

Perbandingan Skor Sokal dan Skor Hasford terhadap Respons Terapi *Imatinib Mesylate* pada Pasien Leukemia Granulositik Kronis di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang

Comparison of Socal Score and Hasford Score Against the Response of Imatinib Mesylate Therapy in Patients with Chronic Granulocytic Leukemia in dr. Saiful Anwar Hospital Malang

Somarnam¹, Budi Darmawan Machsoos², Djoko Heri Hermanto²

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang

²Divisi Hemato Onkologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang

Korespondensi:

Somarnam, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar Malang.
Email: corona_mortis82@yahoo.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Skor Sokal dan Hasford berkembang sebelum era terapi tirosine kinase inhibitor (TKI) untuk memberikan prediksi dan prognosis hasil terapi pasien leukemia granulositik kronis (LGK). Hingga saat ini, keunggulan skor Sokal dan Hasford masih diperdebatkan dalam memprediksi hasil terapi di era TKI. Imatinib mesylate merupakan TKI lini pertama dalam terapi LGK. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui skor prediktif yang lebih unggul dalam memprediksi respons hematologi maupun respons molekular pasien yang diterapi dengan *imatinib mesylate*.

Metode. Penelitian ini merupakan penelitian survei, data yang diambil secara retrospektif dari rekam medis. Sampel penelitian adalah pasien LGK fase kronis yang sekurang-kurangnya telah mendapat terapi imatinib mesylate selama 12 bulan. Perhitungan skor Sokal maupun Hasford dilakukan berdasarkan data pasien pada saat mendapat imatinib pertama kali. Untuk melihat perbedaan distribusi antara kedua skor, digunakan uji statistik *marginal homogeneity*. Untuk melihat proses perubahan respons pada pasien yang diobati dengan imatinib dilakukan uji kesesuaian menggunakan *chi-square* dan *fischer* dengan nilai p signifikan yaitu $p < 0,05$.

Hasil. Didapat sampel sebanyak 52 orang dengan rasio laki-laki : perempuan yaitu 1,4 : 1. Rerata usia saat terdiagnosis yaitu 43 tahun. Distribusi skor pada skor Sokal terbanyak pada kelompok risiko tinggi sedangkan skor Hasford pada kelompok risiko sedang. Prediksi skor Sokal terhadap pencapaian *complete hematologic response* (CHR) didapat masing-masing 44,5%, 38,1%, dan 9,1% untuk risiko rendah, sedang, dan tinggi secara berturut-turut. Prediksi skor Hasford terhadap pencapaian CHR didapat masing-masing 47,1%, 23,1%, dan 0% untuk risiko rendah, sedang, dan tinggi secara berturut-turut. Prediksi skor Sokal terhadap pencapaian *major molecular response* (MMR) didapat masing-masing 44,4%, 58,8%, dan 100% untuk risiko rendah, sedang, dan tinggi secara berturut-turut. Prediksi skor Hasford terhadap pencapaian MMR didapat masing-masing 78,6%, 47,6%, dan 62,5% untuk risiko rendah, sedang, dan tinggi secara berturut-turut. Dari uji statistik *Chi-Square* tidak ada satupun baik skor Hasford maupun skor Sokal yang berbeda secara bermakna (berdasarkan tinggi rendahnya nilai skor dikaitkan dengan respons hematologi pada bulan ke-3 dan respons molekular pada bulan ke-12) dengan nilai $p > 0,05$.

Simpulan. Tidak ada perbedaan antara skor Hasford dan skor Sokal dalam memprediksi respons hematologi maupun respons molekular pasien LGK kronis. Skor Sokal maupun skor Hasford dapat digunakan untuk memprediksi respons hematologi maupun respons molekular pada pasien LGK fase kronis yang diterapi dengan *imatinib mesylate*.

Kata Kunci: *Imatinib mesylate, LGK, respons hematologi, respons molekular, skor Hasford, skor Sokal*

ABSTRACT

Introduction. The Sokal and Hasford scores developed before the era of tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy to provide predictions and prognosis for the results of therapy for chronic myeloid leukemia patients (CML). Until now the superiority of Sokal and Hasford scores is still debated in predicting the results of therapy in the era of TKI. Imatinib mesylate is a first line TKI in the treatment of CML. This study aims to determine the superior predictive score in predicting hematological and molecular

response of patients treated with imatinib mesylate.

Methods. A survey study was conducted with data taken retrospectively from medical records. Subjects were chronic phase LGK patients who had at least been given imatinib mesylate therapy for 12 months. Calculation of Sokal and Hasford scores was carried out based on patient data when first receiving Imatinib. To see the difference in distribution between the two scores, a marginal homogeneity statistic was used. To see the process of changing the response of patients treated with Imatinib, a suitability test using chi-square and Fischer was conducted with a significant p value, $p < 0.05$.

Results. There were 52 samples which male : female ratio was 1,4 : 1. The average age when subject was diagnosed with CML was 43 years. The distribution of scores on Sokal scores was highest in the high risk group while the Hasford score was highest in the moderate risk group. The prediction of the Sokal score towards the achievement of CHR was 44,5%, 38,1%, 9,1% respectively for low, medium, and high risks. The Hasford score prediction for CHR achievement was obtained by 47,1%, 23,1%, 0% for low, medium and high risks. The prediction of the Sokal score on the achievement of MMR was 44,4%, 58,8%, 100% for low, medium and high risks. The Hasford score prediction on the achievement of MMR was 78,6%, 47,6%, 62,5% for low, medium and high risk respectively. From the chi-square statistic test, there was no significant difference between Hasford and Sokal scores (based on the high and low scores associated with hematological response at the 3rd month and molecular response at 12th month), with $p > 0,05$.

