



KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/160/2026
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KLINIS
TATA LAKSANA LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT PADA DEWASA
DENGAN RAHMAT TUHAN YANG MAHA ESA

MENTERI KESEHATAN REPUBLIK INDONESIA,

Menimbang : a. bahwa penyelenggaraan pelayanan kesehatan harus dilakukan sesuai dengan standar pelayanan kesehatan yang disusun dalam bentuk Pedoman Nasional Pelayanan Klinis dan standar prosedur operasional;

b. bahwa untuk memberikan acuan bagi fasilitas pelayanan kesehatan dalam penatalaksanaan leukemia limfoblastik akut pada dewasa dan penyusunan standar prosedur operasional, perlu menetapkan pedoman nasional pelayanan klinis tata laksana leukemia limfoblastik akut pada dewasa;

c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud dalam huruf a dan huruf b perlu menetapkan Keputusan Menteri Kesehatan tentang Pedoman Nasional Pelayanan Klinis Tata Laksana Leukemia Limfoblastik Akut Pada Dewasa;

Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2023 Nomor 105, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 6887);

2. Peraturan Pemerintah Nomor 28 Tahun 2024 tentang Peraturan Pelaksanaan Undang-Undang Nomor 17 Tahun 2023 tentang Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2024 Nomor 135, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 6952);
3. Peraturan Presiden Nomor 161 Tahun 2024 tentang Kementerian Kesehatan (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2024 Nomor 357);
4. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 24 Tahun 2022 tentang Rekam Medis (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2022 Nomor 829);
5. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 21 Tahun 2024 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2024 Nomor 1048) sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 17 Tahun 2025 tentang Perubahan atas Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 21 Tahun 2024 tentang Organisasi dan Tata Kerja Kementerian Kesehatan (Berita Negara Republik Indonesia Tahun 2025 Nomor 1128);

MEMUTUSKAN:

Menetapkan : KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN TENTANG PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KLINIS TATA LAKSANA LEUKEMIA LIMFOBLASTIK AKUT PADA DEWASA.

KESATU : Menetapkan Pedoman Nasional Pelayanan Klinis Tata Laksana Leukemia Limfoblastik Akut Pada Dewasa yang selanjutnya disebut PNPK Leukemia Limfoblastik Akut Pada Dewasa sebagaimana tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan Menteri ini.

KEDUA : PNPK Leukemia Limfoblastik Akut Pada Dewasa sebagaimana dimaksud dalam Diktum KESATU merupakan pedoman bagi dokter sebagai pembuat keputusan klinis di fasilitas pelayanan kesehatan, institusi pendidikan, dan kelompok profesi terkait.

KETIGA : PNPK Leukemia Limfoblastik Akut Pada Dewasa sebagaimana dimaksud dalam Diktum KESATU harus dijadikan acuan dalam penyusunan standar prosedur operasional di setiap fasilitas pelayanan kesehatan.

- KEEMPAT : Kepatuhan terhadap PNPk Leukemia Limfoblastik Akut Pada Dewasa sebagaimana dimaksud dalam Diktum KESATU bertujuan memberikan pelayanan kesehatan dengan upaya terbaik.
- KELIMA : Penyesuaian terhadap pelaksanaan PNPk Leukemia Limfoblastik Akut Pada Dewasa dapat dilakukan oleh dokter hanya berdasarkan keadaan tertentu yang memaksa untuk kepentingan penderita dan dicatat dalam rekam medis.
- KEENAM : Menteri Kesehatan, gubernur, dan bupati/wali kota melakukan pembinaan dan pengawasan terhadap pelaksanaan PNPk Leukemia Limfoblastik Akut Pada Dewasa dan dapat melibatkan organisasi profesi.
- KETUJUH : Keputusan Menteri ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Jakarta
pada tanggal 3 Maret 2026

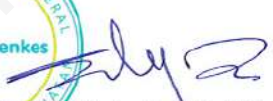
MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya
Plt. Kepala Biro Hukum
Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,




Indan Febrianti, S.H., M.H.
NIP 197802122003122003

LAMPIRAN
KEPUTUSAN MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA
NOMOR HK.01.07/MENKES/160/2026
TENTANG
PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN
KLINIS TATA LAKSANA LEUKEMIA
LIMFOBLASTIK AKUT PADA
DEWASA

PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KLINIS TATA LAKSANA LEUKEMIA
LIMFOBLASTIK AKUT PADA DEWASA

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Mengacu kepada Data Globocan Indonesia 2020, leukemia di Indonesia menunjukkan kasus baru sebanyak 14,979 (3.8 %) dan menempati peringkat ke 9 dari 10 kanker tersering pada 2020 di Indonesia. Prevalensi leukemia 5 tahun sebesar 41,701 kasus dengan proporsi 15.25 per 100,000 kasus (untuk semua umur). Angka kematian leukemia sebesar 11,530 kasus pertahun (4.9 %) dan menempati peringkat ke-6 penyebab kematian akibat penyakit kanker di Indonesia.

Secara garis besar leukemia dibagi menjadi leukemia akut dan leukemia kronik. Leukemia akut mencakup leukemia mieloblastik akut (LMA) dan leukemia limfoblastik akut (LLA), di mana pada dewasa (≥ 18 tahun) insidensi LMA lebih tinggi daripada LLA. Sementara itu pada anak-anak insidensi LLA lebih tinggi daripada LMA.

Sementara itu data pasien baru leukemia akut per tahun di RSUPN Dr Cipto Mangunkusumo Jakarta pada 2009 berjumlah 24 pasien, pada 2010 berjumlah 24 orang, pada 2011 berjumlah 14 pasien, pada 2012 berjumlah 11 pasien dan pada 2013 berjumlah 36 pasien.

Berbagai masalah di atas memperlihatkan dibutuhkannya sebuah Pedoman Nasional Pelayanan Klinis (PNPK) diagnosis dan tata laksana leukemia limfoblastik akut pada dewasa, sehingga diharapkan masing-masing fasilitas pelayanan kesehatan di berbagai tingkat mampu menangani pasien LLA sesuai dengan fasilitas yang tersedia.

B. Permasalahan

Laporan Buletin BPJS Edisi 104 menunjukkan adanya 19,9 juta Kasus Katastropik, yang dibayarkan oleh BPJS KIS pada 2020, sebesar Rp 20.0 triliun, mencakup 25 % dari biaya total klaim layanan kesehatan Jaminan Kesehatan Nasional (JKN)-KIS. Ada delapan (8) penyakit yang menghabiskan anggaran tersebut dengan urutan sebagai berikut adalah:

1. Penyakit jantung (proporsi pembiayaan terbesar, yakni 49%)
2. Kanker (18 %) untuk 2.5 juta kasus yang menelan biaya Rp 3.5 triliun
3. Stroke (13 %)
4. Gagal ginjal (11 %)
5. Talasemia (258.347 kasus), habiskan anggaran Rp 581.0 miliar
6. Sirosis hati
7. Leukemia (140,484 kasus), mengeluarkan biaya Ro 400.8 miliar
8. Hemofilia (83,028 kasus), menelan biaya Rp 491.1 miliar
9. Dari data 2020 tersebut dilaporkan bahwa pembiayaan pasien leukemia termasuk nomor 7 tertinggi. Namun tidak disebutkan jenis leukemia nya, berapa pasien dengan LMA. LLA, LGK atau LLK.

C. Tujuan

1. Tujuan umum

Menyusun suatu PNPk untuk membantu menurunkan angka kesakitan dan kematian di Indonesia akibat leukemia limfoblastik akut pada dewasa yang dapat diterapkan baik di fasilitas pelayanan kesehatan, yang disesuaikan dengan ketersediaan sarana dan prasarana yang ada.

2. Tujuan khusus

- a. Membuat suatu pernyataan secara sistematis yang berdasarkan bukti ilmiah terbaru mengenai tata laksana

leukemia limfoblastik akut pada dewasa untuk membantu tenaga medis dan tenaga kesehatan dalam menjalankan praktik sehari-hari.

- b. Meningkatkan mutu pelayanan dalam tata laksana pasien leukemia limfoblastik akut pada dewasa, sehingga kualitas hidup pasien menjadi lebih baik.
- c. Memberikan rekomendasi berbasis bukti bagi fasilitas pelayanan kesehatan serta penentu kebijakan sebagai dasar untuk membuat Panduan Praktik Klinis (PPK) yang diadaptasi dari PNPK ini.

Di dalam PNPK Leukemia terdapat beberapa pemeriksaan diagnostik laboratorium dan *imaging* yang baru, canggih dan mahal serta obat-obat anti neoplastik untuk leukemia akut dan kronik yang baru dan cukup mahal, baik yang sudah maupun yang belum tersedia di Indonesia, yang biayanya cukup mahal. Untuk obat anti neoplastik baru, telah dilakukan "*critical appraisal*" untuk kemudian disebutkan rekomendasinya. Sementara itu untuk pemeriksaan diagnostik laboratorium telah dilakukan "*critical appraisal*" oleh Kementerian Kesehatan bersama dengan Profesi terkait. Sedangkan "*critical appraisal*" untuk *imaging* belum dilakukan.

Dengan diberlakukannya PNPK yang dibuat dengan "*evidence base medicine*" yang berasal dari "*critical appraisal*" untuk obat-obat baru, diharapkan dapat diperoleh keluaran yang optimal dengan keamanan yang tinggi dan juga "*cost effectiveness*" yang akan sangat berguna untuk pasien. Juga diharapkan dengan adanya PNPK, PPK dan SPO serta CP, para dokter dapat memilih pemeriksaan diagnostik dan pemilihan obat anti neoplastik yang akurat, presisi, bertepatan guna dan berhasil guna. Dengan demikian diharapkan langkah langkah yang akurat dan tepat ini dapat menurunkan pembiayaan dan "*budget impact*" pengobatan leukemia yang dibayarkan oleh BPJS Kesehatan.

D. Sasaran

1. Seluruh tenaga medis dan tenaga kesehatan di seluruh Indonesia yang merawat pasien leukemia limfoblastik akut pada dewasa.
2. Pembuat kebijakan di fasilitas pelayanan kesehatan, institusi pendidikan, dan kelompok profesi terkait.

KEMENTERIAN KESEHATAN

BAB II METODOLOGI

A. Penelusuran Pustaka

Panduan ini disusun berdasarkan kepustakaan yang merupakan bukti ilmiah terkini. Penelusuran dilakukan melalui mesin pencari *Cochrane, Medline, Embase, Google Scholar*, hingga database lainnya. Penelusuran secara khusus terhadap panduan internasional dari NCCN, ESMO, EHA, ASH juga dilakukan sebagai bagian dari *benchmarking* dalam penyusunan panduan ini. Selain itu, juga dilakukan penelusuran literatur yang belum dipublikasikan untuk mendapatkan bukti yang menyeluruh.

Penelusuran kepustakaan dilakukan berdasarkan pertanyaan klinis. Pertanyaan klinis dibuat dalam format PICO (*patient, intervention, comparison, outcome*). Studi yang dimasukkan adalah publikasi dalam bahasa Inggris dan bahasa Indonesia.

B. Telaah Kritis

Kajian telaah kritis (*critical appraisal*) telaah pustaka dilakukan oleh panel yang terdiri dari tim multidisiplin yang terdiri dari dokter dengan kompetensi di bidang hematologi onkologi medik, patologi klinik, patologi anatomik, dan dokter kompetensi lain yang terkait. Kajian telaah kritis dilakukan berdasarkan sistematika dari *University of Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM)*. Setiap bukti ilmiah yang diperoleh, baik dalam bentuk penelitian uji klinik, *systematic review, metaanalysis*, maupun studi observasional akan dikaji dari segi validitas, penting/tidaknya bukti, dan aplikabilitas. Berdasarkan data ini kemudian akan ditetapkan peringkat bukti dan derajat rekomendasi.

C. Peringkat Bukti (*Level of Evidence*)

Peringkat bukti digolongkan berdasarkan klasifikasi *University of Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM)* sebagai berikut:

Tabel 1. Peringkat Bukti

Level	Sumber Bukti
1a	<i>Systematic Review</i> dari RCT
1b	RCT tunggal
1c	" <i>All or nothing</i> "
2a	SR dari studi kohort
2b	Studi kohort individual
2c	Studi <i>outcome/ecological</i>
3a	SR dari studi kasus kontrol
3b	Studi kasus kontrol tunggal
4	Seri kasus
5	Pendapat ahli

D. Derajat Rekomendasi

Derajat (*grade*) rekomendasi ditetapkan berdasarkan *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) approach* yang terdiri dari penilaian terhadap bukti ilmiah, *critical appraisal*, dan hasil diskusi panel ahli. Adapun GRADE ini dapat dibagi menjadi:

Tabel 2. Derajat Rekomendasi

Derajat	Rekomendasi
1	Rekomendasi kuat untuk menyarankan intervensi
2	Rekomendasi kondisional untuk menyarankan intervensi
3	Rekomendasi kondisional baik untuk intervensi maupun komparator
4	Rekomendasi kondisional untuk tidak menyarankan intervensi
5	Rekomendasi kuat untuk menolak intervensi

Contoh *Critical Appraisal* obat pada Leukemia Limfositik Kronik (Ibrutinib)

1. Membuat PICO

Tabel 3. Konsep PICO

P	Pada Pasien Leukemia
I	Terapi Obat
C	Terapi placebo/regimen lain
O	Kesintasan

2. Mencari Studi

- a. Pubmed, Cochrane:
- b. RCT
- c. Meta analysis
- d. Dari Perusahaan Farmasi
- e. *Snowballing*

3. Membuat Ringkasan Studi

Tabel 4. Ringkasan Studi

<i>Study</i>	<i>Design</i>	<i>P</i>	<i>Location</i>	<i>I (N)</i>	<i>C (N)</i>
Pivotal Byrd 2014 (RESONA A TE)	<i>Phase 3 open label RCT</i>	<i>Relapsed / refractory CLL/SLL patients -RAI stage 0, I, II: 169 - RAI stage III, IV: 222</i>	USA, Canada, Europe	Ibrutinib (n=195)	Ofatumu mab (n=196)
Burger 2015 (RESONA TE- 2)	<i>Phase 3 open label RCT</i>	<i>Untreated CLL/SLL patients, ≥65 yo -RAI stage 0, I, II: 147 - RAI stage III, IV: 222</i>	USA, Europe	Ibrutinib (n=136)	Chloram bucil (n=133)

<i>Study</i>	<i>Design</i>	<i>P</i>	<i>Location</i>	<i>I (N)</i>	<i>C (N)</i>
Munir 2019 (RESONA TE Long term follow up)	Phase 3 open label RCT	Relapsed/ refractory CLL/SLL patients -RAI stage 0, I, II: 169 -RAI stage III, IV: 222	USA, Canada, Europe	Ibrutinib (n=195)	Ofatumu mab (n=196)
Barr 2022 (RESONA TE- 2 long term follow up)	Phase 3 open label RCT	Untreated CLL/SLL patients, ≥65 yo -RAI stage 0, I, II: 147 -RAI stage III, IV: 122	USA, Europe	Ibrutinib (n=136)	Chloram bucil (n=133)
Langerbe ins 2022 (CLL12)	Phase 3 Double Blind RCT	CLL in Binet stage A without treatment indication, ≥18 yo	Germany	Ibrutinib (n=182)	Plasebo (n=181)
Shanafelt , 2019	Phase 3 open label RCT	Untreated CLL/SLL patients ≤70 yo -RAI stage 0, I, II: 198 -RAI stage III, IV: 156	USA	Ibrutinib - Rituxima b (n=354)	Chemoim munothe rapy FCR (n=175)

Study	Design	P	Location	I (N)	C (N)
Woyach 2018 (ALLIANCE)	Phase 3 open label RCT	Untreated CLL/SLL patients, ≥65 yo - RAI stage 0, I, II: 251 - RAI stage III, IV: 296	USA	Ibrutinib (n=182) Ibrutinib + Rituximab (n=182)	Bendamustine+rituximab (n=183)
Jacobs 2022 (Poster)	Prospective Cohort	Untreated CLL/SLL patients	USA	Ibrutinib (n=710)	Acalabrutinib (n=373)
SR/Meta analysis Molica 2020	Untreated CLL, ≥ 65 Yo	4 Studies	HR for PFS 0,331 (95% CI: 0,272-0,403; P<.0001		Molica 2020

4. a. Menilai Validitas (sebagai contoh pada LLK)

	Byrd 2014 (RESONATE)	Burger 2015 (RESONATE-2)	Munir 2019 (RESONATE long term follow up)	Barr 2022 (RESONATE-2 long term follow up)	Langerbeins 2022 (CLL12)	Shanafelt 2019	Woyach 2018 (ALLIANCE)	Jacobs 2022
Was the assignment of patients to treatments randomised?	Yes	Yes (1:1 ratio)	Yes	Yes (1:1 ratio)	Yes (1:1 ratio)	Yes (2:1 ratio)	Yes (1:1:1 ratio)	No
Were the groups similar at the start of the trial?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Aside from the allocated treatment, were groups treated equally?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Were all patients who entered the trial accounted for? – and were they analysed in the groups to which they were randomised?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Were measures objective or were the patients and clinicians kept "blind" to which treatment was being received?	No (open label)	No (open label)	No (open label)	No (open label)	Yes	Not stated	Not stated	No
CONCLUSION	Valid	Valid	Valid	Valid	Valid	Valid	Valid	Not Valid

Gambar 1. Contoh Penilaian Validitas

b. Menilai Penting/Tidaknya Studi

Melihat luaran seperti OS (*overall survival*), PFS (*Progression Free Survival*), ORR (*Overall Response Rate*)

c. Menilai Aplikabilitas Studi(Contoh: pada LLK)

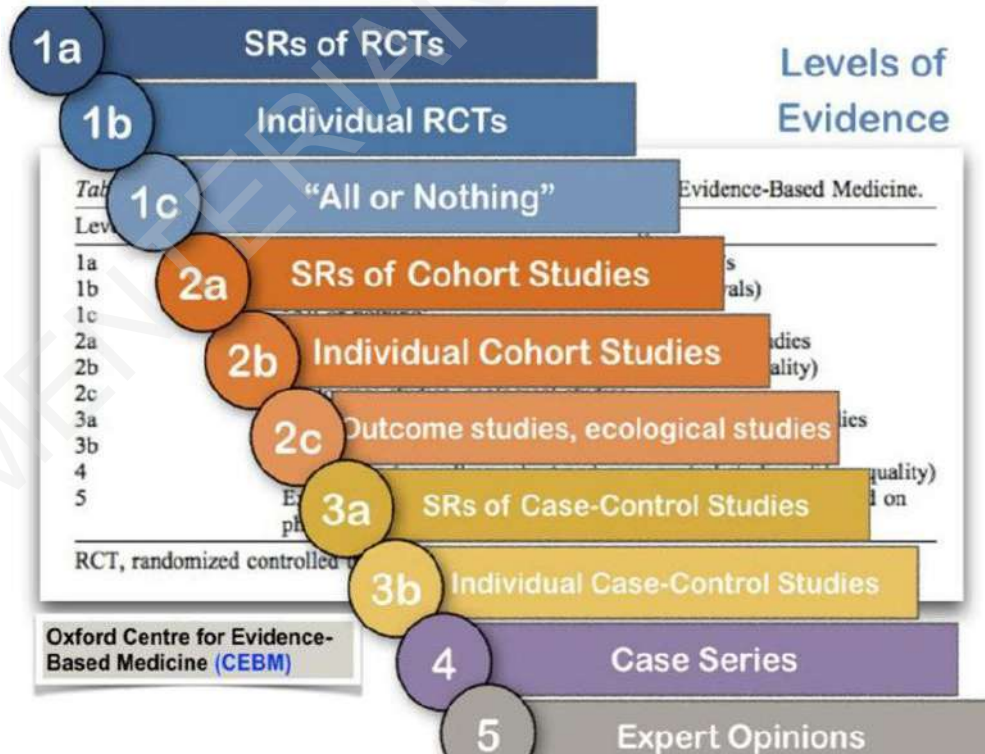
	Byrd 2014 (RESONATE)	Burger 2015 (RESONATE-2)	Munir 2019 (RESONATE long term follow up)	Barr 2022 (RESONATE-2 long term follow up)	Langerbeins 2022 (CL112)	Shanafelt 2014	Woyach 2018 (ALLIANCE)	Jacobs 2022
Is my patient so different to those in the study that the results cannot apply?	No	No	No	No	No	No	No	No
Is the treatment feasible in my setting?	No (too expensive)	No (too expensive)	No (too expensive)	No (too expensive)	No (too expensive)	No (too expensive)	No (too expensive)	No (too expensive)
Will the potential benefits of treatment outweigh the potential harms of treatment for my patient?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Conclusion	Somehow applicable	Somehow applicable	Somehow applicable	Somehow applicable	Somehow applicable	Somehow applicable	Somehow applicable	Somehow applicable

Gambar 2. Contoh Penilaian Aplikabilitas Studi

d. Menilai *Safety* (Keamanan):

- 1) Efek samping Hematologi
- 2) Efek samping non-Hematologi

5. Menentukan *Level of Evidence*



Gambar 3. *Level of Evidence*

6. Menentukan Derajat Rekomendasi (NCCN)

Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate;

Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform

NCCN consensus that the intervention is appropriate;

Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate;

Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

For the 'uniform NCCN consensus' defined in Category 1 and Category 2A, a majority Panel vote of at least 85% is required.

