyampaikan bahwa tingkat kelangsungan hidup atau OS selama 5 tahun pada 22 pasien dengan terapi Imatinib adalah 90,5%.<sup>12</sup> Hal ini menunjukkan bahwa tingkat kelangsungan hidup pasien selama 5 tahun tinggi. Skoring Sokal dan Hasford adalah skoring untuk memprediksi respon terapi pada pasien CML. Berdasarkan artikel penelitian penulis tinjau didapatkan bahwa dalam memprediksi tingkat OS, skoring Sokal cenderung lebih sensitif pada tingkat *low*. Pada tingkat *intermediate* dan *high*, skoring Sokal dan Hasford memiliki kecenderungan yang sama dalam memprediksi tingkat OS. Pada penelitian lain, dikatakan skoring Sokal dan Hasford tidak memiliki perbedaan yang signifikan tapi hanya sebatas luaran klinis berupa Major Molecular Response (MMR) berdasarkan studi sebelumnya.<sup>16</sup>

Pada beberapa penelitian didapatkan hasil bahwa tingkat OS pasien dengan

terapi TKI lain lebih besar daripada terapi Imatinib.<sup>14-16</sup> Namun, penggunaan terapi Imatinib masih lebih banyak digunakan oleh karena Imatinib digolongkan sebagai terapi TKI golongan pertama karena dianggap masih sangat efektif serta harga yang lebih murah dibandingkan terapi TKI lainnya. Dari studi sebelumnya dilaporkan beberapa pasien yang mengalami efek samping setelah mengkonsumsi Imatinib berupa peningkatan berat badan, nyeri abdomen, anemia, dan nyeri sendi.<sup>17</sup> Berbeda dengan Imatinib yang memiliki efek samping yang cenderung cukup ringan, efek samping pada Nilotinib dapat berupa kerusakan liver dan pada Dasatinib berupa efusi pleura dan masalah kardiovaskular.<sup>14,18</sup> Oleh karena itu, terapi Imatinib masih dipilih sebagai terapi lini pertama pada pasien leukemia myeloid kronik.<sup>15,19</sup>

## SIMPULAN

Tinjauan sistematis ini merupakan studi pertama yang melihat faktor prognostik pasien CML dengan terapi TKI berdasarkan skoring Sokal dan Hasford dengan outcome berupa overall survival. Berdasarkan 2 studi yang didapatkan, maka dapat diketahui bahwa nilai OS untuk penggunaan imatinib selama 4 tahun pada salah satu studi menunjukkan nilai skoring Sokal pada kategori *low* sebesar 97%, diikuti dengan *intermediate* (84%), dan *high* (70%) serta nilai Hasford untuk kategori *low* sebesar (83%), *intermediate* (87%), dan *high* (67%). Pada salah satu studi menunjukkan bahwa tingkat OS pasien selama 5 tahun sebanyak 90,5%.

## KETERBATASAN STUDI

Terdapat beberapa hal yang menjadi keterbatasan dalam tinjauan sistematis ini. Pertama, masih terbatasnya jumlah tinjauan sistematis yang membahas mengenai penyakit leukemia myeloid kronik bahkan belum ada tinjauan sistematis yang membahas mengenai faktor prognostik pasien leukemia myeloid kronik dengan terapi TKI berdasarkan skoring Sokal dan Hasford. Kedua, masih kurangnya jumlah partisipan dalam setiap penelitian. Ketiga, penelitian hanya membahas nilai OS tanpa membahas

## Lampiran 1. Kata Kunci Penelusuran Literatur

|  |                    |
|--|--------------------|
| <p>(((((Leukemia, Chronic Myeloid[MeSH Terms]) OR (“Chronic Myelocytic Leukemia”)) OR (“Chronic Myelogenous Leukemia”)) OR (“Chronic Granulocytic Leukemia”)) OR (“Philadelphia-Positive Myeloid Leukemia”)) AND (((“Tyrosine kinase inhibitor” OR (“Nilotinib”) OR (“Imatinib”) OR (“Dasatinib”)) AND (((((“Prognosis”[MeSH Terms]) OR (“Mortality”[MeSH Terms])) OR (“Survival”[MeSH Terms])) OR (Prognosis)) OR (Mortality)) OR (Survival)) AND (“Sokal score”) OR (“Hasford score”))</p> | Pubmed             |
| <p>(((((Leukemia, Chronic Myeloid[MeSH Terms]) OR (“Chronic Myelocytic Leukemia”)) OR (“Chronic Myelogenous Leukemia”)) OR (“Chronic Granulocytic Leukemia”)) OR (“Philadelphia-Positive Myeloid Leukemia”)) AND (((“Tyrosine kinase inhibitor” OR (“Nilotinib”) OR (“Imatinib”) OR (“Dasatinib”)) AND (((((“Prognosis”[MeSH Terms]) OR (“Mortality”[MeSH Terms])) OR (“Survival”[MeSH Terms])) OR (Prognosis)) OR (Mortality)) OR (Survival)) AND (“Sokal score”) OR (“Hasford score”))</p> | PMC                |
| <p>(“chronic myeloid leukemia” OR “Chronic Myelocytic Leukemia” OR “Chronic Granulocytic Leukemia”) AND (“tyrosin kinase inhibitor” OR “imatinib” OR “Nilotinib” OR “Dasatinib”) AND (“Prognosis” OR “mortality” OR “survival”) AND (“Sokal score” OR “Hasford score”)</p>   | Taylor and Francis |

