

ARTIKEL PENELITIAN

Hematopoiesis Klonal sebagai Prediktor Risiko Transformasi Leukemia dan Potensinya sebagai Target Precision Medicine: Sebuah Tinjauan Literatur

*Rd. Dina Garniasih¹⁾²⁾, Maria Agata Chaja²⁾, Prima Nanda Fauziah³⁾

¹⁾Departemen Hematologi dan Onkologi Anak, Rumah Sakit Anak dan Bunda Harapan Kita, Jakarta, Indonesia

²⁾Departemen Ilmu Kedokteran Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Pelita Harapan Tangerang, Indonesia

³⁾Departemen Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Kesehatan, Universitas Mohammad Husni Thamrin, Jakarta, Indonesia

***Corresponding author:** Rd. Dina Garniasih, dina.garniasih07@gmail.com, Jakarta, Indonesia

Abstrak

Hematopoiesis klonal (*clonal hematopoiesis/CH*) merupakan kondisi yang ditandai oleh ekspansi klon sel hematopoietik yang membawa perubahan genetik somatik tanpa memenuhi kriteria neoplasma hematologis. Meskipun sebagian besar individu dengan CH tidak mengalami progresi menjadi keganasan, karakteristik molekuler dan klinis tertentu dapat meningkatkan risiko berkembang menjadi neoplasma mieloid, termasuk acute myeloid leukemia (AML). Pemahaman mengenai faktor yang memengaruhi ekspansi dan evolusi klonal diperlukan untuk meningkatkan stratifikasi risiko dan pengembangan pendekatan *precision medicine*. Tinjauan ini bertujuan menganalisis hubungan antara karakteristik molekuler dan klinis CH dengan risiko progresi menuju neoplasma mieloid, mengidentifikasi faktor yang berpotensi digunakan dalam stratifikasi risiko, serta mengevaluasi implikasinya terhadap pengembangan biomarker dan *precision medicine*. Tinjauan literatur dilakukan terhadap publikasi ilmiah yang membahas CH, CHIP, CCUS, mutasi genetik somatik, dinamika klonal, progresi menuju neoplasma mieloid, biomarker, dan pendekatan berbasis *precision medicine*. Analisis difokuskan pada jenis dan kombinasi mutasi, ukuran klon dan variant allele frequency (VAF), dinamika ekspansi klonal, keberadaan sitopenia, faktor klinis, serta perubahan mikro lingkungan hematopoietik yang berpotensi memengaruhi evolusi penyakit. Bukti yang tersedia menunjukkan bahwa risiko progresi CH bersifat heterogen dan tidak dapat ditentukan hanya berdasarkan keberadaan satu mutasi. Mutasi pada DNMT3A, TET2, dan ASXL1 merupakan perubahan yang sering ditemukan, tetapi implikasi prognostiknya berbeda. Risiko progresi cenderung meningkat pada individu dengan klon berukuran lebih besar, peningkatan VAF atau ekspansi klonal dari waktu ke waktu, mutasi berisiko tinggi atau multipel, serta disertai sitopenia atau karakteristik yang sesuai dengan *clonal cytopenia of undetermined significance* (CCUS). Interaksi antara perubahan intrinsik sel hematopoietik, inflamasi, dan mikro lingkungan hematopoietik juga dapat berperan dalam seleksi dan ekspansi klon. Integrasi profil molekuler dan karakteristik klinis berpotensi menghasilkan stratifikasi risiko yang lebih informatif dibandingkan penggunaan parameter hematologi secara terpisah. Meskipun demikian, bukti mengenai

intervensi yang secara langsung menargetkan CH untuk mencegah transformasi leukemia masih terbatas. CH merupakan keadaan klonal preneoplastik yang pada sebagian individu dapat berkembang menjadi neoplasma mieloid. Jenis mutasi, kombinasi perubahan genetik, ukuran dan dinamika klon, sitopenia, serta faktor mikro lingkungan perlu dipertimbangkan dalam penilaian risiko progresi. Integrasi data molekuler dan klinis berpotensi mendukung pemantauan individual dan pengembangan precision medicine. Namun, validasi melalui studi longitudinal dan prospektif masih diperlukan untuk menentukan biomarker dengan nilai prediktif yang konsisten serta mengidentifikasi intervensi yang aman dan efektif dalam mencegah transformasi menuju leukemia.

