

Hiperleukositosis Pada Pasien Dengan Kanker Paru

Divian Ozaza Sari¹, Yusuf Aulia Rahman²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Abdoel Moloek Lampung

Abstrak

Leukositosis dapat ditemukan pada pasien dengan kanker paru-paru pada saat diagnosis atau selama perjalanan penyakit. Hiperleukositosis yang didefinisikan sebagai jumlah leukosit di atas 11.000/ μ L, pada sediaan darah perifer. Laporan kasus ini menjelaskan hiperleukositosis pada sindrom paraneoplastik akibat dari kanker paru pada laki-laki usia 42 tahun yang mengalami demam dan lemas sejak 3 bulan terakhir. Pemeriksaan morfologi darah tepi terdapat leukosit meningkat, Neutrofil segmen 88%, tidak ditemukan sel blast dan pemeriksaan BCR-ABL negative. Pada penderita kanker paru, leukositosis dapat disebabkan oleh infeksi, penggunaan kortikosteroid, kelainan hematopoetik, keterlibatan sumsum tulang, atau manifestasi paraneoplastik. Leukositosis paraneoplastik dikaitkan dengan prognosis buruk dan penyakit agresif sehingga diagnosis hiperleukositosis pada sindrom paraneoplastik penting karena untuk menentukan prognosis pasien. Sindrom paraneoplastik merupakan gejala yang terlihat pada keganasan tertentu dan tidak terkait dengan invasi langsung kanker dan terjadi pada 7-15% dari semua pasien dengan kanker. Tumor solid mengaktifasi berbagai sistem yang berbeda, yaitu sistem endokrin, neurologis, mukokutan, dan hematologi. *Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor* (GM-CSF), *Granulocyte Colony Stimulating Factor* (G-CSF), interleukin (IL) -1, IL-6 dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- α telah terlibat dalam *paraneoplastic leukemoid reaction*. Di antaranya, G-CSF merupakan sitokin paling kuat yang memicu hiperleukositosis.

Kata kunci: Hiperleukositosis, kanker paru, sindrom paraneoplastik

Hyperleukocytosis In Patients With Lung Cancer

Abstract

Leukocytosis can be found in patients with lung cancer at the time of diagnosis or during the course of the disease. Hyperleukocytosis was defined as a leukocyte count above 11.000/ μ L on peripheral blood. This case report describes hyperleukocytosis in a paraneoplastic syndrome resulting from lung cancer in a 42-year-old man who has had fever and weakness since the last 3 months. Peripheral blood morphological examination, there is increased leukocyte, 88% segment neutrophils, no blast cell and negative BCR-ABL examination. In people with lung cancer, leukocytosis can be caused by infection, use of corticosteroid, hematopoietic disorders, bone marrow involvement, or paraneoplastic manifestations. Paraneoplastic leukocytosis is associated with poor prognosis and aggressive disease, so the diagnosis of hyperleukocytosis in paraneoplastic syndromes is important because it determines the patient's prognosis. Paraneoplastic syndrome is a symptom seen in certain malignancies and is not associated with direct cancer invasion and occurs in 7-15% of all patients with cancer. Solid tumors activate a variety of different systems, namely the endocrine, neurological, mucocutaneous, and hematological systems. Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF), Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF), interleukin (IL) -1, IL-6 and Tumor Necrosis Factor (TNF)- α have been implicated in paraneoplastic leukemoid reactions. Among these, G-CSF is the strongest cytokine that triggers hyperleukocytosis.

Keywords: Hyperleukocytosis, lung cancer, paraneoplastic syndrome

Korespondensi: Divian Ozaza Sari | Alamat Jl. Ahmad Yani, Gang. Mulia 1 no. 1, Metro Timur | HP 085769797192 | e-mail divianozaza@gmail.com

Pendahuluan

Leukositosis merupakan peningkatan jumlah sel darah putih/*white blood cell*(WBC), biasanya di atas 11.000/ μ L. Nilai pasti dari peningkatan WBC dapat sedikit berbeda antar laboratorium tergantung dari nilai referensi alat yang digunakan pada tiap laboratorium. Nilai WBC mewakili jumlah total subtipe sel darah putih, termasuk neutrofil, eosinofil, limfosit, monosit, leukosit atipikal yang biasanya tidak ada pada apusan darah tepi

(misalnya limfoblas), atau kombinasi dari semuanya.¹ Diagnosis banding leukositosis yang luas memerlukan evaluasi di luar pemeriksaan laboratorium dasar, dan diperlukan pemeriksaan fisik dan riwayat perjalanan penyakit untuk memastikan kemungkinan penyebab kelainan laboratorium yang muncul.¹

Gejala yang paling umum pada leukositosis yaitu demam, sakit kepala, lesu, pusing, penglihatan kabur, ataksia,

papilledema, perdarahan retinal dan perdarahan intrakranial, mengenai sistem SSP. Gejala pernafasan yaitu takipnea, dispnea, hipoksia, infiltrat paru dan gagal nafas. Jumlah leukosit yang tinggi dapat menyebabkan tiga komplikasi utama: koagulasi intravaskular diseminata (DIC), sindrom lisis tumor (TLS) dan leukostasis.²

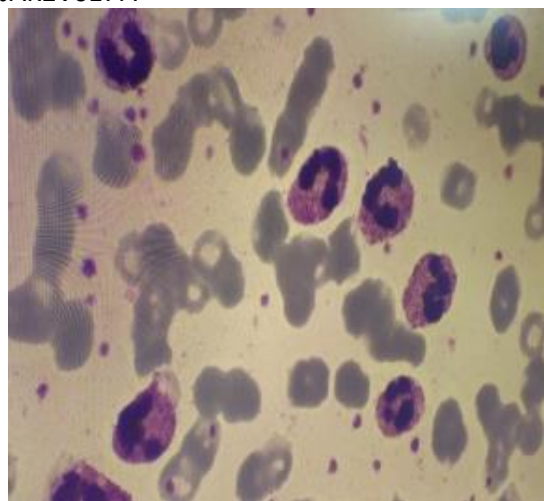
Peningkatan leukosit terdapat 2 macam yaitu non neoplastik dan neoplastik, pada non neoplastik biasanya terjadi karena trauma, dan infeksi kemungkinan besar menjadi penyebab leukositosis yang paling umum. Pada leukositosis neoplastik biasanya terjadi peningkatan leukosit yang persisten atau gejala yang terus-menerus dan tidak sembuh dengan pengobatan, sehingga harus mengevaluasi keganasan, seperti demam, menggigil, keringat malam, penurunan berat badan yang tidak diinginkan, kelelahan, dan / atau mudah memar. pada neoplastik dapat disebabkan *Chronic Myeloid Leukemia* (CML), *Polycythemia Vera* (PV), *Essential Thrombocytemia* (ET), *Primary Myelofibrosis* (PMF), seperti *Chronic Eosinophilic Leukemia* (CEL), *Chronic Myelomonocytic Leukemia* (CMML), dan *Systemic Mastocytosis* (SM).^{3,5}

Kasus

Laki-laki usia 42 tahun datang dengan keluhan demam sejak kurang lebih 3 bulan SMRS, demam hilang timbul dan keluhan disertai badan lemas, dan penurunan berat badan 10 kg selama 3 bulan terakhir, pasien juga mengeluh batuk tidak berdahak dan sesak nafas sejak kurang lebih 1 bulan SMRS, pasien sudah sering berobat tetapi keluhan demam dan lemas tidak kunjung sembuh, pasien merupakan perokok aktif, dalam sehari menghabiskan kurang lebih 1 bungkus rokok dan pasien juga sering minum alkohol. Kemudian pasien berobat ke rumah sakit dan dilakukan pemeriksaan laboratorium, kemudian pasien diberitahu bahwa pasien menderita leukemia dan disarankan untuk melakukan perawatan di RSAM.

Pemeriksaan fisik didapatkan hemodinamik dalam batas normal, Konjungtiva pucat (+), Hepatomegali (+) 6 cm dibawah arcus costae, tepi tumpul, konsistensi kenyal, tidak berbonjol.

Pemeriksaan laboratorium didapatkan anemia (Hb 9,88 g/dL), Leukositosis (102500/ μ L), Segmen 91. Morfologi darah tepi (Gambar 1): Eritrosit: Gambaran normokrom anisopoikilositosis (ovalsit, sel target). Leukosit: jumlah meningkat. Neutrofil segmen (88). Saat ini tidak ditemukan blast. Kesan: anemia normokrom Anisopoikilositosis dengan leukositosis. Pemeriksaan molekuler BCR-ABL tidak terdeteksi adanya fusi gen, mutasi JAK2V617F tidak terdeteksi mutasi JAK2V617F.



Gambar 1. Morfologi darah tepi (perbesaran 100x)

Pemeriksaan penunjang, rontgen thorax AP lateral, Kesan: bayangan opak batas relatif tegas di perihiler kiri. Tenting diafragma kiri. USG, Kesan: hepatomegaly. CT Scan (Gambar 2), kesan: lesi solid inhomogen mengobliterasi bagian medial lobus superior kiri, mediastinal fat kiri mendesak arteri pulmonalis kiri; nodul hiperdens segmen apicoposterior kiri, metastasis, efusi pleura kiri, elevasi diafragma kiri.

Pasien mendapatkan terapi, Cefotaxime 1gr iv X/8 jam, Levofloxacin 750 iv/ 24 jam, Hydroxyurea 500 mg/8 jam, tetapi keluhan demam dan kadar leukosit tidak turun pada perawatan hari ke 7, sehinggadilakukan pemeriksaan molekuler BCR-ABL dan JAK2V617F untuk mengetahui adanya keganasan hematologi kemudian pada perawatan hari ke 10 pasien meminta pulang sehingga pasien dipulangkan dengan kondisi stabil dan diedukasi untuk kontrol rawat jalan 4 hari setelah pasien pulang.



CT Scan dengan kontras



CT Scan tanpa kontras

Gambar 2. CT Scan Thorax terdapat lesi hipodens homogen batas tegas berukuran 5,5 x 9,8 x 6,8 cm diperihiler kiri tampak mengobliterasi mediastinal fat kiri mendesak arteri pulmonalis kiri.

Pembahasan

Infeksi merupakan penyebab yang paling umum pada leukositosis. Gejala yang dapat terjadi yaitu demam, gejala khusus sesuai dari lokasi infeksi, sehingga perlu evaluasi dengan pemeriksaan penunjang seperti kultur dan pencitraan spesifik sistem (mis., Kultur sputum, radiografi dada). Pertimbangkan penggunaan biomarker lain, seperti CRP dan prokalsitonin.⁴

Penyakit myeloproliferative adalah suatu kelainan hematopoiesis. Kelompok ini terdiri dari dua kelompok utama yaitu:

1. Kromosom Philadelphia positif Chronic Myeloid Leukemia (CML),

2. Kromosom Philadelphia negatif yaitu Polycythemia Vera (PV), Essential Thrombocytemia (ET) dan Primary Myelofibrosis (PMF),
3. Kelompok GKG seperti Chronic Eosinophilic Leukemia (CEL), Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML), dan Systemic Mastocytosis (SM).⁵

Janus Kinase 2 (JAK2) merupakan bagian dari tirosin kinase yang penting untuk reseptor sitokin dan berperan dalam mediasi sinyal transduksi dari berbagai respon imun, pertumbuhan, diferensiasi sel, dan hematopoiesis. Penemuan mutasi JAK2V617F memberikan cara untuk membedakan polycythaemia vera, ET dan PMF dengan kelainan jinak dan ganas yang secara klinis serupa, meskipun tidak dapat membedakannya.⁶ Meskipun informasi terbaru tentang pengaruh mutasi JAK2 terhadap patogenesis dan prognosis GKG masih belum sepenuhnya jelas, berbagai bukti tentang JAK2 membuat Badan Kesehatan Dunia (WHO) merevisi kriteria diagnosis GKG.⁷

Leukemia Granulositik Kronik (LGK) adalah suatu penyakit myeloproliferatif yang disebabkan oleh mutasi kromosom berupa translokasi resiprokal antara kromosom 9 dan kromosom 22 membentuk kromosom Philadelphia t(9;22)(q34;q11) dan fusi gen BCR-ABL. Leukemia Granulositik Kronik (LGK) merupakan salah satu penyakit keganasan hematologi yang prevalensinya akan terus meningkat di masa depan. Hal ini disebabkan telah terjadi perkembangan yang sangat penting dalam diagnosis dan penatalaksanaan klinik pasien-pasien LGK. Leukemia kronik yang pada awalnya bersifat fatal menjadi leukemia kronik yang bisa dikendalikan dengan ditemukannya obat-obatan Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI).⁸

Leukemia myeloid kronis (CML) adalah neoplasma mieloproliferatif dengan kejadian 1-2 kasus per 100.000 orang dewasa. Ini menyumbang sekitar 15% dari kasus leukemia yang baru didiagnosis pada orang dewasa.⁹ Sekitar 50% pasien yang didiagnosis dengan CML di Amerika Serikat tidak menunjukkan gejala. Diagnosis CML sering terjadi selama pemeriksaan fisik rutin atau tes darah. CML dapat diklasifikasikan menjadi tiga fase: fase

kronik, fase akselerasi, dan fase ledakan. Sebagian besar (90% -95%) pasien datang dengan CML-CP. Tanda dan gejala umum CML-CP, bila ada, terjadi akibat anemia dan splenomegali. Diagnosis CML tipikal sederhana dan terdiri dari pendokumentasian, dalam pengaturan leukositosis persisten yang tidak dapat dijelaskan (atau kadang-kadang trombositosis), adanya kelainan kromosom Philadelphia (Ph), t (9; 22) (q34; q11), oleh sitogenetik rutin, atau kelainan BCR - ABL1 molekuler terkait Ph oleh fluoresensi in situ hybridization (FISH) atau dengan studi molekuler.^{10,11,12}

Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) adalah kelainan stem cell hematopoietik klonal yang ditandai oleh keadaan *overlap myelodysplastic syndromes* (MDS) dan myeloproliferative neoplasms (MPN). CMML adalah keganasan heterogen yang ditandai dengan monositosis di darah perifer ($>1 \times 10^9/L$), terdapat kelainan mielodisplastik dan mieloproliferatif di sumsum tulang, dan memiliki kecenderungan untuk bertransformasi menjadi leukemia myeloid akut.^{13,14} Kriteria diagnosis CMML : Monosit darah perifer $> 1 \times 10^9/L$, blast dan premonosit 5-20% di darah perifer dan/atau sumsum tulang, tidak adanya kromosom Philadelphia atau fusi onkogen BCR-ABL1, displasia yang melibatkan satu atau lebih garis keturunan myeloid. Jika myelodysplasia tidak ada atau minimal, diagnosis CMML masih bisa dibuat jika kriteria lainnya terpenuhi dan terdapat kelainan genetik klonal atau molekuler dalam sel hematopoietik atau jika monositosis bertahan selama minimal 3 bulan dan penyebab lain dari monositosis telah dieksklusi.^{15,16}

Leukemia neutrofil kronis (CNL), jenis leukemia yang langka dan khusus, ditandai dengan neutrofilia persisten dalam darah tepi, hepatosplenomegali, hiperplasia mieloid di sumsum tulang, diketahui secara patogen terkait dengan mutasi onkogenik pada gen untuk koloni yang merangsang faktor 3 reseptor (CSF3R) dan tidak adanya kromosom Philadelphia atau fusi gen BCR / ABL.^{17,18,19} Ini telah diklasifikasikan sebagai penyakit proliferasi sumsum tulang atipikal (aMPD) oleh WHO.²⁰ CNL umumnya ditemukan

dengan onset usia rata-rata 62,5 tahun, dan masa kelangsungan hidup pasien berkisar antara 6 bulan dan 20 tahun (rata-rata periode kelangsungan hidup 30 bulan) dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun sebesar 28%.²¹ JAK2 milik keluarga Janus kinase (JAK), kelas nonreseptor tirosin kinase. JAK2 adalah protein kinase tirosin intraseluler yang terdiri dari asam amino dengan berat molekul 13,493 kDa; gennya terletak pada kromosom 9p24.²² Mutasi V617F (perubahan valin menjadi fenilalanin pada posisi 617) di JAK2 ditemukan terlibat dalam polisitemia vera (PV), trombositemia esensial (ET), dan myelofibrosis primer (PMF) oleh Baxter pada tahun 2005.²³

Keluhan pada pasien ini mengeluhkan demam terus menerus, disertai lemas dan penurunan berat badan mencapai 10 kg dalam 3 bulan terakhir, keluhan demam dan lemas tidak hilang dengan pemberian antibiotik, sehingga menyingkirkan diagnosis penyakit infeksi. Pada pemeriksaan fisik pasien tampak anemis dan pada pemeriksaan darah rutin dan morfologi darah tepi didapatkan anemia dan leukositosis dengan peningkatan dari neutrofil segmen, sehingga dilakukan pemeriksaan molekuler untuk melihat adakah fusi gen BCR-ABL dan mutasi JAK2V617F untuk mengetahui apakah hiperleukositosis disebabkan oleh kelainan hematopoiesis. Pada pasien ini BCR-ABL tidak ditemukan adanya fusi gen, sehingga dapat disingkirkan leukemia granulositik kronik, leukemia myeloid kronis, dan leukemia myelomonositik kronik. Tidak terdeteksi adanya mutasi dari JAK2V617F, sehingga dapat disingkirkan penyakit myeloproliferative dan leukemia neutrofil kronis. Pada pasien ini terjadi hiperleukositosis sindrom paraneoplastik akibat tumor paru, karena pada pemeriksaan rontgen thorax terdapat bayangan opak batas relatif tegas di perihiler kiri, tenting diafragma kiri dan pada pemeriksaan ct-scan didapatkan hasil lesi solid inhomogen mengobliterasi bagian medial lobus superior kiri, mediastinal fat kiri mendesak arteri pulmonalis kiri; nodul hiperdens segmen apicoposterior kiri, metastasis.

Sindrom paraneoplastik adalah gejala yang terlihat pada keganasan tertentu dan

tidak terkait dengan invasi langsung kanker dan terjadi pada 7-15% dari semua pasien dengan kanker. Sindrom paraneoplastik terjadi melalui sekresi faktor humoral (sitokin atau hormon) atau melalui respon imun yang mendorong terhadap tumor. Reaksi leukemoid didefinisikan sebagai leukositosis yang disebabkan oleh stimulasi fisiologis sumsum tulang akibat stres (perdarahan hebat), infeksi, obat-obatan tertentu (terutama Dapsone, obat Sulfa, faktor pertumbuhan, kortikosteroid) atau keganasan. Kanker paru-paru adalah kanker paling umum yang dikaitkan dengan sindrom paraneoplastik. Dalam sebuah penelitian terhadap 227 pasien kanker paru, 15% menderita leukositosis. Leukositosis dengan dominasi prekursor neutrofil non klonal awal (mielosit dan metamyelosit), bersama dengan bentuk pita. Pada *paraneoplastic leukemoid reaction* (PLR), sel tumor akan melepaskan sitokin, menstimulasi sumsum tulang dan menyebabkan hiperleukositosis.^{24,25,26,27,28} Pada pasien memenuhi syarat untuk sindrom paraneoplastik karena terdapat leukositosis yang di dominasi oleh neutrofil, pada morfologi darah tepi tidak ditemukan adanya sel blast, dan pada pemeriksaan BCR-ABL negative.

Tumor solid mengaktifasi berbagai sistem yang berbeda, yaitu sistem endokrin, neurologis, mukokutan, dan hematologi. *Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor* (GM-CSF), *Granulocyte Colony Stimulating Factor* (G-CSF), interleukin (IL) -1, IL-6 dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF) - α telah terlibat dalam *paraneoplastic leukemoid reaction*. Di antaranya, G-CSF adalah sitokin paling kuat yang memicu hiperleukositosis.^{29,30,31,32}

Diagnosis hiperleukositosis pada sindrom paraneoplastik penting karena memiliki nilai prognostik yang penting. Meskipun ada beberapa laporan kasus pasien yang mencapai resolusi leukositosis terkait keganasan mereka dengan dimulainya kemoterapi, pada sebagian besar pasien kelainan ini tetap ada dan pasien ini cenderung memiliki hasil yang buruk.

Hiperleukositosis adalah keadaan darurat medis yang membutuhkan

pengenalan segera dan terapi awal untuk mencegah terjadinya komplikasi. *Cytoreduction* Pengurangan cepat jumlah sel blast yang bersirkulasi penting untuk mencegah atau menunda pembentukan leukostasis. Ini dapat diperoleh dengan kemoterapi induksi, hidroksiurea dan leukaferesis. Kebutuhan *debulking leukocytoreduction* sebelum kemoterapi dikumpulkan dari laporan sindrom lisis tumor dengan manifestasi paru dan ginjal yang menonjol setelah dimulainya kemoterapi.^{33,34,35,36} *Hydroxyurea* 50-100 mg / kg diberikan secara oral dalam tiga atau empat dosis setiap hari mengurangi jumlah sel darah putih sebesar 50% sampai 80% dalam 24-48 jam tanpa memperburuk tanda klinis.^{37,38} Terapi ini dapat digunakan sebagai terapi penghubung sebelum rejimen induksi yang tepat untuk mengurangi beban tumor dan risiko TLS. Namun tidak ada data yang menunjukkan bahwa pendekatan ini lebih baik daripada terapi induksi langsung. Pada semua pasien yang memenuhi syarat untuk pengobatan penyembuhan intensif, pengobatan dengan dosis standar atau dosis tinggi sitarabin plus antrasiklin harus dimulai sesegera mungkin. Apheresis adalah istilah umum yang mengacu pada penarikan seluruh darah dari tubuh, pemisahan dan retensi satu atau lebih komponen, dengan pengembalian komponen yang tersisa kepada pasien. Penggunaan perangkat apheresis modern, bernama pemisah sel darah, memungkinkan untuk memisahkan sel darah putih dan prekursornya dari darah pasien dengan sentrifugasi, sementara plasma, trombosit, dan sel darah merah dikembalikan ke pasien. Unit apheresis memiliki keterampilan yang diperlukan untuk melakukan prosedur pengumpulan sel induk darah tepi atau konsentrat granulosit. Leukositaferesis terapeutik untuk mengurangi jumlah sel darah putih yang sangat tinggi, untuk mencegah atau mengobati sindrom leukositosis, pada pasien yang dipengaruhi oleh leukemia akut dengan hiperleukositosis.³⁹

Simpulan

Hiperleukositosis dapat menjadi manifestasi dari sindrom paraneoplastik yang disebabkan

oleh tumor paru. G-CSF merupakan sitokin yang paling kuat untuk memicu hiperleukositosis dan ini merupakan salah satu respon tubuh pada tumor paru, namun pada pasien ini tidak dilakukan pemeriksaan G-CSF karena di Provinsi Lampung belum menunjang untuk melakukan pemeriksaan G-CSF.

Daftar Pustaka

- Riley LK, Rupert J. *Evaluation of Patients with Leukocytosis. Am Fam Physician.* 2015;92(11):1004-11. [PubMed]
- Röllig C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood.* 2015;125(21):3246–3252.
- Levine EG, Bloomfield CD. *Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation, and environmental exposure.* Semin. Oncol. 1992 Feb;19(1):47-84. [PubMed]
- Cerny J, Rosmarin AG. Why does my patient have leukocytosis? *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012;26(2): 303-319, viii.
- Kiladjian JJ. The Spectrum of JAK2-Positive Myeloproliferative Neoplasms. *Hematology American Society of Hematology Education Program.* 2012; 561-6.
- Spivak JL and Silver RT. The Revised World Health Organization Diagnostic Criteria for Polycythemia Vera, Essential Thrombocytosis, and Primary Myelofibrosis: an Alternative Proposal. *Blood.* 2008; 112: 231-9.
- Latif N, Guthrie T and Rana F. JAK2 Gene Mutation: Impact on Pathogenesis, Classification, and Management of Myeloproliferative Neoplasms. 2010, p.109–14.
- Buyukasik Y, Haznedaroglu IC, Ilhan O. Chronic myeloid leukemia: Practical issues in diagnosis, treatment, and follow up. *Int J Hematol Oncol.* 2010;20(2 Suppl 1):1-12.
- American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2019.* Atlanta: American Cancer Society; 2019.
- Jabbour E, Cortes JE, Kantarjian HM. Molecular monitoring in chronic myeloid leukemia: response to tyrosine kinase inhibitors and prognostic implications. *Cancer.* 2008; 112(10): 21 12- 2118.
- Kantarjian H, Schiffer C, Jones D, Cortes J. Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use and interpretation of monitoring methods. *Blood.* 2008; 111(4): 1774- 17 80.
- Schoch C, Schnittger S, Bursch S, et al. Comparison of chromosome banding analysis, interphase- and hypermetaphase-FISH, qualitative and quantitative PCR for diagnosis and for follow-up in chronic myeloid leukemia: a study on 350 cases. *Leukemia.* 2002; 16: 53.
- Patnaik MM, Lasho TL, Finke CM, Hanson CA, Hodnefield JM, Knudson CL et al. Spliceosome mutations involving SRSF2, SF3B1, and U2AF35 in chronic myelomonocytic leukemia: Prevalence, clinical correlates, and prognostic relevance. *American J Haematol.* 2013;88(3):201-206.
- Bakta IM. *Hematologi klinik ringkas.* EGC. 2015;178-185.
- Patnaik MM, Tefferi A. Chronic Myelomonocytic Leukemia: Update on Diagnosis, Risk Stratification, and Management. *American J Haematol.* 2018;93(6):824-840
- Benton CB, Nazha A, Pemmaraju N, GarciaManero G. Chronic myelomonocytic leukemia. *Crit rev oncol haematol.* 2015;95(2):222-242.
- Maxson JE, Gotlib J, Pollyea DA, et al. Oncogenic CSF3R mutations in chronic neutrophilic leukemia and atypical CML. *N Engl J Med.* 2013;368(19):1781–1790.
- Pardanani A, Lasho TL, Laborde RR, et al. CSF3R T618I is a highly prevalent and specific mutation in chronic neutrophilic leukemia. *Leukemia.* 2013;27(9):1870–1873.

19. Vardiman J, Hyjek E. World health organization classification, evaluation, and genetics of the myeloproliferative neoplasm variants. *Hematology* 2011; 2011: 250-6.
20. Elliott MA, Hanson CA, Dewald GW, Smoley SA, Lasho TL, Tefferi A. WHO-defined chronic neutrophilic leukemia: A long-term analysis of 12 cases and a critical review of the literature. *Leukemia* 2005; 19: 313-7.
21. Reilly JT. Chronic neutrophilic leukaemia: a distinct clinical entity? *Br J Haematol* 2002; 116: 10-8.
22. Tefferi A. JAK2 Mutations and Clinical Practice in Myeloproliferative Neoplasms. *Cancer J* 2007; 13: 366-71.
23. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders (vol 365, pg 1054, 2005). *Lancet* 2005; 366: 122.
24. Aucho, M. *Des nevritesperipheriques chez les cancreux.* (1890) *Rev Med (Paris)* 10: 785-807. PubMed|CrossRef|Others
25. Chabot-Richards, D.S., George, T.I. *Leukocytosis.* (2014) *Int J Lab Hematol* 36(3):279-288. PubMed|CrossRef|Others
26. Sakka V, Tsiodras, S., Giamarellos-Bourboulis, E.J., et al. *An update on the etiology and diagnostic evaluation of a leukemoid reaction.* (2006) *Eur J Intern Med* 17(6): 394–398. PubMed|CrossRef|Others
27. Kasuga I, Makino S, Kiyokawa H, Katoh H, Ebihara Y, Ohyashiki K. *Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma.* *Cancer* 2001;92:2399-405.
28. Richardson GE, Johnson BE. *Paraneoplastic syndromes in lung cancer.* *Curr Opin Oncol* 1992;4:323-33.
29. Ascensao, J.L., Oken, M.M., Ewing, S.L., et al. *Leukocytosis and large cell lung cancer. A frequent association.* (1987) *Cancer* 60(4): 903-905. PubMed|CrossRef|Others
30. Sato, K., Fujii, Y., Ono, M., et al. *Production of interleukin 1 α -like factor and colony-stimulating factor by a squamous cell carcinoma of the thyroid (T3M-5) derived from a patient with hypercalcemia and leukocytosis.* (1987) *Cancer Res* 47(24 Pt 1): 6474-6480. PubMed|CrossRef|Others
31. Black, K., Garrett, I.R., Mundy, G.R. *Chinese Hamster ovarian cells transfected with the murine interleukin-6 gene cause hypercalcemia as well as cachexia, leukocytosis, and thrombocytosis in tumor bearing nude mice.* *Endocrinology*.1991;128(5): 2657-2659. PubMed|CrossRef|Others
32. Yoneda, T., Alsina, M.A., Bonewald, L., et al. *Evidence that tumor necrosis factor plays a pathogenic role in the paraneoplastic syndromes of cachexia, hypercalcemia, and leukocytosis in a human tumor in a nude mice.* (1991) *J Clin Invest* 87(3): 977-985. PubMed|CrossRef|Others
33. Myers TJ, Cole SR, Klatsky AU, et al. Respiratory failure due to pulmonary leukostasis following chemotherapy of acute non-lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1983;53:1808–1813.
34. Dombret H, Hunault M, Faucher C, et al. Acute lysis pneumopathy after chemotherapy for acute myelomonocytic leukemia with abnormal marrow eosinophils. *Cancer*. 1992;69:1356–1361.
35. Tryka AF, Godleski JJ, Fanta CH. Leukemic cell lysis pneumopathy after chemotherapy: a complication of treated myeloblastic leukemia. *Cancer*. 1982;50:2763–2770.
36. Grund FM, Armitage JO, Burns CP. Hydroxyurea in the prevention of the effects of leukostasis in acute leukemia. *Arch Int Med*. 1977;137:1246–1247.
37. Porcu P, Farag S, Marcucci G, et al. Leukocytoreduction for acute. *Leukemia Ther Apher*. 2002;6(1):15–23.
38. Porcu P, Danielson CF, Orazi A, et al. Therapeutic leukapheresis in hyperleukocytosis leukaemias: lack of correlation between degree of cytoreduction and early mortality rate. *Br J Haematol*. 1997;98:433–436.

39. Hölig K, Moog R. Leukocyte depletion by therapeutic leukocytapheresis in patients with leukemia. *Transfus Med Hemother*. 2012;39(4):241–245.