For the 'NCCN consensus' defined in Category 2B, a Panel vote of at least 50% (but less than 85%) is required.

7. Daftar Obat-obat Baru yang Dilakukan *Critical Appraisal*

- a. Obat-obat Leukemia Granulositik Kronik (LGK): Nilotinib, Ponatinib, Asciminib
- b. Obat-obat Leukemia Limfositik Kronik (LLK): Ibutinib, Acalabrutinib
- c. Obat-obat Leukemia Myeloblastik Akut (LMA): Desitabin, Azacitidin, Venetoklax, Gentuzumab, Ozogamisin, Gilteritinib
- d. Obat-obat Leukemia Limfoblastik Akut (LLA): Blinatumomab, Tisagenlecleusel Breksukabtagen Autoleusel (CAR-T Cell), Inotuzumab amisin

BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Definisi dan Klasifikasi

1. Definisi

Leukemia limfoblastik akut (LLA) atau *Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)* merupakan penyakit hematologi heterogen yang ditandai dengan proliferasi sel-sel limfoid belum matang di dalam sumsum tulang, darah tepi dan organ-organ lainnya. Blast pada LLA merupakan limfoid atipikal dan sel-sel yang belum berdiferensiasi.

2. Klasifikasi

WHO (revisi 2016) mengklasifikasikan LLA berdasarkan hasil pemeriksaan sitogenetik:

a. Leukemia limfoblastik akut Sel B

- 1) Leukemia limfoblastik akut Sel B, tidak terspesifikasi
- 2) Leukemia limfoblastik akut Sel B, dengan abnormalitas genetika rekuren
- 3) Leukemia limfoblastik akut Sel B dengan $t(9;22)(q34.1;q11.2)$; BCR-ABL1
- 4) Leukemia limfoblastik akut Sel B dengan $t(v;11q23.3)$; KMT2A yang tersusun ulang
- 5) Leukemia limfoblastik akut Sel B dengan $t(12;21)(p13.2;q22.1)$; ETV6-RUNX1
- 6) Leukemia limfoblastik akut Sel B dengan hiperdiploidi
- 7) Leukemia limfoblastik akut Sel B dengan hipodiploidi
- 8) Leukemia limfoblastik akut Sel B dengan $t(5;14)(q31.1;q32.3)$ IL3-IGH
- 9) Leukemia limfoblastik akut Sel B dengan $t(1;19)(q23;p13.3)$; TCF3-PBX1
- 10) Klasifikasi sementara: Leukemia limfoblastik akut Sel B, BCR-ABL1-like
- 11) Klasifikasi sementara: Leukemia limfoblastik akut Sel B dengan iAMP21

b. Leukemia limfoblastik akut Sel T

- 1) Klasifikasi sementara: Leukemia limfoblastik akut

prekursor sel T

- 2) Klasifikasi sementara: Leukemia limfoblastik akut Sel NK
- c. *French American British* (FAB) mengklasifikasikan LLA berdasarkan bentuk koloni sel-sel limfoblas leukemia:
- 1) LLA – L1 : Sel kecil dengan kromatin nukleus homogen, bentuk nukleus reguler, dengan nukleus kecil atau tidak bernukleus, sitoplasma sedikit, dan basofilia ringan – sedang;
 - 2) LLA – L2 : Sel besar heterogen dengan kromatin nukleus yang bervariasi, bentuk nukleus ireguler, nukleus berjumlah 1 atau lebih, jumlah sitoplasma bervariasi, dan basofilia yang bervariasi;
 - 3) LLA – L3 : Sel besar homogen dengan kromatin halus dan berbintik; nukleus regular; nukleus prominen; dan sitoplasma basofilik yang banyak dan mendalam. Fitur yang sangat membedakan dengan jenis yang lain adalah vakuolisasi sitoplasma yang prominen.

B. Diagnosis

1. Anamnesis

Pada anamnesis, pasien kecurigaan LLA umumnya memiliki keluhan berupa:

- a. Demam (33-56%);
- b. *Fatigue / Lethargy*;
- c. Perdarahan (33 %);
- d. Nyeri tulang dan sendi (25 %);
- e. Keringat malam;
- f. Penurunan berat badan;;
- g. Sesak nafas;
- h. *Early satiety* dan *abdominal fullness*;
- i. Gejala leukostasis: distress pernafasan dan penurunan kesadaran; dan
- j. Gejala infeksi berulang disebabkan oleh neutropenia.

2. Penentuan Faktor Risiko

- a. Memiliki anggota keluarga atau saudara dengan LLA yang diwariskan lewat sel germinal
- b. Berat badan berlebih atau obesitas (berkaitan tidak langsung)

- c. Memiliki disregulasi sistem imun
- d. Paparan terhadap bahan-bahan kimia industri
- e. Paparan terhadap radiasi
- f. Merokok

3. Pemeriksaan Fisik

Pada pemeriksaan fisik, pada pasien kecurigaan LLA, dapat ditemukan:

- a. Peningkatan suhu $>37,5^{\circ}\text{C}$.
- b. Konjungtiva pucat
- c. Limfadenopati (49 %)
- d. Splenomegali (44 %)
- e. Hepatomegali (35 %)
- f. Tanda perdarahan: petekie, ekimosis, hematoma, perdarahan gusi, epistaksis
- g. Penemuan *Disseminated intravascular coagulation (DIC)* pada 10% kasus
- h. Ruam yang disebabkan infiltrasi sel leukemia pada kulit

4. Pemeriksaan Penunjang

a. Pemeriksaan Diagnostik Laboratorium

Pemeriksaan diagnostik laboratorium digunakan untuk menegakkan diagnosis. Selain itu, beberapa pemeriksaan laboratorium juga digunakan sebagai dasar pengkajian prognostik pada pasien.

1) Pemeriksaan Laboratorium Darah Tepi

a) Pemeriksaan Darah Tepi Lengkap

- (1) Leukosit: bervariasi, mulai dari leukopenia, jumlah leukosit yang normal, sampai leukositosis/ hiperleukositosis hingga $>100,000/\mu\text{L}$
- (2) Anemia: tidak ada, ringan, sampai berat
- (3) Trombosit: normal sampai rendah hingga $< 50,000/\mu\text{L}$
- (4) Persentase jumlah sel blast $\geq 20\%$ dalam darah tepi

b) Morfologi Darah Tepi

- (1) Pada leukosit dapat ditemukan limfoblas yang ditandai dengan sel berukuran kecil hingga sedang dengan sitoplasma yang sedikit, kromatin agak terkondensasi hingga tersebar, dan nukleolus

mencolok.

(2) Pada sel darah merah bentuk normal, jumlah bisa menurun.

(3) Pada sel trombosit bentuk normal, jumlah bisa menurun.

2) Pemeriksaan Sumsum Tulang

a) Sitomorfologi aspirat sumsum tulang dipulas dengan pewarnaan *Wright/Wright-Giemsa/May Grunwald Giemsa* (MGG): ditemukannya limfoblas $\geq 20\%$

b) Pemeriksaan sitokimia: Sudan *Black B* (SBB), *Periodic Acid Schiff* (PAS)

c) Histologi spesimen/jaringan sumsum tulang dengan pewarnaan H&E (pertimbangan sitomorfologi *dry tap*)

d) Imunohistokimia (IHK) spesimen-jaringan sumsum tulang

(1) Panel LLA-sel B: CD 20, CD79a, TdT

(2) Panel LLA-sel T: CD 3, CD 4, CD 8, CD 7, TdT

(3) Panel untuk eksklusi LMA: MPO, CD 71, CD 34, CD 61, CD 68, CD 117

3) Pemeriksaan Laboratorium Molekular

a) Diagnostik

(1) Ekspresi protein dengan menggunakan *phenotyping/flow cytometry*

(a) LLA-sel B lineage

- CD19, cCD79a, cCD22 (paling sedikit 2);

- lainnya: TdT, CD10, CD20, CD24, cIgM, sIg (kappa atau lambda)

(b) LLA-sel T lineage

- Ccd3

- lainnya: CD1a,CD2,CD5,CD7,CD4, CD8, TCR α/β or γ/δ

(2) Sitogenik

(a) *Karyotyping*: pada kromosom *G-banded metaphase*

(b) FISH: mendeteksi kelainan genetik rekuren mayor

(c) RT-PCR: *BCR:ABL1* pada LLA Sel B (kuantitatif dan kualitatif), termasuk menentukan ukuran

transkripsi (contoh: p190 vs p210)

(d) NGS: fusi gen dan mutasi-mutasi patogenik

(e) *Chromosomal microarray (CMA)/array Comparative Genomic Hybridization (cGH)*: deteksi aneuploidi dan kariotipe yang tidak cukup.

b) Prognostik

Evaluasi dari *Minimal Residual Disease (MRD)*:

(1) *Multiparameter flow-cytometry* (misalnya: 6-warna atau lebih): untuk mendeteksi imunofenotip yang berhubungan dengan leukemia

(2) PCR: untuk mendeteksi fusi gen (misalnya: BCR-ABL1)

(3) Uji berbasis NGS: untuk mendeteksi *rearrangement* klon dari imunoglobulin dan/atau gen reseptor sel T

b. Pemeriksaan Diagnostik Radioimaging

1) CT/MRI kepala dengan kontras, dilakukan apabila didapatkan gejala neurologis

2) CT leher/dada/abdomen/pelvis dengan kontras, sesuai yang diindikasikan berdasarkan gejalanya

3) Pertimbangkan PET/CT jika dicurigai adanya keterlibatan limfoma dan/atau dikonfirmasi pada pencitraan CT scan.

Dalam penegakan diagnosis LLA dilakukan dengan 2 pendekatan, yaitu:

a. Diagnosis berdasarkan *immunophenotyping*

Immunophenotyping digunakan untuk mengidentifikasi protein yang diekspresikan pada permukaan sel. Metode *immunophenotyping* yang sering dilakukan adalah *flow cytometry*. Pada limfoblas LLA, ekspresi terminal *deoxynucleotidyl transferase (TdT)* pada permukaan sel dapat membantu membedakan sel limfosit ganas dari limfosit reaktif. Di sisi lain, *myeloperoxidase (MPO)*, penanda garis keturunan mieloid, biasanya tidak diekspresikan. Karena sel B prekursor dan sel T prekursor terlihat sama, *immunophenotyping* dapat membantu membedakan subtype LLA dan tingkat kematangan sel darah putih ganas.

Tabel 5. Protein hasil *immunophenotyping*

<i>Lineage</i> Sel B	<i>Lineage</i> Sel T
LLA pre-pre-B (<i>pro-B-ALL</i>)	LLA Prekursor T
<i>Common ALL</i>	LLA Sel T matang
LLA pre-B	-
LLA Sel B matang (Burkitt Leukemia – FAB L3)	-

Panel ekstensif antibodi monoklonal terhadap penanda permukaan sel, khususnya CD atau kelompok penanda diferensiasi, digunakan untuk mengklasifikasikan sel berdasarkan garis keturunan. Di bawah ini adalah penanda imunologi yang terkait dengan LLA sel B dan sel T.

Tabel 6. Penanda Imunologi LLA

Marker Imunologi	<i>Lineage</i> Sel B	<i>Lineage</i> Sel T
<i>Lineage</i> Sel B		
CD19, CD22, CD79a	+	-
CD10	- atau + (common LLA)	-
Ig sitoplasmik	- atau + (LLA pre-B)	-
Ig <i>surface</i>	- atau + (LLA Sel B matang)	-
TdT	+	+
<i>Lineage</i> Sel T		
CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8	-	+
TdT	+	+

b. Diagnosis berdasarkan sitogenetika dan molekuler

Analisis sitogenetik menunjukkan proporsi dan frekuensi kelainan genetik yang berbeda pada kasus LLA dari kelompok usia berbeda. Sehubungan dengan analisis genetik, kasus

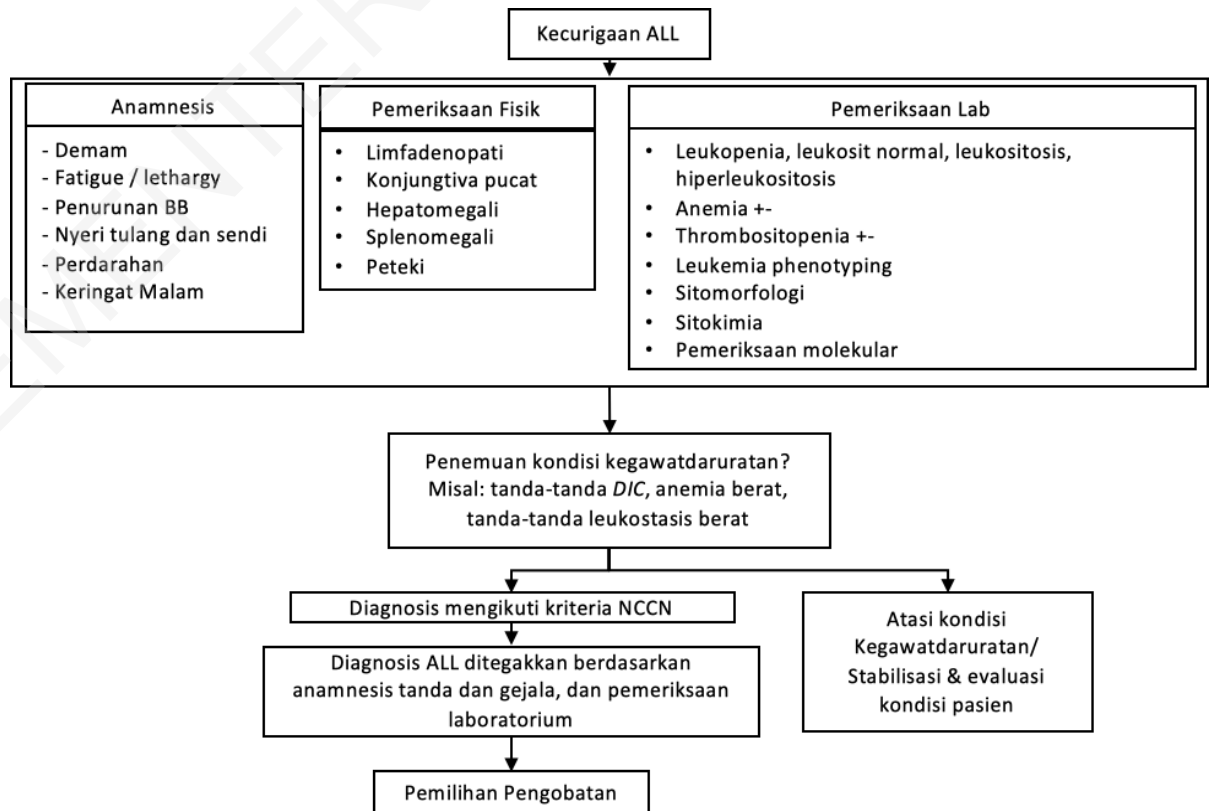
dapat dikelompokkan berdasarkan ploidi, jumlah kromosom dalam sel, dan kelainan genetik tertentu. Kasus hiperdiploid cenderung memiliki prognosis yang baik sedangkan kasus hipodiploid tidak.

Di bawah ini adalah tabel frekuensi beberapa translokasi sitogenetik dan kelainan genetik molekuler pada LLA.