Kata kunci: *Acute Myeloid Leukemia, Evolusi Klonal, Hematopoiesis Klonal, Mutasi Somatik, Precision Medicine, Stratifikasi Risiko*

Abstract

Clonal hematopoiesis (CH) is characterized by the expansion of hematopoietic cell clones carrying somatic genetic alterations in the absence of diagnostic criteria for a hematologic neoplasm. Although most individuals with CH do not progress to malignancy, certain molecular and clinical features may increase the risk of developing myeloid neoplasms, including acute myeloid leukemia (AML). Understanding the factors that influence clonal expansion and evolution is essential for improving risk stratification and advancing precision medicine approaches. This review aimed to analyze the association between the molecular and clinical characteristics of CH and the risk of progression to myeloid neoplasms, identify potential factors for risk stratification, and evaluate their implications for biomarker development and precision medicine. A literature review was conducted of scientific publications addressing CH, clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP), clonal cytopenia of undetermined significance (CCUS), somatic genetic mutations, clonal dynamics, progression to myeloid neoplasms, biomarkers, and precision medicine approaches. The analysis focused on mutation types and combinations, clone size and variant allele frequency (VAF), the dynamics of clonal expansion, the presence of cytopenia, clinical factors, and alterations in the hematopoietic microenvironment that may influence disease evolution. Available evidence indicates that the risk of CH progression is heterogeneous and cannot be determined solely by the presence of a single mutation. Mutations in DNMT3A, TET2, and ASXL1 are frequently detected, but their prognostic implications vary. The risk of progression tends to increase in individuals with larger clones, higher VAF or progressive clonal expansion over time, high-risk or multiple mutations, and concomitant cytopenia or features consistent with CCUS. Interactions among intrinsic alterations in hematopoietic cells, inflammation, and the hematopoietic microenvironment may also contribute to clonal selection and expansion. Integrating molecular profiles with clinical characteristics may provide more informative risk stratification than the use of hematological parameters alone. Nevertheless, evidence regarding interventions that directly target CH to prevent leukemic transformation remains limited. CH represents a preneoplastic clonal state that may progress to myeloid neoplasms in a subset of individuals. Mutation type, combinations of genetic alterations, clone size and dynamics, cytopenia, and microenvironmental factors should be considered when assessing the risk of progression. Integration of molecular and clinical data may support individualized monitoring and the development of precision medicine strategies. However, longitudinal and prospective studies

are needed to validate biomarkers with consistent predictive value and to identify safe and effective interventions for preventing transformation to leukemia.

Keywords: *Acute Myeloid Leukemia, Clonal Hematopoiesis, Clonal Evolution, Somatic Mutations, Precision Medicine, Risk Stratification*

PENDAHULUAN

Leukemia merupakan salah satu kelompok keganasan hematologi yang masih menjadi masalah kesehatan penting. Perkembangan leukemia tidak selalu berlangsung secara tiba-tiba. Pada sebagian kasus, perubahan biologis telah terjadi jauh sebelum manifestasi klinis keganasan dapat dikenali. Akumulasi perubahan genetik pada sel punca hematopoietik dapat menghasilkan populasi sel yang memiliki keuntungan bertahan hidup atau proliferasi dibandingkan sel normal. Populasi tersebut kemudian dapat berkembang secara bertahap melalui proses evolusi klonal. Salah satu keadaan yang menjadi perhatian dalam proses tersebut adalah clonal hematopoiesis (CH) (Beeler *et al.*, 2026; Jaiswal dan Ebert, 2019). CH menggambarkan ekspansi suatu klon sel hematopoietik yang berasal dari sel punca atau progenitor yang mengalami perubahan somatik. Individu dengan CH dapat tetap tidak menunjukkan gejala dan tidak memenuhi kriteria diagnosis keganasan hematologi. Salah satu bentuk yang paling banyak digunakan dalam penelitian adalah clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP), yang secara operasional ditandai oleh keberadaan mutasi somatik pada gen yang berhubungan dengan keganasan hematologi dengan VAF $\geq 2\%$, tanpa adanya keganasan hematologi yang telah terdiagnosis. Batas VAF tersebut pada awalnya digunakan sebagai ambang praktis berdasarkan kemampuan teknologi pengurutan generasi sebelumnya dan bukan merupakan batas biologis mutlak (Jaiswal dan Ebert, 2019; Steensma *et al.*, 2015).

Kemajuan teknologi NGS telah mengubah pemahaman mengenai CH. Pemeriksaan dengan kedalaman sekuensing yang lebih tinggi memungkinkan identifikasi perubahan genetik dengan frekuensi alel yang sangat rendah. Akibatnya, semakin banyak individu yang diketahui memiliki populasi sel hematopoietik dengan perubahan somatik yang sebelumnya tidak dapat dideteksi. Kondisi ini juga menunjukkan bahwa keberadaan mutasi somatik saja tidak cukup untuk menentukan apakah seseorang akan mengalami leukemia. Faktor seperti jenis mutasi, ukuran klon, jumlah mutasi, perubahan indeks eritrosit, sitopenia, usia, lingkungan mikro

sumsum tulang, serta tekanan hematopoietik dapat memengaruhi perjalanan klonal (Beeler *et al.*, 2026; Weeks *et al.*, 2023a).

Mutasi pada DNMT3A, TET2, dan ASXL1 merupakan perubahan yang paling sering ditemukan pada CH. Ketiga gen tersebut berperan dalam regulasi epigenetik dan pemeliharaan fungsi sel punca hematopoietik. Namun, implikasi klinis masing-masing mutasi berbeda. CH dengan mutasi DNMT3A tunggal, misalnya, secara umum mempunyai risiko progresi yang lebih rendah dibandingkan CH yang membawa mutasi tertentu pada TP53 atau gen spliceosome (Weeks *et al.*, 2023a; Steensma, 2021; Jaiswal *et al.*, 2014).

