

Korelasi skor sokal terhadap respons molekuler mayor pada penderita *chronic myeloid leukemia* yang mendapat terapi nilotinib

Muhammad Riswan, Saddam Emir Pratama, Muhammad Fuad, Irwandi

Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala
Email: riswanfinasim@gmail.com

Abstrak. *Chronic Myeloid Leukemia* (CML) adalah penyakit mieloproliferatif dengan peningkatan proliferasi sel induk hematopoietik seri mieloid pada berbagai stadium diferensiasi. Saat ini *Tyrosine Kinase Inhibitor* (TKI) digunakan sebagai terapi untuk pasien CML fase kronik. Nilotinib adalah TKI generasi kedua yang diberikan pada pasien CML yang gagal memberikan respons terapi pada pemberian TKI generasi pertama. Skor Sokal merupakan skor prediktor prognostik dan dapat digunakan untuk menilai respons terapi, termasuk respons molekuler. Penelitian ini bertujuan untuk menilai korelasi skor Sokal terhadap respon molekuler mayor pada penderita CML yang mendapat terapi nilotinib. Penelitian ini merupakan studi korelatif dengan desain potong lintang yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. Skor Sokal dihitung berdasarkan formula yang menggunakan usia pasien, ukuran limpa, jumlah trombosit, dan jumlah blast darah. Pemeriksaan BCR-ABL kuantitatif digunakan sebagai penanda respons molekuler mayor. Data dianalisis dengan menggunakan *Chi-square test* dan *Fisher exact test*. Kedua variabel yang dianalisis dinyatakan berkorelasi apabila memiliki *p-value* < 0,05. Sebanyak 15 penderita CML yang mendapat terapi nilotinib terlibat dalam penelitian ini dengan distribusi skor Sokal 10 orang (risiko rendah), 4 orang (risiko sedang), dan 1 orang (risiko berat). Respons molekuler mayor didapatkan pada 3 orang (20%) dari keseluruhan jumlah sampel. Tidak terdapat adanya korelasi antara skor Sokal dengan respons molekuler mayor pada pasien CML yang mendapat terapi nilotinib dengan nilai *p* value 0.604.

Kata kunci: CML, skor sokal, MMR

Abstract. *Chronic Myeloid Leukemia* (CML) is a myeloproliferative disease characterized by increased proliferation of myeloid series at various stages of differentiation. Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) are used as therapy for patients with CML. Nilotinib is a second-generation TKI given to CML patients who fail to respond to the first-generation TKI. Sokal score is a prognostic predictor score and can be used to assess therapeutic responses, including molecular response. This study aimed to assess the correlation of Sokal score to major molecular response in CML patients receiving nilotinib. This is a cross-sectional correlative study conducted at the dr. Zainoel Abidin General Hospital Banda Aceh. Sokal score is calculated based on formula that uses patient's age, spleen size, platelet count, and blood blast count. Quantitative BCR-ABL assay was used as marker of major molecular responses. Data were analyzed using Chi-square test and Fisher exact test. The two variables analyzed are stated to be correlated if *p-value* < 0.05.

A total of 15 patients with CML who received nilotinib were involved in this study with Sokal score distribution of 10 people (low risk), 4 people (moderate risk), and 1 person (severe risk). The achievement of a major molecular response was obtained in 3 people (20%) of the total sample. There was no correlation between Sokal scores and major molecular responses in CML patients receiving nilotinib with *p* value 0.604.

Keywords: CML, sokal score, MMR

Latar belakang

Chronic Myeloid Leukemia (CML) merupakan leukemia yang pertama kali ditemukan dan diketahui patogenesisnya. Penyakit ini disebabkan oleh adanya gen *Break Cluster Region-Abelson* (BCR-ABL1),

yang mengkode tirosin kinase yang aktif secara konstitutif, yang dihasilkan dari translokasi seimbang timbal balik antara lengan panjang kromosom 9 dan 22, t (9; 22) (q34.1; q11 .2), yang dikenal sebagai kromosom Philadelphia (PH).^{1,2}

Insiden CML tercatat 20% dari semua penyakit leukemia pada manusia dewasa, terbanyak kedua setelah leukemia limfositik kronik. Kejadian CML tahunan adalah 1,5 kasus per 100.000 orang.^{1,2} Di Amerika Latin diperkirakan prevalensinya tertinggi yaitu sekitar 36% pada tahun 2027.³ Berdasarkan jenis kelamin, kejadian CML lebih tinggi pada pria dibandingkan pada wanita (rasio laki-laki dibandingkan perempuan 1,6 : 1).² Insiden CML berkembang dengan lambat seiring dengan pertambahan usia, dengan kenaikan yang lebih drastis setelah usia 40-50 tahun. Angka kejadian di Cina adalah 0,39–0,55 per 100.000 populasi, umumnya dengan median usia 45–50 tahun. Penelitian di Indonesia seperti di Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta, Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung, dan Rumah Sakit Sanglah Denpasar menunjukkan rerata usia penderita CML yaitu dalam rentang 36 - 42 tahun. Di RSUD Dr. Soetomo Surabaya didapatkan peningkatan insiden, yaitu pada tahun 2006 hanya 58 pasien baru, pada tahun 2008-2015 didapatkan sekitar 396 pasien CML.⁴ Pada Februari 2021, terdapat 43 pasien dengan CML yang datang berobat rutin di poli Hemato-Onkologi Medik (HOM) Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh. Dari 43 orang tersebut, 24 orang pasien menggunakan nilotinib sebagai terapi CML.

Pada tahun 1992, Alexander Levitzki mengusulkan inhibitor ABL untuk terapi leukemia yang disebabkan oleh onkogen ABL. Pada waktu yang sama, para ilmuwan telah mensintesis inhibitor ABL yang disebut GCP57148B dan sekarang dikenal sebagai imatinib. Era *Tyrosine Kinase Inhibitor* (TKI) dimulai pada tahun 1998 dan kini penggunaan imatinib menggantikan *Stem Cell Transplantation* (SCT) sebagai terapi awal untuk pasien CML fase kronik.³

Nilotinib adalah TKI yang berbentuk kapsul yang diberikan per oral dan mempunyai struktur yang analog dengan imatinib. Dosis yang direkomendasikan adalah 400 mg per oral dalam dua kali pemberian per hari, dalam keadaan perut kosong yaitu 2 jam setelah atau 1 jam sebelum makan. Nilotinib mempunyai afinitas pada ATP- *binding site* pada BCRABL1 30 - 50 kali lebih kuat dari imatinib secara *in vitro*.³ Di RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh saat ini hanya tersedia 2 macam obat golongan TKI, yaitu imatinib dan nilotinib. Nilotinib saat ini hanya diberikan sebagai terapi lini kedua pada pasien CML yang gagal mencapai respons terapi dengan TKI generasi pertama yaitu imatinib.