Tabel 7. Translokasi Sitogenetik dan Kelainan Genetik Molekuler

Translokasi Sitogenetika	Kelainan genetik molekular	%
cryptic t(12;21)	Fusi TEL-AML1	25.4%
t(1;19)(q23;p13)	Fusi E2A-PBX (PBX1)	4.8%
t(9;22)(q34;q11)	Fusi BCR-ABL	1.6%
t(4;11)(q21;q23)	Fusi MLL-AF4	1.6%
t(8;14)(q24;q32)	Fusi IGH-MYC	
t(11;14)(p13;q11)	Fusi TCR-RBTN2	

Pendekatan pada pasien LLA dapat dirangkum mengikuti bagan sebagai berikut:



Gambar 4. Alur penatalaksanaan kasus LLA

5. Penentuan Faktor yang Mempengaruhi Risiko Prognosis

Berbagai faktor yang berhubungan dengan penyakit dan faktor spesifik pasien dapat mempengaruhi prognosis signifikan pada pasien dengan LLA. Secara khusus, usia pasien, jumlah WBC, subtype *immunophenotype*/sitogenetik, adanya penyakit sistem saraf pusat, dan respons terhadap terapi induksi / konsolidasi telah diidentifikasi sebagai faktor penting dalam menentukan risiko dan menilai prognosis untuk LLA dewasa dan anak-anak.

a. Stratifikasi risiko dan perencanaan tata laksana berdasarkan NCCN

Limfoblas yang berasal dari darah perifer atau sumsum tulang harus diperiksa untuk abnormalitas genetik yang rekuren, pemeriksaan yang dilakukan sebagai berikut:

- 1) Pemeriksaan Sitogenetika – untuk melakukan *karyotyping* terhadap *G-banded metaphase chromosomes*.
- 2) Hibridisasi *fluorescence in situ interfase* (FISH; panel ALL yang mencakup pemeriksaan untuk *BCR-ABL1*, *MLL*, *TEL/AML - ETV6/RUNX1*, CEP4 dan CEP10)
- 3) Pemeriksaan *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) untuk gen fusi (*BCR-ABL1—Philadelphia [Ph] chromosome positive*), termasuk penetapan besar transkrip ; Pada kasus *BCR-ABL1*, pemeriksaan terhadap kehadiran dari fusi lain yang terasosiasi dengan *Ph - like ALL* dapat dipertimbangkan.
- 4) Pemeriksaan tambahan seperti *Array Comparative Genomic Hybridization* (cGH) dapat dipertimbangkan dalam kasus seperti aneuploidi atau kariotipe yang gagal.

b. Stratifikasi risiko klinis

Tabel 8. Karakteristik Risiko Tinggi

Risiko	LLA Sel B	LLA Sel T
Usia	> 35 tahun	> 35 tahun
Hitung sel darah putih (WBC)	> 30 x 10 ⁹ /L	> 100 x 10 ⁹ /L

Risiko	LLA Sel B	LLA Sel T
Fenotip	N/A	ETP-LLA
Sitogenetik/kelompok risiko molekuler	Lihat table Stratifikasi risiko untuk LLA Sel B	Mutasi <i>RAS/PTEN</i> dan <i>NOTCH1/FBXW7</i> tipe <i>wild</i>

Tabel 9. Kelompok Risiko Sitogenetika untuk LLA Sel B

Kelompok Risiko	Sitogenetika
Risiko Baik	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperdiploidi (51 – 65 kromosom) • Kasus dengan trisomi kromosom 4, 10 dan 17 memiliki tampak hasil yang paling baik • t(12;21)(p13;q22): ETV6-RUNX1
Risiko Buruk	<ul style="list-style-type: none"> • Hipodiploidi (<44 kromosom) • KMT2A yang tersusun ulang (t[4;11] atau lainnya) • t(v;14q32)/IgH • t(9;22)(q34;q11.2): BCR – ALB1 (didefinisikan sebagai risiko tinggi pada era pre-TKI) • Kariotipe yang kompleks (memiliki 5 atau lebih abnormalitas kromosom) • ALL BCR-ABL1-like(Ph-like) <ul style="list-style-type: none"> – JAK-STAT (CRLF2r,EPORr, JAK1/2/3r, TYK2r, mutasi dari SH2B3,IL7R, JAK 1/2/3) – Kelas ABL (susunan ulang dari ABL1, ABL2, PDGFRA, PDGFRB, FGFR) • Amplifikasi intrakromosomal kromosom 21(iAMP21) • t(17;19): TCF – HLF fusion • Alterasi dari IKZF1

Penilaian *Minimal Residual Disease* (MRD)

Minimal Residual Disease (MRD) adalah adanya sel leukemia pasca terapi (kemoterapi, imunoterapi, atau radioterapi) di dalam

sumsum tulang dan lebih jarang di sirkulasi darah tepi. MRD pada LLA mengacu pada keberadaan sel leukemia di bawah ambang batas (*threshold*) deteksi menggunakan metode morfologi konvensional. Pasien yang mengalami CR berdasarkan penilaian morfologi saja berpotensi menampung sejumlah besar sel leukemia di sumsum tulang hingga 10^{10} sel ganas.

Metode *multiparameter flow-cytometry* saat ini dapat mendeteksi sel leukemia pada ambang sensitivitas $<1 \times 10^{-4}$ ($<0.01\%$) sel mononuklear sumsum tulang (MNCs), dan metode PCR/NGS dapat mendeteksi sel leukemia pada ambang sensitivitas kurang dari $<1 \times 10^{-6}$ ($<0.0001\%$) MNC pada sumsum tulang.

NCCN Versi 2 tahun 2023 merekomendasikan penilaian MRD selama dan setelah terapi induksi awal. MRD pasca induksi dapat berfungsi sebagai prediktor independen terhadap kekambuhan. Waktu yang dianjurkan untuk penilaian MRD:

- a. Setelah induksi awal selesai.
- b. Akhir konsolidasi
- c. Waktu tambahan harus disesuaikan dengan regimen yang digunakan dan risiko.
- d. Frekuensi pemantauan serial dapat ditingkatkan pada pasien dengan kekambuhan molekuler atau beban penyakit tingkat rendah yang persisten.
- e. Untuk beberapa teknik, sampel dasar (yaitu, sebelum pengobatan) diperlukan untuk mengkarakterisasi klon leukemia untuk penilaian MRD selanjutnya

6. Kriteria Diagnosis LLA

Diagnosis LLA ditegakkan dengan kriteria menurut *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines*:

- a. Jumlah limfoblas sumsum tulang $\geq 20\%$
- b. Penilaian morfologi apusan aspirasi sumsum tulang dengan pewarnaan *Wright/ Wright-Giemsa/ May Grunwald Giemsa (MGG)*
- c. Biopsi sumsum tulang dan potongan bekuan darah dengan

pewarnaan hematoksin dan eosin (H&E)

- d. Melakukan *Comprehensive flow cytometric immunophenotyping*
- e. Melakukan karakterisasi dasar dari klon leukemia, untuk memfasilitasi analisa *minimal residual disease* (MRD)

Diagnosis LLA secara umum membutuhkan adanya lebih dari atau sama dengan 20% limfoblas pada sumsum tulang pada pemeriksaan hematologi melalui aspirasi sumsum tulang dan biopsi. Sampel darah tepi bisa menggantikan sumsum tulang jika terdapat jumlah yang signifikan pada sirkulasi, dengan panel LLA NCCN menyarankan panduan umum lebih dari atau sama dengan 1.000 limfoblas yang bersirkulasi per mikroliter.

Evaluasi hematologi harus mencakup pemeriksaan morfologis limfosit maligna menggunakan slide pewarnaan *Wright/Giemsa* dan biopsi inti sumsum tulang dan potongan bekuan darah dengan pewarnaan hematoksin dan eosin (H&E); *Comprehensive flow cytometric immunophenotyping*; dan karakterisasi dasar dari klon leukemia untuk memfasilitasi analisa *minimal residual disease* (MRD) lanjutan.

C. Tata Laksana

1. Tata Laksana di Fasilitas Pelayanan Kesehatan Tingkat Pertama (FPKTP)

a. Penapisan dan deteksi dini

Penapisan/skrining dan diagnosis dini LLA di FPKTP dapat dilakukan oleh dokter umum. Tanda dan gejala umum LLA biasanya disebabkan oleh efek anemia berat dan perdarahan. Gejala umum pada pasien LLA yaitu:

- 1) Demam
- 2) *Fatigue/Lethargy*
- 3) Perdarahan
- 4) Nyeri tulang dan sendi
- 5) Keringat malam
- 6) Penurunan berat badan
- 7) Sesak nafas

- 8) *Early satiety* dan *abdominal fullness*
- 9) Gejala leukostasis seperti distress pernafasan dan penurunan kesadaran
- 10) Gejala infeksi berulang disebabkan oleh neutropenia

Pada pemeriksaan fisik dapat ditemukan:

- 1) Peningkatan suhu $>37,5^{\circ}\text{C}$
- 2) Konjungtiva pucat
- 3) Limfadenopati
- 4) Splenomegali
- 5) Hepatomegali
- 6) Tanda perdarahan: petekie, ekimosis, hematoma, perdarahan gusi, epistaksis
- 7) Penemuan *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) pada 10% kasus
- 8) Ruam yang disebabkan infiltrasi sel leukemia pada kulit

Pemeriksaan penunjang sederhana yang dapat dilakukan di FKTP (bagi FKTP yang tersedia) untuk penapisan LLA adalah melakukan pemeriksaan darah perifer lengkap dengan kemungkinan hasil:

- 1) Leukosit: bervariasi, mulai dari leukopenia, jumlah leukosit yang normal, sampai leukositosis/hiperleukositosis hingga $>100.000/\mu\text{L}$
- 2) Anemia: bervariasi, mulai dari tidak anemia, anemia ringan, sampai anemia berat.
- 3) Trombosit: normal sampai rendah hingga $<50.000/\mu\text{L}$

b. Farmakologis dan Non Farmakologis

Tata laksana kedaruratan yang dapat diberikan untuk pasien LLA di FPKTP adalah:

- (1) Hidrasi dengan mencukupi kebutuhan cairan dengan memperhatikan diuresis.
- (2) Jika terdapat leukositosis/hiperleukositosis berikan hidrasi adekuat sambil menilai gejala klinis leukostasis dan komplikasinya. Pemberian sel darah merah dan

penggunaan diuretik pada kondisi hiperleukositosis/leukositosis justru dapat memperburuk kekentalan darah dan leukostasis.

- (3) Monitor dan tangani kelainan elektrolit pada kasus Sindrom Lisis Tumor (SLT).
- (4) Berikan allopurinol atau rasburikase untuk menangani hiperurisemia sesuai indikasi. Dosis allopurinol 600 – 800 mg/hari dapat dibagi dalam 2 atau 3 dosis perhari dan Dosis rekomendasi Rasburikase 0.2 mg/kg sebagai infus selama 30 menit setiap hari selama hingga 5 hari (dosis 3-6mg). Satu kali pemberian umumnya cukup. Pemberian dosis lebih dari 5 hari atau pemberian lebih dari 1 siklus tidak direkomendasikan.
- (5) Pemantauan kondisi kegawatdaruratan, komplikasi serta progresivitas penyakit LLA.
- (6) Anemia harus ditangani dengan hati-hati. Pemberian sel darah merah dan penggunaan diuretik justru dapat memperburuk kekentalan darah dan leukostasis.
- (7) Perdarahan yang mengancam nyawa harus ditangani dengan resusitasi dan produk sesuai kebutuhan. Bila terdapat perdarahan aktif maka hentikan perdarahan dengan tata laksana mengevaluasi sumber perdarahan dan pemberian obat-obatan menghentikan perdarahan. Perdarahan yang mengancam nyawa harus ditangani dengan resusitasi dan produk sesuai kebutuhan. Transfusi produk darah dilakukan bila ambang batas transfusi jumlah hemoglobin \leq 7-8 g/dL atau bila ada gejala anemia yang nyata tanpa melihat jumlah hemoglobin dan jumlah platelet $<$ 10.000 atau adanya perdarahan aktif. Produk darah yang direkomendasikan berupa PRC LD/LR dan TC Aferesis/Pooled.
- (8) Obati tanda-tanda infeksi secara agresif dengan antibiotik spektrum luas.
- (9) Jika leukostasis dicurigai berdasarkan temuan klinis, rujuk pasien ke FPKTL dan konsultasi segera ke dokter dengan kompetensi di bidang hematologi onkologi medik

untuk tindakan selanjutnya.

(10) Sebanyak 80% pasien dengan leukostasis datang dengan demam. Berikan antipiretik sesuai indikasi.

(11) Penilaian asupan makanan oral.

(12) Edukasi kepada pasien tentang LLA

Bahwa kondisi gawat darurat dapat terjadi dan memerlukan penanganan segera. Pasien dianjurkan untuk mencukupi kebutuhan cairan agar tidak terjadi kekentalan darah, serta segera melapor bila muncul demam, sesak napas, penurunan kesadaran, atau perdarahan. Dokter akan memantau keseimbangan elektrolit dan kadar asam urat untuk mencegah komplikasi seperti sindrom lisis tumor, serta memberikan obat sesuai kebutuhan. Anemia dan perdarahan ditangani dengan sangat hati-hati, karena tindakan yang tidak tepat dapat memperburuk kondisi. Tanda-tanda infeksi akan ditangani secara agresif dengan antibiotik, dan bila dicurigai adanya sumbatan pembuluh darah oleh sel leukemia (leukostasis), pasien akan segera dirujuk ke rumah sakit rujukan untuk penanganan lebih lanjut oleh dokter spesialis. Edukasi dan pemantauan rutin sangat penting agar pasien dan keluarga dapat mengenali tanda bahaya dan segera mencari pertolongan medis.

2. Tata laksana di Fasilitas Pelayanan Kesehatan Tingkat Lanjut

a. Non Farmakologis dan Farmakologis

Terapi LLA terdiri dari terapi sistemik antikanker dan terapi suportif yang melibatkan tim yang memiliki multidisiplin keilmuan. Regimen pengobatan yang paling umum digunakan pada pasien dengan LLA mencakup modifikasi atau variasi regimen kemoterapi multiagen yang awalnya dikembangkan oleh kelompok Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) untuk pasien anak, dan regimen *hyper-CVAD* yang dikembangkan di MD Anderson Cancer Center (MDACC).

Secara umum, fase pengobatan sebagian besar dapat dikelompokkan menjadi induksi, konsolidasi, dan *maintenance* (pemeliharaan). Semua regimen pengobatan untuk LLA mencakup profilaksis dan/atau pengobatan sistem saraf pusat (SSP). Berikut adalah pengobatan pada LLA:

1) Pengobatan dengan Kemoterapi Fase Induksi

Ada beberapa pengaturan regimen yang digunakan pada kemoterapi fase induksi, antara lain:

a) Regimen *Berlin-Frankfurt-Münster Children's Oncology Group* (BFM/COG)

Regimen BFM/COG terutama didasarkan pada regimen induksi 4 obat yang mencakup kombinasi vinkristin, antrasiklin, kortikosteroid, dan L-asparaginase. Beberapa penelitian dari kelompok CALGB telah menggunakan regimen 5 obat, yang menambahkan siklofosamid ke dalam kombinasi 4 obat di atas.

b) Regimen *hyper-CVAD*

Regimen *hyper-CVAD* dapat dianggap sebagai regimen pengobatan yang lebih simpel dibandingkan dengan regimen CALGB, dan terdiri dari delapan siklus pengobatan bergantian dengan regimen "A" (*hyper-CVAD*: siklofosamid *hyperfractionated*, vinkristin, Doksorubisin, dan deksametason) dan regimen "B" (metotreksat dan sitarabin dosis tinggi). Profilaksis dan pengobatan sistem saraf pusat (SSP) (mencakup: kemoterapi intratekal, iradiasi kranial, dan/atau terapi sistemik untuk pasien dengan leukemia SSP saat diagnosis) dan pengobatan *maintenance* juga digunakan pada regimen *hyper-CVAD*.

Regimen induksi biasanya didasarkan pada terapi *backbone* yang mencakup kombinasi vinkristin, antrasiklin (seperti: doksorubisin, Doksorubisin), dan kortikosteroid (seperti: prednison, deksametason) dengan atau tanpa L-asparaginase dan/atau siklofosamid.

2) Pengobatan dengan Kemoterapi Fase Konsolidasi

Kemoterapi fase konsolidasi adalah fase pengobatan induksi pasca remisi (sebelum terapi *maintenance* jangka panjang) juga dapat digambarkan sebagai terapi intensifikasi. Kombinasi obat dan durasi terapi untuk regimen konsolidasi sangat bervariasi antar penelitian dan populasi pasien,

namun dapat terdiri dari kombinasi obat yang serupa dengan yang digunakan selama fase induksi. Metotreksat, sitarabin, 6-merkaptopurin (6-MP), siklofosamid, vinkristin, kortikosteroid, dan L- asparaginase sering dimasukkan ke dalam regimen konsolidasi/intensifikasi.

3) Pengobatan dengan Kemoterapi Fase *Maintenance* (rumatan)

Sebagian besar regimen fase *maintenance* didasarkan pada 6-merkaptopurin (6-MP) harian dan metotreksat mingguan (biasanya dengan penambahan vinkristin dan kortikosteroid berkala) selama 2 hingga 3 tahun. Faktor-faktor yang mempengaruhi bioavailabilitas 6-MP dapat berdampak signifikan terhadap perawatan pasien. 6-MP oral dapat memiliki konsentrasi obat dan metabolit yang sangat bervariasi di setiap pasien. Selain itu, usia, jenis kelamin, dan polimorfisme genetik dapat mempengaruhi bioavailabilitas.

Pengurangan dosis mungkin diperlukan jika pasien memiliki kelainan polimorfisme genetik dan/atau mengalami hepatotoksitas, sedangkan peningkatan dosis mungkin diperlukan pada pasien yang tidak mengalami mielosupresi. Ini harus dilakukan sesuai dengan protokol yang digunakan. Secara umum, protokol (termasuk studi *Eastern Cooperative Oncology Group* ECOG/*Cancer and Leukemia Group B* CALGB) merekomendasikan peningkatan dosis sebesar 25% jika *absolute neutrophil count* (ANC) lebih besar dari 1500 diobservasi selama lebih dari 6 minggu. Hasil yang lebih baik pada pasien yang mencapai myelosupresi selama fase *maintenance* dibandingkan dengan pasien yang memiliki jumlah neutrofil lebih tinggi, sehingga menekankan perlunya dosis 6-MP yang optimal.

4) Pengobatan dengan Radioterapi

Terapi radiasi (atau radioterapi) digunakan pada area tulang yang nyeri, pada beban penyakit yang tinggi, atau sebagai

bagian dari persiapan transplantasi sumsum tulang (iradiasi seluruh tubuh). Di masa lalu, dokter umumnya memanfaatkan radiasi dalam bentuk radiasi seluruh otak untuk profilaksis sistem saraf pusat (SSP), guna mencegah terjadinya dan/atau kembuhnya leukemia di otak. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa kemoterapi SSP memberikan hasil yang baik namun dengan efek samping perkembangan yang lebih sedikit. Akibatnya, penggunaan radiasi seluruh otak menjadi lebih terbatas. Kebanyakan dokter dengan kompetensi di bidang hematologi onkologi medik telah meninggalkan penggunaan terapi radiasi untuk profilaksis SSP, dan menggunakan kemoterapi intratekal.

5) Pengobatan Sistem Saraf Pusat dan Intratekal

a) Profilaksis

Regimen profilaksis pada LLA dengan keterlibatan sistem saraf pusat (SSP) terdiri dari kombinasi kemoterapi dosis tinggi secara sistemik dan intratekal. Walaupun tidak terdapat perbedaan angka kekambuhan antara regimen kombinasi kemoterapi dengan radiasi intrakranial secara mandiri, regimen kombinasi kemoterapi lebih direkomendasikan oleh karena efek toksisitas jangka panjang yang dapat disebabkan oleh terapi radiasi.

Terapi profilaksis diperuntukan bagi seluruh pasien LLA yang mengalami keterlibatan SSP dan pada pasien LLA dengan risiko tinggi untuk mengalami keterlibatan SSP. Profilaksis SSP biasanya diberikan kepada semua pasien selama seluruh terapi LLA, mulai dari induksi, konsolidasi, hingga fase rumatan. Faktor risiko yang tinggi untuk mengalami keterlibatan SSP adalah peningkatan jumlah leukosit, peningkatan serum LDH, peningkatan indeks proliferasi pada saat diagnosis, dan kromosom Philadelphia positif.

b) Terapi keterlibatan blast di CNS

Terapi pada SSP meliputi iradiasi kraniospinal,

kemoterapi intratekal (misalnya metotreksat, sitarabin, kortikosteroid), dan/atau kemoterapi sistemik (misalnya metotreksat dosis tinggi, sitarabin dosis menengah/tinggi, L-asparaginase).

Pasien yang memiliki jumlah leukosit $\geq 5/\mu\text{l}$ di dalam cairan serebrospinal disertai dengan kehadiran limfoblas masuk ke dalam klasifikasi CNS – 3. Pasien dengan CNS – 3 yang terdeteksi saat diagnosis sebaiknya diberikan terapi sistemik yang adekuat disertai dengan regimen terapi intratekal yang mengandung metotreksat sepanjang perjalanan terapi.

