

Overview of the Success of Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia in Children Aged 0–15 in the Period 2015–2017

¹Teddy Firmanzah Zahrawani, ²Rita Hermawati, ³Miranti Kania Dewi, ⁴Yani Triyani

¹*Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung,*

²*Departemen Patologi Klinik, Rumah Sakit Al-Islam Bandung*

³*Departemen Farmakologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung*

⁴*Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung*

Jl. Tamansari No.1 Bandung 40116

*email:*¹*firmanzahteddy@gmail.com,*³*mkaniadewi@gmail.com,*⁴*y3yani78@gmail.com*

Abstract. Acute lymphoblastic leukemia is a malignancy in the blood. Survival for three years can be an indicator of the success of therapy. Acute lymphoblastic leukemia in Al-Islam Hospital Bandung each year has increased so that it is necessary to conduct research on the success of therapy as a basis for evaluation. This research method is descriptive by using medical record data. The data collection technique uses total sampling and the results are presented in table. This study have a number of acute lymphoblastic leukemia patients 508 and inclusion criteria data 216. The highest percentage therapy results in complete remission group (63.0%), while the percentage of survival is the most in living group (88.4%). This study found that ages 0–5 most experienced complete remission and survival patients who survived most in the complete remission. Conclusions, the success of therapy and life rates in Al-Islam Bandung Hospital have reached a recommended value.

Keywords: Aute Lymphoblastic Leukemia Success of therapy, Survival.

Gambaran Keberhasilan Terapi Leukemia Limfoblastik Akut Anak Usia 0–15 Tahun Periode 2015–2017

Abstrak. Leukemia limfoblastik akut adalah keganasan di dalam darah yang sering terjadi pada anak. Kesintasan selama tiga tahun dapat menjadi indikator keberhasilan terapi. Leukemia limfoblastik akut di Rumah Sakit Al-Islam Bandung tiap tahunnya mengalami peningkatan sehingga perlu dilakukan penelitian keberhasilan terapi sebagai dasar untuk evaluasi. Penelitian ini bertujuan menggambarkan keberhasilan terapi selama tiga tahun. Metode penelitian ini bersifat deskriptif dengan menggunakan data rekam medik. Teknik pengambilan data menggunakan total *sampling* dan hasilnya disajikan dalam bentuk tabel. Hasil penelitian ini memiliki jumlah pasien leukemia limfoblastik akut 508 orang, sedangkan data kriteria inklusi 216 orang. Persentase hasil terapi paling banyak pada kelompok remisi komplet (63,0%), sedangkan persentase kesintasan paling banyak pada kelompok yang hidup (88,4%). Penelitian ini menemukan usia 0–5 paling banyak mengalami remisi komplet dan kesintasan pasien yang bertahan hidup paling banyak pada kelompok remisi komplet. Simpulan, keberhasilan terapi dan angka kehidupan di Rumah Sakit Al-Islam Bandung telah mencapai nilai yang rekomendasikan.

Kata Kunci: Keberhasilan Terapi, Kesintasan, Leukemia Limfoblastik Akut.

Pendahuluan

Leukemia limfoblastik akut (LLA) adalah neoplasia yang terdiri atas limfosit muda (limfoblas) yang dikarakteristikan terdapat minimal 25% sel blas di sumsum tulang dari 200 sel yang berinti dan sering terjadi pada anak usia ≤ 15 tahun (Indonesia, 2013; Raetz, *et al.*, 2014). Insidensi LLA di seluruh dunia mencapai 5 per 100.000 dengan angka kematian 3,6 per 100.000 penduduk. Angka kesintasan LLA di negara maju $>80\%$, namun di negara berkembang $<80\%$ (Tehuteru, 2015). Insidensi LLA di Indonesia sekitar 2,5–4,0 per 100.000 anak serta kasus baru LLA pada anak terjadi sekitar 2.000–3.000 orang per tahun (Indonesia, 2013; Tehuteru, 2015). Angka kematian LLA di Indonesia sampai saat ini belum diketahui secara pasti disebabkan oleh sistem pelaporannya yang tidak adekuat, tetapi data angka kematian yang ada saat ini sekitar 30% dari semua jumlah kasus LLA yang diketahui (Indonesia, 2013). Kesenjangan angka kehidupan tersebut disebabkan oleh toksisitas obat kemoterapi serta tolak ukur keberhasilan terapi dapat dilihat berdasar atas kesintasan selama tiga tahun (Indonesia, 2013; Yakin, *et al.*, 2017).

Angka kejadian LLA di Indonesia yang masih tinggi dan angka kejadian di Rumah Sakit AL-Islam Bandung yang tiap tahunnya mengalami peningkatan sehingga menjadi sorotan peneliti untuk melakukan penelitian mengenai gambaran keberhasilan terapi LLA sebagai dasar pertimbangan untuk evaluasi.

Berdasar atas latar belakang di atas terdapat beberapa rumusan masalah sebagai berikut.

1. Berapa persentase LLA di antara usia 0–15 tahun?
2. Berapa persentase hasil terapi (remisi komplet, remisi tidak komplet, dan relaps) berdasar atas usia 0–15 tahun yang didiagnosis LLA?

3. Berapa persentase status kesintasan LLA anak usia 0–15 tahun?
4. Berapa persentase status kesintasan berdasar atas keberhasilan terapi? Penelitian ini bertujuan mengetahui gambaran jumlah persentase:
 1. leukemia limfoblastik akut di antara anak usia 0–15 tahun;
 2. hasil terapi (remisi komplet, remisi tidak komplet, dan relaps) berdasar atas usia;
 3. status kesintasan LLA anak usia 0–15 tahun;
 4. status kesintasan berdasar atas keberhasilan terapi.

Landasan Teori

Leukemia limfoblastik akut paling sering terjadi pada usia <15 tahun dengan puncak insidensi pada usia <5 tahun. Terapi leukemia limfoblastik akut dibagi menjadi tiga fase, yaitu (Indonesia, 2013; Larson, 2018)

1. fase induksi: sitostatika yang sering digunakan pada pengobatan fase induksi terdiri atas prednison (PRED), vinkristin (VCR), L-asparaginase (L-Asp), daunorubisin (DNR), dan metotreksat (MTX) intratekal. Fase ini dilakukan selama enam bulan yang bertujuan eradikasi sel limfoblas dan dikatakan berhasil jika ditandai oleh remisi komplet dengan nilai hematologi yang normal. Lebih dari sembilan puluh persen anak terjadi remisi pada fase ini.
2. fase intensifikasi: fase intensifikasi sampai saat ini tidak memiliki regimen obat yang khusus. Regimen yang umum dipakai, yaitu metotreksat dosis tinggi (HD-MTX) dengan leukovorin atau tanpada leukovorin, atau pemberian deksametason, vinkristin, L-asparaginase, dan doksorubisin ditambah tioguanin, sitarabin, dan siklofosamid. Fase ini dilakukan selama 5–6 minggu yang

bertujuan mencegah terjadinya relaps dan dikatakan berhasil jika

3. fase rumatan: fase rumatan dimulai pada minggu ke-13 dan berakhir pada minggu ke-110 yang bertujuan mencegah terjadinya relaps dan komplikasi akibat pemberian kemoterapi. Obat sitostatika yang sering digunakan, yaitu 6-merkaptopurin, metotreksat, dan deksametason.

Evaluasi hasil terapi LLA terdapat tiga kategori yang dilakukan setiap selesai terapi pada tiap-tiap fase (Indonesia, 2013).

1. Remisi komplet ditandai oleh hasil pemeriksaan sumsum tulang didapatkan sel limfoblas leukemia <5% di antara 200 sel yang berinti.
2. Remisi tidak komplet jika di sumsum tulang terdapat 5–25% sel limfoblas leukemia di antara 200 sel yang berinti.
3. Relaps jika ditemukan sel leukemia limfoblas disumsum tulang >25% dari 200 sel yang berinti, atau terdapat sel leukemia limfoblas di dalam darah tepi, atau di organ yang lain seperti testis, dan susunan saraf pusat.

tidak mengalami relaps medula atau ekstra medula;

Faktor prognosis di dalam pemberian pemberian terapi salah satunya adalah usia. Usia <1 tahun dan usia >10 tahun memiliki prognosis yang buruk disebabkan oleh perbedaan modifikasi rantai nukleotida seperti asetilisasi protein histon dan kegagalan regulasi faktor transkripsi yang menyebabkan resistensi obat kemoterapi (Tomizawa & Kiyokawa, 2017; Fuster, 2014). Selain itu, efek samping obat kemoterapi paling banyak menyebabkan gizi buruk dan infeksi yang menyebabkan prognosis menjadi buruk (Indonesia, 2013).

Hasil Penelitian dan Pembahasan

Penelitian ini dilakukan pada tanggal 20 Juli–25 Oktober 2018 di Rumah Sakit Al-Islam Bandung. Total sampel yang didapat 508 orang, namun data yang memenuhi kriteria inklusi 216 orang. Gambaran karakteristik usia dan hasil terapi LLA di RS Al-Islam Bandung selama periode 2015–2017 terdapat pada Tabel 1.

Tabel 1 Gambaran Karakteristik Usia dan Hasil Terapi Periode 2015–2017

Karakteristik	Frekuensi (n = 216)	%
Usia (tahun)		
0–5	100	46,3
6–10	76	35,2
11–12	40	18,5
Hasil terapi		
Remisi komplet	145	67,1
Remisi tidak komplet	36	16,7
Relaps	35	16,2
Status Kesintasan		
Hidup	191	88,4
Meninggal	25	11,6

Sumber: Data Penelitian yang Sudah Diolah, 2018.

Tabel 1 menggambarkan usia 0–5 tahun paling banyak didiagnosis LLA, yaitu 100 (46,3%) orang. Hasil terapi paling banyak adalah remisi komplet 145 (67,1%) orang

dan paling sedikit adalah relaps 35 (16,2%) orang. Kesintasan paling banyak adalah pasien yang bertahan hidup 191 (88,4%) orang. Gambaran hasil terapi berdasar atas usia dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2 Gambaran Hasil Terapi LLA berdasar atas Usia Periode 2015–2017

Usia (tahun)	Hasil Terapi						Total	%
	Remisi Komplet	%	Remisi Tidak Komplet	%	Relaps	%		
0–5	72	33,3	16	7,5	12	5,6	100	46,4
6–10	50	23,2	10	4,6	16	7,4	76	35,2
11–15	23	10,6	10	4,6	7	3,2	40	18,4
Total	145	67,1	36	16,7	35	16,2	216	100

Tabel 2 menggambarkan usia yang paling banyak mengalami remisi komplet adalah usia 0–5 tahun sebanyak 72 (33,3%) orang. Kejadian remisi tidak komplet paling banyak pada usia 0–5 tahun sebanyak 16 (7,5%), sedangkan relaps paling banyak pada usia 6–10 tahun, yaitu 16 (7,4%). Gambaran kesintasan berdasar atas hasil terapi dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3 Gambaran Kesintasan berdasar atas Hasil terapi Periode 2015–2017

Hasil Terapi	Kesintasan				Total	%
	Hidup	%	Meninggal	%		
Remisi komplet	141	65,3	4	1,9	145	67,2
Remisi tidak komplet	30	13,9	6	2,8	36	16,7
Relaps	20	9,2	15	6,9	35	16,1
Total	191	88,4	25	11,6	216	100

Tabel 3 menggambarkan pasien yang bertahan hidup paling banyak terdapat pada kelompok remisi komplet sebanyak 141 (65,3) orang dan pasien yang bertahan hidup paling rendah terdapat pada kelompok relaps sebanyak 20 (9,2%) orang. Angka kematian paling banyak terdapat pada kelompok relaps sebanyak 25 (11,6%) orang, sedangkan angka kematian paling sedikit terdapat pada kelompok remisi komplet, yaitu 4 (1,9%) orang.

Angka kejadian LLA di RS Al-Islam Bandung tiap tahunnya mengalami peningkatan jika ditinjau dari data registrasi kunjungan pasien LLA. Pada penelitian ini usia 0–5 tahun paling banyak didiagnosis LLA. Penelitian Wolley *et al.* (2016), di RS Prof. Dr. R. D. Kandou Manado terhadap 31 pasien anak yang didiagnosis LLA menyatakan

bahwa usia paling banyak yang mengalami LLA adalah kelompok usia <5 tahun. Penelitian Perez-Saldivar *et al.* (2011), di Kota Meksiko terhadap 228 anak yang didiagnosis LLA menyatakan bahwa LLA paling banyak terjadi pada usia <5 tahun. Penelitian Widiaskara *et al.* (2010), di RS Dr. Soetomo Surabaya terhadap 82 pasien anak yang didiagnosis LLA menunjukkan bahwa pasien LLA paling banyak usia <5 tahun.

Faktor lingkungan seperti paparan radiasi pengion, radiasi *in utero*, dan paparan senyawa kimia hidrokarbon dapat menyebabkan mutasi genetik atau abnormalitas pada kromosom, hal tersebut sangat rentan terjadi pada anak usia <5 tahun karena pada usia tersebut banyak sel yang berkembang sehingga rentan terjadi instabilitas pada genetik yang menyebabkan insidensi LLA paling

banyak terjadi pada anak usia <5 tahun. (Belson, *et al.*, 2007; Mochtar, *et al.*, 2015)

Hasil terapi penelitian ini menunjukkan bahwa pasien LLA anak selama periode 2015–2017 di RS Al-Islam Bandung paling banyak mengalami remisi komplet diikuti oleh remisi tidak komplet dan relaps. Penelitian Yakin *et al.* (2017), di RS Dharmais Jakarta pada 40 pasien LLA anak menunjukkan remisi sebanyak 32,5% dan relaps sebanyak 17,5%. Widiaskara *et al.* (2010), di RS Dr. Soetomo Surabaya menunjukkan dari 82 pasien LLA hanya terdapat 48,2% pasien remisi dan 14,7% relaps. Penelitian Wahyu *et al.* (2009), di RS Dr. Sardjito Yogyakarta terhadap 115 subjek menunjukkan remisi komplet sebanyak 40,9%, remisi tidak komplet sebanyak 8,7%, dan relaps sebanyak 9,3%. Perbedaan di antara jumlah persentase hasil terapi pada penelitian ini dan penelitian sebelumnya disebabkan oleh perbedaan pemakaian protokol pengobatan pada tiap rumah sakit sehingga menyebabkan perbedaan gambaran hasil terapi (Yakin, *et al.*, 2017; Fuster, 2014).

Faktor yang dapat memperburuk hasil terapi, yaitu perubahan genetik yang terjadi pada tiap individu seperti translokasi gen *break point cluster region-abelson* (BCR-ABL) menyebabkan kegagalan asetilasi protein histon, kegagalan regulasi faktor transkripsi, dan peningkatan aktivitas enzim nukleotidase dapat menyebabkan resistensi obat glukokortikoid dan analog nukleosida sehingga menghambat mekanisme aksi obat tersebut dalam menghambat proliferasi sel limfoblastik (Fuster, 2014; Tomizawa & Kiyokawa, 2017).

Remisi komplet sering terjadi pada anak usia <5 tahun dan relaps paling banyak terjadi pada usia >10 tahun (Raetz, *et al.*, 2014; Larson, 2018).

Penelitian ini yang menunjukkan bahwa usia 0–5 tahun paling sering mengalami remisi komplet, namun usia 11–15 tahun paling sering mengalami relaps. Penelitian Mochtar *et al.* (2015), di RS Dr. Wahidin Sudirohusodo Makasar menunjukkan bahwa pasien <5 tahun banyak mengalami remisi komplet (68,6%) dan usia >10 tahun banyak mengalami relaps (57,1%). Hal ini karena usia <10 tahun memiliki telomer yang panjang dan aktivitas enzim telomerase yang tinggi sehingga menyebabkan peningkatan responsivitas terhadap kemoterapi (Mochtar, *et al.*, 2015; Teachey & Hunger, 2013; Tomizawa & Kiyokawa, 2017). Sebaliknya, pada usia >10 tahun responsivitas terapi menjadi menurun disebabkan oleh pemendekan telomer dan penurunan aktivitas enzim telomerase (Mochtar, *et al.*, 2015). Pergeseran usia yang paling banyak mengalami relaps pada penelitian ini disebabkan oleh jenis mutasi genetik yang terjadi pada tiap individu seperti mutasi *ikaros family zinc finger protein-1* (IKFZ-1) yang terjadi pada usia 6–10 tahun (22%) menyebabkan perubahan target gen yang memberi kode untuk regulasi apoptosis, proliferasi sel limfoid, dan inaktivasi gen supresor tumor sehingga menyebabkan peningkatan aktivitas sinyal *janus kinase* (JAK) yang menyebabkan proliferasi sel limfoblas meningkat, diferensiasi, dan apoptosis sel terhambat (Fuster, 2014; Raetz, *et al.*, 2014; Tomizawa & Kiyokawa, 2017). Selain itu, akibat mutasi gen tersebut dapat menyebabkan gangguan pada gen *Cytosine Enhancer binding protein epsilon* (CEBPE) yang berfungsi dalam pengikatan obat glukokortikoid pada asam nukleat sehingga gangguan tersebut menyebabkan resistensi dan mudah relaps. Pasien yang mengalami relaps biasanya menimbulkan genotip baru yang resisten pada obat kemoterapi sehingga sulit untuk diterapi dan

menyebabkan tingginya angka kematian (Tomizawa & Kiyokawa, 2017).

Hasil terapi remisi komplet saat ini telah mencapai angka kehidupan >90%, sedangkan hasil terapi relaps saat ini angka kehidupannya masih <50% (Fuster, 2014). Penelitian ini menunjukkan bahwa pasien remisi komplet yang bertahan hidup selama periode 2015–2017 sebanyak 65,3%, sedangkan pasien relaps yang bertahan hidup sebanyak 9,2%. Penelitian Teachey dan Hunger (2013), pada 56 anak di Negara Inggris yang didiagnosis LLA menunjukkan pasien dengan remisi komplet yang bertahan hidup selama lima tahun mencapai 85%, sedangkan penelitian yang dilakukan Fuster (2014), menunjukkan angka kehidupan pada pasien relaps sebanyak 50%. Penelitian Widiaskara *et al.* (2010), pada 82 pasien anak yang didiagnosis LLA di RS Dr. Soetomo Surabaya menunjukkan bahwa pasien remisi komplet yang bertahan hidup sebanyak 48,5% dan relaps sebanyak 14,7%.

Angka kehidupan secara keseluruhan pada penelitian ini yang dilakukan di RS Al-Islam Bandung selama tahun 2015–2017 sebanyak 88,4%, hal tersebut telah sesuai dengan angka kesintasan di negara maju, yaitu >80% (Tehuteru, 2015; Terwilliger & Abdull, 2017; Wahyu, *et al.*, 2009). Penelitian Wahyu *et al.* (2009), di RS Dr. Sardjito pada 115 anak LLA menunjukkan angka kehidupan sebanyak 52,4%. Penelitian Mostert *et al.* (2006), di RS Dr. Sardjito Yogyakarta pada tahun 2006 pada 164 pasien LLA anak menunjukkan kesintasan sebanyak 20%, sedangkan penelitian Simanjourang *et al.* (2013), di RS Kanker Dharmais Jakarta pada 95 pasien anak LLA menunjukkan angka kehidupan 22,6%. Perbedaan persentase kesintasan ini disebabkan oleh penggunaan kombinasi obat kemoterapi pada tiap protokol berbeda sehingga

menimbulkan toksisitas obat yang berbeda (Yakin, *et al.*, 2017; Simanjourang, *et al.*, 2013).

Toksisitas obat kemoterapi seperti penggunaan dosis tinggi jangka panjang 6-merkaptopurin (6-MP) yang menghambat metabolisme purin dan HD-MTX yang merupakan obat sitostatika antifolat sehingga kedua obat tersebut menghambat pembentukan sintesis (DNA) sehingga menyebabkan neutropenia (Yakin, *et al.*, 2017; Mostert, *et al.*, 2006). Hal tersebut dapat menyebabkan infeksi sehingga menjadi dilema dalam pemberian kemoterapi yang mengakibatkan peningkatan angka kematian. Leukovorin adalah senyawa asam folat yang dibutuhkan dalam sintesis DNA dan sering digunakan sebagai antidot MTX (Indonesia, 2013; Yakin, *et al.*, 2017). Kombinasi dosis tinggi leukovorin dan MTX paling sering menyebabkan relaps pada LLA sehingga menyebabkan peningkatan angka kematian (Yakin, *et al.*, 2017; Woley, *et al.*, 2016). Dosis kombinasi obat MTX dan leukovorin pada protokol LLA 2013 yang digunakan oleh RS Al-Islam Bandung jika dibanding dengan protokol LLA tahun 2006 memiliki dosis yang lebih rendah dalam penggunaan jangka panjang sehingga menurunkan efek toksisitas obat tersebut dan meningkatkan angka kehidupan pada pasien LLA.

Kesimpulan

Hasil penelitian dan pembahasan pada penelitian ini dapat disimpulkan:

1. usia yang paling banyak mengalami LLA di RS Al-Islam Bandung adalah usia 0–5 tahun diikuti oleh usia 6–10 tahun dan 11–15 tahun;
2. hasil terapi paling banyak adalah remisi komplet diikuti oleh remisi tidak komplet yang sering terjadi pada usia 0–5 tahun, sedangkan relaps adalah hasil terapi paling rendah yang

sering terjadi pada anak usia 6–10 tahun;

3. angka kehidupan pada anak usia 0–15 di RS Al-Islam Bandung >80% dan;
4. pasien yang bertahan hidup paling banyak adalah pasien yang mengalami remisi komplet, sedangkan angka kematian paling banyak pada pasien yang mengalami relaps.

Saran

Saran teoristis

Penelitian ini perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai:

1. hubungan antara usia dan hasil terapi pada pasien LLA karena pada penelitian ini terdapat pergeseran jumlah kejadian relaps pada usia 6–10 tahun;
2. gambaran ketepatan pemberian terapi berdasar atas hasil pemeriksaan *immunophenotyping* dan *karyotyping*.

Saran praktis

Pemberian kemoterapi di RS Al-Islam Bandung seharusnya dilakukan evaluasi mengenai:

1. pemberian dosis dan frekuensi obat kemoterapi berdasar atas usia sehingga meningkat angka kesintasan pada pasien LLA;
2. melakukan pemeriksaan *immunophenotyping* dan *karyotyping* pada pasien LLA agar pemberian kemoterapi dapat tepat indikasi.

Daftar Pustaka

- Belson, M., Kingsley, B., dan Holmes, A., 2007. Risk Factor Acute Leukemia in Children a Review. *Environmental Health Perspectives*, 115(1): 138–145.
- Fuster, J. L., 2014. Current Approach to Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *World Journal of Hematology*, 3(3): 49–70.
- Indonesia, U. K. K. H.-O. A., 2013. Protokol Pengobatan Leukemia Limfoblastik Akut Anak 2013. *Indonesian Journal Cancer*, 4(1): 1–36.
- Larson, R. A., 2018. Acute Lymphoblastic Leukemia. Dalam: O. W. Press, M. A. Litchman dan J. P. Leonard, penyunt. *Williams Malignant*. New York: McGraw-Hill: 13–36.
- Mochtar, Y., Ridha, N. R., dan Daud, D., 2015. Age as a Risk Factor of Relapse Occurrence in Acute Lymphoblastic Leukemia-L1 in Children. *American Journal of Clinical Experimental Medicine*, 3(3): 124–127.
- Mostert, S. et al., 2006. Influence of Socioeconomic Status on Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment in Indonesia. *American Academy of Pediatrics*, 118(6): 1600–1606.
- Perez-Saldivar, M. L. et al., 2011. Childhood Acute Leukemias are Frequent in Mexico City Descriptive Epidemiology. *Biomed Central Cancer*, 11(1): 2–11.
- Raetz, E. A., Loh, M. L.-C., O'Brien, M. M., dan Whitlock, J. A., 2014. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Dalam: J. P. Greer, et al. penyunt. *Winrobe's Clinical Hematology*. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins: 1616-1636.
- Simanjorang, C., Kodim, N., dan Tehuteru, E., 2013. Perbedaan Kesintasan Lima Tahun Pasien Leukemia Limfoblastik Akut dan Leukemia Mieloblastik Akut pada Anak di Rumah Sakit Kanker Dharmais. *Indonesian Journal of Cancer*, 7(1): 15–21.
- Teachey, D. T dan Hunger, S. P., 2013. Predicting Relapse Risk in Childhood Acute Lymphoblastic

- Leukaemia. *British Journal of Hematology*, 162(1): 606–620.
- Tehuteru, E. S., 2015. Mewaspadaai Gejala Kanker pada Anak. Dalam: R. A. Istiqomah, penyunt. *Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, pp. 25-26.
- Terwilliger, T. & Abdull, M. H., 2017. Acute Lymphoblastic Leukemia a Comprehensive Review and 2017 Update. *Blood Cancer Journal*, 7(6): 2–8.
- Tomizawa , D dan Kiyokawa, N., 2017. Acute Lymphoblastic Leukemia. Dalam: E. Ishii, penyunt. *Hematological Disorder in Children Pathogenesis and Treatment*. Tokyo: Springer Nature Singapore Pte Ltd, pp. 33-61.
- Wahyu, B., Mulatsih, S., dan Sutaryo., 2009. Luaran Terapi Pasien Leukemia Limfoblastik Akut dengan Leukosit >5.000/mikroliter di RSUP Dr.Sardjito Februari 1999–Februari 2009. *Sari Pediatri*, 10(6): 410–416.
- Widiasksara, I. M., Permono, B., dan Ratmita, M., 2010. Luaran Pengobatan Fase Induksi Pasien Leukemia Limfoblastik Akut. *Sari Pediatri*, 12(2): 128–134.
- Woley, N. G., Gunawan, S., dan Warouw, S. M., 2016. Perubahan Status Gizi pada Anak dengan Leukemia Limfoblastik Akut Selama Pengobatan. *Jurnal e-Clinic*, 4(1): 1–8.
- Yakin, R., Syarif, S., dan Tehuteru, E. S., 2017. Perbandingan Kesintasan Selama Tiga Tahun pada Anak Leukemia Limfoblastik Akut antara Protokol 2006 dan 2013. *Indonesian Journal of Cancer*, 11(3): 111–117.