Respons hematologi, respon sitogenetik, dan respons molekular merupakan satu rangkaian target

pengobatan yang semestinya dicapai sesuai dengan waktunya. European Leukemia Net (ELN) merekomendasikan waktu-waktu pencapaian respons tersebut. Targetnya adalah *Complete Hematologic Response* (CHR), *Complete Cytogenetic Response* (CCR), *Major Molecular Response* (MMR), dan *Complete Molecular Response* (CMR). *Major Molecular Response* atau Respons Molekuler Mayor, apabila BCR-ABL < 0,1% (IS) atau bila terjadi penurunan BCRABL1mRNA3-log, setara dengan 109 sel leukemia. Berdasarkan rekomendasi dari European Leukemia Net, ditetapkan definisi respons terapi menurut waktu yang dibedakan dengan gagal dan suboptimal.⁴

Pada tahun 2008, mayoritas pasien CML fase kronik memberikan respons yang lebih baik dan bisa bertahan hidup lebih lama dengan kualitas hidup yang baik. Untuk pasien yang gagal dengan imatinib (20-30%) digunakan inhibitor tirosine kinase lini kedua, sebagai strategi penyelamatan yang efektif. Namun, apabila progresif maka *allotransplant* masih merupakan pilihan pengobatan yang direkomendasikan untuk semua pasien yang memenuhi syarat.³

Hasil klinis pasien CML bervariasi. Sebelum era TKI (*Tyrosine Kinase Inhibitor*), kematian diperkirakan terjadi pada 10% pasien dalam waktu 2 tahun dan 20% setiap tahun setelahnya, dan waktu kelangsungan hidup rata-rata adalah 4 tahun. Oleh karena itu, beberapa model prognostik yang mengidentifikasi berbagai kelompok risiko CML dikembangkan.⁴

Selama bertahun-tahun, banyak peneliti telah mencoba mengembangkan model prediktif dan prognostik dengan berbagai variasi strategi pengobatan dan populasi untuk melakukan stratifikasi CML fase kronis pada awal terdiagnosis pasien. Perkembangan ini memberi dampak perbaikan yang signifikan dalam prognosis penyakit melalui terapi target dengan penghambat tirosin kinase.⁴

Selama bertahun-tahun model prediktif dan prognostik yang berbeda telah digunakan untuk menilai stratifikasi risiko pasien CML dan sejauh ini sistem penilaian yang paling banyak digunakan adalah skor risiko Sokal yang dikembangkan pada tahun 1984.⁵

Pedoman National Comprehensive Cancer Network (NCCN) merekomendasikan penentuan status risiko Sokal atau Hasford sebagai bagian dari diagnosis awal dan pemeriksaan prognostik CML.⁵ Saat ini sudah banyak skor baru yang diciptakan pada kasus CML yang dibuatkan berdasarkan terapi CML terbaru seperti interferon dan TKI, namun skor Sokal masih

merupakan skor prognostik CML yang paling populer.⁶ Skor Sokal membuktikan nilainya dalam banyak penelitian dan masih direkomendasikan untuk estimasi prognosis pada pasien CML yang dirawat dengan TKI hari ini dengan pedoman ahli ELN. Namun, skor Sokal memiliki batasan tertentu untuk memperkirakan prognosis pada pasien yang diobati dengan interferon.^{7,8}

Pada tahun 2017, Maqsood melakukan penelitian untuk menilai apakah skor Sokal dapat digunakan untuk memprediksi respons terapi pada penderita CML yang mendapat terapi Nilotinib di sebuah rumah sakit di kota Karachi, Pakistan. Hasil penelitian tersebut didapatkan bahwa skor Sokal dapat digunakan untuk memprediksi respons terapi pada 128 orang penderita CML yang mendapat terapi Nilotinib.⁵

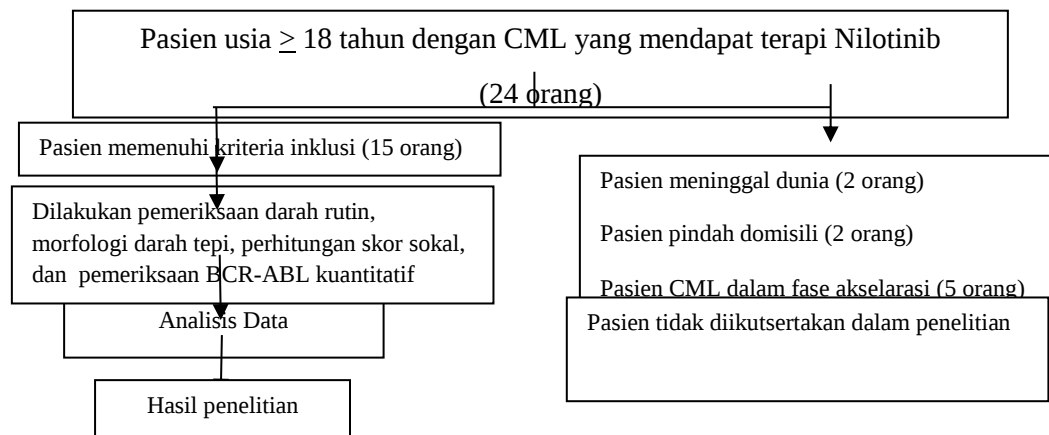
Somarnam dkk mencoba menganalisis data rekam medis pasien CML dewasa yang berobat di poliklinik Hematologi Onkologi Medik Penyakit Dalam Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang pada periode 1 November sampai 31 Desember 2018 yang terdiagnosis CML dengan BCR-ABL1 positif dan dalam fase kronik serta mendapatkan terapi imatinib mesylate sekurang-kurangnya 12 bulan saat data diambil untuk melihat nilai prediksi antara skor Sokal dan skor Hasford pada pasien CML yang diterapi imatinib mesylate. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa skor Sokal dan Hasford dapat digunakan untuk memprediksi respons terapi pasien CML yang mendapat terapi imatinib.⁴

Berdasarkan uraian tersebut, peneliti tertarik untuk meneliti korelasi skor Sokal terhadap respons molekuler mayor pada penderita CML yang mendapat terapi nilotinib.

Metode penelitian

2. Menolak untuk mengikuti penelitian.

Kerangka Operasional Penelitian



Rancangan penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan pendekatan potong lintang (*cross sectional*) untuk menilai penggunaan skor Sokal sebagai prediktor respons molekuler pada penderita CML yang mendapat terapi Nilotinib.

Waktu dan tempat penelitian

Penelitian ini akan dilakukan di RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh yang akan dimulai pada bulan Maret 2022 sampai April 2022.

Populasi dan Sampel

Populasi target pada penelitian ini adalah penderita CML yang mendapat terapi Nilotinib sebagai terapi lini kedua selama lebih dari 12 bulan. Populasi terjangkau adalah penderita CML yang mendapat terapi Nilotinib yang datang ke Poliklinik Hemato-Onkologi Medik dan rawat inap di RSUD Dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. Sampel adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dengan teknik pengambilan sampel secara *total sampling*.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi

1. Laki-laki dan wanita yang berusia diatas atau sama dengan 18 tahun.
2. Sudah didiagnosis dengan CML berdasarkan hasil pemeriksaan BCR-ABL kuantitatif dan saat ini sedang dalam pengobatan dengan Nilotinib
3. Bersedia mengikuti penelitian.