Remisi tercapai ketika tidak ditemukan limfoblas dalam cairan serebrospinal, terlepas dari jumlah leukosit yang terdapat dalam cairan serebrospinal. Relapse pada pasien CNS-3 ditandai dengan gejala –gejala keterlibatan leukemia terhadap SSP seperti palsy nervus kranialis, keterlibatan otak dan mata, sindrom hipotalamik, yang tidak dapat dijelaskan oleh penyebab lainnya.

6) Pengobatan dengan Terapi Biologis

Penghambat tirosin-kinase (TKI), seperti imatinib, sering kali dimasukkan ke dalam rencana pengobatan untuk orang dengan LLA BCR-ABL1+ (Ph+). Namun, subtipe LLA ini sering kali resisten terhadap kombinasi kemoterapi dan TKI, dan transplantasi *stem cell* alogenik sering direkomendasikan jika penyakit kambuh.

7) Pengobatan dengan Imunoterapi

Chimeric antigen receptor-modified (CAR) T cells adalah sel T hasil rekayasa genetika yang mengekspresikan domain pengikatan antigen dari imunoglobulin yang dihubungkan melalui domain transmembran ke bagian pemberi sinyal reseptor intraseluler sel T. Hal ini memungkinkan sel T mengenali antigen yang belum diproses dan diaktifkan dengan cara yang tidak bergantung pada *major histocompatibility complex* (MHC).

CAR-T generasi pertama mengandung gugus sinyal intraseluler yang hanya berasal dari kompleks reseptor sel T/CD3. CAR-T generasi kedua dan ketiga menyertakan sinyal kostimulasi dalam konstruksi gen CAR. Baru-baru ini, CAR-T generasi keempat telah direkayasa untuk menyertakan *cytokineexpressing cassette*.

Proses terapi sel T CAR meliputi pengumpulan sel T, memperkenalkan konstruksi CAR, dan kemudian melakukan transplantasi autologous dari sel T yang dimodifikasi kembali ke pasien.

Pilihan untuk metode pengiriman gen mencakup vektor virus dan metode berbasis RNA. Penggunaan vektor virus memiliki manfaat dalam menginduksi ekspresi gen permanen dan menawarkan aktivitas antitumor selama sel T yang ditransduksi masih ada.

CD19 adalah target ideal untuk imunoterapi terhadap sel B ALL karena ekspresi hampir universal pada limfoblas B. Pada tahun 2017, Tisagenlecleusel disetujui oleh FDA sebagai terapi CAR-T untuk penderita leukemia limfoblastik sel B akut yang tidak memberikan respons yang memadai terhadap pengobatan lain atau kambuh. Sel T yang dimurnikan dari setiap orang dimodifikasi oleh virus yang menyisipkan gen yang mengkode *chimeric antigen receptor* ke dalam DNA mereka, yang mengenali sel leukemia.

8) Pengobatan dengan Terapi Gene

Breksukabtagene Autoleusel (Tecartus) telah disetujui untuk pengobatan orang dewasa dengan leukemia limfoblastik akut prekursor sel B yang kambuh atau sulit disembuhkan pada Oktober 2021.

Setiap dosis *Breksukabtagene Autoleusel* adalah pengobatan khusus yang dibuat menggunakan sistem kekebalan tubuh penerima untuk membantu melawan limfoma. Sel T penerimadikumpulkan dan dimodifikasi secara genetik untuk memasukkan gen baru yang memfasilitasi penargetan dan pembunuhan sel limfoma. Sel

T yang dimodifikasi ini kemudian dimasukkan kembali ke penerima.

9) Pengobatan LLA Relaps

Pasien yang mengalami kekambuhan LLA setelah pengobatan awal memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan mereka yang tetap dalam remisi total setelah terapi induksi. Leukemia yang berulang tidak mungkin memberikan respon yang baik terhadap regimen kemoterapi standar yang awalnya diterapkan, pasien-pasien tersebut harus diuji coba dengan kemoterapi reinduksi yang diikuti dengan transplantasi sumsum tulang alogenik. Pasien dengan LLA kambuh juga dapat menerima blinatumomab, karena telah terbukti meningkatkan tingkat remisi dan tingkat *overall survival*, tanpa meningkatkan efek toksik.

Radiasi paliatif dosis rendah juga dapat membantu mengurangi beban tumor di dalam atau di luar sistem saraf pusat dan meringankan beberapa gejala.

Dasatinib, penghambat tirosin kinase telah menunjukkan kemanjuran pada kasus LLA dengan positif kromosom Ph dan resisten imatinib, namun penelitian lebih lanjut perlu dilakukan mengenai *long-term survival* dan *time to relapse*.

10) Preservasi Ovum dan Sperma

a) Preservasi Ovum

(1) Terapi Hormon

Meta-analisis dan tiga *randomized controlled trials* (RCTs) menunjukkan efek protektif dari GnRH agonis terhadap kemoterapi yang bersifat gonadotoksik, terutama pada perempuan premenarche. Penggunaan analog GnRH mengurangi efek kemoterapi pada penipisan folikel, hal ini disebabkan karena GnRH agonis dapat menjaga kadar FSH dan LH tetap rendah sehingga menghambat pematangan sel ovum sehingga meminimalisir efek gonadotoksik. Selain itu, manfaat lainnya adalah pencegahan

terjadinya perdarahan uterus, terutama pada wanita dengan keganasan hematologi.

(2) Kriopreservasi Oosit dan Embrio

Dalam kriopreservasi oosit, oosit dikriopreservasi setelah ekstraksi. Dalam kriopreservasi embrio, folikel matang dibuahi secara *in vitro* dengan sperma dan kemudian dikriopreservasi. Ketika fertilitas diinginkan di masa depan, oosit atau embrio dicairkan. Embrio ditempatkan melalui leher rahim ke dalam rahim.

IVF dengan embrio yang dibekukan telah dipelajari dan dievaluasi secara luas pada masyarakat umum; tingkat kelahiran hidup per embrio yang ditransfer diperkirakan mencapai 30% –40%. Baru-baru ini protokol telah mulai dikembangkan dimana stimulasi dimulai pada fase luteal (paruh kedua) siklus menstruasi dan dapat memberikan jadwal yang lebih fleksibel untuk pemanfaatan stimulasi hormonal. Hal ini tentunya bergantung dari kesepakatan dokter dengan kompetensi di bidang obstetri dan ginekologi, serta urgensi dari kemoterapi.

(3) Kriopreservasi Jaringan Ovarium dan Transplantasi

Kriopreservasi jaringan ovarium melibatkan pembedahan pengangkatan seluruh atau sebagian korteks ovarium, yang berisi ribuan folikel primordial. Jaringan yang direseksi dipotong-potong dan dikriopreservasi. Karena prosesnya tidak memerlukan rangsangan hormonal, maka ini adalah satu-satunya teknik preservatifertilitas yang tersedia bagi wanita pra-pubertas yang tidak dapat menunda memulai pengobatan.

Setelah pengobatan selesai, jaringan ovarium dapat dicairkan dan ditransplantasikan secara ortotopik, yaitu di lokasi ovarium, atau secara heterotopik, yaitu di lokasi lain. Setelah ditransplantasikan, folikel-folikel di dalam ovarium mempunyai potensi untuk

matang bila distimulasi dengan tepat. Sekitar 30 kelahiran hidup telah dilaporkan menggunakan prosedur pengangkatan dan transplantasi ulang ortotopik ini pada individu yang berada dalam masa pasca pubertas pada saat pengambilan.

(4) Transposisi Ovarium

Oophoropexy, yaitu relokasi ovarium di luar bidang radiasi, dapat mengurangi kerusakan ovarium, meskipun penyebaran radiasi masih dapat menyebabkan penipisan folikel. Dalam kasus iradiasi kraniospinal, ovarium dapat difiksasi secara lateral sejauh mungkin dari tulang belakang.

Dalam kasus iradiasi pelvis, ovarium dapat dipindahkan ke luar pelvis, yang mungkin memerlukan pemotongan ligamen utero-ovarium dan tuba fallopi. Ovarium diletakkan setinggi mungkin ke dinding anterior perut, secara lateral di *paracolic gutter*. Klip titanium ditempatkan pada dua batas ovarium yang berlawanan untuk memungkinkan identifikasi radiologis sebelum radioterapi. Keberhasilan preservasi fungsi ovarium melalui transposisi ovarium sebelum radioterapi berkisar antara 16 % hingga 90 %.

(5) Keputusan Preservasi Ovum pada LLA

Tingkat infertilitas akibat pengobatan pada pasien leukemia bergantung pada apakah HSCT dengan regimen gonadotoksik yang tinggi dilakukan. Protokol pengobatan saat ini untuk LLA menggunakan agen gonadotoksik dosis rendah, khususnya siklofosamid, sehingga kecil kemungkinannya menyebabkan infertilitas. Namun demikian, pilihan preservasi fertilitas harus disediakan terutama untuk pasien yang menjalani HSCT.

Karena sebagian besar kasus LLA terjadi pada anak-anak, kriopreservasi jaringan ovarium merupakan pilihan terbaik untuk mempertahankan kesuburan,

kemungkinan terkait dengan aspirasi oosit pada saat pengambilan ovarium, maturasi in vitro, dan kriopreservasi melalui vitrifikasi. Namun, reimplantasi ovarium memiliki risiko tinggi munculnya kembali sel-sel leukemia.

Pada wanita lanjut usia dengan leukemia, kriopreservasi oosit atau embrio mungkin tidak dapat dilakukan, karena pengobatan biasanya tidak boleh ditunda lebih dari 1 minggu.

b) Preservasi Sperma

(1) *Sperm Banking*

Cara paling umum untuk mendapatkan sperma adalah melalui masturbasi, yang dapat dilakukan di rawat inap atau rawat jalan, atau melalui rujukan ke bank sperma. Laki-laki yang lebih dari Tanner III harus cukup dewasa secara fisik untuk melakukan masturbasi hingga ejakulasi. Prosedur optimal untuk pengumpulan sperma mencakup abstinens 48 jam sebelum pengambilan dan pengumpulan beberapa spesimen, setidaknya dengan jarak 24 jam.

Sampel sperma dievaluasi untuk jumlah, morfologi dan motilitas sebelum kriopreservasi. Tergantung pada volumenya, beberapa botol sperma dapat dikriopreservasi. Sperma dicairkan bila diperlukan untuk digunakan dalam teknik reproduksi di masa depan. Sperma yang disimpan secara kriopreservasi selama 28 tahun telah terbukti dapat bertahan hidup jika dicairkan.

(2) Kriopreservasi Jaringan Testikel

Penyimpanan sperma tidak mungkin dilakukan pada anak laki-laki pra-pubertas karena mereka belum dapat menghasilkan spermatozoa yang matang. Kriopreservasi jaringan testis yang mengandung *spermatogonial stem cells* (SSC) menawarkan pilihan eksperimental untuk menjaga kesuburan pada anak laki-laki pra-pubertas dan laki-laki pasca-pubertas

yang tidak dapat menghasilkan sampel sperma.

Saat ini, tidak ada aplikasi pada manusia untuk penggunaan jaringan testis yang dicairkan. Penelitian pada model hewan sedang berlangsung untuk mengembangkan metode pembekuan, pencairan, dan transplantasi jaringan ini yang paling efektif.

(3) Proteksi Testis saat Pengobatan

Testis harus dilindungi selama radioterapi untuk meminimalkan paparan radiasi. Pertimbangan juga dapat diberikan untuk memindahkan testis keluar dari medan radiasi. Saat ini, belum ada obat yang terbukti melindungi pria dari gonadotoksitas.

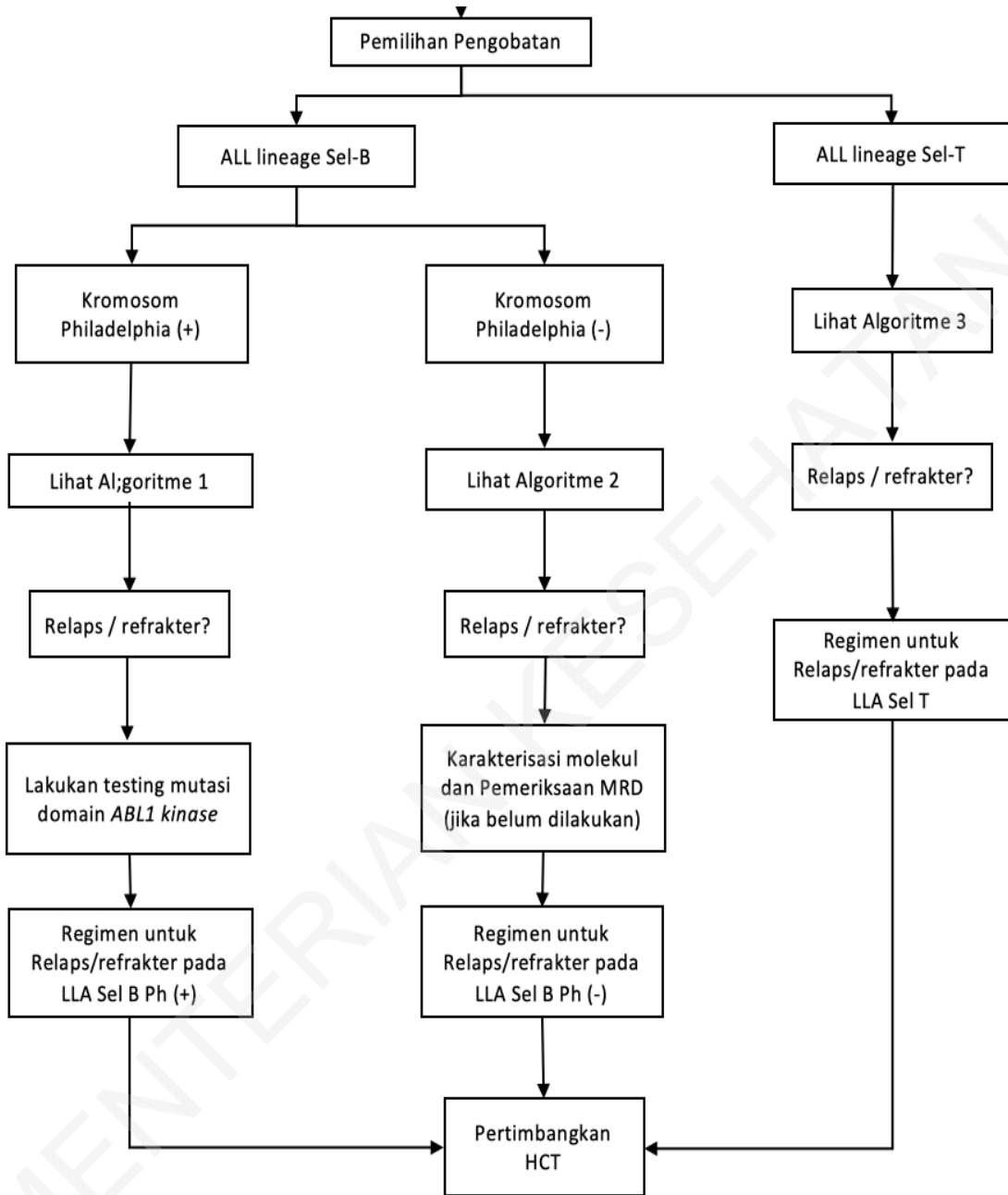
(4) Keputusan Preservasi Sperma pada LLA

Ahli onkologi yang menyarankan pasien untuk melakukan *sperm banking* mempunyai peran dalam meningkatkan preservasi fertilitas. Hambatan terhadap *sperm banking* mencakup kekhawatiran akan penundaan terapi dan kekhawatiran mengenai konsekuensi anak yang dikandung dari sperma beku. Reproduksi bantuan menawarkan pilihan bagi pria dengan jumlah sperma sangat rendah (oligospermia) melalui teknik injeksi sperma intrasitoplasma (ICSI), yaitu penyuntikan satu sperma ke dalam oosit. ICSI meningkatkan kemungkinan jumlah kecil sperma yang diambil sebelum atau sesudah terapi dapat digunakan untuk pembuahan. Pada *survivor*, sperma yang disimpan dapat dicairkan untuk digunakan dengan fertilisasi in vitro (IVF) dengan atau tanpa ICSI.

b. Algoritma Pemilihan Pengobatan LLA

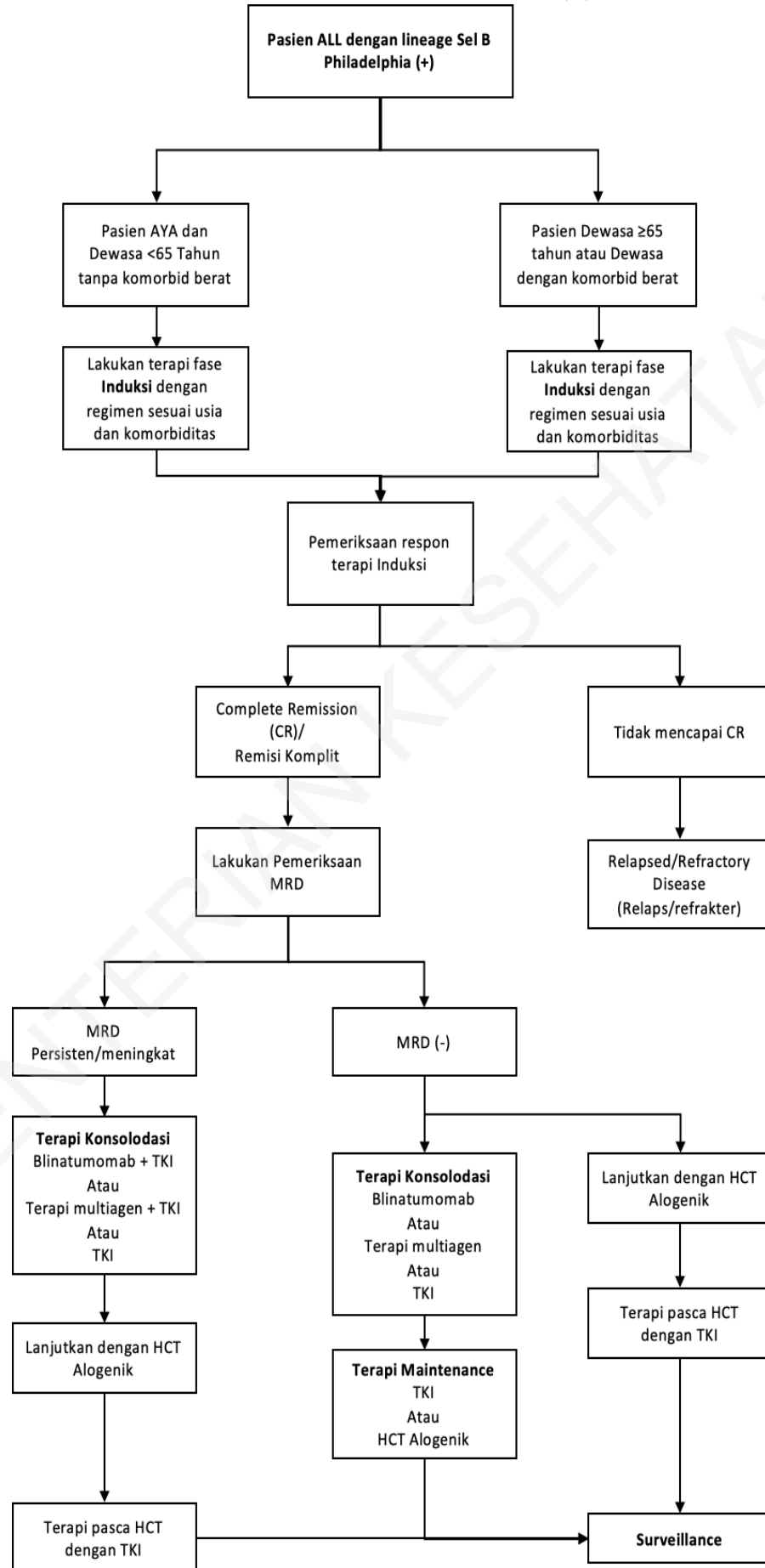
Secara umum, pengobatan LLA diberikan sesuai tipe sel LLA dan usia pasien. Pada LLA sel B kemoterapi terbagi menurut ada atau tidaknya kromosom Ph dan usia. Pada LLA sel T kemoterapi hanya dibagi berdasarkan kelompok usia. Berikut merupakan pedoman kemoterapi yang dapat digunakan pada pasien LLA.

1) Algoritma di bawah ini menunjukkan pengobatan LLA berdasarkan NCCN 2023.



Gambar 5. Algoritma Pemilihan Pengobatan LLA berdasarkan NCCN 2023.

a) Algoritma 1: Terapi LLA Sel B dengan Ph (+)



Gambar 6. Algoritma terapi LLA Sel B dengan Ph (+)

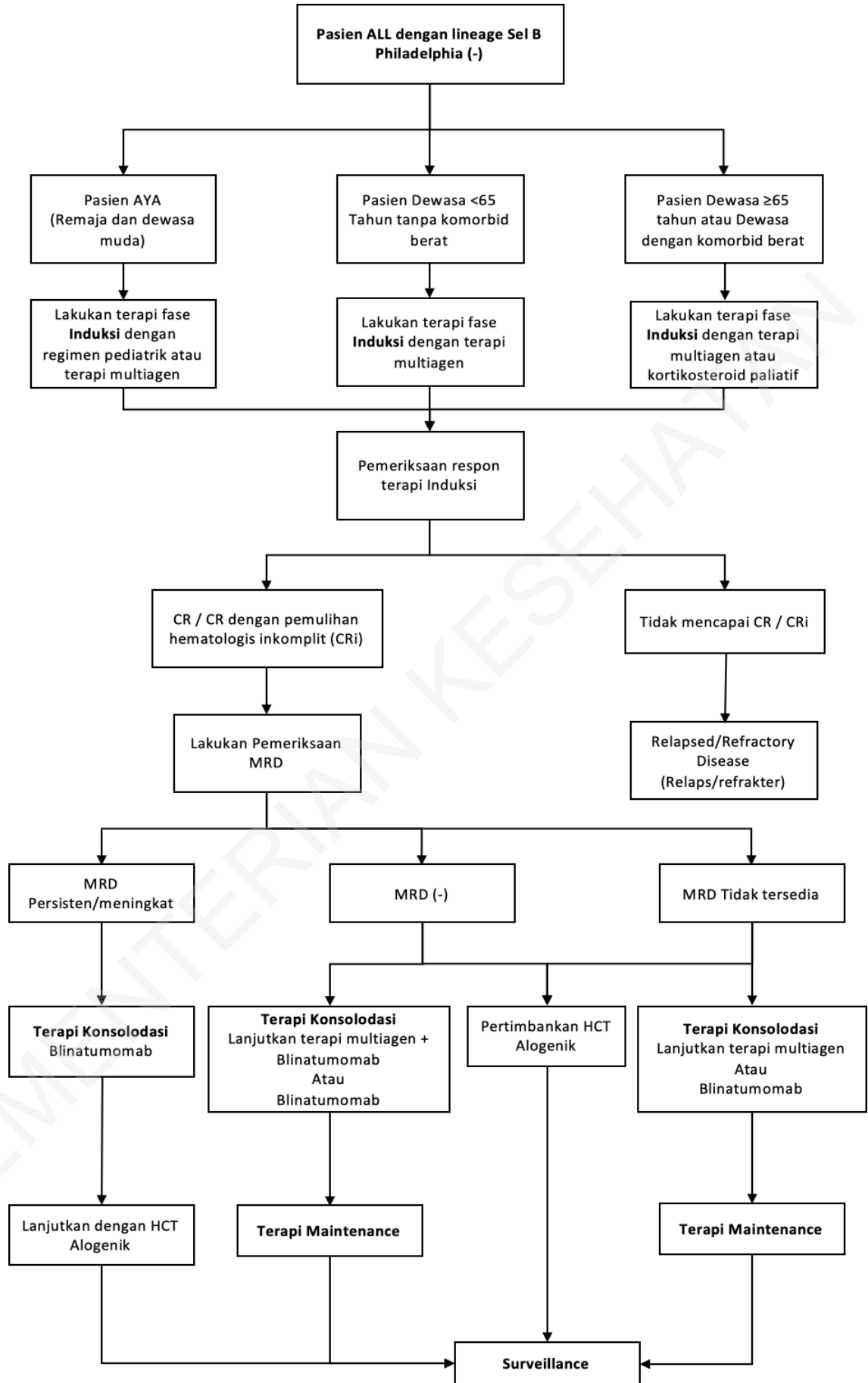
Tabel 10. Pilihan Obat LLA Sel B dengan Ph (+)

No.	Kelompok Pasien	Pilihan Obat yang Digunakan
1	LLA Sel B Ph (+) pada pasien remaja dan dewasa muda (<i>adolescence and young adult (AYA)</i>) / usia 15-39) dan pasien dewasa <65 tahun tanpa komorbiditas yang berat	<ul style="list-style-type: none"> - TKI: Imatinib - <i>Siklofosfamid</i> (termasuk <i>Siklofosfamid Hiperfraksinasi</i>) - <i>Vinkristin</i> - Dunorubisin - Deksametason - <i>Sitarabin</i> - Metotreksat - PEG-Asparaginase (L-asparaginase) - Prednison - Etoposid - Blinatumomab - 6-merkaptopurin
2	LLA Sel B Ph(+) pada pasien Dewasa ≥65 tahun atau dewasa dengan komorbiditas yang berat	<ul style="list-style-type: none"> - TKI: Imatinib - <i>Vinkristin</i> - Deksametason - Metotreksat - <i>Sitarabin</i> - PEG-Asparaginase (L-asparaginase) - Dunorubisin - Etoposid - <i>Hyperfractionated Siklofosfamid</i> - Blinatumomab - <i>6-Merkaptopurin</i>

No.	Kelompok Pasien	Pilihan Obat yang Digunakan
3	LLA Sel B Ph(+) pada pasien <i>Relapsed / Refractory</i>	<ul style="list-style-type: none">- TKI: dasatinib, imatinib, ponatinib, bosutinib- Blinatumomab- Inotuzumab ozogamisin- CAR-T-Cell: Tisagenlecleusel & Brexucabtagene autoleucel

KEMENTERIAN KESEHATAN

b) Algoritma 2: Terapi LLA Sel B dengan Ph (-)



Gambar 7. Algoritma terapi LLA Sel B dengan Ph (-)

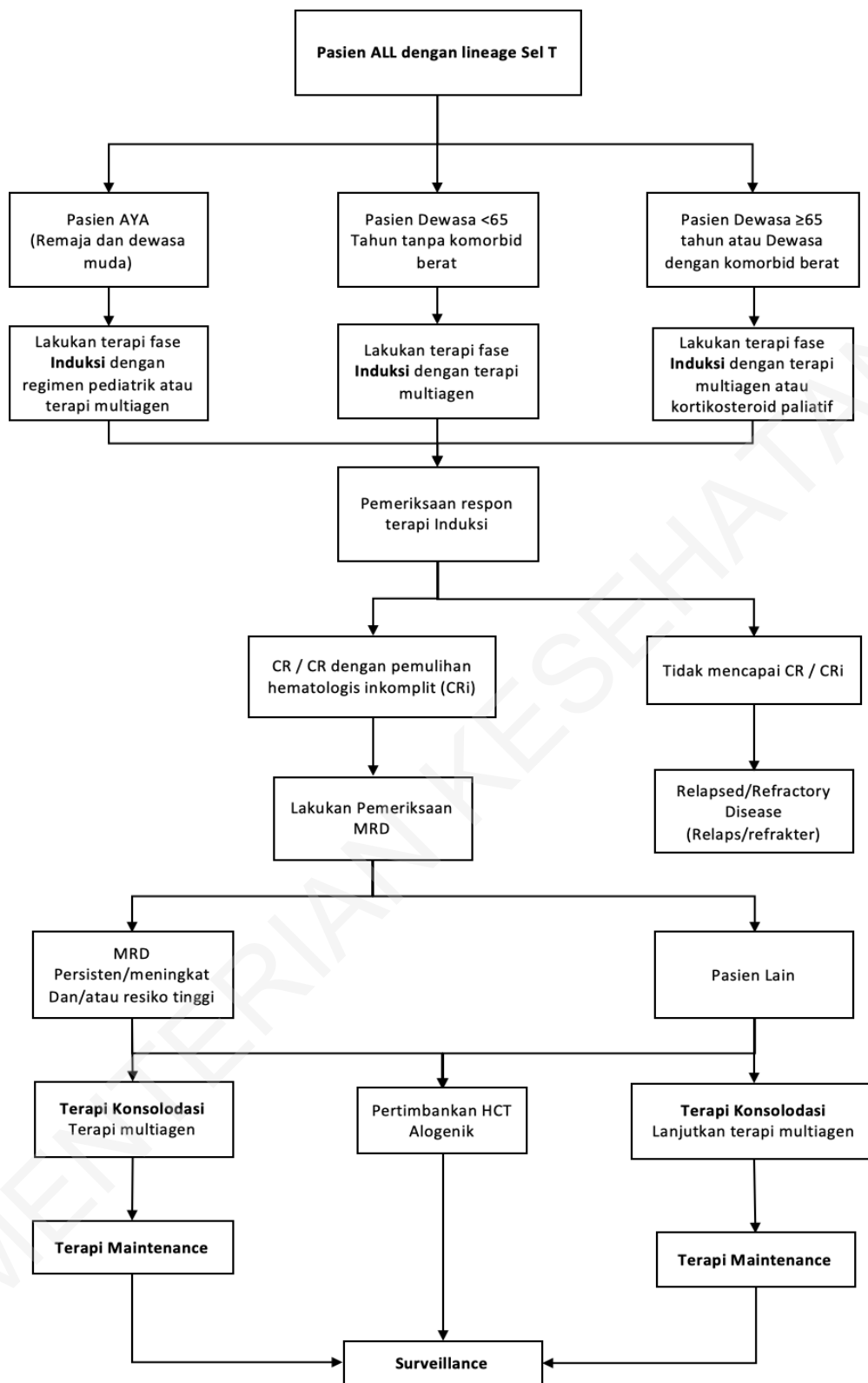
Tabel 11. Pilihan Obat LLA Sel B dengan Ph (-)

No	Kelompok Pasien	Pilihan Obat yang Digunakan
1	LLA Sel B Ph (-) pada pasien Remaja dan Dewasa muda (<i>adolescence and young adult</i> (AYA) / usia 15-39)	<ul style="list-style-type: none"> - Dunorubisin - Vinkristin - Prednison - PEG-Asparaginase - Doksorubisin - Metotreksat - Siklofosfamid - Rituksimab (CD20-positive disease) - <i>Siklofosfamid Hiperfraksinasi</i> - Deksametason - Sitarabin - Blinatumomab - Augmented-PEG

No	Kelompok Pasien	Pilihan Obat yang Digunakan
2	LLA Sel B Ph(-) pasien Dewasa <65 tahun tanpa komorbiditas yang berat	<ul style="list-style-type: none"> - Dunorubisin - Vinkristin - Prednison - PEG (termasuk Augmented PEG) - Siklofosfamid - Sitarabin - 6-Merkaptopurin - Blinatumomab - Rituksimab (CD20-positive disease) - Siklofosfamid Hiperfraksinasi - Doksorubisin - Deksametason - Metotreksat - Inotuzumab ozogamisin
3	LLA Sel B Ph(-) pada pasien dewasa ≥65 tahun atau dewasa dengan komorbiditas yang berat	<ul style="list-style-type: none"> - Vinkristin - Prednison - Metotreksat - 6-Merkaptopurin - Deksametason - Sitarabin - PEG - Idarubisin - Siklofosfamid - Doksorubisin - Terapi intratekal - Inotuzumab ozogamisin - Blinatumomab - Dunorubisin - 6-Merkaptopurin

No	Kelompok Pasien	Pilihan Obat yang Digunakan
4	LLA Sel B Ph (-) pada pasien <i>Relaps/Refractory</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Blinatumomab - Inotuzumab ozogamisin - CAR-T-Cell: <i>Tisagenlecleusel</i> <i>Breksukabtagene</i> <i>Autoleusel</i> - Inotuzumab ozogamisin - Siklofosfamid - Deksametason - Vinkristin - Metotreksat - Sitarabin - PEG - Klofarabin - Etoposid - Rituksimab - Fludarabin - G-CSF - Idarubisin - Mitoksantron - Metotreksat Intratekal - Ifosfamid

c) Algoritma 3: Terapi LLA Sel T



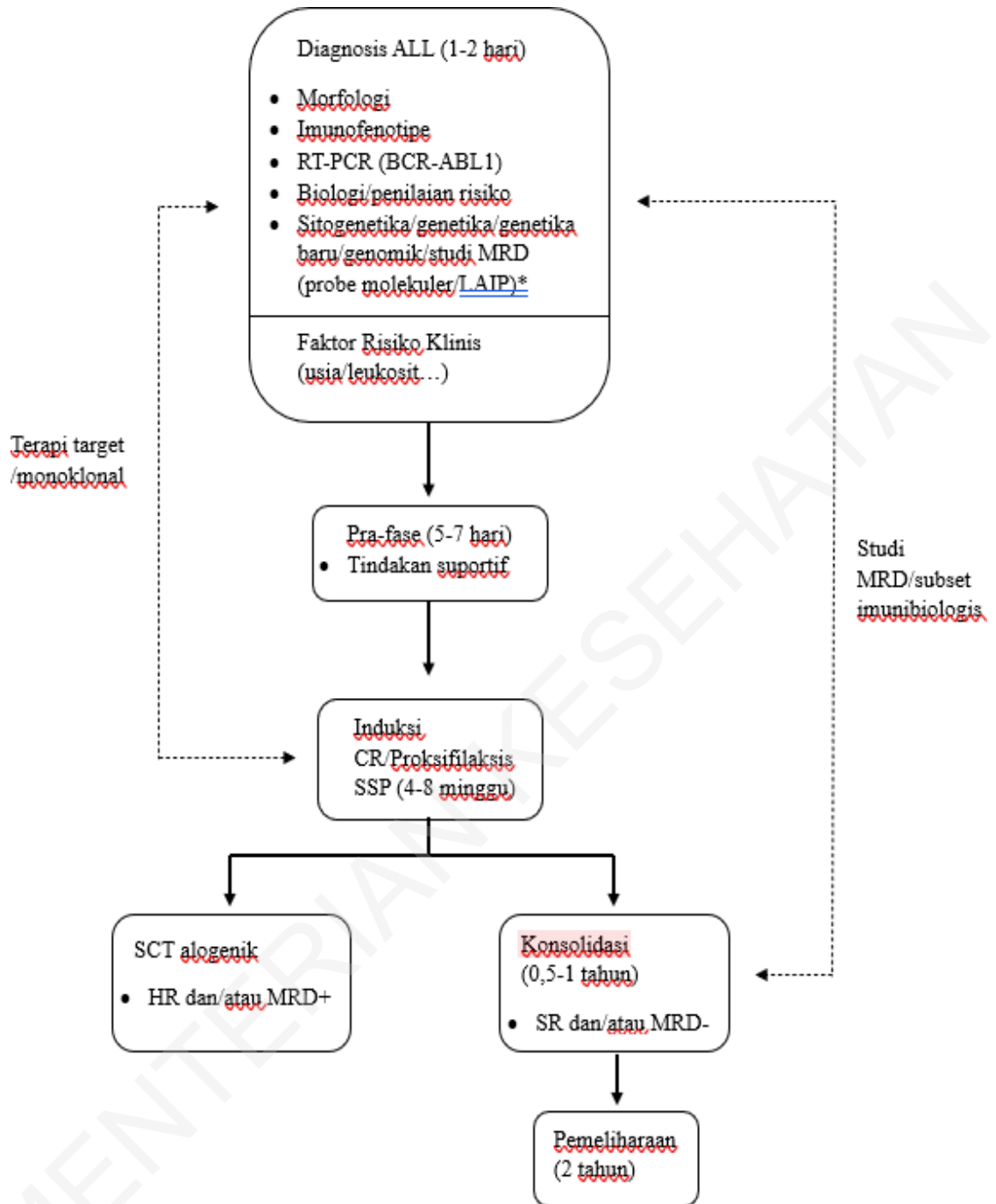
Gambar 8. Algoritma terapi LLA Sel-T

Tabel 15. Pilihan Obat LLA Sel T

No	Kelompok Pasien	Daftar Obat
1	LLA Sel T pada pasien remaja dan dewasa muda (<i>adolescence and young adult</i> (AYA) / usia 15-39))	<ul style="list-style-type: none"> - Dunorubisin - Vinkristin - Prednison - PEG-Asparaginase - Nelarabin - Doksorubisin - Metotreksat dosis tinggi - Siklofosfamid - Siklofosfamid Hiperfraksinasi - Doksorubisin - Deksametason - Sitarabin - Augmented PEG
2	LLA Sel T pasien dewasa <65 tahun tanpa komorbiditas yang berat	<ul style="list-style-type: none"> - Dunorubisin - Vinkristin - Prednison - PEG - Siklofosfamid - Nelarabin - Siklofosfamid Hiperfraksinasi - Doksorubisin - Deksametason - Metotreksat dosis tinggi - Sitarabin - 6-Merkaptopurin

No	Kelompok Pasien	Daftar Obat
3	LLA Sel T pada pasien dewasa ≥ 65 tahun atau dewasa dengan Komorbiditas yang berat	<ul style="list-style-type: none"> - Vinkristin - Prednison - Idarubisin - Deksametason - Doksorubisin - Sitarabin - Siklofosfamid - Metotreksat - PEG - Terapi intratekal - Nelarabin - Dunorubisin - 6-Merkaptopurin
4	LLA Sel T pada pasien <i>Relaps/Refractory</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Nelarabin - Etoposid - Siklofosfamid - Bortezomib - Daratumumab - Sitarabin - Mitoksantron - Venetoclax - Decitabine

2) Algoritma terapi berdasarkan ESMO 2016



Gambar 9. Algoritma terapi berdasarkan ESMO 2016

Diagnosis dan penilaian risiko pada ALL dewasa untuk pencapaian CR dan terapi pasca remisi yang berorientasi risiko. Subset diagnostik utama diidentifikasi dalam 1-2 hari untuk memungkinkan dimulainya terapi pra-fase, mengidentifikasi kasus yang memenuhi syarat untuk terapi bertarget (TKI dalam Ph+ ALL), dan menyiapkan studi MRD. Terapi pra-fase memungkinkan pengelolaan/pencegahan komplikasi metabolik/infeksi/perdarahan sebelum memulai terapi induksi, dan memeriksa

identitas HLA antara pasien dan saudara kandung. Terapi induksi/konsolidasi dini (menggabungkan profilaksis SSP) bertujuan untuk menginduksi CR dengan respons MRD yang dalam, untuk mendukung terapi berorientasi risiko dan MRD selanjutnya dengan/tanpa SCT alogenik. ALL, leukemia limfoblastik akut; RT-PCR, reaksi berantai transkriptase polimerase terbalik; MRD, sisa penyakit minimal; LAIP, imunofenotip terkait leukemia; WBC, sel darah putih; CR, remisi lengkap; SSP, sistem saraf pusat; SR, risiko standar; HR, risiko tinggi; SCT, transplantasi sel induk; TKI, penghambat tirosin kinase; Ph+, Philadelphia-positif; HLA, antigen leukosit manusia.

c. Penilaian Respon Terapi pada LLA

Pada penilaian respon terhadap terapi, terdapat beberapa istilah yang perlu diketahui:

Tabel 13. Kriteria Respon untuk Darah dan Sumsum Tulang

<i>Complete Remission</i> (CR)/ Remisi Komplit	<ul style="list-style-type: none"> - Tidak ada limfoblas pada sirkulasi atau penyakit ekstrameduler (tidak ada limfadenopati, splenomegali, infiltrasi kulit/gusi, massa testis, keterlibatan SSP) - Hematopoiesis trilineage (TLH) dan blast <5% - Jumlah neutrofil absolut (ANC) ≥ 1000/mikroL - Trombosit ≥ 100.000/mikroL
<i>CR with partial hematologic recovery</i> (CRh)	- Memenuhi semua kriteria CR kecuali dengan pemulihan sebagian dari jumlah darah tepi (trombosit ≥ 50.000 /mikroL dan ANC ≥ 500 /mikroL)
<i>CR with incomplete hematologic recovery</i> (CRi)	- Memenuhi semua kriteria CR kecuali tanpa pemulihan jumlah trombosit atau tanpa pemulihan ANC (trombosit <100.000/mikroL dan ANC ≥ 1000 /mikroL atau trombosit ≥ 100.000 /mikroL dan ANC <1000/mikroL)

<i>Morphologic leukemia-free state (MLFS)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Sel blast <5% dan tidak ada leukemia ekstrameduler yang dapat dideteksi - ANC <500/mikroL dan trombosit <50/mikroL - Sumsum tulang menunjukkan selularitas $\geq 10\%$, dengan setidaknya 200 sel dihitung dari aspirasi yang mengandung spikula
<i>Aplastic marrow</i>	- Semua kriteria untuk MLFS terpenuhi, namun dengan selularitas <10% dan/atau aspirasi aspikular dengan <200 sel yang dapat dihitung
<i>Refractory disease</i>	- CR tidak tercapai pada akhir fase induksi
<i>Progressive disease</i>	- Munculnya sel leukemia blast yang bersirkulasi atau peningkatan setidaknya 25% jumlah absolut blast yang bersirkulasi atau pada sumsum tulang atau munculnya penyakit ekstrameduler
<i>Relapsed disease</i>	- Munculnya kembali sel blasts di dalam darah atau sumsum tulang (>5%) atau di lokasi ekstrameduler setelah CR

Tabel 14. Kriteria Respon untuk Penyakit SSP

CNS Remission/ Remisi SSP	- Pencapaian status CNS-1 (ALL-B) pada pasien dengan status CNS-2 atau CNS-3 saat diagnosis.
CNS Relapse/ Kambuh SSP	- Kemunculan baru status CNS-2 atau CNS-3 atau tanda klinis leukemia SSP, seperti kelumpuhan saraf wajah, keterlibatan otak/mata, atau sindrom hipotalamus tanpa adanya penjelasan lain.

Tabel 15. Kriteria Respon untuk Penyakit Ekstramedular
Limfoma

CT leher/dada/abdomen/panggul dengan kontras IV dan PET/CT jika dicurigai keterlibatan limfoma dan/atau dikonfirmasi dengan CT Scan, pencitraan harus dilakukan untuk menilai respons terhadap penyakit ekstrameduler.	
CR	<ul style="list-style-type: none"> - Resolusi komplet pembesaran limfoma dengan pemeriksaan CT scan. - Untuk pasien yang sebelumnya memiliki hasil PET scan positif, sisa massa pasca perawatan dengan ukuran berapa pun dianggap sebagai CR asalkan hasil PET scan negatif.
Partial Remission/ Remisi Sebagian	<ul style="list-style-type: none"> - >50% penurunan jumlah produk diameter perpendikular terbesar (SPD) dari pembesaran limfoma. - Untuk pasien dengan hasil PET scan positif sebelumnya, PET pascaperawatan harus positif setidaknya pada salah satu pemeriksaan lokasi yang sebelumnya terlibat.
PD	<ul style="list-style-type: none"> - >25% peningkatan SPD dari pembesaran limfoma. - Untuk pasien yang sebelumnya memiliki hasil PET scan positif, PET pascaperawatan harus positif pada setidaknya satu lokasi yang sebelumnya terlibat.
<i>No Response</i> (NR)	- Tidak memenuhi kriteria PR atau PD
Relapse	- Kekambuhan pembesaran limfoma setelah mencapai CR

d. Penilaian Toleransi Pasien LLA

1) Efek Samping (*Adverse Events*) pada Penggunaan Obat

a) Sindroma Lisis Tumor (SLT)

Sindroma Lisis Tumor (SLT) adalah sindrom metabolik yang disebabkan oleh pemecahan sel-sel ganas. Destruksi dari jumlah sel tumor yang banyak menyebabkan meningkatnya pelepasan metabolit intraseluler ke dalam rongga ekstraseluler. Hal ini menyebabkan gangguan mekanisme pertahanan homeostasis yang menyebabkan hiperurisemia, hiperfosfatemia, hiperekalemia, dan hipokalsemia, dimana perubahan hipokalsemia merupakan perubahan tercepat yang ditemukan. Deposisi dari kristal asam urat pada ginjal menyebabkan gangguan tubulus sehingga terjadi gangguan pada homeostasis dari elektrolit. Sindrom lisis tumor memiliki potensi membahayakan jiwa karena dapat menyebabkan aritmia atau gagal ginjal akut.

SLT dapat terjadi secara spontan atau pasca pengobatan kanker yang seringkali terjadi pada beberapa hari pertama setelah inisiasi kemoterapi. Faktor risiko dari sindrom lisis tumor adalah ukuran tumor yang besar, tumor dengan sel yang secara cepat berproliferasi, terdapatnya gangguan pada ginjal, lactate dehydrogenase yang tinggi, usia lanjut, penatalaksanaan dengan agen spesifik siklus sel yang sangat aktif, penatalaksanaan yang diiringi dengan pemberian obat – obatan yang dapat meningkatkan tingkat asam urat.

b) Febrile Neutropenia

Sepsis neutropenik terdiagnosa pada pasien yang menjalani kemoterapi dengan perhitungan jumlah neutrofil $< 0,5 \times 10^9/L$ ($500/\mu L$) dan memiliki suhu di atas $38^{\circ}C$ atau memiliki tanda dan gejala dari sepsis. Faktor risiko utama dari sepsis setelah kemoterapi adalah severitas dan durasi dari granulosis, disrupsi dari perlindungan kulit dan mukosa, serta penggunaan kateter.

c) *Asparaginase-related thrombosis*

L-asparaginase merupakan komponen yang penting dalam penatalaksanaan LLA pada usia anak maupun dewasa dan merupakan komponen yang mempengaruhi dalam terciptanya hasil yang baik dalam penatalaksanaan leukemia. Walaupun demikian, didapatkan bahwa kejadian trombosis lebih banyak didapatkan pada pasien yang memiliki L- asparaginase dalam regimen tata laksana, dibandingkan dengan yang tidak ada. Trombosis paling sering terjadi pada sistem vena, termasuk daerah penting seperti sinus vena serebral dan pembuluh darah pulmonal. Mekanisme yang dapat menyebabkan thrombosis adalah disrupsi dari antikoagulan alami dan aktivasi dari kaskade koagulasi. Kateter sentral sebaiknya tidak digunakan dalam fase induksi karena dapat menjadi sumber dari thrombosis.

d) *Cytokine Release Syndrome (CRS)*

Sindrom pelepasan sitokin (CRS) merupakan suatu kondisi inflamasi sistemik akut yang ditandai dengan demam atau hipotermia, yang dapat berkembang menjadi hipotensi, hipoksia, dan/atau kerusakan *end-organyang* berhubungan dengan terap *chimeric antigen receptor* (CAR) Tcell, antibodi terapeutik (seperti blinatumomab), dan transplantasi alogenik haploidentik.

e) *Immune Effector Cell-Associated – Neurotoxicity Syndrome (ICANS)*

ICANS adalah sindrom klinis dan neuropsikiatri yang dapat terjadi dalam beberapa hari hingga minggu setelah pemberian jenis imunoterapi tertentu, terutama sel efektor imun (IEC) dan terapi yang melibatkan sel T seperti pada golongan CAR-T-Cells. Sebelumnya telah disebut sebagai sindrom ensefalopati pelepasan sitokin (CRES) dan ensefalopati atau neurotoksisitas terkait sel reseptor antigen chimeric T (CAR-T).

Mekanisme di balik ICANS belum dipahami dengan baik. Pasien dengan ICANS parah dapat mengalami aktivasi endotel, *disseminated intravascular coagulation* (DIC),

kebocoran kapiler, dan permeabilitas sawar darah-otak termasuk peningkatan protein dan sel T di CSF. Permeabilitas ini membuat CSF terbuka terhadap infiltrasi sitokin.

2) Penilaian dan Terapi Efek Samping Obat

a) Sistem Grading CRS pada Blinatumomab

Berikut merupakan sistem grading dan tata laksana *Cytokine Release Syndrome* (CRS) yang disebabkan oleh Blinatumomab:

Tabel 16. Grading dan Tata Laksana CRS

Grading	Grading CTCAE 5.0 CRS	Tata Laksana
I	Demam dan gejala konstitusional	<ul style="list-style-type: none">- Evaluasi untuk infeksi- Tata laksana terhadap demam dengan antipiretik- Mencari sumber infeksi dan memberikan antibiotik golongan luas- Tata laksana cairan
II	<ul style="list-style-type: none">- Hipotensi yang tidak membutuhkan vasopresor dan merespon terhadap terapi cairan- Hipoksia responsif sampai dengan <40% O₂	Terapi simptomatik dengan pemberian cairan intravena, tata laksana pendukung pernafasan, anti inflamasi, narkotika; interupsi dari blinatumomab dapat dipertimbangkan

Grading	Grading CTCAE 5.0 CRS	Tata Laksana
III	<ul style="list-style-type: none"> - Hipotensi yang dapat diatasi dengan 1 vasopresor - Hipoksia yang membutuhkan $\geq 40\%O_2$ 	Hentikan blinatumomab hingga resolusi. Lanjutkan dari 9 μ g/hari lalu tingkatkan hingga 28 μ g/hari jika tidak terdapat kekambuhan dari CRS hingga 7 hari.
IV	Komplikasi yang mengancam nyawa yang membutuhkan intervensi darurat	Hentikan blinatumomab secara permanen. Jika terdapat respon terhadap kortikosteroid refrakter, maka Tosilizumab dapat dipertimbangkan.

b) Sistem Grading CRS pada CAR-T-Cell

Tabel 17. Grading dan Tata Laksana CRS

Grading	Grading ASTCT CRS	Tata Laksana
I	Demam >38C	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluasi untuk infeksi - Tata laksana terhadap demam dengan antipiretik - Mencari sumber infeksi dan memberikan antibiotik golongan luas - Tata laksana cairan

Grading	Grading ASTCT CRS	Tata Laksana
II	<ul style="list-style-type: none"> - Hipotensi yang merespon terhadap terapi cairan - Hipoksia responsif hingga dengan $\leq 6L / \text{min O}_2$ 	<ul style="list-style-type: none"> - Tata laksana yang sama dengan derajat I - Pantau fungsi organ dan jantung secara ketat
III	<ul style="list-style-type: none"> - Hipotensi yang membutuhkan vasopressor \pm vasopressin - Hipoksia membutuhkan $>6L/\text{min O}_2$ 	<ul style="list-style-type: none"> - Tata laksana yang sama dengan derajat II - Lakukan ekokardiografi - Berikan Tosilizumab 8mg/kg/IV maks 800mg/dosis diikuti oleh deksametason 10mg po/IV satu dosis
IV	<ul style="list-style-type: none"> - Hipotensi yang membutuhkan vasopresor lebih dari satu - Hipoksia yang membutuhkan ventilasi tekanan positif 	<ul style="list-style-type: none"> - Maksimum 3 dosis Tosilizumab - Jika tidak terdapat respon, atau terdapat progresi dari gejala, berikan metilprednisolon natrium suksinat 1g IV setiap hari lalu disesuaikan secara cepat dalam kurun waktu 2 – 4 hari

e. Terapi Suportif pada LLA

1) Terapi suportif terhadap komplikasi akibat LLA

a) Pengendalian Sindroma Lisis Tumor (SLT)

Penanganan sindrom lisis tumor Lebih baik jika sudah

diantisipasi dan penanganan dimulai sebelum kemoterapi. Profilaksis dipertimbangkan pada pasien dengan risiko tinggi. Fokus penanganan meliputi: hidrasi, manajemen hiperurisemia, monitoring elektrolit rutin dan koreksi elektrolit esensial yang agresif.

Pasien risiko rendah dapat ditangani dengan perhatian yang cermat untuk pemantauan dan pengukuran status cairan dan hasil laboratorium dengan ambang batas yang rendah untuk digunakan cairan intravena dan pertimbangan allopurinol jika diperlukan. Pasien risiko menengah harus diberikan profilaksis allopurinol hingga 7 hari bersamaan dengan peningkatan hidrasi pasca memulai pengobatan atau sampai risiko TLS teratasi. Pasien berisiko tinggi harus diberikan profilaksis dengan Rasburikase bersamaan dengan peningkatan hidrasi.

(1) Keseimbangan Cairan

- (a) Langkah pertama dalam mengelola TLS adalah menjaga kadar urin tetap tinggi keluaran dengan hidrasi yang kuat dan pemantauan yang cermat keseimbangan cairan.
- (b) Tidak ada uji coba yang menunjukkan tingkat pemberian cairan tertentu lebih baik daripada laporan lain tetapi laporan terbaru menyarankan 3 L/m² setiap 24 jam pada orang dewasa, dengan tujuan mempertahankan keluaran urin >100 ml/m²/jam untuk pasien lanjut usia.
- (c) Disarankan pemberian larutan isotonik dan seimbang dan sangat penting untuk tidak ada kalium yang ditambahkan ke cairan hidrasi.
- (d) Output urin harus diukur setidaknya setiap jam dan penilaian keseimbangan cairan harus dilakukan setidaknya 6 jam.

(2) Manajemen Hiperurisemia

- (a) Risiko rendah: Allopurinol atau Febuksostat dimulai 2-3 hari sebelum kemoimunoterapi dan dilanjutkan 10-14 hari dengan dosis 600 – 800 mg/hari dapat dibagi dalam 2 atau 3 dosis

perhari.

- (b) Risiko menengah (Stad. I/II dan LDH <2x batas atas nilai normal): Allopurinol atau Febuksostat. Pilihan lainnya Rasburikase jika terdapat disfungsi renal dan terdapat peningkatan asam urat, kalium dan/atau fosfat. Pemberian Rasburikase 0.2 mg/kg sebagai infus selama 30 menit setiap hari selama hingga 5 hari (dosis 3-6mg) Satu kali pemberian umumnya cukup. Pemberian dosis lebih dari 5 hari atau pemberian lebih dari 1 siklus tidak direkomendasikan.
- (c) Risiko tinggi (Stad. III / IV atau LDH \geq 2x batas atas nilai normal) : Rasburikase.
- (d) Pengujian glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) perlu dilakukan sebelum menggunakan Rasburikase. Rasburikase dikontraindikasikan pada pasien dengan riwayat yang konsisten dengan G6PD. Pada pasien seperti ini, Rasburikase harus diganti dengan allopurinol.
- (e) Rasburikase dosis 3-6mg. Satu kali pemberian umumnya cukup. Pemberian ulang diindikasikan pada pasien dengan faktor risiko:
 - Terdapat keperluan urgent untuk inisiasi terapi pada *bulky disease*,
 - Hidrasi yang adekuat sulit atau tidak mungkin untuk dilakukan,
 - Terdapat gagal ginjal akut

b) Perdarahan

Tata laksana pasien LPA dengan kerentanan terhadap perdarahan yang dapat diberikan antara lain *fresh frozen plasma*, fibrinogen, dan/atau kriopresipitat dan transfusi platelet, yang perlu diinisiasi ketika terdapat kecurigaan pada penyakit tanpa menunggu konfirmasi sitogenetik dan genetik molekular.

- (1) Menjaga indeks yang tinggi dari kecurigaan tinggidari sindrom diferensiasi LPA (misalnya demam, sering dikaitkan dengan peningkatan jumlah leukosit

>10,000/mcL, biasanya pada diagnosis awal atau relaps; sesak nafas; hipoksemia; efusi pleura atau perikardia).

- (2) Diindikasikan untuk monitoring ketat dari kelebihan volume dan status pulmoner.
- (3) Inisiasi deksametason pada gejala dan tanda dari *respiratory compromise* (hipoksia, infiltrat pulmoner, efusi perikardial atau pleura) (10 mg BID selama 3–5 hari dengan *a taper* lebih dari 2 minggu).
- (4) Pertimbangkan menginterupsi terapi ATRA sampai hipoksia teratasi.
- (5) Pada pasien dengan risiko tinggi terjadinya sindrom diferensiasi (jumlah leukosit >10,000/mcL), inisiasi profilaksis dengan pemberian kortikosteroid, atau prednison 0,5 mg/kg hari atau deksametason 10 mg tiap 12 jam. Turunkan dosis steroid dalam beberapa waktu dalam beberapa hari. Jika pada pasien mulai terjadi sindrom diferensiasi, ganti prednison ke deksametason 10 mg setiap 12 jam sampai *countrecovery* atau risiko dari diferensiasi mereda.
- (6) Strategi sitoreduksi untuk leukositosis dapat digunakan pada sindrom diferensiasi yang sulit diterapi: hidroklorid, *antrasiklin*, atau gemtuzumab ozogamisin.

c) Manajemen *Hyperleukositosis*

- (1) Tata laksana yang direkomendasikan untuk hiperleukositosis dan leukostasis dimulai dengan pengobatan induksi yang berstandar, dikombinasikan dengan hiperhidrasi untuk memastikan hemodilusi, penurunan viskositas, dan pengeluaran urin yang cukup.
- (2) Selain hiperhidrasi, direkomendasikan penggunaan allopurinol atau rasburikase untuk menurunkan kadar asam urat di dalam serum.
- (3) Pasien dengan risiko tinggi hiperleukositosis dan leukostasis harus diinvestigasi untuk tanda-tanda *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC) atau

Sindroma Lisis Tumor (SLT) sampai normalisasi jumlah WBC

- (4) Jika dibutuhkan transfusi, harus diberikan secara perlahan
- (5) Penggunaan dosis-rendah kemoterapi dan iradiasi kranial pada pasien dengan hiperleukositosis tidak direkomendasikan
- (6) Leukoparesis tidak dapat digunakan sebagai terapi rutin pada pasien dengan jumlah sel blast yang tinggi.

d) Transfusi

- (1) Transfusikan sesuai dengan standar institusi atau standar yang dipublikasikan.
- (2) Transfusi produk darah dilakukan bila ambang batas transfusi jumlah hemoglobin $\leq 7-8$ g/dL atau bila ada gejala anemia yang nyata tanpa melihat jumlah hemoglobin dan jumlah platelet < 10.000 atau adanya perdarahan aktif. Produk darah yang direkomendasikan berupa PRC LD/LR dan TC Aferesis/Pooled.
- (3) Produk darah harus *leucoreduced/irradiated*

e) Penanggulangan Infeksi

- (1) Profilaksis Antibiotik
 - (a) Penentuan terkait penggunaan dan pilihan antibiotik harus dibuat oleh institusi individual berdasarkan organisme yang ada dan pola resistensi obat.
 - (b) Meta-analysis membuktikan manfaat profilaksis florokuinolon untuk menurunkan episode *febrile illness* dan infeksi bakteri, namun efek dari profilaksis antibiotik terhadap *all-cause mortality* masih belum konklusif.
 - (c) Profilaksis florokuinolon lebih dipilih mengingat spektrum antibakteri yang mencakup spesies *pseudomonas*.
 - (d) Pada kontraindikasi florokuinolon, sefalosporin generasi ke 3 dan ke 4 dapat digunakan.

(e) Profilaksis neutropenia dapat dimulai pada hari pertama siklus pengobatan, atau di hari setelah dosis terakhir kemoterapi pada siklus tersebut dan dilanjutkan sampai neutropenia teratasi.

(2) Profilaksis Antifungal

Posakonazol menunjukkan penurunan infeksi fungal yang signifikan ketika dibandingkan dengan flukonazol dan itrakonazol. Luaran dari golongan azol yang lain, seperti vorikonazol, ekinokandin, atau amfoterisin B, dapat mempunyai hasil yang setara.

(3) Profilaksis Antiviral

Semua pasien harus mendapatkan asiklovir untuk profilaksis HSV saat periode neutropenia, namun hal tersebut dapat dilanjutkan selama durasi pengobatan bahkan setelah pemulihan neutrofil untuk profilaksis HSV/HZV sekunder.

(4) Profilaksis PJP

(a) Infeksi *Pneumocystis jirovecii* dari supresi imun yang berhubungan dengan penyakit, kemoterapi, atau kortikosteroid dapat meningkatkan mortalitas. Bactrim secara signifikan menekan risiko ini.

(b) Karena bactrim dapat meningkatkan kadar metotreksat dan memperlambat *clearance*, dianjurkan untuk pemberhentian bactrim 48 jam sebelum/sesudah kemoterapi metotreksat dan dilanjutkan saat metotreksat mencapai kadar non-toksik.

f) Dukungan Nutrisi

Pertimbangkan dukungan enteral atau parenteral untuk penurunan berat badan lebih dari 10%.

g) Evaluasi dan Pengobatan Keterlibatan Ekstramedular

Tujuan profilaksis dan/atau pengobatan SSP adalah untuk membersihkan sel-sel leukemia di tempat yang tidak dapat diakses dengan mudah oleh kemoterapi sistemik karena adanya penghalang darah-otak, dengan tujuan keseluruhan untuk mencegah penyakit SSP atau

kambuh. Berikut adalah klasifikasi status SSP:

- (1) CNS-1: Tidak ada limfoblas dalam cairan serebrospinal (CSF) terlepas dari jumlah WBC
- (2) CNS-2: WBC <5/mcL dengan adanya limfoblas
- (3) CNS-3: WBC >5/mcL di CSF dengan adanya limfoblas

Semua Semua pasien dengan ALL harus menerima profilaksis SSP. Meskipun keterlibatan SSP pada saat diagnosis jarang terjadi (sekitar 3% -7%), sebagian besar pasien (>50%) pada akhirnya akan berkembang menjadi leukemia SSP jika tidak ada terapi yang diarahkan pada SSP.

Terapi yang diarahkan pada SSP dapat mencakup iradiasi kranial, terapi IT (misalnya metotreksat, sitarabin, kortikosteroid), dan/atau kemoterapi sistemik (misalnya metotreksat dosis tinggi, sitarabin dosis menengah atau tinggi, pegaspargase [PEG]). Terapi IT harus dimulai pada fase induksi.

Leukemia SSP (keterlibatan SSP-3 dan/atau saraf kranial) saat diagnosis, atau menetap setelah induksi, mungkin memerlukan pengobatan dengan iradiasi kranial 18 Gy dalam 1,8-2,0 Gy/fraksi. Dosis radiasi yang dianjurkan, jika diberikan, sangat bergantung pada intensitas kemoterapi sistemik; oleh karena itu, sangat penting untuk mematuhi protokol pengobatan tertentu secara keseluruhan. Seluruh otak dan separuh bagian posterior bola mata harus diikutsertakan. Perbatasan inferior harus mencakup C2.

Dengan menggabungkan kemoterapi sistemik yang memadai (misalnya metotreksat dosis tinggi, sitarabin dosis menengah atau tinggi) dan rejimen terapi IT (misalnya metotreksat saja atau dengan sitarabin dan kortikosteroid, yang merupakan rejimen triple IT), hal ini mungkin mungkin untuk menghindari penggunaan iradiasi kranial profilaksis di awal kecuali dalam kasus

leukemia SSP yang nyata pada saat diagnosis, dan untuk mencadangkan penggunaan iradiasi untuk rangkaian terapi yang kambuh/refrakter. Terapi sistemik yang adekuat harus diberikan dalam penatalaksanaan relaps SSP terisolasi.

2) Terapi suportif akibat pengobatan definitif LLA

a) Manajemen Efek Samping Blinatumomab

- (1) Sitoreduksi harus dipertimbangkan pada pasien dengan jumlah blast absolut ≥ 15.000 sel per mikroliter, karena beban tumor yang tinggi dapat meningkatkan risiko toksisitas. Pada uji klinis, steroid paling sering digunakan.
- (2) Pasien harus dimonitor untuk mengetahui adanya CRS. Infus harus dilakukan dengan mempertimbangkan steroid dan/atau vasopresor bagi mereka yang mengalami gejala parah sesuai dengan pedoman dan informasi pemberi resep. Pertimbangkan Tosilizumab untuk pasien dengan CRS parah.
- (3) Karena infeksi berat yang terjadi bersamaan mungkin mirip dengan CRS, evaluasi infeksi yang mendasarinya dan pertimbangkan antimikroba empiris terapi sesuai dengan praktik institusional harus dilakukan.
- (4) Pasien harus dimonitor untuk mengetahui adanya toksisitas neurologis, yang dapat berupa kebingungan, kesulitan menemukan kata, mengantuk, ataksia, tremor, kejang, atau sinkop. Infus harus dilakukan dengan pertimbangan steroid bagi mereka yang memiliki gejala berat sesuai dengan pedoman dan informasi peresepan, dan memulai kembali (setelah gejala sudah cukup membaik) dengan penyesuaian dosis sesuai pedoman dan informasi peresepan.

b) Manajemen Efek Samping Tisagenlecleusel dan

Breksukabtagene Autoleusel

- (1) CRS yang parah dan/atau toksisitas neurologis mungkin menyertai terapi, dan harus ditangani sesuai dengan *Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS)* dari manufaktur yang mencakup Tosilizumab (untuk CRS) dan steroid (untuk CRS refrakter tocilizum dan/atau toksisitas neurologis).
 - (2) Profilaksis dengan obat anti kejang dapat dipertimbangkan selama bulan pertama setelah infus reseptor antigen chimeric [CAR] T cell.
 - (3) Dapat terjadi neutropenia berat, depleksi sel T, dan aplasia sel B, yang memerlukan *growth factor*, terapi profilaksis antimikroba, dan pemberian imunoglobulin (Ig) intravena harus dipertimbangkan, sesuai dengan praktik institusional.
 - (4) Berikut merupakan sistem grading dan tata laksana *Cytokine Release Syndrome (CRS)* yang disebabkan oleh CAR-T-Cell
 - (5) Pilihan tata laksana untuk ICANS adalah deksametason oleh karena Tosilizumab tidak dapat menembus sawar darah otak dengan mudah.
- c) Manajemen Efek Samping Inotuzumab Ozagamicin
- (1) Sitoreduksi harus dipertimbangkan pada pasien dengan jumlah blast absolut ≥ 10.000 sel per microliter.
 - (2) Mielosupresi sering terjadi, dan strategi antimikroba profilaksis yang sesuai dengan praktik institusional harus digunakan.
 - (3) Enzim Liver, dan khususnya bilirubin, harus dipantau secara ketat, karena dapat terjadi sindroma obstruksi sinusoidal (SOS) (atau VOD), khususnya di antara pasien dengan risiko lebih tinggi (termasuk mereka yang berstatus pasca HCT alogenik, mereka yang pengobatannya lebih dari dua siklus, dan/atau mereka yang sebelumnya menerima atau akan menerima *double ankylator conditioning* sebelum HCT alogenik). Untuk pasien tersebut menerima

Inotuzumab ozogamisin sebagai jembatan menuju HCT alogenik, pengkondisian alkylator ganda sangat tidak dianjurkan. Ursodiol mungkin dipertimbangkan untuk profilaksis VOD.

- (4) Pertimbangkan defibrotide untuk pasien yang mengalami penyakit veno-oklusif (VOD) terkait dengan toksisitas Inotuzumab ozogamisin.

Tabel 18. Efek Samping dan Tata Laksana CRS

Efek Samping	Tata Laksana
Hepatotoksitas	<ul style="list-style-type: none">– Hindari dual alkylator atau regimen pada pasien yang akan direncanakan untuk melaksanakan transplant.– Maksimum pengulangan inotuzumab sebanyak 2 kali pada pasien yang akan direncanakan transplant– Pemeriksaan fungsi liver pada 1 bulan pertama pasca transplant– Penambahan profilaksis dengan ursodiol
<i>Sinusoidal Obstruction Syndrome (SOS)</i>	<ul style="list-style-type: none">– Ditandai dengan peningkatan berat badan, edema, nyeri region kanan atas dan ikterik. Pada pemeriksaan Doppler dapat ditemukan penurunan aliran vena porta.– Memberhentikan Inotuzumab– Pantau keseimbangan cairan dengan ketat– Pada beberapa kasus dibutuhkan defibroxide

d) Manajemen Efek Samping *Metotreksat* dan *Glucarpidase*

- (1) Trimethoprim/sulfamethoxazole dapat ditahan bila dosis tinggi metotreksat diberikan dan dimulai kembali dengan metotreksat sesuai protokol atau pedoman institusi.

- (2) Jika pasien yang menerima metotreksat dosis tinggi mengalami penundaan eliminasi karena gangguan ginjal, glucarpidase sangat direkomendasikan ketika konsentrasi metotreksat plasma adalah dua standar deviasi di atas rata-rata konsentrasi plasma yang diharapkan atau Kadar metotreksat plasma $>30 \mu\text{M}$ pada 36 jam, $>10 \mu\text{M}$ pada 42 jam, atau $>5 \mu\text{M}$ pada 48 jam.
- (3) Pemberian glucarpidase yang optimal adalah dalam waktu 48 hingga 60 jam dari awal infus metotreksat. Leucovorin seharusnya dilanjutkan setidaknya 2 hari setelah pemberian glucarpidase dan harus diberikan setidaknya 2 jam sebelum atau 2 jam sesudah glucarpidase.
- e) Manajemen Efek Samping TKI

Tabel 19. Manajemen Efek Samping TKI

Jenis TKI	Toksisitas	Pertimbangan
Imatinib	Berpotensi untuk menyebabkan gangguan ginjal	
Nilotinib	<ul style="list-style-type: none">- Toksisitas vaskuler, kejadian oklusi vaskuler seperti pada oklusi koroner, serebral, penyakit vaskuler perifer- Prolongasi QT, kematian mendadak yang disebabkan oleh abnormalitas repolarisasi- Hiperglikemia, peningkatan lipase, pankreatitis	<ul style="list-style-type: none">- Hindari pada pasien yang memiliki gangguan kardiovaskuler atau pada pasien yang memiliki penyakit arteri perifer.- Hindari pada pasien yang memiliki riwayat aritmia, prolongasi QT.- Pantau EKG selama 7 hari, lalu 1 bulan, lalu 6 bulan, lalu setiap 6 bulan

Jenis TKI	Toksisitas	Pertimbangan
Dasatinib	<ul style="list-style-type: none">- Prolongasi QT- Efusi pleura- Pendarahan yang disebabkan oleh disfungsi platelet- Hipertensi arteri pulmonal	<ul style="list-style-type: none">- Interupsi terapi hingga asimtomatik atau hingga efusi telah beresolusi- Pertimbangkan diuretik ± steroid untuk episode pertama. Dapat diberikan secara berulang dengan dosis yang sama, walaupun pada kejadian berikutnya membutuhkan pengurangan dosis.

KEMENTERIAN KES

Jenis TKI	Toksisitas	Pertimbangan
		<ul style="list-style-type: none"> - Berhati – hati pada pasien yang memiliki riwayat pendarahan dan sedang menggunakan antiplatelet atau antikoagulasi. - Pertimbangkan batasan lebih tinggi untuk pemberian transfuse platelet. - Hipertensi pulmonal pada umumnya akan beresolusi saat obat dihentikan. Namun sebaiknya pemberian Dasatinib dihindari pada pasien dengan penyakit pulmonal
Bosutinib	Toksisitas gastrointestinal/ toksisitas hepatic/ pankreatitis	Hindari pada pasien yang memiliki riwayat pankreatitis dan pantau fungsi liver.
Ponatinib	<ul style="list-style-type: none"> - Toksisitas vaskuler, kejadian oklusi vaskuler seperti pada oklusi koroner, serebral, penyakit vaskuler perifer - Disfungsi platelet 	

f) Manajemen Efek Samping Asparaginase

Tabel 20. Manajemen Efek Samping Asparaginase

Toksisitas	Pemantauan	Tata laksana
Hipersensitivitas	<ul style="list-style-type: none">- Pertimbangkan PEG – asparaginase untuk pasien yang baru ditatalaksana.- Pantau setidaknya selama 1 jam setelah memasukan asparaginase untuk tanda-tanda hipersensitivitas akut dan selama 1 minggu untuk hipersensitivitas yang tertunda	<ul style="list-style-type: none">- Pemberian regimen yang mengandung steroid. Tunda ASNase 3 – 4 hari setelah pemberian steroid- Jika tidak terdapat regimen yang mengandung steroid, masukan hidrokortison 100mg sebelum tata laksana dengan ASNase.

Toksisitas	Pemantauan	Tata laksana
<p>Koagulopati</p> <p>- Efek prokoagulan : depleksi dari fibrinogen faktor V, VII, VIII, IX, X, XII</p> <p>- Efek protrombotik AT III, Plasminogen, protein C dan S</p>	<p>- Pada kondisi baseline, periksa PT, PTT, fibrinogen, dan AT</p> <p>- Evaluasi PT/PTT yang abnormal sebelum inisiasi terapi</p> <p>- lanjutkan pemantauan berkala selama tetalaksana dan lanjutkan pemantauan setelah dosis terakhir ASNase hingga tidak terdapat bukti dari penurunan faktor koagulasi (pada kondisi PEG ASNase pemantauan dapat mencapai 3 minggu)</p>	<p>1. Defisiensi Antitrombin</p> <p>- Pertimbangkan pengganti ATIII yang rendah (<60% normal).</p> <p>- Berikan terapi antikoagulasi pada DVT, termasuk jenis yang terasosiasi dengan kateter ±pengganti AT</p> <p>2. Defisiensi Fibrinogen</p> <p>- Masukkan kriopresipitat pada pasien yang memiliki fibrinogen <50mg/dl pada waktu kapanpun atau ketika fibrinogen <100mg/dl dan mengalami berdarah atau pasien yang akan melaksanakan prosedur invasif seperti pungsi lumbal</p>

Toksitas	Pemantauan	Tata laksana
	<p>- Pemantauan dan terapi pengganti terindikasi hanya pada 2 siklus pertama dari ASNase dan ketika risiko tinggi</p>	<p>- FFP tidak direkomendasikan untuk terapi trombohemoragik atau profilaksis karena mengandung asparaginase dan menetralkan efek antileukemik dari asparaginase</p> <p>- Tahan pemberian ASNase pada derajat III atau IV pendarahan CTCAE.</p> <p>Lanjutkan ketika koagulopati telah beresolusi.</p>

Toksisitas	Pemantauan	Tata laksana
Toksisitas terhadap hepar	Pemantauan bilirubin dan transaminase	<ul style="list-style-type: none"> - Tahan atau tunda tetalaksana untuk derajat III dan IV hiperbilirubinemia atau peningkatan transaminase
		<ul style="list-style-type: none"> - Pada umumnya reversibel, dapat diberikan terapi suportif, dan menghindari obat – obatan hepatotoksik lainnya
Pankreatitis	Pemantauan berkala dari amilase/lipase	<ul style="list-style-type: none"> - Hentikan ASNase untuk derajat III dan IV pankreatitis - Umumnya reversibel, pemberian terapi suportif - Jangan ulangi ASNase pada pasien dengan pankreatitis yang memiliki derajat tinggi

g) Manajemen Efek Samping Steroid

(1) Efek samping akut

- (a) Diabetes melitus akibat steroid: Kontrol glukosa yang ketat menggunakan insulin untuk mengurangi komplikasi.
- (b) Psikosis akibat steroid dan perubahan mood: Pertimbangkan anti-psikotik. Jika tidak ada respons, pertimbangkan pengurangan dosis.

(c) Penggunaan antagonis histamin-2 atau penghambat pompa proton (PPI) harus dipertimbangkan selama terapi steroid.

- Ada interaksi obat yang signifikan antara PPI dan metotreksat yang perlu dipertimbangkan sebelum memulai terapi berbasis metotreksat.
- Terdapat interaksi yang signifikan antara PPI dan TKI mengenai bioavailabilitas TKI BCR:ABL1 tertentu dengan penekanan asam lambung yang harus diperhatikan.

(2) Efek samping jangka panjang

- (a) Osteonekrosis/nekrosis avaskular: Dapatkan status vitamin D dan kalsium dan penuhi sesuai kebutuhan.
- (b) Pertimbangkan evaluasi radiografi dengan rontgen atau MRI atau pemeriksaan *bone-density*.
- (c) Pertimbangkan untuk tidak memberikan steroid pada pasien dengan avaskular nekrosis berat.

h) Penggunaan Antiemetik

- (1) Diberikan sesuai kebutuhan sebelum kemoterapi dan pasca kemoterapi
- (2) Antagonis reseptor serotonin oral (PO) dan parenteral (5-HT3 *blocker*) memiliki efikasi yang setara bila digunakan pada dosis dan interval yang tepat.
- (3) Pilihan antiemetik yang digunakan harus didasarkan pada risiko muntah dari terapi, pengalaman sebelumnya dengan antiemetik, dan faktor pasien. Faktor risiko pasien untuk mual/muntah yang disebabkan oleh obat antikanker meliputi:
 - (a) Usia lebih muda
 - (b) Jenis kelamin perempuan
 - (c) Riwayat mual dan muntah yang disebabkan oleh obat antikanker sebelumnya
 - (d) Sedikit atau tidak pernah menggunakan alkohol sebelumnya
 - (e) Rawan mabuk perjalanan

- (f) Riwayat mual di pagi hari saat hamil
 - (g) Kecemasan/ekspektasi mual yang tinggi sebelum pengobatan
- (4) Kemungkinan penyebab emesis lain pada pasien kanker diantaranya:
- (a) Obstruksi usus parsial atau komplit
 - (b) Disfungsi vestibular
 - (c) Metastasis otak
 - (d) Ketidakseimbangan elektrolit: hiperkalsemia, hiperglikemia, atau hiponatremia
 - (e) Uremia
 - (f) Perawatan obat secara bersamaan, termasuk opioid
 - (g) Gastroparesis: *tumor-induced* atau dari kemoterapi (misalnya vinkristin) atau penyebab lainnya (misal: diabetes)
 - (h) Asites malignan
 - (i) Psikofisiologis: Kecemasan dan mual/muntah antisipatif
 - (j) Sindrom hyperemesis cannabinoid
 - (k) Pemberhentian opioid secara cepat
 - (l) Pankreatitis
- (5) Pertimbangkan untuk menggunakan penghambat H2 atau penghambat pompa proton (PPI) untuk mencegahnya dispepsia, yang bisa menyerupai mual.
- (6) Perubahan gaya hidup dapat membantu meringankan mual/muntah, seperti makan makan kecil dan sering, memilih makanan sehat, mengontrol jumlahnya makanan yang dikonsumsi, dan memakan makanan pada suhu kamar.
- i) Penggunaan *Granulocyte Colony Stimulating Factor* (G-CSF)
- (1) Direkomendasikan untuk terapi blok mielosupresif atau sesuai petunjuk protokol pengobatan tanpa memandang restriksi jumlah hitung leukosit maupun neutrofil.
 - (2) Meskipun jarang terjadi pada pasien LLA, gejalanya

bersifat simtomatik hiperleukositosis mungkin memerlukan pengobatan segera.

- f. Transplantasi Sumsum Tulang Alogenik pada Pasien LLA Setelah mencapai *complete response*, pilihan pengobatan mencakup kemoterapi konsolidasi dan *maintenance* atau Allo-SCT untuk pasien yang memenuhi syarat.

Untuk pasien berisiko tinggi dan pasien dengan penyakit relaps/refrakter, Allo-SCT telah lama dianggap sebagai pengobatan standar dan peluang terbaik untuk memberikan respons yang tahan lama. Meskipun kriteria berbeda antar penelitian, secara umum penyakit berisiko tinggi didefinisikan sebagai LLA Ph-positif, peningkatan jumlah sel darah putih, penyakit SSP, penataan ulang gen risiko tinggi, atau hipodiploidi.

LALA-94, *City of Hope* dan *Stanford University* telah menunjukkan manfaatnya Allo-SCT dibandingkan kemoterapi standar pada kelompok pasien berisiko tinggi. Oleh karena itu, disarankan agar semua orang dewasa muda berisiko tinggi yang memiliki donor menjalani Allo-SCT selama CR pertama mereka (CR1).

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa pasien dengan LLA Early T-cell precursor (ETP) dan LLA Ph-like diperlakukan sebagai pasien berisiko tinggi dan ditawarkan Allo-SCT selama CR1. Peran Allo-SCT pada orang dewasa dengan risiko standar masih kurang jelas. Secara umum, MRD telah muncul sebagai penanda prognostik yang dapat mengubah status pasien menjadi pasien berisiko tinggi, sehingga menjadikan mereka kandidat untuk Allo-SCT. Studi menemukan bahwa positif MRD merupakan faktor risiko independen terhadap penurunan *relapse-free survival* dan *overall-survival*.

Selanjutnya, penelitian lain mengevaluasi faktor risiko pada pasien yang diobati dengan Allo-SCT dibandingkan kemoterapi standar setelah CR1. Pada pasien dengan MRD positif, Allo-SCT dikaitkan dengan peningkatan *relapse-free survival*. Namun, pada pasien dengan respons MRD lengkap, Allo-SCT tidak memiliki manfaat *overall survival* dibandingkan kemoterapi standar.

Allo-SCT juga harus dipertimbangkan pada semua pasien yang kambuh, secara optimal setelah mencapai CR kedua (CR2). Uji coba LALA-94 menunjukkan OS 5 tahun sebesar 33% pada pasien yang mampu menjalani Allo-SCT selama CR2 dibandingkan dengan 8% pada pasien yang menjalani Allo-SCT selama relaps aktif.

Pasien yang tidak mampu mencapai CR2 dengan metode konvensional harus dipertimbangkan untuk uji klinis dengan agen baru sebagai jembatan menuju Allo SCT. Dalam studi MRC/ECOG 2993, *5-year survival* paling tinggi terjadi pada kelompok yang menerima donor Allo-SCT saudara kandung dibandingkan dengan donor yang tidak cocok atau kemoterapi saja (masing-masing 23%, 16% dan 4%).

g. Faktor Prognostik berdasarkan Profil Molekuler

ETV6-RUNX1 t(12;21)(p13;q22) dan hiperploidi yang tinggi memiliki prognosis yang baik. Namun pasien dengan MRD yang terdeteksi pada akhir induksi remisi memiliki tingkat ketahanan hidup yang lebih rendah dibandingkan pasien yang tidak memiliki MRD. Pasien yang memiliki *ETV6-RUNX1* positif yang memiliki MRD pada akhir induksi remisi memiliki EFS yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien MRD negatif.

Abnormalitas genetika yang terasosiasi dengan prognosis yang buruk adalah *BCR-ABL1 t(9;22)(q34;q11.2)*, LLA Ph+, penyusunan ulang dari MLL atau KMT2 dan hipoploidi. Penyusunan MLL ditemukan pada 75% pada pasien LLA bayi dan memiliki hasil yang kurang baik. Pada kebanyakan pasien dengan hipoploidi memiliki 45 kromosom dan memiliki hasil yang tidak berbeda dengan pasien nonhipoploid. Pada kebanyakan pasien yang memiliki hipoploidi rendah (91.2%) memiliki mutasi TP53 yang menunjukkan bahwa pasien dengan hipoploidi yang rendah dapat memiliki sindrom Li - Fraumeni yang mendasari.

Pasien dengan *E2A-PBX1 t(1;19)(q23;p13.3)* sebelumnya tergolong ke dalam faktor prognosis yang buruk. Namun pada pasien yang diberikan terapi intensif dan kontemporer memiliki hasil yang lebih baik. Pasien dengan penyusunan ulang *E2A-*

HLF (t(17;19)(q22;p13.3) memiliki hasil yang lebih buruk.

Pasien dengan *IAMP21* dahulu ditetapkan sebagai salah satu faktor prognosis yang buruk, namun dengan pemberian terapi yang diberikan pada pasien pasien risiko tinggi meningkatkan ketahanan hidup dari pasien.

Alterasi dari *IKZF1* merupakan faktor prognosis yang buruk serta merupakan penemuan yang sering ditemukan pada pasien *LLA Ph+* dan pada pasien yang memiliki risiko tinggi dengan spectrum mutasi yang sama dengan *LLA Ph+* namun tidak disertai dengan translokasi *BCR-ABL1*. Pasien - pasien yang memiliki delesi dari *IKZF1* memiliki abnormalitas dari kinase dan gen reseptor sitokin.

Prognosis dikaitkan dengan harapan hidup/survival, bila tidak diobati dan bila diobati dengan berbagai regimen yang ada.

Tabel 21. Deskripsi berdasarkan Faktor Prognostik

Faktor Prognostik	Deskripsi
Usia	<ul style="list-style-type: none">• Pasien dengan usia lebih dari 60 tahun memiliki 40 - 60% CR yang lebih rendah dibandingkan pasien anak• Hal ini dapat disebabkan oleh ekspresi protein membran <i>multidrug resistance</i> (MDR) yang lebih tinggi di pasien dewasa• Toksisitas hematologis pada pasien dewasa tua lebih tinggi dibandingkan pasien berusia muda.
Jumlah leukosit	<ul style="list-style-type: none">• jumlah leukosit melebihi $50 \times 10^9/L$ memiliki prognosis yang lebih buruk• Sel blas $\geq 80\%$ memiliki prognosis yang buruk

Faktor Prognostik	Deskripsi
Imunofenotip	<ul style="list-style-type: none"> • LLA turunan sel T : pada pasien yang mengekspresikan CD 7+, CD 2-, CD 6-, CD4-, CD8- memiliki prognosis yang lebih buruk. CR sebelumnya adalah 46%, saat ini telah meningkat menjadi 80% karena adanya cytaribine dan Siklofosfamid • LLA turunan sel B : <i>common</i> LLA memiliki CR yang meningkat sebanyak 80% dengan kekambuhan 5 - 6 tahun, sebanyak 1/3 <i>survivor</i>. Hal ini dapat disebabkan 45% pasien dari <i>common</i> LLA memiliki ph+. • LLA Pre - B memiliki prognosis yang sama dengan <i>common</i> LLA • LLA Pro - B : pasien LLA pro - B yang disertai dengan translokasi t(4;11) sebelumnya memiliki prognosis yang buruk. Saat ini karena adanya terapi sitarabin dan Siklofosfamid, tingkat keselamatan meningkat menjadi 4 tahun. • LLA Sel B : CR 60 - 100%, dengan DFS 20 - 65%, namun prognosis dapat memburuk ketika siklus kemoterapi >2x, leukosit
	<p>>50x10⁹/L, usia >50 tahun.</p> <ul style="list-style-type: none"> • LLA dengan Antigen Myeloid sebelumnya memiliki prognosis yang lebih buruk namun saat ini prognosis telah membaik.
Penanda lainnya	<ul style="list-style-type: none"> • LLA pada anak dengan CD 34 memiliki prognosis yang buruk • Pasien yang mengekspresikan MDR protein p170 memiliki prognosis yang lebih buruk.

Faktor Prognostik	Deskripsi
Sitogenetika	<ul style="list-style-type: none"> • LLA ph + lebih banyak ditemukan di pasien dewasa dan terasosiasi dengan jumlah leukosit yang tinggi serta memiliki prognosis yang lebih buruk. • Translokasi t (1;19) terasosiasi dengan LLA pre - B, serta terasosiasi dengan peningkatan jumlah leukosit serta peningkatan LDH yang memiliki prognosis yang lebih buruk. • Translokasi t (4;11) memiliki jumlah leukosit yang tinggi, sering menunjukkan fitur myeloid, terasosiasi dengan LLA Pro B, yang menunjukkan prognosis yang buruk, namun hasil terapi semakin membaik dengan terapi inintensifikasi dan terapi dosis tinggi konsolidasi. • Translokasi t (8;14), (2;8), (8;22) memiliki prognosis yang buruk dengan terapi konvensional, namun dengan terapi yang diperbarui saat ini, prognosis membaik.
Faktor prognostik lainnya	<ul style="list-style-type: none"> • Jenis kelamin : Prognosis lebih buruk pada laki - laki • MDR1 : Pasien yang mengekspresikan MDR memiliki prognosis lebih buruk • Histologi : Peningkatan reticulin sumsum tulang terasosiasi dengan peningkatan kekambuhan. Normalitas sel hematopoetik meningkatkan CR. • Jumlah platelet : Prognosis lebih buruk pada jumlah platelet < 50x10⁹/l

Faktor Prognostik	Deskripsi
Keterlibatan organ secara ekstensif :	<ul style="list-style-type: none"> • Organomegali : Limfadenopati (75%) , hepatomegali (80%), dapat melibatkan korteks, paru, jantung, mata, traktus gastrointestinal. Pada keterlibatan organ secara ekstensif, prognosis akan memburuk dan sulit untuk mencapai CR. Namun belum dipastikan apakah organomegali dapat berpengaruh terhadap pertahanan remisi. • Keterlibatan sistem saraf pusat : terjadi pada kurang dari 10% pasien. pada umumnya asimtomatik dan dapat memiliki hasil yang sama pada pasien tanpa keterlibatan SSP dengan terapi yang adekuat. • Sumsum tulang : Pasien dengan keterlibatan SSP dan sumsum tulang memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan pasien tanpa keterlibatan SSP dan sumsum tulang. • Massa mediastinum : Tidak terdapat pengaruh terhadap CR atau durasi remisi.
Respon terapi	<ul style="list-style-type: none"> • Respon inisial cepat (<4 - 5 minggu atau sekali terapi induksi) berkorelasi dengan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan respon terapi yang lambat. • Pasien dengan remisi molekular (keterlibatan leukemik 0.01%) memiliki hasil yang lebih baik dari pasien remisi yang hanya didefinisikan oleh kriteria morfologi.

3. Indikasi merujuk ke Fasilitas Pelayanan Kesehatan Tingkat Lanjut
 Indikasi merujuk apabila ditemukan tanda dan gejala yang mengarah pada diagnosis LLA serta pada kondisi kegawatdaruratan yang tidak mampu diberikan tata laksana FPKTP. Direkomendasikan untuk merujuk ke FPKTL yang

memiliki dokter dengan kompetensi di bidang hematologi onkologi medik untuk memperoleh tata laksana lebih lanjut.

KEMENTERIAN KESEHATAN

BAB IV

RANGKUMAN PERINGKAT BUKTI DERAJAT REKOMENDASI OBAT LLA

1. Blinatumomab

Derajat Rekomendasi Kategori I					
Blinatumomab					
Studi	Desain	P	I (N)	C	O
Studi Pivotal Kantarjian 2017 (TOWER STUDY)	Uji klinis fase 3, acak terkontrol (RCT), multisenter, terbuka (open-label)	Pasien dewasa ALL sel B Ph-negatif dengan relaps/refrakter	Blinatumomab (n=271)	Kemoterapi standar (standar of care/SOC) (n = 134)	<ul style="list-style-type: none"> • Outcome primer: Kelangsungan hidup keseluruhan (<i>Overall Survival/OS</i>) • Outcome sekunder: Remisi lengkap (CR) dalam 12 minggu, CR/CRh/CRi dalam 12 minggu, dan Event-Free Survival (EFS)
Martinnel G, 2017 (ALCANTAR A STUDY)	Studi fase 2, terbuka, single-arm, multisenter	Pasien dewasa ALL sel B Ph-positif dengan relaps/refrakter	Blinatumomab (n=45)	-	<ul style="list-style-type: none"> • Outcome primer: Keamanan (<i>safety</i>) • Outcome sekunder: Angka respons keseluruhan (<i>Overall Response Rate/ORR</i>), durasi respons (<i>Duration of Response/DOR</i>), dan <i>Progression-Free Survival</i> (PFS)
Gokbuget N, 2018 (The BLAST Study)	Studi fase 2, terbuka, <i>Single-arm</i> , multisenter	Pasien dewasa ALL sel B dengan MRD positif	Blinatumomab 15 µg/m ² /hari melalui infus intravena kontinu selama 4 minggu, diikuti jeda bebas terapi 2 minggu pada setiap siklus, maksimal 4 siklus (n = 116)	-	<ul style="list-style-type: none"> • Outcome primer: Tingkat respons MRD lengkap • Outcome sekunder: Angka hematologic relapse-free survival (RFS), OS, durasi remisi hematologis, durasi respons MRD lengkap, serta insidensi dan derajat keparahan efek samping (AEs)

2. Tisagenlekleusel (CAR-T Cell)

Derajat Rekomendasi Kategori I					
Tisagenlekleusel (CAR-T Cell)					
Studi	Desain	P	I (N)	C	O
Studi Pivotal Maude S.L, 2018 (ELINA)	Fase 2, <i>single cohort</i> , <i>multisenter</i> , studi Global	Pasien anak dan dewasa muda dengan ALL sel B CD19-positif yang relaps atau refrakter	Infus Tisagenlekleusel	-	<ul style="list-style-type: none"> • Outcome primer: Angka remisi keseluruhan dalam 3 bulan • Outcome sekunder: <i>Event-Free Survival</i> (EFS) dan <i>Overall Survival</i> (OS)

3. Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Derajat Rekomendasi Kategori I					
Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation					
Studi	Desain	P	I (N)	C	O
Pada pasien dewasa dengan leukemia limfoblastik akut (LLA) risiko standar, manfaat terbesar diperoleh dari transplantasi alogenik dengan donor saudara kandung yang sesuai (<i>matched sibling</i>) yang dilakukan pada remisi lengkap pertama. Sementara itu, transplantasi autolog kurang efektif dibandingkan kemoterapi konsolidasi/pemeliharaan konvensional pada seluruh pasien. Hasil akhir uji klinis <i>the International al ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993</i>	Uji klinis prospektif, multinasional, acak, dan terkontrol.	Pasien dewasa dengan LLA risiko standar dan Philadelphia negatif	Transplantasi alogenik versus transplantasi autolog dan kemoterapi standar.	Perbandingan antar modalitas terapi.	<ul style="list-style-type: none"> • Kelangsungan hidup keseluruhan (Overall Survival/OS) • Angka kekambuhan • Mortalitas terkait transplantasi

BAB V SIMPULAN

1. Leukemia limfoblastik akut (LLA) atau *Acute Lymphoblastic Leukemia* (ALL) merupakan penyakit hematologi heterogen yang ditandai dengan proliferasi sel-sel limfoid belum matang di dalam sumsum tulang, darah tepi dan organ-organ lainnya.
2. Tanda dan gejala umum dari LLA biasanya disebabkan oleh efek anemia berat dan perdarahan.
3. Diagnosis LLA ditegakkan dengan kriteria menurut *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines*. Diagnosis LLA secara umum membutuhkan adanya lebih dari atau sama dengan 20% limfoblas pada sumsum tulang pada pemeriksaan hematologi melalui aspirasi sumsum tulang dan biopsi.
4. Untuk menentukan diagnosis LLA dibutuhkan unsur-unsur yang diperoleh dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorium.
5. Penapisan dan deteksi dini LLA di FKTP dapat dilakukan oleh dokter umum melalui pengenalan gejala klinis, didukung pemeriksaan fisik serta pemeriksaan darah perifer sederhana. Tata laksana awal di FKTP berfokus pada penanganan kegawatdaruratan, pencegahan komplikasi, edukasi, dan merujuk ke fasilitas pelayanan kesehatan tingkat lanjut.
6. Tata laksana LLA dilakukan oleh seorang dokter dengan kompetensi di bidang hematologi onkologi medik.
7. Regimen pengobatan yang paling umum digunakan pada pasien dengan LLA mencakup modifikasi atau variasi regimen kemoterapi multiagen.
8. Secara umum, fase pengobatan sebagian besar dapat dikelompokkan menjadi induksi, konsolidasi, dan *maintenance* (pemeliharaan).
9. Semua regimen pengobatan untuk LLA mencakup profilaksis dan/atau pengobatan sistem saraf pusat (SSP).
10. Pasien yang mengalami kekambuhan LLA setelah pengobatan awal memiliki prognosis yang lebih buruk, pasien-pasien tersebut harus diuji coba dengan kemoterapi reinduksi yang diikuti dengan transplantasi sumsum tulang alogenik.
11. Pasien dengan LLA kambuh juga dapat menerima blinatumomab, karena telah terbukti meningkatkan tingkat remisi dan tingkat *overall survival*, tanpa meningkatkan efek toksik.

MENTERI KESEHATAN
REPUBLIK INDONESIA,

ttd.

BUDI G. SADIKIN

Salinan sesuai dengan aslinya

Plt. Kepala Biro Hukum

Sekretariat Jenderal Kementerian Kesehatan,



Indah Febrianti, S.H., M.H.

NIP 197802122003122003