Conclusion. There was no significant difference between Hasford and Sokal scores in predicting hematological responses and molecular responses of chronic CML patients. Sokal scores and Hasford scores can be used to predict hematological and molecular responses in chronic CML patients treated with imatinib mesylate.

Keywords: CML, Hasford score, imatinib mesylate, Sokal score, Hematological response, Molecular response

PENDAHULUAN

Leukemia granulositik kronik (LGK) adalah penyakit leukemia yang pertama ditemukan dan diketahui patogenesisnya. Penyakit ini disebabkan oleh produk gen *chimeric* BCR-ABL1, tirosin kinase yang aktif secara konstitutif, dihasilkan dari translokasi timbal balik yang seimbang antara lengan panjang kromosom 9 dan 22, yang secara sitogenetis terdeteksi sebagai kromosom Philadelphia.^{1,2} Insiden LGK tercatat 20% dari semua penyakit leukemia pada manusia dewasa, terbanyak kedua setelah leukemia limfositik kronik. Kejadian LGK tahunan adalah 1,5 kasus per 100.000 orang.^{1,2} Berdasarkan jenis kelamin, kejadian LGK lebih tinggi pada pria dibandingkan pada wanita (rasio laki-laki dibandingkan perempuan 1,6 : 1).² Insiden LGK berkembang dengan lambat seiring dengan penambahan usia, dengan kenaikan yang lebih drastis setelah usia 40-50 tahun. Walaupun penyakit ini juga dapat ditemukan pada usia muda, namun kejadiannya hanya ditemukan sekitar 3% pada usia <20 tahun. Di Amerika, diketahui rerata usia pasien saat terdiagnosis yaitu antara 55 – 65 tahun, sedangkan di Eropa 60-65 tahun.^{2,3} Penelitian di Indonesia seperti di Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta,⁴ Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung,⁵ dan Rumah Sakit Sanglah Denpasar⁶ menunjukkan rerata usia penderita LGK yaitu dalam rentang 36 - 42 tahun.

Dalam perjalanan penyakitnya, LGK terbagi menjadi tiga fase yaitu fase kronis, fase akselerasi, dan fase krisis blas. Pada umumnya, pasien terdiagnosis dengan LGK saat fase kronis. Pada fase ini pasien dapat bertahan dan terkontrol selama beberapa tahun. Pada beberapa pasien, setelah 2-3 tahun berada pada fase kronis, perjalanan

penyakitnya berlanjut ke fase yang lebih progresif atau mengalami akselerasi yaitu fase akselerasi dan juga krisis blas. Pada kedua fase ini sebagian besar pasien resisten terhadap terapi yang diberikan dan dapat menimbulkan kematian dalam 6-8 bulan kedepan.^{1,2}

Tujuan terapi pada LGK adalah mencapai remisi komplet, baik remisi hematologi, remisi sitogenetika, maupun remisi biomolekular. Untuk mencapai remisi hematologi, digunakan obat-obat yang bersifat mielosupresif dan terapi target.^{3,7} Namun demikian, terapi LGK berkembang sangat lambat. Tahun 1865 Heinrich Lisauer menggunakan arsenik pada dua pasien kanker. Tahun 1959, terapi busulfan menunjukkan keefektifannya dalam mengontrol jumlah sel darah yang berlebih. Sepuluh tahun kemudian, *hydroxiurea* diperkenalkan dengan efek samping yang lebih ringan dibandingkan terapi busulfan. Awal dekade 1980-an, terapi LGK berkembang menjadi interferon dan transplantasi sumsum tulang. Tahun 1998 menjadi awal penggunaan TKI yang berkembang hingga saat ini.^{3,8}

Selama bertahun-tahun, banyak peneliti telah mencoba mengembangkan model prediktif dan prognostik untuk melakukan stratifikasi LGK fase kronis pada awal terdiagnosis dengan berbagai variasi strategi pengobatan dan populasi pasien dengan bantuan uji statistik dan tujuan akhir yang beragam. Perkembangan ini telah menyebabkan perbaikan yang signifikan dalam prognosis penyakit melalui terapi target dengan penghambat tirosin kinase.^{3,7} Namun demikian, diantara banyak nilai yang tersedia, perlu diteliti mana yang memberikan hasil terbaik dalam memprediksi respons terhadap terapi imatinib saat ini.

Skor prediktif Sokal dan Hasford, yang dikembangkan pada saat era kemoterapi dan target terapi saat ini digunakan secara luas sebagai skoring prediksi respons terapi pasien LGK. Keunggulan skor prediktif Sokal dan Hasford masih menjadi perdebatan hingga saat ini. Dalam panduan European Leukemia Net (ELN) 2013 dinyatakan bahwa tidak ada satu skor pun yang lebih unggul dari skor yang lain. Di Asia Tenggara termasuk Indonesia, sampai saat ini belum ada penelitian mengenai skor Sokal maupun Hasford. Untuk itu, penelitian ini dilakukan untuk melihat nilai prediksi yang lebih unggul antara skor Hasford maupun skor Sokal pada pasien dengan LGK yang diterapi *imatinib mesylate*.

METODE

Penelitian ini dilakukan di Divisi Hematologi Onkologi Medik Ilmu Penyakit Dalam Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) dr. Saiful Anwar, Malang. Data pasien diambil mulai awal 1 November sampai dengan 31 Desember 2018 menggunakan data dari rekam medis pasien secara retrospektif. Perhitungan besar sampel berdasarkan rumus *simple random sampling* sehingga didapat minimal sampel penelitian sebesar 51 pasien.

Data diambil secara retrospektif berdasarkan rekam medis dan didapatkan sampel sebanyak 52 pasien dengan karakteristik disajikan pada Tabel 1. Selanjutnya, untuk melihat kesesuaian antara skor Hasford dan skor Sokal, dilihat pada uji marginal *homogeneity*. Dari hasil uji tersebut didapatkan nilai $p < 0,001$, artinya tidak ada kesesuaian pada kedua skor tersebut. Akan tetapi, untuk menentukan skor mana yang lebih baik dalam menilai respons terapi masih diperlukan uji statistik lebih lanjut.

Subjek adalah pasien dewasa yang terdiagnosis LGK dengan BCR-ABL1 positif dan didalam fase kronis serta menerima terapi *imatinib mesylate* di Poli Hematologi Onkologi Medik Penyakit Dalam RSUD dr. Saiful Anwar Malang. Kriteria inklusi dari penelitian ini meliputi: pasien laki-laki ataupun perempuan yang berusia 18 sampai dengan 65 tahun, terdiagnosis LGK dengan BCR-ABL1 yang positif dalam fase kronis, telah memulai terapi *imatinib mesylate* di Poli Hemato Onkologi Medik Penyakit Dalam RSUD dr. Saiful Anwar Malang sekurang-kurangnya 12 bulan saat data diambil. Sedangkan, kriteria eksklusi adalah pasien LGK yang tidak dapat menyelesaikan terapi *imatinib mesylate* dalam waktu 12 bulan dan pasien yang mendapat terapi rutin hidroksiurea sebelumnya.

Poin yang diperhitungkan dalam skor Sokal dan skor Hasford adalah usia, ukuran splen, sel blas dan jumlah platelet. Sedangkan skor Hasford, selain terdapat poin yang sama seperti skor Sokal, juga menilai dampak eosinofil

dan basofil pada jumlah sel darah putih diferensial saat diagnosis ditegakkan. Baik skor Sokal maupun skor Hasford mempunyai tiga katagori kelompok yaitu risiko rendah, risiko sedang, dan risiko tinggi.⁹

Untuk menguji perbandingan variabel kategorik dilakukan dengan statistika nonparametrik yaitu *chi square* atau dapat digunakan *uji fisher* menggunakan program SPSS 16.0. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari komite etik RSUD Saiful Anwar Malang dengan nomor 400/173/K.3/302/2018

HASIL

Dari 62 status yang didapat, dieksklusikan 10 status karena beberapa hal seperti pasien meninggal, pasien tidak ada kelanjutan pengobatan dan pasien diganti dengan obat lainnya karena menunjukkan gejala alergi. Hasil analisis perbandingan prediksi skor Hasford dan skor Sokal terhadap pencapaian respons hematologi disajikan dalam Tabel 2. Pada Tabel 2 terlihat bahwa pada skor Sokal, nilai *odds ratio* (OR) pada kelompok risiko rendah 1,3 dibanding kelompok risiko sedang, artinya pasien yang termasuk kelompok risiko rendah 1,3 kali lebih berkesempatan mencapai respons hematologi (*complete hematologic response/CHR*) dibanding kelompok risiko sedang. Sedangkan, nilai OR 6,2 pada skor sedang dibanding skor tinggi yang artinya pasien pada skor sedang mempunyai kesempatan 6 kali lebih banyak untuk mencapai CHR. Sementara pada skor Hasford, didapatkan nilai OR pada kelompok rendah 2,6 terhadap kelompok risiko sedang, artinya kelompok risiko rendah lebih mudah mencapai CHR 2,6 kali lebih besar daripada kelompok risiko sedang. Untuk menghitung nilai OR pada kelompok risiko sedang dan tinggi, dikarenakan ada nilai 0 (nol) pada salah satu sel maka diasumsikan tiap sel risiko sedang dan tinggi ditambahkan nilai satu. Setelah penambahan nilai 1 pada masing-masing sel risiko sedang dan tinggi, didapatkan nilai OR 3,3 artinya pada kelompok risiko sedang 3,3 kali lebih mudah mencapai CHR dibanding kelompok risiko tinggi.

Untuk menganalisis perbandingan masing-masing skor Sokal maupun Hasford terhadap respons hematologi, digunakan uji *chi-square*. Namun, apabila dalam tabel 2 x 2 ditemukan sel dengan nilai ≤ 5 lebih dari 2 sel, maka digunakan uji *fisher exact test*. Hasil analisis perbandingan prediksi skor Sokal dan skor Hasford terhadap pencapaian respons hematologi bulan ke-3 setelah pemberian *imatinib mesylate* dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Karakteristik	N = 52
Jenis kelamin laki-laki, n (%)	30 (57,7)
Usia (tahun), rerata (simpang baku [SB])	43,3 (11,4)
Berat badan (kg), rerata (SB)	53,1 (4,1)
Tinggi badan (cm), rerata (SB)	163,5 (4,8)
Hemoglobin (g/dL), rerata (SB)	9,3 (2,2)
Leukosit (/uL), median (rentang)	203.640 (32.800 – 566.520)
Trombosit (/uL), median (rentang)	492.000 (55.000 – 2.197.000)
Eosinofil (%), rerata (SB)	3,2 (2,2)
Basofil (%), rerata (SB)	3,8 (3,1)
Ukuran limpa (cm di bawah lengkung iga), rerata (SB)	17,1 (3,4)
Blas (%), rerata (SB)	5,1 (2,9)
Ureum (mg/dL), rerata (SB)	30,9 (10,2)
Kreatinin (mg/dL), rerata (SB)	0,9 (0,5)
Asam Urat (mg/dl), rerata (SB)	7,4 (2,2)
Skor Sokal, n (%)	
Rendah	9 (17,3)
Sedang	21 (40,4)
Tinggi	22 (42,3)
Skor Hasford, n (%)	
Rendah	17 (32,7)
Sedang	26 (50)
Tinggi	9 (17,3)

Tabel 2. Perbandingan pasien yang mencapai respons hematologi berdasarkan skor Sokal dan skor Hasford pada evaluasi bulan ke-3 setelah pemberian imatinib mesylate

Skor Prognostik	Skor Sokal		OR (IK 95%)	Skor Hasford		OR (IK 95%)
	CHR, n (%)	No CHR, n (%)		CHR, n (%)	No CHR, n (%)	
Risiko Rendah	4 (44,5)	5 (55,5)	1,3 (0,267 – 6,327)	8 (47,1)	9 (52,9)	2,9 (0,792 – 11,079)
Risiko Sedang	8 (38,1)	13 (61,9)		6 (23,1)	20 (76,9)	
Risiko Tinggi	2 (9,1)	20 (90,9)	6,2 (1,125 – 33,671)	0 (9,1)	9 (90,1)	3,3 (0,799 – 11,079)

CHR= complete hematologic response

Tabel 3. Perbandingan prediksi skor Sokal dan skor Hasford terhadap pencapaian respons hematologi bulan ke-3 setelah pemberian imatinib mesylate

	Skor Prediktif	Respon Hematologi		Nilai p
		Tidak ada Respons	Komplet	
Risiko Rendah	Sokal	5	4	1,000 ^b
	Hasford	9	8	
Risiko Sedang	Sokal	13	8	0,263 ^a
	Hasford	20	6	
Risiko Tinggi	Sokal	20	2	1,000 ^b
	Hasford	9	0	

Keterangan: signifikan, bila $p < 0,05$; a = uji Chi-Square; b= Uji Fisher Exact Test.

Pada penelitian ini, respons molekular diamati pada bulan ke-3, ke-6, dan ke-12. Hasil pengambilan sampel menunjukkan banyak data respons molekular yang tidak lengkap. Pada evaluasi bulan ke-3 tidak didapatkan data respon molekular pada sebanyak 27 pasien (52%), bulan keenam 14 pasien (27%), dan pada bulan ke-12 sebanyak 9 pasien (17,3%). Ketidakeengkapan data ini mungkin disebabkan oleh tidak tercatat pada status rekam medis ataupun tidak rutin diperiksa. Dalam penelitian ini, kami menekankan analisis pada bulan ke-12 yang mana jumlah data molekular yang ada lebih dari 80%. Secara keseluruhan, pada evaluasi bulan ke-3 dari 52 subjek hanya terdapat data 3 pasien mencapai *early molecular response*. Selanjutnya, pada evaluasi bulan-6 didapatkan 9 pasien mencapai *early molecular response*, dan 3 pasien telah mencapai *major molecular response*. Sementara itu,

pada bulan ke-12 terdapat 26 pasien yang telah mencapai *major molecular response*.

Jika dilihat dari target pencapaian respons molekular oleh pedoman yang dikeluarkan oleh NCCN tahun 2018, setelah pemberian TKI pasien LGK sudah harus mencapai *major molecular response* pada bulan ke-12. Jika masih belum mencapai, maka dilakukan evaluasi ketat dengan kemungkinan dilakukan penggantian TKI atau tetap melanjutkan TKI yang sama atau menaikkan dosis TKI yang sedang digunakan. Dalam penelitian ini, pencapaian *major molecular response* pada bulan ke-12 sebanyak 26 pasien (60,5%) masuk dalam zona hijau, sedangkan 4 pasien (9,3%) masuk dalam zona kuning, dan 13 pasien (30,2%) masuk dalam zona merah. Hasil analisis perbandingan prediksi skor Hasford dan skor Sokal terhadap pencapaian respons molekular dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Persentase pasien yang mencapai MMR terhadap skor Sokal dan skor Hasford pada evaluasi bulan ke-12 setelah pemberian *imatinib mesylate*

Skor Prognostik	Skor Sokal			Skor Hasford		
	MMR, n (%)	No MMR, n (%)	OR (IK 95%)	MMR, n (%)	No MMR, n (%)	OR (IK 95%)
Risiko Rendah	8 (100)	0 (0)	11 (1,783 – 28,811)	11 (78,6)	3 (21,4)	4,0 (1,223 – 14,622)
Risiko Sedang	8 (44,4)	10 (55,6)		10 (47,6)	11 (52,4)	
Risiko Tinggi	10 (58,8)	7 (41,2)	0,5 (0,192 – 33,692)	5 (62,5)	3 (37,5)	1,8 (0,125 – 13,634)

MMR= *major molecular response*

Tabel 5. Perbandingan prediksi skor Hasford dan skor Sokal terhadap pencapaian respons molekular

	Respons Molekular (n)		Nilai p
	No MMR	MMR	
Skor rendah			
Sokal	0	8	0,273 ^b
Hasford	3	11	
Skor Sedang			
Sokal	10	8	0,843 ^a
Hasford	11	10	
Skor Tinggi			
Sokal	7	10	1,000 ^b
Hasford	3	5	

Ket * = signifikan, bila $p < 0,05$, a = uji Chi-Square, b = Uji Fisher Exact Test

DISKUSI

Skor prediksi Sokal maupun Hasford pada pasien LGK yang diterapi masih belum banyak digunakan di Indonesia. Beberapa penelitian di luar negeri masih memberikan gambaran yang berbeda dalam keunggulan masing-masing skor prognostik. Penelitian Sinha, dkk.¹⁰ menggambarkan keunggulan skor Hasford karena mempunyai variabel faktor prognosis yang lebih lengkap dibanding skor Sokal maupun skor EUTOS (European Treatment and Outcome Study). Peneliti lainnya menggambarkan kesamaan keunggulan antara skor Hasford dan skor Sokal dibandingkan skor EUTOS.¹¹ Radich, dkk.¹² mengatakan

bahwa skor EUTOS masih dalam perdebatan beberapa ahli sehingga rekomendasi stratifikasi risiko yang dikeluarkan hanya menggunakan skor Sokal ataupun skor Hasford. Penelitian ini berusaha menggambarkan keunggulan dari skor prediksi Sokal ataupun Hasford dari 52 pasien LGK rawat jalan di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang.

Dalam melakukan perhitungan skor Sokal maupun Hasford digunakan ukuran besar splen secara palpasi manual dalam bentuk ukuran sentimeter, pada penelitian ini ukuran limpa yang didapat dari rekam medis berupa pengukuran secara schuffner. Pengukuran ini memang merupakan metode umum yang dipakai oleh dokter-dokter di Indonesia dan juga diajarkan pada sentral-sentral pendidikan dokter di Indonesia. Untuk keperluan penelitian ini digunakan ukuran limpa berdasarkan hasil konferensi penelitian sebelumnya (Tabel 6).

Tabel 6. Konversi ukuran limpa dari Schuffner ke sentimeter¹³

Schuffner Score	Prediksi BLI (cm)	Batas Bawah	Batas Atas
1	5,412	-	-
2	8,434	6,610	10,259
3	11,457	9,644	13,270
4	14,479	12,666	16,292
5	17,501	15,677	19,325
6	20,523	18,676	22,371
7	23,545	21,664	25,427
8	26,566	-	-

Insiden LGK meningkat secara perlahan seiring bertambahnya usia, dengan peningkatan yang lebih tinggi setelah usia 40-50 tahun.² Pada penelitian ini rentang usia pasien antara 19-75 tahun dengan rerata usia 43,3 (simpang baku [SB] 11,4) tahun. Rentang usia terbanyak adalah 40-51 tahun yang mana hasil ini sedikit berbeda dengan rentang usia terbanyak di negara Eropa yang tercatat pada usia 60-65 tahun.¹⁴

Distribusi skor Sokal dan skor Hasford pada penelitian ini mempunyai perbedaan bermakna berdasarkan hasil uji *marginal homogeneity*. Skor Sokal menunjukkan pasien dengan kelompok risiko rendah sebanyak 9 pasien (17,3%), kelompok risiko sedang sebanyak 21 pasien (40,4%) dan kelompok risiko tinggi sebanyak 22 pasien (42,3%). Skor Hasford menunjukkan pasien dengan kelompok risiko rendah sebanyak 17 pasien (32,7%), kelompok risiko sedang sebanyak 26 pasien (50%), dan kelompok risiko tinggi 9 pasien (17,3%) (Tabel 1). Persentase skor prediksi Hasford ini mirip dengan penelitian di New Delhi India tahun 2011-2016, namun pada skor Sokal memiliki perbedaan yang mana pada penelitian oleh Chhikara, dkk.¹¹ tahun 2018 di New Delhi India, kelompok risiko tinggi Sokal mempunyai persentase terendah. Penelitian di china oleh Xia, dkk.¹⁵ tahun 2015 mempunyai gambaran tinggi dan rendah persentase skor Sokal dan skor Hasford yang mirip dengan penelitian ini. Penelitian multisentral di Indonesia tahun 2009 – 2011 oleh Reksodiputro, dkk.¹⁶ juga menunjukkan karakteristik skor Sokal yang mirip dengan penelitian ini yaitu terbanyak pada kelompok risiko tinggi namun penelitian multisentral ini tidak meneliti skor Hasford. Untuk skor Hasford terdapat satu penelitian oleh Hersana, dkk.¹⁷ pada tahun 2019 yang menunjukkan distribusi terbanyak skor Hasford di Rumah Sakit Soetomo Surabaya berada pada kelompok risiko sedang.

Pada pedoman yang dikeluarkan oleh ELN tahun

2013, dikatakan bahwa evaluasi hematologi bulan ke-3 harus telah mencapai *complete hematologic response* (CHR). Evaluasi ketat dan mencari penyebab kearah kegagalan terapi dan kemungkinan adanya resistensi dan mutasi harus dilakukan jika seseorang tidak mencapai target ini setelah 3 bulan diterapi dengan *imatinib mesylate*. Penilaian Skor Sokal atau Hasford pada kelompok risiko rendah memprediksi keberhasilan terapi yang lebih tinggi dibanding pada kelompok kelompok risiko yang tinggi.

Jika dilihat dari gambaran persentase pasien yang mencapai CHR berdasarkan kelompok risiko rendah, sedang, dan tinggi, pasien pada kelompok risiko rendah lebih mudah mencapai CHR dibanding dengan pasien yang berada pada kelompok risiko tinggi. Bila membandingkan kelompok risiko rendah antara skor Sokal dan skor Hasford, tampak lebih banyak pasien yang mencapai CHR pada skor Hasford. Pada kelompok risiko tinggi, bahkan semua pasien pada skor Hasford tidak ada yang mencapai CHR sedangkan pada skor Sokal masih terdapat 9,1% pasien yang tidak mencapai CHR. Jika dilihat pada Tabel 2, persentase pencapaian CHR terhadap skor prognostik rendah, sedang, maupun tinggi, skor Hasford menunjukkan penurunan persentase pasien yang mencapai CHR lebih tinggi dibandingkan skor Sokal. Tampak skor Hasford lebih baik dalam memprediksi respons hematologi dibanding skor Sokal.

Pada hasil penelitian ini, total pasien yang mencapai CHR pada bulan ke-3 hanya sebanyak 14 pasien (26,9%) dari total 52 pasien. Pencapaian respons hematologi komplet pada bulan ke-3 sangat sedikit dilaporkan pada penelitian-penelitian yang ada. Penelitian-penelitian skor prediksi terhadap respons terapi di dunia lebih dititikberatkan pada respons molekular dan respons sitogenik dibanding respons hematologi, yang mana respons molekular dan sitogenetik lebih dapat menggambarkan *overall survival* pasien LGK. Beberapa penelitian yang menggambarkan respons hematologi seperti penelitian di Rumah Sakit Sanglah Denpasar tahun 2015 hanya mendapatkan 31% pasien yang mencapai CHR.¹⁸ Sedangkan, pada penelitian di RSCM Jakarta tahun 2009 didapatkan angka CHR pada bulan ke-3 sebesar 62,3%.¹⁶ Pasien yang tidak mencapai respons hematologi komplet pada bulan ke-3 harus mendapat perhatian khusus mengenai kepatuhan minum obat, ketepatan waktu minum obat, cara minum obat dan faktor lainnya yang memengaruhi bioavailabilitas obat termasuk kemungkinan resistensi.¹⁹ Apabila dalam kurun waktu 3-6 bulan setelah mendapat terapi, pasien tidak mencapai respons hematologi komplet maka dikatakan sebagai resistensi primer hematologi.²⁰

Dari hasil analisis penelitian ini dengan menggunakan

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

Respons molekular merupakan salah satu evaluasi keberhasilan terapi LGK. Respons molekular dievaluasi setiap 3 bulan setelah memulai terapi TKI selama minimal 2 tahun.¹² Target pencapaian respons molekular adalah BCR-ABL $\leq 10\%$, $\leq 1\%$, dan $\leq 0,1\%$ masing-masing pada evaluasi bulan-3, bulan-6, dan bulan-12 setelah memulai pemakaian *imatinib mesylate* secara rutin.²¹ Data respons molekular yang didapat secara retrospektif dalam penelitian ini tidaklah lengkap. Tidak ada data respons molekular pada bulan ke-3 sebanyak 52%, bulan ke-6 sebanyak 27%, dan bulan ke-12 hanya didapatkan 9 pasien (17,3%) yang tidak ditemukan data. Tercapainya EMR pada bulan ke-3 dan MMR pada bulan ke-6 EMR merupakan indikator prognosis yang baik untuk respons pengobatan jangka panjang. Pencapaian ini dikaitkan dengan *overall survival* (OS) dan *partial free survival* (PFS). Tidak semua pasien dengan kegagalan EMR pada bulan ke-3 menunjukkan prognosis yang buruk, dan nilai BCR-ABL1 6 bulan setelah terapi pada beberapa penelitian memisahkan pasien ke dalam kelompok risiko tersendiri. Dalam studi kohort Ontario, pasien yang gagal mencapai EMR pada 3 bulan tetapi mencapai BCR-ABL1 $< 10\%$ pada bulan ke-6 memiliki OS dan PFS yang mendekati pasien yang mencapai EMR pada bulan ke-3. Sebaliknya, pasien yang tidak mencapai BCR-ABL1 $< 10\%$ pada 3 dan 6 bulan memiliki risiko sangat tinggi transformasi penyakit.²²⁻²⁴ Dalam penelitian ini, perbandingan respons molekular hanya dilakukan pada bulan ke-12 untuk mengevaluasi respons molekular mayor dikarenakan ketidaklengkapan data bulan ke-3 dan bulan ke-6.

Dari 18 pasien yang mempunyai data lengkap respons molekular dari bulan 3, 6 dan, 12 tampak hanya 3 pasien yang mencapai EMR pada bulan ke-3 (kesemuanya pada kelompok risiko rendah Sokal maupun Hasford) sedangkan pada bulan ke-6 sebanyak 10 pasien mencapai EMR, 3 pasien mencapai MMR serta 1 pasien mencapai respons molekular komplet. *Major molecular response* (MMR) dan CMR terdapat pada pasien dengan kelompok risiko rendah Sokal maupun Hasford sedangkan EMR pada bulan ke-6 lebih banyak dijumpai pada kelompok risiko

sedang ataupun tinggi Sokal, untuk Skor Hasford lebih banyak dijumpai pada kelompok risiko rendah dan sedang. Terdapat satu pasien yang mencapai EMR pada bulan ke-6, akan tetapi pada evaluasi bulan ke-12 kembali menjadi NMR.

Evaluasi bulan ke-12 didapatkan hanya 43 pasien yang mempunyai data lengkap. Dari pasien tersebut, yang mencapai respons molekular mayor sebanyak 26 pasien (60,4%), sebaliknya sebanyak 17 pasien (39,5%) tidak mencapai respons molekular mayor (Tabel 4). Kelompok risiko rendah pada skor Sokal maupun Hasford menunjukkan perbedaan persentase yang jauh antara pasien yang mencapai MMR dan tidak mencapai MMR. Pada skor Sokal semua pasien pada kelompok risiko rendah mencapai MMR sedangkan pada kelompok risiko rendah skor Hasford sebanyak 21,4% tidak mencapai MMR. Pada kelompok risiko sedang, persentase pasien yang mencapai MMR dan yang tidak mencapai MMR tidak berbeda jauh, begitu juga dengan kelompok risiko tinggi. Jika dilihat dari gambaran kelompok risiko rendah, sedang, dan tinggi pada skor Sokal maupun skor Hasford tampak kesesuaian terhadap respons molekular yang diharapkan sesuai prediksi awal terapi yang mana kelompok risiko yang rendah lebih mudah mencapai MMR dan kelompok risiko yang lebih tinggi lebih sulit mencapai MMR. Pada kelompok risiko tinggi skor Sokal dan Hasford tampak lebih banyak pasien yang mencapai MMR dibanding kelompok risiko sedang walaupun berdasarkan prediksi awal seharusnya pada kelompok risiko tinggi pasien lebih sulit mencapai MMR. Hal ini mungkin perlu penelitian lanjutan untuk melihat apakah skor prediksi Sokal maupun Hasford sebenarnya dapat memprediksi pencapaian respons molekular atau tidak.

Meskipun penghambat tirosine kinase terbukti lebih unggul dibanding terapi sebelumnya dengan interferon atau busulfan namun masih didapatkan 33% hingga 40% pasien yang tidak mencapai respons optimal dan mengalami kegagalan terapi.²⁵ Penelitian multisentral di Indonesia tahun 2009 - 2011 didapatkan kegagalan terapi dengan *imatinib mesylate* yang lebih tinggi yaitu 47,69%.¹⁵ Jika dilihat dari panduan yang dikeluarkan oleh *European Leukemia Net*, pasien yang tidak mencapai respons molekular mayor dikategorikan sebagai *failure*²¹ atau masuk dalam milestone kelompok merah untuk pasien yang dikategorikan *failure* diperlukan evaluasi komplikasi dan interaksi obat serta analisis kemungkinan adanya mutasi.¹¹ Penggantian regimen dengan TKI lain diperlukan bagi pasien yang dikategorikan *failure* ini.¹²

Hasil uji statistik *chi-square* antara skor Hasford dan skor Sokal terhadap respons molekular menunjukkan

walaupun penentuan skor berbeda baik antara skor Sokal dan Hasford, tetapi dalam kaitannya dengan respons molekuler hampir sama (Tabel 5). Sehingga, dapat dikatakan baik skor Sokal maupun Hasford dapat dipakai untuk menentukan respons molekuler dengan mempertimbangkan mana yang lebih mudah dilakukan. Hasil penelitian oleh Chhikara, dkk.¹¹ yang membandingkan skor Sokal, Hasford dan Eutos sebagai skor prognostik menunjukkan hasil yang hampir sesuai dengan penelitian ini, yang mana dikatakan skor Sokal dan Hasford mempunyai keunggulan yang sama dibanding skor Eutos. Dengan demikian masih perlu dilakukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih homogen dengan metode prospektif. Disamping itu perlunya pengaplikasian skor prediksi Hasford ataupun Sokal sebelum dilakukan terapi TKI guna pemilihan regimen terapi, edukasi kepada keluarga, dan pemberian informasi terkait prognostik keberhasilan terapi berdasarkan hasil skor prediksi tersebut. Bila CHR tidak tercapai pada tiga bulan setelah inisiasi TKI, maka perlu dievaluasi perihail kepatuhan pasien serta kemungkinan resistensi imatinib. Perlu adanya SOP pelayanan pasien LGK di rumah sakit agar evaluasi pasien LGK lebih terarah.

Penelitian ini tentunya masih memiliki beberapa keterbatasan. Keterbatasan tersebut meliputi jumlah sampel yang kurang besar, penelitian dilakukan secara retrospektif dan menggunakan data sekunder, evaluasi respons molekuler yang tidak rutin diperiksa, serta nilai pembesaran limpa yang tidak diukur langsung melainkan melalui konversi berdasarkan rumus.

SIMPULAN

Tidak ada perbedaan antara skor Hasford dan skor Sokal dalam memprediksi respons hematologi maupun respons molekuler pasien LGK kronis. Hal ini berarti bahwa skor Sokal maupun Skor Hasford dapat digunakan untuk memprediksi respons hematologi maupun respons molekuler pada pasien LGK fase kronis yang diterapi dengan *imatinib mesylate*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fadjar H, Sukrisman L. *Leukemia granulositik kronik*. Dalam: Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Setyohadi B, Syam AF, Simandibrata M. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Edisi VI. Jakarta: Interna Publishing; 2014. hal.2678-82.
2. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's principles of internal medicine*. 19th edition. New York: McGraw Hill Education; 2015. p.2345-53.
3. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon F-X, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2014;29(Suppl 4):iv261.
4. Reksodiputro A, Tadjoein H, Rinaldi I, Witarto AB. Preliminary report: clinical characteristic, hematologic response and gene

mutation of patients with chronic phase chronic myeloid leukemia (CML) to imatinib at Cipto Mangunkusumo National Hospital (RSUPN CM). *Indonesian Journal of Cancer*. 2011;5(4):147-51.

5. Sumantri AF, Oehadian A, Wijaya I, Vidyaniati P, Rahmaniati R. Therapeutic responses of imatinib and nilotinib among CML patients in Hasan Sadikin Hospital Bandung. *Indonesian J Cancer*. 2019;12(3):88-94.
6. Juliawan DGA, Rena RA, Suega K. Karakteristik Pasien Leukemia Mieloid Kronik di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Tahun 2014-2015. *E-Journal Medika Udayana*. 2016;5(3):1-12.
7. Payandeh M, Sadeghi MM, Sadeghi E. Treatment and survival in patients with chronic myeloid leukemia in a chronic phase in West Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(17):7555-9.
8. Deininger MWN, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000;96(10):3343-56.
9. Bonifazi F. Testing Sokal's and the new prognostic score for chronic myeloid leukaemia treated with alpha-interferon. Italian cooperative study group on chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2001;114(1):241-3.
10. Sinha S, Mandal P, Bhattacharyya N, Pandey A, Gupta P. A comparative study of Hasford score and Sokal index in prognostication of the novo chronic myeloid leukemia patients and a search for new prognostic markers. *Indian J Pathol Microbiol*. 2013;56(3):216-20.
11. Chhikara S, Sazawal S, Singh K, Chaubey R, Pati H, Tyagi S, et al. Comparative analysis of the Sokal, Euro and European treatment and outcome study score in prognostication of indian chronic myeloid leukemia-chronic phase patients on imatinib. *South Asian J Cancer*. 2018;7(4):258-62.
12. Radich JP, Deininger M, Abboud CN, Altman JK, Berman E, Bhatia R, et al. Chronic myeloid leukemia, version 1.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(9):1108-35.
13. Arifah NN, Hasudungan F, Somarnam, Hermanto DH, Machsoos BD, Wardhani SO. Konversi splenomegali yang diukur dengan metode schuffner menjadi satuan sentimeter di bawah lengkung iga sebagai dasar penghitungan skor prognosis sokal dan hasford [Unpublished]. Divisi Hemato Onkologi Medik, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang.
14. Sessions J. Chronic myeloid leukemia. *J Manag Care Pharm*. 2007;13(Suppl S-a):S4-7.
15. Xia L, Qian W, Yang M, Li Q, Liu F, Xie Y. Comparison of the utility and applicability of the Sokal, Hasford, and EUTOS scores in a population of Chinese patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia undergoing imatinib therapy. *Onco Targets Ther*. 2015;8:2485-92.
16. Reksodiputro AH, Tadjoein H, Supandiman I, Acang N, Kar AS, Bakta IM, et al. Epidemiology study and mutation profile of patients with chronic myeloid leukemia (CML) in Indonesia. *J Blood Disord Transfus*. 2015;6(3):1000271.
17. Hersana DMW, Bintoro UY, Ashariati A, Sedana MP. Correlation between hasford score with early molecular response in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib. *Biomed Pharmacol J*. 2019;12(1):227-32.
18. Kartawan GA, Suega S, Rena RA. Karakteristik klinis pasien chronic myeloid leukemia dengan terapi tyrosine kinase inhibitor di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah. *E-jurnal Medika Udayana* 2015;4(9):1-10.
19. Khalil R, Hassan KA, Asif N. Prognostic scoring in patients of chronic myeloid leukemia : correlation between sokal and hasford scoring systems. *J Islamabad Med Dental College*. 2016;1211(1):14-7.
20. Bhamidipati PK, Kantarjian H, Cortes J, Cornelison AM, Jabbour E. Management of imatinib-resistant patients with chronic myeloid leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2013;4(2):103-17.
21. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013;122(6):872-84.
22. Kim DD, Hamad N, Lee HG, Kamel-Reid S, Lipton JH. BCR/ABL level at 6 months identifies good risk CML subgroup after failing early molecular response at 3 months following imatinib therapy for CML in chronic phase. *Am J Hematol*. 2014;89(6):626-32.
23. Harrington P, Kizilers A, de Lavallade H. The role of early molecular response in the management of chronic phase CML. *Curr Hematol*

Malig Rep. 2017;12(2):79–84.

24. Yeung DT, Maur MJ. Prognostic significance of early molecular response in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014;2014(1):240-3.
25. Kropf P, Barnes G, Tang B, Pathak A, Issa JP. Burden of tyrosine kinase inhibitor failure in patients with chronic myeloid leukemia. *J Leuk*. 2015;3(1):1-6.