Kriteria eksklusi

1. Pasien CML dalam fase akselerasi atau krisis blast

Prosedur dan Cara Penelitian

Semua pasien yang termasuk dalam penelitian diminta memberikan persetujuan tertulis (*informed consent*), dilakukan anamnesis pribadi, anamnesis riwayat penyakit, lama konsumsi Nilotinib, tekanan darah, frekuensi nadi dan pernafasan, pemeriksaan fisik, dilakukan pemeriksaan darah rutin, morfologi darah tepi, dan BCR-ABL kuantitatif. Sampel darah diambil dari vena mediana cubiti dengan terlebih dahulu dilakukan tindakan antiseptik dengan alkohol 70% dan dibiarkan kering. Pengambilan darah sebanyak 2cc dengan menggunakan *disposable syringe* 6,5 cc. Pada saat pengambilan sampel darah, pasien dalam posisi berbaring. Pemeriksaan darah rutin dan hitung jenis dilakukan dengan alat Sysmex XT 1800i. Pemeriksaan morfologi darah tepi akan dibaca oleh dokter ahli patologi klinik. Pemeriksaan BCR-ABL kuantitatif dilakukan dengan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR) Skor Sokal dihitung dengan memasukkan data umur, ukuran limpa, jumlah trombosit, dan jumlah blast ke dalam rumus skor Sokal.

Informed Consent

Informed consent diminta secara tertulis dari subjek penelitian yang bersedia untuk ikut dalam penelitian setelah mendapatkan penjelasan mengenai maksud dan tujuan penelitian ini.

Ethical Clearance

Penelitian ini akan diikutsertakan dalam sidang etik untuk mendapatkan surat kelaikan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) RSUDZA dan Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala. Peneliti mengikuti prinsip etik pedoman dan standar etik penelitian dan pengembangan kesehatan nasional dalam Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK,2017).

Hasil penelitian

Hubungan antara kategori skor sokal dengan kategori BCR ABL pada penderita CML yang mendapat terapi nilotinib

Hubungan antara variabel kategori skor sokal dengan variabel kategori BCR ABL pada pasien penderita CML yang mendapat terapi nilotinib dianalisis dengan *Chi-square test* atau *Fisher exact test*. Kedua variabel yang dianalisis akan dinyatakan berhubungan apabila memiliki *p-value* pengujian yang lebih kecil dari pada 0,05. Analisis ini pada umumnya juga dilengkapi dengan tabulasi silang (*crosstab*) untuk menggambarkan distribusi data antar kategori dari kedua variabel yang dianalisis. Sebagai catatan, *Fisher exact test* digunakan apabila terdapat lebih dari 20% sel dalam tabulasi silang yang memiliki nilai harapan (*expected value*) di bawah 5. Tabel 4 menyajikan tabulasi silang dan *p-value* pengujian antara variabel kategori skor sokal dengan kategori BCR ABL pada penderita CML yang mendapat terapi nilotinib.

Tabel 1 Analisis hubungan antara kategori skor sokal dan BCR ABL

Kategori Skor Sokal	Kategori BCR ABL		<i>p-value</i>
	Tidak Tercapai MMR	Tercapai MMR	
Risiko Rendah	7 (70,0)	3 (30,0)	0,604*
Risiko Sedang	4 (100,0)	0 (0,0)	
Risiko Tinggi	1 (100,0)	0 (0,0)	

Catatan:

5 buah sel (83,3%) memiliki *expected value* di bawah 5.

* *Fisher exact test*

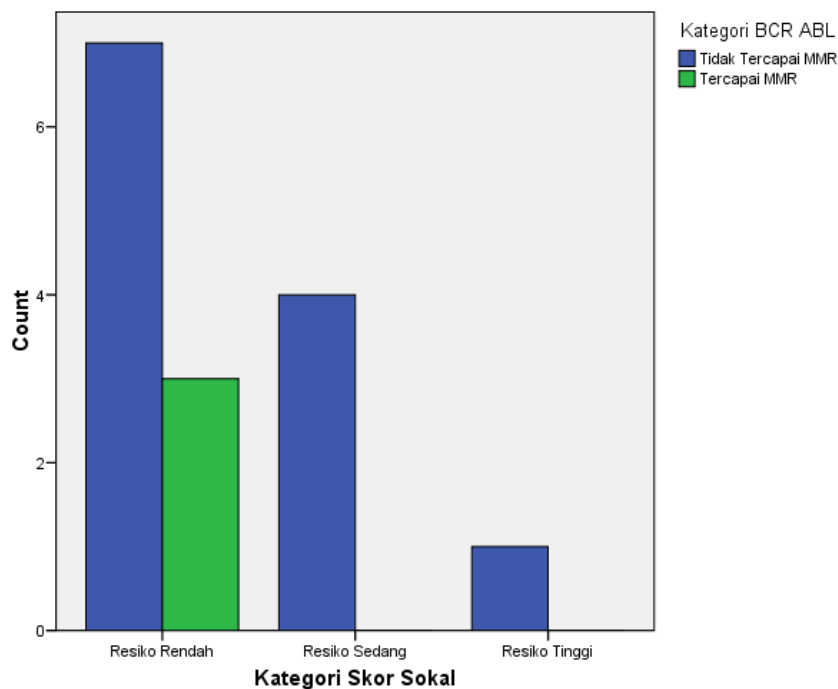
Tabel 1 menunjukkan bahwa dari 15 pasien penderita CML yang mendapat terapi nilotinib yang dianalisis pada penelitian ini, 7 orang diantaranya memiliki skor sokal kategori risiko rendah dengan kategori BCR ABL tidak tercapai MMR. Sedangkan penderita CML dengan kategori skor sokal kategori risiko rendah yang

memiliki skor BCR ABL < 0,1% IS (tercapai MMR) adalah sebanyak 3 orang. Selanjutnya untuk pasien dengan skor sokal kategori risiko sedang, semuanya termasuk ke dalam kategori BCR ABL tidak tercapai MMR. Hal yang sama juga terlihat pada satu-satunya pasien CML dengan kategori skor sokal risiko tinggi.

Tidak adanya pola kecenderungan tertentu pada distribusi pasien penderita CML berdasarkan kategori skor sokal dan BCR ABL tersebut mengindikasikan bahwa kedua variabel yang dianalisis tidak berkorelasi. Hal ini juga diperkuat dengan *Fisher exact test* yang menunjukkan bahwa hasil uji tersebut memiliki *p-value* pengujian yang lebih besar dari 0,05. *Fisher exact test* digunakan karena pada tabulasi silang terdapat 5 buah sel (83,3%) yang memiliki *expected value* di bawah 5. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa kategori skor sokal tidak berkorelasi dengan kategori BCR ABL pada penderita

CML yang mendapat terapi nilotinib yang dianalisis pada penelitian ini. Distribusi pasien penderita CML yang mendapat terapi nilotinib pada Tabel dapat digambarkan melalui diagram batang pada Gambar 1.