tingkat mortalitas. Selain itu, keterbatasan lainnya adalah belum adanya penelitian yang membandingkan jenis terapi imatinib dan obat TKI lainnya perihal faktor prognostik berdasarkan skoring Sokal dan Hasford. Berdasarkan hal tersebut maka untuk kedepannya diharapkan semakin banyak penelitian yang sekiranya membahas hal terkait dengan jumlah populasi yang lebih banyak serta juga mengevaluasi tingkat mortalitas yang dibagi berdasarkan derajat keparahan penyakit. Selain itu perbandingan faktor prognostik antara imatinib dengan TKI lainnya sesuai dengan skoring Sokal dan Hasford juga perlu diteliti lebih lanjut.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penulisan tinjauan sistematik ini.

## ETIKA PENELITIAN

Tidak ada.

## PENDANAAN

Penulis bertanggung jawab terhadap pendanaan tulisan tinjauan sistematik ini.

## KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis memiliki kontribusi yang sama dalam penulisan tinjauan sistematik

ini baik dari penyusunan PICO, pencarian literatur, analisis literatur yang relevan, hingga analisis dan sintesis tinjauan sistematik melalui publikasi ilmiah.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Juliusson G, Hough R. Leukemia. *Prog Tumor Res.* 2016;43:87-100.
2. Szczepański T, van der Velden VH, van Dongen JJ. Classification systems for acute and chronic leukaemias. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2003;16(4):561-582.
3. Davis AS, Viera AJ, Mead MD. Leukemia: an overview for primary care. *Am Fam Physician.* 2014;89(9):731-738.
4. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev.* 2019;36:70-87.
5. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol.* 2020;95(6):691-709.
6. Tohami T, Nagler A, Amariglio N. Laboratory tools for diagnosis and monitoring response in patients with chronic myeloid leukemia. *Isr Med Assoc J.* 2012;14(8):501-507.
7. Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet.* 2015;385(9976):1447-1459.
8. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TM. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol.* 2016;34(24):2851-2857.
9. Aijaz J, Junaid N, Asif Naveed M, Maab R. Risk Stratification of Chronic Myeloid

10. Driscoll JJ, Rixe O. Overall survival: still the gold standard: why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. *Cancer J.* 2009;15(5):401-405.
11. 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):258-262.
12. Payandeh M, Sadeghi M, Sadeghi E. Treatment and Survival in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in a Chronic Phase in West Iran. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(17):7555-7559.
13. Blay JY, Shen L, Kang YK, Rutkowski P, Qin S, Nosov D, et al. Nilotinib vs imatinib as first-line therapy for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours: randomised phase 3 trial results and subgroup analysis of molecular subtypes. *Lancet Oncol.* 2015;16(5):550-560.
14. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(9):841-51.
15. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(20):2333-40.
16. 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. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia.* 2019;6(4):164-168.
17. Zaidi U, Kaleem B, Borhany M, Maqsood S, Fatima N, Sufaida G, et al. Early and sustained deep molecular response achieved with nilotinib in high Sokal risk chronic myeloid leukemia patients. *Cancer Manag Res.* 2019;11:1493-1502.
18. Gugliotta G, Castagnetti F, Apolinari M, Pironi S, Cavo M, Baccarani M, et al. First-line treatment of newly diagnosed elderly patients with chronic myeloid leukemia: current and emerging strategies. *Drugs.* 2014;74(6):627-43.
19. Waclaw J, Sacha T, Stoklosa T. Imatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia: Current perspectives on optimal dose. *Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy* 2015;5:101-8.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution