

Chronic Lymphocytic Leukemia: A Literature Review

Muhammad Rafi Maulana^{1*}, Intan Nurawaddah¹, Janiya Abdila Ilmiah¹, Ida Ayu Andara Damayanti¹, I Made Danuarta Wiguna¹, Joko Anggoro², Akhada Maulana²

¹Medical Education Study Program, Faculty of Medicine and Health Science, University of Mataram, Mataram, Indonesia;

Article History

Received : August 28th, 2025

Revised : September 17th, 2025

Accepted : September 25th, 2025

*Corresponding Author:

Muhammad Rafi Maulana,
Medical Education Study
Program, Faculty of Medicine
and Health Science, University
of Mataram, Mataram, Indonesia;
Email:

pspdmuhammadrafimaulana23@gmail.com

Abstract: Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) is a slowly progressing hematological cancer characterized by the accumulation of abnormal B lymphocytes in the blood, bone marrow, and lymphatic tissue, commonly affecting the elderly. This review aims to comprehensively review the epidemiology, molecular basis of the disease, clinical symptoms, diagnosis, and therapeutic advances of CLL, emphasizing the importance of shifting treatment approaches towards more precision therapy. A literature search was conducted through PubMed, Scopus, and Web of Science using the keywords "Chronic Lymphocytic Leukemia", "epidemiology", "molecular basis of the disease", and "targeted therapy", with publication criteria between 2018–2025, full text, and topic relevance. Analysis was conducted using a narrative review and thematic synthesis approach to identify epidemiological trends, therapeutic effectiveness, and clinical implications. The results showed that the incidence of CLL is higher in Western countries compared to Asia, with a higher prevalence in elderly men. The main genetic factors that play a role include del(13q), del(17p), and TP53 mutations. Over the past decade, targeted therapies such as second-generation Bruton's tyrosine kinase inhibitors (acalabrutinib, zanubrutinib) and the venetoclax-obinutuzumab combination have been shown to improve remission rates with fewer side effects compared to chemoimmunotherapy. Minimal Residual Disease (MRD) status has become an important marker for determining when therapy can be stopped early. In conclusion, this review underscores the crucial role of biomarkers and MRD in modern CLL management. Future developments include the integration of personalized therapy approaches and translational research to develop more effective and safe treatment strategies.

Keywords: Blood cancer, chronic lymphocytic leukemia, CLL.

Pendahuluan

Leukemia limfositik kronik (LLK) adalah salah satu kelainan *lymphoproliferative* sel B yang kronis (neoplasma limfoid) (Mukamalla et al., 2023). Menurut klasifikasi WHO, leukemia limfositik kronik dianggap indentik (yaitu, satu penyakit dengan manifestasi yang berbeda) dengan *small lymphocytic lymphoma* (limfoma limfositik sel kecil). (Sahreni & Wahid, 2019) LLK ditandai dengan akumulasi progresif limfosit yang tidak kompeten, yang biasanya berasal dari monoklonal. istilah LLK digunakan apabila penyakit ini bermanifestasi terutama didalam darah, sedangkan istilah *small lymphocytic lymphoma* (SLL) digunakan apabila kelenjar limfonodi yang terlibat.

Leukemia Limfositik Kronik (LLK) merupakan suatu keganasan hematologik yang ditandai oleh proliferasi klonal dan penumpukan limfosit B neoplastik dalam usia (Amin et al., 2024). Perbandingan risiko relatif pada pria tua adalah 2,8:1 perempuan tua. Kebanyakan pasien memiliki ras kaukasia dan berpendapatan menengah. Pada awal diagnosis, kebanyakan pasien LLK tidak menimbulkan gejala. Pada pasien dengan gejala, paling sering ditemukan limfadenopati generalisata, penurunan berat badan dan kelelahan.

Gejala lain meliputi hilangnya nafsu makan dan penurunan kemampuan latihan/olahraga. Demam, keringat malam dan infeksi jarang terjadi pada awalnya, tetapi semakin mencolok sejalan dengan perjalanan

penyakitnya. Akibat penumpukan sel B neoplastik, pasien yang asimtomatik pada saat diagnosis pada akhirnya akan mengalami limfadenopati, splenomegali dan hepato megali.

Gambaran laboratorium ditemukan adanya limfositosis, anemia normositik normokrom terdapat pada stadium lanjut akibat infiltrasi sumsum tulang atau hipersplenisme. Trombositopenia terjadi pada banyak pasien. Pada aspirasi sumsum tulang menunjukkan adanya penggantian elemen sumsum tulang oleh limfosit (Siegel et al., 2020).

Metode Penelitian

Kajian ini merupakan kajian dengan desain tinjauan naratif dengan pendekatan tematik untuk menganalisis secara mendalam literatur yang berkaitan dengan Leukemia Limfositik Kronis (LLK). Pencarian sumber literatur dilakukan pada PubMed, Scopus, Web of Science, dan Google Scholar. Istilah pencarian yang digunakan adalah seputar penyakit *Chronic Lymphocytic Leukemia* yang tercatat di *Google Scholar*. Kriteria inklusi artikel adalah publikasi dalam bahasa Inggris dan Indonesia yang terbit antara tahun 2018–2025, tersedia dalam format teks lengkap, dan sesuai dengan fokus penelitian. Artikel kemudian disaring berdasarkan judul, abstrak, dan isi konten. Hasil skrining akhir adalah 53 artikel yang kemudian dianalisis lebih lanjut.

Penelitian ini menggunakan pendekatan sintesis naratif dan tematik untuk menganalisis artikel-artikel terpilih. Evaluasi dilakukan untuk mengidentifikasi kecenderungan epidemiologi, fungsi biomarker dalam perkembangan penyakit, dan kemajuan terapi terkini seperti terapi

bertarget, imunoterapi, serta strategi berbasis MRD.