Gambar 2 menunjukkan bahwa distribusi atau sebaran pasien penderita CML berdasarkan kategori skor sokal dan BCR ABL pada penelitian ini tidak memiliki pola sebaran yang jelas. Hal ini mengindikasikan bahwa kategori skor sokal tidak berhubungan signifikan dengan kategori BCR ABL pada penelitian ini sesuai dengan hasil pengujian *Fisher exact test* yang telah dilakukan sebelumnya.



Gambar 1. Distribusi penderita CML yang mendapat terapi nilotinib berdasarkan kategori skor sokal dan BCR ABL

Karakteristik dasar sampel penelitian

Tabel 2 menyajikan karakteristik sampel penelitian berdasarkan variabel jenis kelamin, kelompok usia, durasi terapi, ukuran spleen, serta kadar serum (Hb, leukosit, trombosit, eosinofil, basofil, netrofil, limfosit, monosit dan blast) pada penderita CML yang mendapat terapi nilotinib.

Tabel 2 Karakteristik dasar sampel penelitian

Variabel	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	7	46,7%
Perempuan	8	53,3%
Kelompok Usia		
18- 40 tahun	4	26,7%
40 - 50 tahun	8	53,3%
> 50 tahun	3	20,0%

Durasi Terapi		
1 tahun	4	26,7%
2 tahun	2	13,3%
3 tahun	5	33,3%
4 tahun	2	13,3%
5 tahun	2	13,3%
Ukuran Spleen		
Tidak ada splenomegali	5	33,3%
Schuffner 1	6	40,0%
Schuffner 2	4	26,7%
Kadar Serum		
Hb (Rata-rata $\pm$ SD)	9,86 $\pm$ 1,81	
Leukosit (Rata-rata $\pm$ SD)	15.893,33 $\pm$ 11.770,51	
Trombosit (Rata-rata $\pm$ SD)	187.933,33 $\pm$ 142.574,50	
Eosinofil (Rata-rata $\pm$ SD)	1,93 $\pm$ 1,28	
Basofil (Rata-rata $\pm$ SD)	1,07 $\pm$ 1,28	
Netrofil (Rata-rata $\pm$ SD)	68,13 $\pm$ 8,09	
Limfosit (Rata-rata $\pm$ SD)	24,60 $\pm$ 7,09	
Monosit (Rata-rata $\pm$ SD)	5,47 $\pm$ 1,73	
Blast (Rata-rata $\pm$ SD)	1,60 $\pm$ 1,72	

Berdasarkan Tabel 2, diketahui bahwa distribusi pasien penderita CML yang terlibat dalam penelitian ini terlihat hampir seimbang jika dilihat berdasarkan jenis kelaminnya. Sebanyak 8 orang (53,3%) pasien berjenis kelamin perempuan dan sisanya merupakan pasien yang berjenis kelamin laki-laki. Jika dilihat berdasarkan kelompok usianya, maka diketahui bahwa pasien paling banyak berusia antara 40 hingga 50 tahun (53,3%). Berdasarkan durasi terapi, pasien paling banyak telah menjalani terapi nilotinib selama 3 tahun (5 orang atau 33,3%) dan 1 tahun (4 orang atau 26,7%). Selanjutnya, berdasarkan ukuran spleen atau limfa, maka diketahui bahwa pasien penderita CML paling banyak memiliki ukuran spleen kategori Schuffner 1 (5,4 cm) yaitu sejumlah 6 orang atau 40,0% dari total sampel pasien yang ada.

Karakteristik pemeriksaan darah rutin yang terdiri dari Hb, leukosit, trombosit, eosinofil, basofil, netrofil, limfosit, monosit dan blast pada penelitian ini dilihat dari nilai rata-rata dan standar deviasinya (SD). Nilai rata-rata kadar Hb, leukosit dan trombosit pada pasien penderita CML masing-masing adalah sebesar 9,86 g/dL, 15.893,33 sel/mm³ dan 187.933,33 / μ L. Diantara ketiga kadar tersebut, leukosit dan trombosit memiliki nilai SD yang tinggi yang menunjukkan bahwa kadar leukosit dan trombosit pada pasien penderita CML yang terlibat dalam penelitian ini sangat beragam. Nilai standar deviasi dari kadar eosinofil dan basofil relatif kecil yang menunjukkan bahwa kedua kadar tersebut relatif homogen pada pasien penderita CML. Hanya kadar netrofil yang relatif beragam pada pasien penderita CML yang terlihat dari nilai SD nya yang cukup besar.

Karakteristik dasar sampel penelitian berdasarkan skor Sokal

Karakteristik dasar sampel penelitian penderita CML yang mendapat terapi nilotinib yang datang berobat ke RS dr. Zainoel Abidin Banda Aceh dibedakan berdasarkan kategori skor sokal dan kategori BCR ABL. Distribusi sampel pasien yang dibedakan berdasarkan kategori skor sokal ditampilkan pada Tabel 3.

Tabel 3 Karakteristik dasar sampel berdasarkan kategori skor sokal

Variabel	Kategori Skor Sokal		
	Risiko Rendah	Risiko Sedang	Risiko Tinggi
Jenis Kelamin			
Laki-Laki	5 (71,4%)	2 (28,6%)	0 (0,0%)
Perempuan	5 (62,5%)	2 (25,0%)	1 (12,5%)
Kelompok Usia			
18 - 40 tahun	4 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

40 - 50 tahun	4 (50,0%)	4 (50,0%)	0 (0,0%)
> 50 tahun	2 (66,7%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)
Durasi Terapi			
1 tahun	2 (50,0%)	1 (25,0%)	1 (25,0%)
2 tahun	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)
3 tahun	4 (80,0%)	1 (20,0%)	0 (0,0%)
4 tahun	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)
5 tahun	2 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Tabel 3 menunjukkan bahwa baik pasien laki-laki maupun pasien perempuan lebih dominan memiliki skor sokal kategori risiko rendah (skor sokal $\leq 0,8$). Lebih setengah dari total pasien yang terlibat dalam penelitian ini berusia antara 40 hingga 50 tahun, dimana masing-masing 4 orang diantaranya memiliki skor sokal kategori risiko rendah dan risiko sedang (skor sokal antara 0,8 hingga 1,2). Pasien dengan kedua durasi waktu terapi 3 tahun dan 1 tahun lebih banyak yang memiliki skor sokal kategori rendah (2 orang untuk terapi 1 tahun dan 4 orang untuk terapi 3 tahun). Satu-satunya pasien dengan skor sokal kategori risiko tinggi (skor total $> 1,2$) adalah berjenis kelamin perempuan dengan usia di atas 50 tahun dan telah menjalani terapi selama 1 tahun.

Karakteristik dasar sampel penelitian berdasarkan kategori BCR-ABL kuantitatif

Karakteristik dasar pasien penderita CML yang dibedakan berdasarkan kategori BCR ABL dapat dilihat pada Tabel 4. Sebanyak 85% dan 75% pasien laki-laki dan perempuan memiliki nilai BCR ABL kategori tidak tercapai MMR (BCR-ABL $\geq 0,1\%$ IS). Hal yang sama juga terlihat pada karakteristik kelompok usia pasien, dimana pasien pada semua kelompok usia lebih banyak yang memiliki skor BCR ABL kategori tidak tercapai MMR. Tabel 4 juga menunjukkan bahwa masing-masing sebanyak 75% pasien pada kelompok usia 18 - 40 tahun dan antara 40 hingga 50 tahun termasuk dalam kategori tidak tercapai MMR. Sedangkan untuk pasien yang berusia di atas 50 tahun, semuanya termasuk dalam kategori tersebut.

Tabel 4 Karakteristik dasar sampel berdasarkan kategori BCR ABL

Variabel	Kategori BCR ABL kuantitatif	
	Tidak Tercapai MMR	Tercapai MMR
Jenis Kelamin		
Laki-Laki	6 (85,7%)	1 (14,3%)
Perempuan	6 (75,0%)	2 (25,0%)
Kelompok Usia		
< 40 tahun	3 (75,0%)	1 (25,0%)
40 - 50 tahun	6 (75,0%)	2 (25,0%)
> 50 tahun	3 (100,0%)	0 (0,0%)
Durasi Terapi		
1 tahun	3 (75,0%)	1 (25,0%)
2 tahun	2 (100,0%)	0 (0,0%)
3 tahun	4 (80,0%)	1 (20,0%)
4 tahun	2 (100,0%)	0 (0,0%)
5 tahun	1 (50,0%)	1 (50,0%)

Masing-masing sebanyak 75% dan 80% dari total pasien dengan durasi terapi 1 tahun dan 3 tahun memiliki skor BCR ABL kategori tidak tercapai MMR. Sedangkan pasien dengan durasi terapi selama 2 tahun dan 4 tahun seluruhnya masuk dalam kategori tidak tercapai MMR tersebut. Secara umum, jumlah pasien yang masuk dalam kategori tercapai MMR atau memiliki skor BCR-ABL di bawah 0,1% IS hanya

sebanyak 3 orang atau 20% dari total pasien yang terlibat dalam penelitian ini.

Diskusi

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menilai apakah skor Sokal dapat digunakan sebagai prediksi respons terapi pada pasien CML pada era TKI seperti saat ini. Penelitian-penelitian sebelumnya menilai apakah skor Sokal ini dapat digunakan untuk

memprediksi respons hematologi, respons sitogenetik, maupun respons molekuler. Penelitian yang dilakukan di Mesir oleh Elbedewy, dkk. pada tahun 2016 dengan rancangan retrospektif berhasil membuktikan bahwa skor Sokal berkorelasi dan dapat memprediksi terhadap respons terapi awal dan *overall survival* pada 167 pasien CML yang mendapat imatinib.³¹ Penelitian retrospektif lain yang dilakukan di Yamamoto, dkk di Jepang yang meneliti ketiga skor prognostik CML yaitu Sokal, Hasford, dan EUTOS memiliki kesimpulan bahwa skor Sokal dapat digunakan untuk berkorelasi dengan *Progression Free Survival* (PFS), *Event Free Survival* (EFS), dan OS pada 145 pasien CML yang mendapat imatinib. Namun dari hasil penelitian Yamamoto, dkk. tersebut menunjukkan bahwa ketiga skor prognostik tersebut tidak berkorelasi terhadap respons molekuler mayor.³² Sementara itu, penelitian retrospektif Xia, dkk di Republik rakyat Cina yang mengikutsertakan 210 pasien CML yang mendapat terapi imatinib memiliki hasil bahwa skor Sokal berkorelasi terhadap EFS, PFS, dan respons sitogenetik pada 3 bulan dan 12 bulan terapi imatinib.³³

Beberapa penelitian prospektif juga telah dilakukan untuk menilai apakah skor Sokal dapat digunakan dalam memprediksi respons terapi pada pasien CML yang mendapat imatinib. Penelitian Usman, dkk. di Pakistan pada 136 pasien CML yang mendapat imatinib menunjukkan bahwa skor Sokal risiko rendah berkorelasi dengan respons molekuler dan respons sitogenetik yang lebih baik.³⁴ Penelitian de Lavallade, dkk di Inggris juga menunjukkan bahwa skor Sokal secara signifikan berkorelasi terhadap respons hematologi komplit dan respons sitogenetik komplit, namun tidak berkorelasi terhadap PFS dan OS.³⁵ Penelitian Azis, dkk menunjukkan bahwa skor Sokal risiko rendah dapat secara signifikan memprediksi EFS.³⁶

Selain penelitian dengan terapi imatinib, skor Sokal juga telah diteliti dalam hubungannya sebagai skor prediksi prognosis dan respons terapi pada pasien CML yang mendapat terapi nilotinib. Penelitian terhadap 1661 pasien yang baru terdiagnosis (pasien naïf) CML di Republik Rakyat Cina oleh Zhang, dkk dari tahun 2006 hingga tahun 2021 menunjukkan skor Sokal kategori risiko ringan dan risiko tinggi berkorelasi terhadap respons sitogenetik, respons molekuler, PFS, *Failure Free Survival* (FFS) dan survival terkait CML pada pasien yang mendapat TKI generasi kedua yaitu nilotinib dan dasatinib.³⁷

Sebuah studi prospektif jangka panjang yaitu studi ENESTnd (*Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in*

Clinical Trials–Newly Diagnosed Patients) yang bertujuan untuk mengevaluasi terapi nilotinib sebagai terapi lini pertama pada pasien CML dan membandingkan respons terapi pada pasien CML yang mendapat imatinib sebagai terapi lini pertama menunjukkan bahwa pemberian nilotinib sebagai terapi lini pertama memberikan hasil capaian MMR dan DMR yang lebih baik jika dibandingkan dengan imatinib sebagai terapi lini pertama. Pada penelitian ini juga didapatkan hasil bahwa skor Sokal berkorelasi terhadap PFS dan OS terutama pada kelompok risiko ringan. Selain itu skor Sokal dapat digunakan dalam mengestimasi progresivitas penyakit menjadi fase akselerasi dan fase krisis blast dalam 10 tahun terutama pada kelompok pasien yang mendapat terapi nilotinib dengan kategori skor Sokal risiko sedang dan risiko tinggi.³⁸

Sebuah penelitian lain dengan rancangan penelitian potong lintang (*cross sectional*) di Surabaya yang dilakukan oleh Asharianti dan Bintoro pada 40 orang pasien yang mendapat terapi imatinib memiliki hasil bahwa skor Sokal tidak berkorelasi secara signifikan dengan respons molekuler dan tidak adanya perbedaan yang signifikan secara statistik antara kelompok kategori skor Sokal dengan respons molekuler. Salah satu kelemahan yang dipaparkan dalam penelitian tersebut adalah jumlah sampel yang sedikit.⁹ Temuan penelitian tersebut sesuai dengan temuan pada penelitian ini, dimana skor Sokal tidak berkorelasi secara signifikan dengan respons molekuler mayor pada pasien CML dengan terapi nilotinib.

Penelitian prospektif yang diikuti selama empat tahun oleh Maqsood, dkk.⁵ di Pakistan pada tahun 2017 menunjukkan bahwa skor Sokal dapat digunakan untuk memprediksi respons hematologi komplit dan respons molekuler mayor pada 128 pasien CML naïf yang mendapat terapi nilotinib sebagai terapi lini pertama. Hal ini berbeda dengan temuan pada penelitian ini, dimana tidak ada korelasi yang signifikan secara statistik antara skor Sokal dan respons molekuler mayor. Pada penelitian tersebut didapatkan bahwa mayoritas sampel berada dalam kategori risiko sedang dan tinggi, masing-masing 59 orang (46 %) dan 60 orang (47%). Temuan tersebut sangat kontras pada temuan pada penelitian ini, dimana didapatkan mayoritas sampel berada dalam kategori risiko ringan, yaitu 10 orang (66,7%), diikuti kelompok risiko sedang 4 orang (26,7%) dan 1 orang dalam kelompok risiko tinggi (6,6%). Temuan lain dari penelitian Maqsood, dkk. adalah usia diatas 40 tahun memiliki hubungan yang signifikan terhadap capaian MMR yang lebih tinggi. Pada penelitian ini didapatkan bahwa capaian MMR didapatkan lebih

banyak pada rentang usia 40 – 50 tahun, yaitu 2 orang (66,6%), sedangkan usia dibawah 40 tahun yang mencapai target MMR hanya 1 orang (33,3%), walaupun pada sampel dengan rentang usia dibawah 40 tahun, seluruhnya termasuk dalam kategori risiko ringan, yaitu 4 orang (100 %). Perbedaan mendasar lain adalah pasien dalam penelitian ini bukanlah pasien CML naïf, melainkan pasien CML yang sudah mendapatkan terapi lini pertama sebelumnya dan kemudian dilakukan penggantian terapi ke TKI generasi kedua yaitu nilotinib.

Penelitian mengenai skor Sokal terhadap respons terapi pasien CML di Indonesia juga telah dilakukan. Somarnam, dkk. pada tahun 2019 telah melakukan penelitian secara retrospektif terhadap 52 pasien CML fase kronis yang mendapat terapi imatinib di Malang. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa skor Sokal, bersama dengan skor Hasford, dapat digunakan dalam memprediksi respons molekuler dan respons hematologi pada pasien CML yang mendapat terapi imatinib. Penelitian tersebut juga mendapati hasil mayoritas sampel masuk dalam kategori skor Sokal risiko tinggi (42,3%), kemudian diikuti kelompok risiko sedang (40,4%), dan kelompok paling kecil adalah kelompok risiko rendah (17,3%). Sebuah *systematic review* oleh Tendean, dkk di Bali pada tahun 2021 menyebutkan bahwa semakin rendah skor Sokal dan Hasford berkorelasi dengan tingginya OS.³⁹

Pada penelitian ini diikutsertakan 15 orang pasien CML fase kronis yang mendapat terapi Nilotinib. Berdasarkan data epidemiologi pasien CML di Indonesia oleh Reksodiputro, dkk. pada tahun 2015, usia rata-rata pasien CML di Indonesia adalah 36 tahun, dimana usia rata-rata pasien CML di Indonesia sama dengan usia rata-rata usia pasien CML di Asia. Pada penelitian yang sama juga didapatkan angka kejadian CML di Indonesia lebih banyak ditemukan pada pria dibandingkan wanita dengan perbandingan 1,5:1.⁴⁰ Insiden CML akan semakin meningkat dengan bertambahnya usia dan mencapai puncak pada rentang usia 40-45 tahun.² Pada penelitian ini, didapatkan rentang usia sampel berkisar 21-63 tahun dengan usia rata-rata sampel adalah 43 tahun. Hasil serupa juga didapatkan pada penelitian Sumantri, dkk.⁴¹ di RS Hasan Sadikin Bandung pada tahun 2018, dimana usia rata-rata pasien CML di RS Hasan Sadikin Bandung adalah 42 tahun dan penelitian Somarnam, dkk.⁴ di RS Saiful Anwar Malang pada tahun 2020 dengan usia rata-rata 43 tahun. Angka kejadian pada usia yang lebih muda jika dibandingkan pada data epidemiologi global ini berhubungan dengan adanya mutase polimorfisme genetik pada pasien CML di Asia.⁴² Pada penelitian ini didapatkan perbandingan jumlah

sampel antara wanita dan pria relative seimbang masing-masing 53,3% dan 46,7%.

Pada penelitian ini didapatkan bahwa angka capaian MMR pada pasien yang mendapat terapi nilotinib tergolong rendah, yaitu hanya 3 (20%) orang dari keseluruhan sampel penelitian dimana ketiga sampel tersebut seluruhnya masuk dalam kelompok kategori risiko rendah berdasarkan skor Sokal. Pada studi Asharianti dan Bintoro didapatkan capaian MMR masing-masing, 10% pada kelompok skor Sokal risiko ringan, 8,3% pada risiko sedang, dan 5,5% pada risiko tinggi.⁹ Studi Ozatli, dkk. mendapatkan hasil capaian MMR lebih rendah pada kelompok skor Sokal risiko rendah dibandingkan kelompok risiko tinggi.⁴³ Beberapa faktor yang dipikirkan menyebabkan rendah capaian MMR pada penelitian ini adalah kepatuhan sampel dalam mengonsumsi nilotinib serta kontrol ulang secara rutin. Faktor lain yaitu perlu dipikirkan bahwa adanya suatu variasi dan mutase gen polimorfisme yang berbeda antar ras dan juga pada populasi dari suatu negara tertentu. Hal tersebut juga diungkap oleh Asharianti dan Bintoro⁹ dalam penelitiannya serta berdasarkan hasil penelitian dari Ozatli, dkk.⁴³ serta Hughes, dkk.⁴⁴ Hal yang sama juga dipikirkan menjadi salah satu faktor pasien CML yang tidak respons dengan terapi imatinib yang sudah pernah diteliti di Surabaya.¹⁶ Selain itu perlu dipikirkan adanya resistensi dari nilotinib terhadap pasien yang diikutsertakan dalam penelitian ini. Penelitian dari Zaidi, dkk. menyatakan adanya *point mutations* pada domain tirosin kinase yang menyebabkan resistensi dari pemberian terapi TKI. Hasil dari penelitian tersebut ditemukan mutasi yang terkait resistensi dengan nilotinib adalah E255K/V, F359V/C, dan T315I.28 Mutasi T315I adalah mutasi yang paling sering ditemukan pada penelitian tersebut diikuti oleh mutasi E255K.⁴⁵

Perbedaan mendasar lain antara penelitian ini dengan penelitian yang sudah dilakukan sebelumnya adalah sampel penelitian pada penelitian ini merupakan pasien CML yang mendapatkan terapi nilotinib sebagai terapi lini kedua. Dimana saat ini TKI yang beredar secara resmi di Indonesia hanya imatinib dan nilotinib. Di RSU dr. Zainoel Abidin Banda Aceh sendiri, dimana terapi nilotinib hanya diberikan sebagai terapi lini kedua oleh karena adanya keterbatasan ketersediaan TKI dan belum ada TKI generasi kedua lain seperti dasatinib dan juga TKI generasi ketiga yang beredar secara resmi di Indonesia secara umum dan di Provinsi Aceh secara khusus. Hal ini berbeda dengan penelitian-penelitian lain yang menilai skor Sokal dan respons terapi nilotinib, dimana keseluruhan penelitian tersebut mengikutsertakan pasien yang baru terdiagnosis

dengan CML dan mendapatkan terapi nilotinib sebagai terapi lini pertama atau *frontline therapy*. Selain itu rancangan penelitian yang berbeda juga dapat memberikan perbedaan hasil. Penelitian ini dilakukan dengan rancangan potong lintang atau *cross sectional*. Sedangkan penelitian lain menggunakan rancangan kohort prospektif yang menilai respons molekuler sejak 3 bulan pertama terapi nilotinib yang kemudian diikuti selama beberapa tahun sehingga dapat menilai DMR, MMR, hingga respons molekuler komplit.

Somarnam, dkk. dalam penelitiannya, menyatakan bahwa walaupun skor Sokal sudah digunakan secara luas di dunia, namun penggunaannya di Indonesia masih terbatas. Sehingga diharapkan perlunya skrining risiko yang lebih baik pada pasien CML, baik pada pasien yang baru terdiagnosis maupun pada pasien yang sedang menjalani terapi. Penelitian tersebut juga menyakan bahwa skrining skor Sokal perlu dilakukan pada pasien yang belum memulai terapi sebagai dasar untuk memilih terapi TKI yang akan digunakan.⁴

Pemeriksaan BCR ABL kuantitatif sebagai monitoring respons molekuler terapi pasien CML di Indonesia masih terbatas. Pemeriksaan ini juga hanya dapat dilakukan di beberapa kota besar. Selain itu juga beban finansial dari pemeriksaan ini tergolong berat dan pemeriksaan ini masih belum termasuk dalam layanan kesehatan yang ditanggung oleh jaminan kesehatan yang disediakan oleh pemerintah Indonesia, mengingat Indonesia saat ini sebagai negara berkembang dan mayoritas masyarakat Indonesia yang masih bergantung dengan jaminan kesehatan pemerintah dalam mencari pelayanan kesehatan. Diharapkan dalam masa mendatang, pemeriksaan ini dapat tersedia lebih luas dan biaya pemeriksaan dapat lebih terjangkau oleh masyarakat. Hal serupa juga diungkapkan oleh penelitian Zaidi, dkk. yang meneliti respons molekuler pada pasien CML yang mendapat terapi nilotinib di Pakistan.⁴⁵

Kelebihan pada penelitian ini adalah merupakan penelitian yang menilai korelasi skor prognostik CML, dalam hal ini skor Sokal, dengan respons molekuler mayor pada penderita CML yang mendapat terapi nilotinib. Menurut pengetahuan peneliti, penelitian seperti ini belum pernah dilakukan pada penderita CML yang menggunakan terapi TKI generasi kedua di Indonesia. Kelebihan lain, pada penelitian ini mengikutsertakan penderita CML yang mendapat terapi nilotinib sebagai terapi lini kedua. Dimana hal ini menurut pengetahuan peneliti belum pernah dilakukan. Penelitian pembandingan yang ada menilai

skor prognostik pada penderita CML yang menggunakan nilotinib sebagai terapi lini pertama.

Keterbatasan pada penelitian ini adalah jumlah sampel penelitian yang sangat kecil terutama jika dibandingkan dengan studi pembandingan. Keterbatasan kedua adalah penelitian ini bersifat korelatif observasional dengan rancangan potong lintang. Keterbatasan ketiga adalah tidak dilakukannya penilaian kepatuhan dalam menjalani terapi nilotinib pada sampel penelitian serta tidak dilakukan penilaian apakah sampel saat dilakukan pengambilan data sedang menghentikan terapi yang diberikan sebelumnya. Sehingga diperlukan penelitian lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih banyak dengan rancangan penelitian kohort prospektif serta penilaian kepatuhan terapi yang ketat sehingga diharapkan dapat memberikan hasil penelitian yang lebih baik.

Kesimpulan

Pada penelitian ini tidak didapatkan adanya korelasi antara skor Sokal dengan respons molekuler mayor pada pasien CML yang mendapat terapi nilotinib.

Konflik kepentingan

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penulisan penelitian ini.

Etika penelitian

Etika penelitian pada penelitian ini disetujui oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/Rumah Sakit Umum Daerah Dr Zainal Abidin Banda Aceh dengan nomor 047/EA/FK-RSUDZA/2022.

Pendanaan

PT Novartis Indonesia dan penulis bertanggung jawab terhadap pendanaan penelitian ini.

Kontribusi Penulis

Seluruh penulis memiliki kontribusi yang sama dalam penulisan penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Fadjari H, Sukrisman L. *Leukemia granulositik kronik*. Dalam: Setiati S, Alwi Sudoyo AW, Setyohadi B, Syam AF, Simandibrata M. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI. Jakarta: Interna Publishing; 2014. hal.2678-82.
2. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th edition. New York: McGraw Hill Education; 2015. p.2345-53.

3. Bintoro, S.U.Y. *Chronic Myeloid Leukemia: Perkembangan Baru Dalam Tata Laksana dan Implikasi Terhadap Ketahanan Hidup*. Surabaya: Airlangga University Press, 2019.
4. Somarnam, Somarnam & Machsoos, Budi & Hermanto, Djoko. 2020. *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. 6. 164. 10.7454/jpdi.v6i4.332.
5. Maqsood, Sidra & Shamsi, Tahir. (2017). Sokal Risk Score is a Useful Predictor of Response to Nilotinib Therapy. *Journal of Hematology & Transfusion*.
6. I Supandiman, R Sumantri, T Heri, F Irani, A Oehadian. *Pedoman Diagnosis dan Terapi Hematologi Onkologi Medik*. Sub Bagian Hematologi-Onkologi Medik dan Pusat Informasi Ilmiah (PII) Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNPAD RS dr. Hasan Sadikin. Bandung : 2009.
7. Bintoro UY. Leukemia Granulositik Kronik. Dalam *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi 2. Tjokroprawiro A, dkk (Eds). Surabaya: Airlangga University.Press. 2015.
8. Wieszler M, Byrd JC, Bloomfield. *Acute and Chronic Myeloid Leukemia* dalam Longo DL. Harrison's Hematology and Oncology. NewYork : McGraw Hill. 2010.
9. Bintoro UY, Amrita PN, Ashariati A. 2015. *Clinical Profile and Survival of Chronic Myelogenous Leukemia Patients Receiving Imatinib Who Fail to Achieve Major Molecular Response in 12 Months*. The 23rd Asia Pacific Conference APCC, Denpasar, 20-22 Agustus 2015.
10. Jabbour E, and Kantarjian H. 2018. Chronic Myeloid Leukemia: 2018 Update on Diagnosis, Therapy, and Monitoring. *Am J Hematol.*, 93(3):442-459.
11. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. 2013. European LeukemiaNet Recommendations for the Management of Chronic Myeloid Leukemia: 2013. *Blood*, 122(6):872-84. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.
12. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, et al. Survival benefit with imatinib mesylate therapy in patients with accelerated-phase chronic myelogenous leukemia—comparison with historic experience. *Cancer* 2005;103:2099-2108.
13. Perez-Jacobo F, Tuna-Aguilar E, Demichelis-Gomez R, et al. *Prognostic Factors, Response to Treatment, and Survival in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Blast Phase: A Single-Institution Survey*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2015;15(12):778–784.
14. Gotlib J, Cools J, Malone III JM, Schrier SL, et al. 2004. The FIP1L1-PDGFRα Fusion Tyrosine Kinase in Hypereosinophilic Syndrome and Chronic Eosinophilic Leukemia: Implications for Diagnosis, Classification, and Management. *Blood*, 103:2879-2891; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2003-06-1824>.
15. Hochhaus, Saussele S, Rosti G., Mahon F.-X. Janssen J.J.W.M, Hjorth-Hansen J, J. Richter and C. Buske. 2017. Chronic Myeloid Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.*, 28(suppl 4):iv41–iv51.
16. Sosiawan A, Prayogo AA, Soebandiri. 2014. *Gene Mutation Profile in Chronic Myelogenous Leukemia BCR-ABL Positive Chronic Phase Patients Which Not Response to Imatinib Treatment in Dr. Soetomo Teaching Hospital Surabaya Indonesia* (Abstract). The Korean Journal of Internal Medicine, 29(5)
17. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108:1809-1820. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-02-005686> PMID:16709930
- 18.. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M, on behalf of the European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia. *Lancet* 2007; 370:342-50. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61165-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61165-9)
19. Pavlu J, Szydlo RM, Goldman JM, and Apperley JF. *Three decades of transplantation for chronic myeloid leukemia: what have we learned?* *Blood* 2011;117(3):755-763.
20. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, et al. Treatment Recommendation For Chronic Myeloid Leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014, 6(1): e2014005, DOI: 10.4084/MJHID.2014.005

21. Baccarani M, Efficace F, Rosti G. Moving towards patient-centered decision-making in chronic myeloid leukemia: assessment of quality of life and symptom burden. *Haematologica*, 2013, in press.
22. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, et al. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared to the general population. *Blood* 2011;118:4554-4560. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-04-347575> PMID:21750313
23. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. *A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias*. *N Engl J Med* 2013; 369(19):1783-96.
24. Faber E (2015) Prognostic Scoring Systems in CML – Improvement Impossible? *J Leuk S1*: 001. doi:10.4172/2329-6917.S1-001
25. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez, et al. (1984) *Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytic leukemia*. *Blood* 63: 789-799.
26. Arifah NN, Hasudungan F, Somarnam, et al. Konversi splenomegali yang diukur dengan metode schuffner menjadi satuan sentimeter di bawah lengkung iga sebagai dasar penghitungan skor prognosis sokal dan hasford [Unpublished]. Divisi Hemato Onkologi Medik, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang.
27. Pfirrmann, M., Clark, R.E., Prejzner, W. et al. The EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* **34**, 2138–2149 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0931-9>
28. Hochhaus, A., Baccarani, M., Silver, R.T. et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* **34**, 966–984 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>.
29. Press, Richard D. “Major molecular response in CML patients treated with tyrosine kinase inhibitors: the paradigm for monitoring targeted cancer therapy.” *The oncologist* vol. 15,7 (2010): 744-9. doi:10.1634/theoncologist.2010-0055
30. Jabbour, Elias, et al. “Nilotinib for the treatment of chronic myeloid leukemia: An evidence-based review.” *Core evidence* vol. 4 207-13. 15 Jun. 2010, doi:10.2147/ce.s6003
31. Elbedewy TA & Elasztokhy HE (2016) The Utility and Applicability of Chronic Myeloid Leukemia Scoring Systems for Predicting the Prognosis of Egyptian Patients on Imatinib: Retrospective Study. *J Leuk* 4: 210. doi:10.4172/2329-6917.1000210.
32. Yamamoto E, Fujisawa S, Hagihara M, et al. (2014) *European Treatment and Outcome Study score does not predict imatinib treatment response and outcome in chronic myeloid leukemia patients*. *Cancer Sci* 105: 105-109.28.
33. Xia L, Qian W, Yang M, Li Q, Liu F, et al. (2015) *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* 8: 2485-2492.
34. Usman M, Syed NN, Kakepoto GN, Adil SN, Khurshid M (2007) *Chronic phase chronic myeloid leukemia: response of imatinib mesylate and significance of Sokal score, age and disease duration in predicting the hematological and cytogenetic response*. *J Assoc Physicians India* 55:103-107.
35. de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, Milojkovic D, et al. (2008) *Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis*. *J Clin Oncol* 26: 3358-3363.
36. Aziz Z, Iqbal J, Bano K, Faisal M, Akram M (2010) *Sustained superior long-term outcomes and cytogenetic responses with imatinib mesylate in chronic phase chronic myeloid leukaemia: report from a developing country*. *Jpn J Clin Oncol* 40: 549-555.
37. Zhang, Xiao-Shuai & Gale, Robert & Huang, Xiao-Jun & Jiang, Qian. (2022). *Is the Sokal or EUTOS long-term survival (ELTS) score a better predictor of responses and outcomes in persons with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine-kinase inhibitors?*. *Leukemia*. 36. 10.1038/s41375-021-01387-y.

38. Kantarjian, Hagop & Hughes, Timothy & Larson, et al. (2021). *Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis*. Leukemia. 35. 1-14. 10.1038/s41375-020-01111-2.
39. Tendean, R., Rena, N., Dharmayuda, T. 2021. Faktor prognostik pasien Chronic Myeloid Leukemia (CML) yang menggunakan terapi Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) berdasarkan skoring Sokal dan Hasford: sebuah tinjauan sistematik. *Intisari Sains Medis* 12(1): 437-442. DOI:10.15562/ism.v12i1.926.
40. Reksodiputro AH, Tadjoeidin H, Supandiman I, Acang N, Kar AS, et al. *Epidemiology Study and Mutation Profile of Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) in Indonesia*. J Blood Disord Transfus. 2015;6:1-13.
41. Sumantri AF, Oehadian A, Wijaya I, Vidyaniati P, Rahmaniati. *Therapeutic response of imatinib and nilotinib among CML patients in Hasan Sadikin Hospital Bandung*. 2018 Dec;12(3): 88-94.
42. 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 Oct-Dec;7(4):258-262. doi: 10.4103/sajc.sajc_244_17. PMID: 30430096; PMCID: PMC6190386.
43. Ozatli D, Timuragaoglu A, Alanoglu G, Dizlek S, Uysalgil N. *BCR-ABL transcript level and neutrophil alkaline phosphatase activity in CML patients treated with imatinib*. UHOD. 2010;20(3):163-8.
44. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al. *Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia*. N Engl J Med. 2003;349:1423-32.
45. Zaidi, U., Kaleem, B., Borhany, M., Maqsood, S., Fatima, N., Sufaida, G., Ansari, S. H., Farzana, T., & Shamsi, T. S. (2019). *Early and sustained deep molecular response achieved with nilotinib in high Sokal risk chronic myeloid leukemia patients*. Cancer management and research, 11, 1493–1502.