Hasil dan Pembahasan

Definisi

Leukemia limfositik kronis (LLK) merupakan neoplasma sel B indolen yang ditandai dengan akumulasi progresif limfosit B dewasa yang secara morfologi tampak normal, namun disertai disfungsi imun yang bermakna (M et al., 2018). Menurut klasifikasi WHO, LLK berada pada spektrum biologis yang sama dengan limfoma limfositik kecil (SLL), dengan perbedaan utama bahwa manifestasi klinis LLK terutama terletak pada darah tepi dan sumsum tulang (M et al., 2018). Pedoman *International Workshop on CLL (iwCLL)* masih menjadi acuan global dalam diagnosis dan tata laksana, dengan kriteria diagnosis ditetapkan berdasarkan adanya limfositosis B persisten pada darah tepi disertai imunofenotip khas (M et al., 2018).

Epidemiologi

Tabel 1 menunjukkan bahwa LLK merupakan penyakit ang sangat umum di negara barat. Sebaliknya, di Asia, termasuk Indonesia, LLK merupakan penyakit yang jarang ditemukan dibandingkan di negara Barat (JY et al., 2022) dimana LLK dan limfoma limfositik kecil (SLL) diperkirakan menyebabkan sekitar 191.000 kasus baru dan 61.000 kematian setiap tahunnya (M et al., 2018). Meskipun demikian, leukemia secara umum masih menempati urutan ke-9 kanker terbanyak di Indonesia dengan sekitar 13.959 kasus baru pada tahun 2022, setara dengan 3,4% dari seluruh kasus kanker baru (The Global Cancer Observatory, 2024).

Tabel 1. Estimasi Epidemiologi LLK

Wilayah / Indikator	Estimasi Epidemiologi	Sumber
Amerika Serikat (2020)	>21.000 kasus baru; >4.000 kematian	The Global Cancer Observatory, (2024)
Global (2020)	191.000 kasus baru; 61.000 kematian	The Global Cancer Observatory, (2024)
Asia Timur	Insidensi <0,01%	Kipps et al., (2017)
Eropa & Amerika Serikat	Insidensi ~0,06%	Kipps et al., (2017)
Usia rata-rata diagnosis	65–72 tahun	Eichhorst et al., (2023), Mukamalla et al., (2023)
Rasio laki-laki : perempuan	1,3–1,7 : 1	Mukamalla et al., (2023)
Indonesia (2022, semua leukemia)	13.959 kasus baru (3,4% dari seluruh kanker baru)	Lyon: International Agency for Research on Cancer, (2024)

Etiologi

Faktor genetik memainkan peran penting dalam kerentanan terhadap LLK. Di antara

pasien di Konsorsium Penelitian LLK, 9% memiliki kerabat yang menderita LLK (Kipps et al., 2017). Kerabat tingkat pertama dari pasien

LLK memiliki risiko 8,5 kali lebih tinggi terkena penyakit ini. Studi genomik mengidentifikasi sekitar 30 lokus SNP yang terkait dengan LLK familial, yang menunjukkan variasi genetik yang umum berkontribusi pada risiko keturunan LLK (Junior et al., 2022). Paparan lingkungan seperti insektisida, radiasi pengion, infeksi virus, transfusi darah, pola makan, atau faktor gaya hidup tidak secara signifikan memengaruhi risiko LLK (Kipps et al., 2017; Soleimani et al., 2025).

Patofisiologi

Leukemia limfositik kronis (LLK) merupakan keganasan klonal sel B matur yang dicirikan oleh akumulasi bertahap limfosit abnormal di dalam darah perifer, sumsum tulang, dan organ limfoid (Hallek, 2025). Mekanisme fundamental yang mendasari penyakit ini bukanlah proliferasi yang berlebihan, melainkan kegagalan sel B klonal untuk menjalani apoptosis atau kematian sel terprogram. Selain itu, aktivasi jalur sinyal pro-survival, terutama melalui B-cellreceptor (BCR), serta dukungan dari *microenvironment*, termasuk sel stroma dan jaringan limfoid berperan krusial dalam mempertahankan kelangsungan hidup sel leukemik (M et al., 2018).

Sekitar 80% pasien dengan LLK memiliki setidaknya satu dari empat alterasi kromosom

umum: del(13q), del(11q), del(17p), dan trisomi 12. Del(13q), yang paling umum ditemukan pada lebih dari 50% pasien, berhubungan dengan prognosis yang lebih baik dan mencakup kluster DLEU2-mir-15–16 yang mengatur ekspresi protein yang menghambat apoptosis dan terlibat dalam progresi siklus sel (Puiggros et al., 2014). Sebaliknya, del(17p) dan del(11q) berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk karena terkait dengan hilangnya gen penekan tumor TP53 dan ATM, masing-masing. Trisomi 12 ditemukan pada 16% pasien dan memiliki prognosis menengah.

Manifestasi Klinis

Chronic lymphotic leukimia (LLK) ditandai dengan pembesaran nodus limfatik dan kelelahan (Junior et al., 2022). Pada awal pemeriksaan LLK tidak menimbulkan tanda atau gejala dan baru dapat ditegakkan setelah melakukan pemeriksaan penunjang. Gejala awal LLK dapat ditandai dengan beberapa gejala, seperti pembesaran tanpa rasa sakit pada leher, ketiak, perut, atau paha, malaise, sakit atau rasa penuh pada bagian bawah rusuk, demam dan infeksi, petekie, penurunan berat badan, dan keringat malam PDQ® (PDQ® Adult Treatment Editorial Board., 2024).

Tabel 2. Manifestasi Klinis Umum pada Pasien LLK

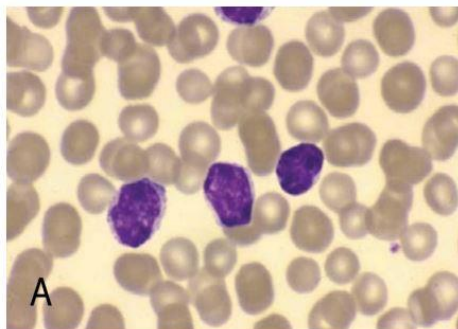
Manifestasi Klinis	Frekuensi / Keterangan	Sumber
Limfadenopati	~80% pasien mengalami pembesaran kelenjar getah bening	(Junior et al., 2022)
Splenomegali	30–50% pasien	PDQ® (PDQ® Adult Treatment Editorial Board., 2024)
Hepatomegali	20–30% pasien	(Mukamalla et al., 2023)
Gejala konstitusional (B symptoms)	Kelelahan (50–70%), penurunan BB, demam, keringat malam	(Eichhorst et al., 2023)
Anemia	~15–20% saat diagnosis lanjut, meningkat pada relapse	(Mukamalla et al., 2023)
Trombositopenia	10–15% saat diagnosis lanjut	(Eichhorst et al., 2023)
Infeksi berulang	Sangat umum terjadi pada saluran pernafasan	(Kipps et al., 2017)

Data pada tabel 2 terlihat bahwa manifestasi klinis LLK pada umumnya berupa limfadenopati, splenomegali, hepatomegali, dan gejala konstitusional, dengan komplikasi hematologis berupa anemia dan trombositopenia pada tahap lanjut. Variasi gejala bergantung pada beban penyakit dan distribusi infiltrasi limfosit abnormal. Gejala leukemia limfositik kronis (LLK) disebabkan oleh penumpukan sel limfosit yang tidak normal di jaringan limfoid dan

sumsum tulang, yang menghambat pembentukan sel darah normal dan menyebabkan anemia serta penurunan jumlah trombosit. Lebih lanjut, gangguan sistem kekebalan tubuh yang menyertai LLK menjelaskan mengapa penderita rentan terhadap infeksi berulang, terutama infeksi pernapasan.

Diagnosis dan Sistem Staging Leukemia Limfositik Kronis (LLK)

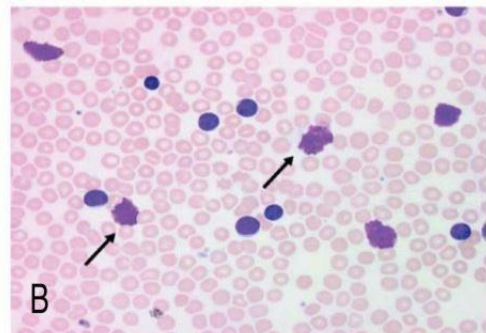
Langkah pertama dalam diagnosis LLK adalah apusan darah tepi. Kelainan yang ditemukan pada apusan darah pasien LLK adalah limfositosis pada darah tepi dan sumsum tulang ((Sutarjo et al., 2023). Apusan darah tepi menunjukkan sel leukemia, yaitu limfosit matang kecil dengan inti berwarna gelap, kromatin terkondensasi, dan nukleolus yang tidak dapat dibedakan dengan tepi sitoplasma basofilik yang sempit. Sel noda (*smudge cell/ basket cell*) juga terlihat pada apusan darah tepi; ini merupakan patognomic dari LLK. Apusan darah tepi menunjukkan jumlah limfosit lebih dari 5000/mcL dan sel noda yang mengkonfirmasi LLK. Meskipun kriteria diagnostik untuk LLK adalah limfosit B $\geq 5000/\text{mcL}$ pada apusan tepi, sebagian besar pasien datang dengan jumlah limfosit absolut $> 100.000/\text{mcL}$. Biopsi kelenjar getah bening diperlukan untuk memastikan diagnosis LLK (Mukamalla et al., 2023).



Gambar 1. Apusan darah pasien dengan LLK limfosit matang dengan kromatin terkondensasi

Tes FISH adalah tes yang sangat sensitif yang digunakan untuk mendeteksi kelainan kromosom pada pasien LLK/SLL (Mukamalla et

al., 2023)..Aspirasi dan biopsi sumsum tulang dilakukan sebagai bagian dari pemeriksaan diagnostik atau sebelum pengobatan. Jika spesimen biopsi menunjukkan lebih dari 30% limfosit dari seluruh sel berinti dalam aspirasi sumsum tulang normoseluler/hiperseluler, hal ini menegaskan diagnosis LLK. Tiga pola infiltratif limfosit telah dikenali pada spesimen biopsi sumsum tulang: nodular, interstisial, dan difus. Sampel biopsi dapat menunjukkan campuran pola nodular dan interstitial, atau nodular dan difus.



Gambar 2. Sel Noda apusan darah pasien dengan LLK

Penelitian telah menunjukkan bahwa pasien dengan pola biopsi yang menyebar cenderung memiliki penyakit lanjut dengan prognosis yang buruk, sedangkan pola nodular dan interstitial (kategori "non-difus") memiliki prognosis yang lebih baik. (Mukamalla et al., 2023). Terdapat dua sistem dalam penentuan stadium LLK, Rei Staging System (tabel 1) dan Binet Staging System (tabel 2). Klasifikasi berdasarkan Rei Staging System lebih banyak digunakan di Amerika Utara sedangkan Binet Staging System lebih banyak digunakan di Eropa (Samra et al., 2016).

Tabel 3. Rei Staging System

Stadium	Manifestasi Klinis	Durasi rata-rata antara diagnosis dan Terapi (tahun)	Pasienn yang tidak pernah menerima terapi (%)	Rata-rata kelangsungan hidup (bulan)
0	limfositosis $>5 \times 10^9/\text{L}$	5.3	59	>150
I	limfositosis+ limfadenopati	2.8	21	101
II	limfositosis + splenomegali+/- hepatomegalu	1.6	23	71
III	Limfositosi + anemia	0.4	5	19
IV	limfositosis + trombositopenia	0.3	0	19

Sumber: (Samra et al., 2016)

Tabel 4. Binet Staging System

Klasifikasi Binet	Manifestasi Klinis	Rata-Rata Kelangsungan Hidup (Tahun)
A	Kurang dari 3 area mengalami limfadenopati	Sama dengan usia normal
B	Lebih dari 3 area mengalami limfadenopati	7
C	Hemoglobin <10g/dL Platelets	2-4

Sumber: (Samra et al., 2016)

Treatment

Berbagai jenis pengobatan tersedia untuk pasien LLK. Beberapa pengobatan bersifat standar (pengobatan yang digunakan saat ini), dan beberapa sedang diuji dalam uji klinis. Uji klinis pengobatan adalah studi penelitian yang dimaksudkan untuk membantu meningkatkan pengobatan saat ini atau memperoleh informasi tentang pengobatan baru untuk pasien kanker.

Ketika uji klinis menunjukkan bahwa pengobatan baru lebih baik daripada pengobatan standar, pengobatan baru tersebut dapat menjadi pengobatan standar. Pasien mungkin ingin mempertimbangkan untuk mengambil bagian dalam uji klinis. Beberapa uji klinis terbuka hanya untuk pasien yang belum memulai pengobatan (PDQ® Adult Treatment Editorial Board., 2024).

Tabel 8. Perbandingan Strategi Terapi Modern pada LLK

Strategi Terapi	Indikasi Utama	Kelebihan	Kekurangan / Tantangan	Sumber
<i>Watchful Waiting</i>	Pasien asimtomatik, stadium awal	Menghindari overtreatment, survival setara	Risiko kecemasan pasien; butuh monitoring ketat	PDQ® Adult Treatment Editorial Board., (2024)
BTK inhibitor kontinu	Pasien dengan TP53 aberrant/del(17p), relaps	Efikasi tinggi, mudah digunakan	Efek samping kardiovaskular, terapi seumur hidup	Eichhorst et al., (2023)
Venetoclax-based fixed duration	Lini awal (Ven-Obi, CLL14); relaps (Ven-R, MURANO)	Remisi bebas terapi, MRD-guided, toksisitas lebih ringan	Risiko tumor lysis, monitoring intensif awal terapi	Al-Sawaf et al., 2021; Byrd et al., (2021)
Imunoterapi (CAR-T, bispecific)	LLK refrakter berat, trial klinis	Potensi kuratif, respon mendalam	Masih investigasional, biaya tinggi	Mauro et al., (2023)

Perbandingan Efektivitas dan Keamanan Inhibitor BTK Generasi Kedua versus Generasi Pertama pada Pasien Leukemia Limfositik Kronis.

Dekade terakhir, paradigma terapi LLK telah bergeser dari kemoimunoterapi menuju terapi target berbasis biologi molekuler

(Eichhorst et al., 2023; Ghia et al., 2022). Inhibitor Bruton's tyrosine kinase (BTKi) generasi kedua, seperti acalabrutinib, terbukti memberikan efektivitas lebih tinggi dengan profil keamanan yang lebih baik dibandingkan ibrutinib pada pasien relaps/refrakter.

Tabel 9. Ringkasan Hasil Uji ELEVATE-RR (rata-rata tindak lanjut sekitar 41 bulan)

Parameter	Acalabrutinib	Ibrutinib	Catatan
PFS (Progression-Free Survival)	Setara	Setara	Non-inferior
Kejadian kardiak keseluruhan	24,1%	30,0%	Lebih rendah pada acalabrutinib
Fibrilasi atrium (any grade)	9,4%	16,0%	De novo AF: 6,2% vs 14,9%
Hipertensi (any grade)	9,4%	23,2%	Lebih rendah pada acalabrutinib
Penghentian terapi karena AF	0%	16,7%	–

Sumber: (Byrd et al., 2021; Smith et al., 2021)

Studi menunjukkan acalabrutinib seefektif ibrutinib dalam menghambat perkembangan leukemia limfositik kronis (LLK), namun dengan potensi efek samping pada jantung yang lebih

kecil. Penurunan signifikan pada kejadian fibrilasi atrium dan tekanan darah tinggi membuat acalabrutinib menjadi opsi pengobatan yang lebih aman untuk penderita LLK yang

memiliki masalah jantung. Hal ini acalabrutinib lebih disarankan mengingat pada umumnya penderita penyakit jantung berada pada usia lanjut (Eichhorst et al., 2023).

Acalabrutinib memiliki selektivitas lebih tinggi terhadap BTK dan lebih sedikit mengikat target di luar BTK dibandingkan ibrutinib, yang diperkirakan menjadi alasan profil efek sampingnya lebih baik. Secara biologis, hal ini menjelaskan kemampuan acalabrutinib dalam menjaga sinyal reseptor sel B (BCR) tanpa mengganggu jalur-jalur lain yang berperan dalam regulasi kardiovaskular (Sun et al., 2023). Pasien yang menggunakan acalabrutinib memiliki risiko fibrilasi atrium lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang menggunakan ibrutinib (Sun et al., 2023). Selain itu, review sistematis menyimpulkan bahwa BTKi generasi kedua lebih disukai sebagai terapi lini pertama, terutama pada pasien lansia dengan komorbiditas (Eichhorst et al., 2023).

Efektivitas Terapi Venetoclax dan Obinutuzumab pada Pasien LLK Lini Awal

Peran MRD kini semakin menonjol sebagai metrik klinis penting. Analisis sistematis

dan uji acak terbaru menunjukkan bahwa pencapaian MRD tak terdeteksi berkorelasi dengan luaran klinis jangka panjang yang lebih baik, serta dapat menjadi dasar strategi penghentian terapi dini pada subset pasien tertentu (FA & T., 2024). Penelitian klinis CLL14 merupakan perkembangan signifikan karena menilai kombinasi Venetoclax dan Obinutuzumab (Ven-Obi) selama 12 bulan pada pasien leukemia limfositik kronis (LLK) yang belum pernah diobati, khususnya mereka yang memiliki penyakit penyerta.

Pemantauan jangka panjang terbaru (setelah 6 tahun) memperlihatkan bahwa lebih dari setengah pasien tetap tidak mengalami perkembangan penyakit setelah pengobatan dihentikan, dan status minimal residual disease tidak terdeteksi (uMRD) di akhir perawatan berhubungan erat dengan durasi bebas progresi (PFS). Hasil ini mendukung bukti kuat bahwa pendekatan dengan durasi terapi tetap dapat mengarah pada remisi tanpa pengobatan lanjutan dengan efek samping jangka panjang yang lebih sedikit.

Tabel 2. Ringkasan Hasil Uji CLL14

Parameter	Hasil Utama
Desain terapi	Venetoclax + Obinutuzumab, durasi 12 bulan
PFS 6 tahun	~53% pasien tetap bebas progresi
Time to Next Treatment (TTNT)	~65% pasien belum memerlukan terapi berikutnya
MRD akhir-terapi	uMRD berkorelasi dengan PFS/OS lebih baik
Toksistasitas	Neutropenia paling sering, manageable dengan G-CSF

Sumber: (Al-Sawaf et al., 2021; Eichhorst et al., 2023)

Data dari penelitian CLL14 menunjukkan bahwa kombinasi Venetoclax dan Obat untuk menghasilkan pengendalian penyakit dalam jangka panjang, meskipun pengobatan hanya diberikan selama 12 bulan. Tingkat kelangsungan hidup bebas progresi (PFS) setelah 6 tahun mencapai sekitar 53%, yang merupakan hasil yang sangat baik jika dibandingkan dengan pengobatan berkelanjutan berbasis penghambat tirosin kinase Bruton (BTKi). Pencapaian tingkat penyakit minimal yang tidak terdeteksi (uMRD) yang tinggi di akhir terapi merupakan faktor penting yang berkontribusi pada keberhasilan regimen ini (Al-Sawaf et al., 2021). Pernyataan ini juga didukung oleh ASCO Post, yang melaporkan bahwa lebih dari separuh pasien tetap mengalami remisi tanpa pengobatan setelah enam tahun berlalu (Smith et al., 2021).

Kombinasi antara Venetoclax dan Rituximab dalam uji Murano juga menunjukkan pola yang sama yakni fixed-duration selama 2 tahun menghasilkan PFS dan OS yang bertahan lama setelah penghentian terapi (Kater et al., 2025). Meskipun demikian, pasien dengan kecenderungan genetik tinggi untuk penyakit ini (seperti adanya del(17p) atau mutasi TP53) tetap berpotensi mengalami kekambuhan (Smith et al., 2021). Semakin mendalamnya pemahaman biologis serta tersedianya terapi target yang efektif, arah pengobatan LLK bergerak menuju pendekatan presisi berbasis biomarker, dengan tujuan mencapai *treatment-free remission* sekaligus meminimalkan toksistasitas jangka panjang (Hallek, 2025).

Komplikasi, Pencegahan, dan Vaksinasi pada Leukemia Limfositik Kronis (LLK)

Pasien dengan LLK menghadapi berbagai komplikasi yang signifikan, terutama karena imunitas yang terganggu. Infeksi berulang, khususnya pada saluran pernapasan, merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas. Selain itu, sekitar 2–10% pasien mengalami transformasi ke limfoma sel B besar difus yang dikenal sebagai sindrom Richter, yang berkorelasi dengan prognosis buruk. Pasien LLK juga memiliki peningkatan risiko kanker sekunder seperti kanker kulit non-melanoma, paru, dan gastrointestinal. Mekanisme autoimun, meskipun lebih jarang, dapat menyebabkan komplikasi hematologis seperti anemia hemolitik autoimun dan trombositopenia imun, yang semakin memperberat kondisi klinis pasien (Kipps et al., 2017).

Sebagian besar kasus LLK terjadi tanpa faktor risiko yang jelas, sehingga langkah pencegahan primer belum tersedia. Upaya pencegahan lebih difokuskan **pada** mengurangi risiko infeksi dan memelihara kualitas hidup pasien. Salah satu strategi yang penting adalah vaksinasi rutin, terutama vaksin influenza musiman dan vaksin pneumokokus. Namun, vaksinasi harus diatur dengan hati-hati karena efektivitasnya dapat menurun pada pasien dengan immunosupresi berat, dan pemberian vaksin tertentu (misalnya selama terapi anti-CD20) harus ditunda karena respons imun yang minimal. Oleh karena itu, protokol pencegahan harus bersifat individual, menyesuaikan dengan status klinis dan pengobatan pasien (Ou et al., 2022).

Efektivitas vaksinasi pada pasien LLK bervariasi, terutama karena kelemahan respons humoral. Hal ini terlihat pada vaksin influenza dan juga vaksin COVID-19, di mana pasien LLK/LLK-RT memiliki tingkat proteksi lebih rendah dibanding populasi sehat. Kendati demikian, vaksinasi tetap direkomendasikan karena dapat mengurangi keparahan infeksi bila terjadi. Tantangan utama adalah menentukan waktu yang tepat untuk vaksinasi, yaitu sebelum terapi immunosupresif intensif dimulai atau pada fase stabil penyakit. Penelitian terbaru menegaskan pentingnya vaksin dosis tinggi atau rejimen booster sebagai alternatif untuk meningkatkan imunogenisitas pada pasien dengan gangguan kekebalan. Implikasi klinisnya, vaksinasi harus dianggap sebagai bagian integral dari manajemen suportif LLK, seiring dengan

kemajuan terapi target dan imunoterapi modern (Soleimani et al., 2025).

Kesimpulan

Leukemia limfositik kronis (LLK) atau limfoma limfositik kecil (SLL) adalah keganasan lamberan yang ditandai dengan peningkatan produksi limfosit B yang matang namun tidak berfungsi. Di seluruh dunia, 191.000 kasus dan 61.000 kematian disebabkan oleh LLK/SLL setiap tahunnya dengan. Patofisiologi LLK melibatkan berbagai mekanisme genetik dan perubahan seluler yang kompleks, termasuk alterasi kromosom, mutasi somatik, perubahan ekspresi miRNA, dan modifikasi epigenetik. Manifestasi klinis awal dari pasien dengan LLK ditandai dengan pembesaran tanpa rasa sakit pada leher, ketiak, perut, dan paha, malaise, sakit atau rasa penuh pada bagian bawah rusuk, demam dan infeksi, petekie, penurunan berat badan, dan keringat malam. Diagnosis LLK dapat ditegakkan dengan hasil pemeriksaan penunjang apusan darah, tes FISH, serta aspirasi dan biopsi sumsum tulang dan kelenjar getah bening. Klasifikasi stadium LLK dilakukan berdasarkan berdasar *Rei Staging System* atau *Binet Staging System*. Berbagai jenis pengobatan tersedia untuk pasien LLK, seperti: *watchful waiting*, *targeted therapy*, kemoterapi, terapi radiasi, dan imunoterapi. Pada pasien LLK dengan limfadenopati rantai ganda, hepatosplenomegali, anemia, dan trombositopenia prognosis yang lebih buruk. Jika pasien dengan LLK tidak diberikan terapi dapat menyebabkan munculnya komplikasi berupa sindrom Richter, rentan terhadap infeksi, serta dapat meningkatkan resiko kanker lainnya. Sebagian besar penderita LLK tidak memiliki faktor risiko yang diketahui, dan tidak ada cara untuk mencegah kanker ini namun vaksin dan imunisasi dapat membantu dalam menurunkan resiko keparahan pada pasien dengan LLK walau tidak memberikan dampak sebanyak pasien yang tidak mengalami immunosupresi.

Referensi

- Al-Sawaf, O., Zhang, C., Lu, T., Liao, M. Z., Panchal, A., Robrecht, S., Ching, T., Tandon, M., Fink, A. M., Tausch, E., Schneider, C., Ritgen, M., Böttcher, S., Kreuzer, K. A., Chyla, B., Miles, D., Wendtner, C. M., Eichhorst, B., Stilgenbauer, S., ... Fischer, K. (2021).

- Minimal Residual Disease Dynamics after Venetoclax-Obinutuzumab Treatment: Extended Off-Treatment Follow-up from the Randomized CLL14 Study. *Journal of Clinical Oncology*, 39(36), 4049–4060. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01181>
- Amin, W. Z., Julyani, S., Bamahry, A., & Natsir, P. (2024). Dosis Kemoterapi Terhadap Perubahan Leukosit Dan Status Gizi. *Journal Of Social Science Research*, 4, 6470–6482.
- Byrd, J. C., Hillmen, P., Ghia, P., Kater, A. P., Chanan-Khan, A., Furman, R. R., O'Brien, S., Nuri Yenerel, M., Illés, A., Kay, N., Garcia-Marco, J. A., Mato, A., Pinilla-Ibarz, J., Seymour, J. F., Lepretre, S., Stilgenbauer, S., Robak, T., Rothbaum, W., Izumi, R., ... Jurczak, W. (2021). Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 39(31), 3441–3452. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01210>
- Eichhorst, B., Niemann, C., & Kater, A. (2023). First-line venetoclax combinations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 388(19), 1739–1754.
- FA, R.-O., & T., H. (2024). Measurable residual disease and outcomes in chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*, 10(9), 1220–1231. <https://doi.org/doi:10.1001/jamaoncol.2024.2122>.
- Ghia, P., Pluta, A., Wach, M., Lysak, D., Šimkovič, M., Kriachok, I., Illés, Á., De La Serna, J., Dolan, S., Campbell, P., Musuraca, G., Jacob, A., Avery, E. J., Lee, J. H., Usenko, G., Wang, M. H., Yu, T., & Jurczak, W. (2022). Acalabrutinib Versus Investigator's Choice in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final ASCEND Trial Results. *HemaSphere*, 6(12), E801. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000801>
- Hallek, M. (2025). Chronic Lymphocytic Leukemia: 2025 Update on the Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *American Journal of Hematology*, 100(3), 450–480. <https://doi.org/10.1002/ajh.27546>
- Junior, H. L. R., Novaes, L. A. C., Datorre, J. G., Moreno, D. A., & Reis, R. M. (2022). Role of Polygenic Risk Score in Cancer Precision Medicine of Non-European Populations: A Systematic Review. *Current Oncology*, 29(8), 5517–5530. <https://doi.org/10.3390/curroncol29080436>
- JY, L., P, G., & Ghia P. (2022). Epidemiology, pathogenesis, and treatment of chronic lymphocytic leukemia in Asia. *Hemasphere*, 6(5).
- Kater, A. P., Harrup, R., Kipps, T. J., Eichhorst, B., Owen, C. J., Assouline, S., Lamanna, N., Robak, T., de la Serna, J., Jaeger, U., Cartron, G., Montillo, M., Mellink, C., Langerak, A. W., Chyla, B., Popovic, R., Jiang, Y., Millen, R., Lefebure, M., ... Seymour, J. F. (2025). The MURANO study: final analysis and retreatment/crossover substudy results of VenR for patients with relapsed/refractory CLL. *Blood*, 145(23), 2733–2745. <https://doi.org/10.1182/blood.2024025525>
- Kipps, T. J., Stevenson, F. K., Wu, C. J., Croce, C. M., Packham, G., Wierda, W. G., O'Brien, S., Gribben, J., & Rai, K. (2017). Chronic lymphocytic leukaemia. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(January). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.96>
- Lyon: International Agency for Research on Cancer. (2024). *Cancer Today – Indonesia FactSheet*. The Global Cancer Observatory.
- M, H., BD, C., D, C., F, C.-C., G, D., & Döhner H. (2018). *CLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL*. 131(25), 45–60. <https://doi.org/doi:10.1182/blood-2017-09-806398>.
- Mauro, F. R., Starza, I. Della, Messina, M., Reda, G., Trentin, L., Coscia, M., Sportoletti, P., Orsucci, L., Arena, V., Casaluci, G. M., Marasca, R., Murru, R., Laurenti, L., Ilariucci, F., Stelitano, C., Mannina, D., Massaia, M., Rigolin, G. M., Scarfò, L., ... Foà, R. (2023). High rate of durable responses with undetectable minimal residual disease with front-line venetoclax and rituximab in young, fit patients with chronic lymphocytic leukemia and an adverse biological profile: results of the GIMEMA phase II LLC1518 – VERITAS study. *Haematologica*, 108(8), 2091–2100. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.282116>

- Mukamalla, S. K. R., Taneja, A., Malipeddi, D., & Master, S. R. (2023). *Chronic Lymphocytic Leukemia*. Statpearls Publishing.
- Ou, Y., Long, Y., Ji, L., Zhan, Y., Qiao, T., Wang, X., Chen, H., & Cheng, Y. (2022). Trends in Disease Burden of Chronic Lymphocytic Leukemia at the Global, Regional, and National Levels From 1990 to 2019, and Projections Until 2030: A Population-Based Epidemiologic Study. *Frontiers in Oncology*, 12(March), 1–20. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.840616>
- PDQ® Adult Treatment Editorial Board. (2024). *PDQ Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment*. D: National Cancer Institute.
- Puiggros, A., Blanco, G., & Espinet, B. (2014). Genetic abnormalities in chronic lymphocytic leukemia: Where we are and where we go. *BioMed Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/435983>
- Samra, Bachar, & Abdul-Hay, M. (2016). *Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)*.
- Siegel, R., Miller, K., & Jemal, A. (2020). Cancer Statistics, 2020. *Multicenter Study*, 70(1), 3–70.
- Smith, S. M., Wachter, K., Burris, H. A., Schilsky, R. L., George, D. J., Peterson, D. E., Johnson, M. L., Markham, M. J., Mileham, K. F., Beg, M. S., Bendell, J. C., Dreicer, R., Keedy, V. L., Kimple, R. J., Knoll, M. A., LoConte, N., MacKay, H., Meisel, J. L., Moynihan, T. J., ... Uzzo, R. (2021). Clinical Cancer Advances 2021: ASCO's Report on Progress Against Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 39(10), 1165–1184. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03420>
- Soleimani, Y., Mahmoudi, S., Daraei, M., Aryanejad, A., Sani, A. H., Khazali, A., Khorsand, S., Mahdavi, M., Sabeti, S., Sadeghi, H., Shahsavari, M. J., Varseh, M., Karamian, S., Mosavi Jarrahi, A., Taherian, M. R., & Jorjani, G. (2025). Chloroform exposure and risk of leukemia: systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health*, 13(April), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1491075>
- Sun, C., Chen, Y. C., Zurita, A. M., Baptista, M. J., Pittaluga, S., Liu, D., Rosebrock, D., Gohil, S. H., Saba, N. S., Davies-Hill, T., Herman, S. E. M., Getz, G., Pirooznia, M., Wu, C. J., & Wiestner, A. (2023). The immune microenvironment shapes transcriptional and genetic heterogeneity in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Advances*, 7(1), 145–158. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006941>
- Sutarjo, A. S., Wahyudi, D. T., Dachlan, A. S., Mughni, F. A., Suzanna, E., & Sitinjak, D. (2023). HEMATOLOGICAL-RELATED MALIGNANCY-INDUCED EOSINOPHILIC DERMATOSIS (HE REMAINED): SEBUAH LAPORAN KASUS DERMATOSIS EOSINOFILIK TERKAIT LEUKIMIA LIMFOSITIK KRONIS. *Media Dermato-Venereologica Indonesiana*, 50(2).
- The Global Cancer Observatory. (2024). *Cancer Today*. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/360-indonesia-factsheet.pdf?>
- Al-Sawaf, O., Zhang, C., Lu, T., Liao, M. Z., Panchal, A., Robrecht, S., Ching, T., Tandon, M., Fink, A. M., Tausch, E., Schneider, C., Ritgen, M., Böttcher, S., Kreuzer, K. A., Chyla, B., Miles, D., Wendtner, C. M., Eichhorst, B., Stilgenbauer, S., ... Fischer, K. (2021). Minimal Residual Disease Dynamics after Venetoclax-Obinutuzumab Treatment: Extended Off-Treatment Follow-up from the Randomized CLL14 Study. *Journal of Clinical Oncology*, 39(36), 4049–4060. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01181>
- Amin, W. Z., Julyani, S., Bamahry, A., & Natsir, P. (2024). Dosis Kemoterapi Terhadap Perubahan Leukosit Dan Status Gizi. *Journal Of Social Science Research*, 4, 6470–6482.
- Byrd, J. C., Hillmen, P., Ghia, P., Kater, A. P., Chanan-Khan, A., Furman, R. R., O'Brien, S., Nuri Yenerel, M., Illés, A., Kay, N., Garcia-Marco, J. A., Mato, A., Pinilla-Ibarz, J., Seymour, J. F., Lepretre, S., Stilgenbauer, S., Robak, T., Rothbaum, W., Izumi, R., ... Jurczak, W. (2021). Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 39(31), 3441–3452. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01210>
- Eichhorst, B., Niemann, C., & Kater, A. (2023). First-line venetoclax combinations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J*

- Med*, 388(19), 1739–1754.
- FA, R.-O., & T., H. (2024). Measurable residual disease and outcomes in chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*, 10(9), 1220–1231. <https://doi.org/doi:10.1001/jamaoncol.2024.2122>.
- Ghia, P., Pluta, A., Wach, M., Lysak, D., Šimkovič, M., Kriachok, I., Illés, Á., De La Serna, J., Dolan, S., Campbell, P., Musuraca, G., Jacob, A., Avery, E. J., Lee, J. H., Usenko, G., Wang, M. H., Yu, T., & Jurczak, W. (2022). Acalabrutinib Versus Investigator's Choice in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final ASCEND Trial Results. *HemaSphere*, 6(12), E801. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000801>
- Hallek, M. (2025). Chronic Lymphocytic Leukemia: 2025 Update on the Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *American Journal of Hematology*, 100(3), 450–480. <https://doi.org/10.1002/ajh.27546>
- Junior, H. L. R., Novaes, L. A. C., Datorre, J. G., Moreno, D. A., & Reis, R. M. (2022). Role of Polygenic Risk Score in Cancer Precision Medicine of Non-European Populations: A Systematic Review. *Current Oncology*, 29(8), 5517–5530. <https://doi.org/10.3390/curroncol29080436>
- JY, L., P, G., & Ghia P. (2022). Epidemiology, pathogenesis, and treatment of chronic lymphocytic leukemia in Asia. *Hemasphere*, 6(5).
- Kater, A. P., Harrup, R., Kipps, T. J., Eichhorst, B., Owen, C. J., Assouline, S., Lamanna, N., Robak, T., de la Serna, J., Jaeger, U., Cartron, G., Montillo, M., Mellink, C., Langerak, A. W., Chyla, B., Popovic, R., Jiang, Y., Millen, R., Lefebure, M., ... Seymour, J. F. (2025). The MURANO study: final analysis and retreatment/crossover substudy results of VenR for patients with relapsed/refractory CLL. *Blood*, 145(23), 2733–2745. <https://doi.org/10.1182/blood.2024025525>
- Kipps, T. J., Stevenson, F. K., Wu, C. J., Croce, C. M., Packham, G., Wierda, W. G., O'Brien, S., Gribben, J., & Rai, K. (2017). Chronic lymphocytic leukaemia. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(January). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.96>
- Lyon: International Agency for Researchon Cancer. (2024). *Cancer Today – Indonesia FactSheet*. The Global Cancer Observatory.
- M, H., BD, C., D, C., F, C.-C., G, D., & Döhner H. (2018). *CLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL*. 131(25), 45–60. <https://doi.org/doi:10.1182/blood-2017-09-806398>.
- Mauro, F. R., Starza, I. Della, Messina, M., Reda, G., Trentin, L., Coscia, M., Sportoletti, P., Orsucci, L., Arena, V., Casaluci, G. M., Marasca, R., Murru, R., Laurenti, L., Ilariucci, F., Stelitano, C., Mannina, D., Massaia, M., Rigolin, G. M., Scarfò, L., ... Foà, R. (2023). High rate of durable responses with undetectable minimal residual disease with front-line venetoclax and rituximab in young, fit patients with chronic lymphocytic leukemia and an adverse biological profile: results of the GIMEMA phase II LLC1518 – VERITAS study. *Haematologica*, 108(8), 2091–2100. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.282116>
- Mukamalla, S. K. R., Taneja, A., Malipeddi, D., & Master, S. R. (2023). *Chronic Lymphocytic Leukemia*. Statpearls Publishing.
- Ou, Y., Long, Y., Ji, L., Zhan, Y., Qiao, T., Wang, X., Chen, H., & Cheng, Y. (2022). Trends in Disease Burden of Chronic Lymphocytic Leukemia at the Global, Regional, and National Levels From 1990 to 2019, and Projections Until 2030: A Population-Based Epidemiologic Study. *Frontiers in Oncology*, 12(March), 1–20. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.840616>
- PDQ® Adult Treatment Editorial Board. (2024). *PDQ Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment*. D: National Cancer Institute.
- Puiggros, A., Blanco, G., & Espinet, B. (2014). Genetic abnormalities in chronic lymphocytic leukemia: Where we are and where we go. *BioMed Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/435983>
- Samra, Bachar, & Abdul-Hay, M. (2016). *Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)*.
- Siegel, R., Miller, K., & Jemal, A. (2020). Cancer Statistics, 2020. *Multicenter Study*, 70(1), 3–70.

- Smith, S. M., Wachter, K., Burris, H. A., Schilsky, R. L., George, D. J., Peterson, D. E., Johnson, M. L., Markham, M. J., Mileham, K. F., Beg, M. S., Bendell, J. C., Dreicer, R., Keedy, V. L., Kimple, R. J., Knoll, M. A., LoConte, N., MacKay, H., Meisel, J. L., Moynihan, T. J., ... Uzzo, R. (2021). Clinical Cancer Advances 2021: ASCO's Report on Progress Against Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 39(10), 1165–1184. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03420>
- Soleimani, Y., Mahmoudi, S., Daraei, M., Aryanejad, A., Sani, A. H., Khazali, A., Khorsand, S., Mahdavi, M., Sabeti, S., Sadeghi, H., Shahsavari, M. J., Varseh, M., Karamian, S., Mosavi Jarrahi, A., Taherian, M. R., & Jorjani, G. (2025). Chloroform exposure and risk of leukemia: systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Public Health*, 13(April), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1491075>
- Sun, C., Chen, Y. C., Zurita, A. M., Baptista, M. J., Pittaluga, S., Liu, D., Rosebrock, D., Gohil, S. H., Saba, N. S., Davies-Hill, T., Herman, S. E. M., Getz, G., Pirooznia, M., Wu, C. J., & Wiestner, A. (2023). The immune microenvironment shapes transcriptional and genetic heterogeneity in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Advances*, 7(1), 145–158. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006941>
- Sutarjo, A. S., Wahyudi, D. T., Dachlan, A. S., Mughni, F. A., Suzanna, E., & Sitinjak, D. (2023). Hematological-Related Malignancy-Induced Eosinophilic Dermatositis (He Remained): Sebuah Laporan Kasus Dermatositis Eosinofilik Terkait Leukimia Limfositik Kronis. *Media Dermato-Venereologica Indonesiana*, 50(2).
- The Global Cancer Observatory. (2024). *Cancer Today*. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheet.pdf?>