Risiko transformasi menuju keganasan mieloid pada CH secara keseluruhan relatif rendah secara absolut, meskipun meningkat dibandingkan individu tanpa CH. Risiko tersebut diperkirakan sekitar 0,5–1% per tahun pada populasi CHIP secara umum. Oleh karena itu, ditemukannya CH tidak dapat langsung dianggap sebagai diagnosis leukemia atau keadaan yang pasti akan berkembang menjadi leukemia. Justru tantangan utama saat ini adalah membedakan klon yang relatif stabil dari klon yang mempunyai karakteristik biologis berisiko tinggi (Weeks *et al.*, 2023a; Steensma, 2021; Bolton *et al.*, 2020).

Perkembangan konsep tersebut memiliki implikasi penting bagi precision medicine. Jika individu dengan risiko progresi tinggi dapat dikenali sebelum munculnya leukemia, pemantauan hematologi dan molekuler dapat dilakukan secara lebih terarah. Dalam jangka panjang, identifikasi klon berisiko tinggi juga membuka kemungkinan dilakukannya intervensi sebelum terjadi transformasi menjadi keganasan yang nyata (Aran *et al.*, 2025; Weeks *et al.*, 2023b; Steensma, 2021; Bolton *et al.*, 2020).

Di sisi lain, CH memiliki implikasi yang lebih luas daripada leukemia. Sejumlah penelitian menunjukkan hubungan CH dengan penyakit kardiovaskular, inflamasi kronis, dan peningkatan mortalitas. Dengan demikian, CH dapat dipandang sebagai kondisi biologis yang menghubungkan perubahan genetik, penuaan, inflamasi, dan penyakit kronis (Aran *et al.*, 2025; Weeks *et al.*, 2023b). Berdasarkan perkembangan tersebut, pemahaman terhadap CH menjadi relevan bagi bidang hematologi dan kedokteran laboratorium. Artikel ini bertujuan meninjau perkembangan konsep CH, mekanisme evolusi klonal menuju leukemia, faktor prediktif transformasi, peran NGS dalam identifikasi dan pemantauan klon, serta peluang penerapan CH dalam pendekatan *precision medicine*.

METODE PENELITIAN

Artikel ini merupakan tinjauan literatur naratif yang membahas hubungan antara CH dan transformasi menuju keganasan hematologi, khususnya leukemia mieloid. Penelusuran literatur dilakukan melalui basis data ilmiah seperti PubMed dan sumber publikasi biomedis lainnya. Kata kunci yang digunakan meliputi "*clonal hematopoiesis*", "*clonal hematopoiesis of indeterminate potential*", CHIP, "*clonal evolution*", leukemia, AML, MDS, "*myeloid neoplasm*", "*next-generation sequencing*", *biomarker*, dan "*precision medicine*". Artikel yang dipertimbangkan terutama berupa penelitian original, tinjauan sistematis atau naratif, serta publikasi ilmiah yang membahas aspek biologis, molekuler, diagnostik, prognostik, dan terapeutik CH. Publikasi terbaru diprioritaskan, sementara beberapa artikel seminal tetap digunakan untuk menjelaskan dasar konseptual CH dan CHIP. Informasi yang diperoleh kemudian dikelompokkan menjadi beberapa tema utama, yaitu definisi dan karakteristik CH, mekanisme ekspansi klonal, faktor risiko transformasi, gen yang berhubungan dengan progresi, penggunaan NGS, serta peluang intervensi berbasis *precision medicine*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Clonal Hematopoiesis sebagai Tahap Awal Evolusi Keganasan

Hematopoiesis normal merupakan proses dinamis yang melibatkan sel punca hematopoietik dengan kemampuan mempertahankan diri dan menghasilkan berbagai garis keturunan sel darah. Selama kehidupan, sel-sel tersebut mengalami berbagai tekanan biologis dan dapat memperoleh perubahan genetik somatik. Sebagian besar perubahan tersebut tidak memberikan keuntungan selektif yang berarti. Namun, perubahan tertentu dapat memberikan keuntungan proliferasi atau meningkatkan kemampuan sel untuk bertahan dalam kondisi stres. Apabila sel dengan keuntungan tersebut mengalami ekspansi, terbentuklah populasi klonal yang dapat terdeteksi dalam darah (Beeler *et al.*, 2026; Jaiswal *et al.*, 2019).

Konsep ini penting karena leukemia tidak selalu muncul melalui satu peristiwa genetik tunggal. Transformasi keganasan umumnya merupakan proses bertahap. Sebuah klon awal dapat bertahan dalam jangka panjang tanpa menimbulkan manifestasi penyakit. Perubahan genetik tambahan kemudian dapat memberikan keuntungan biologis yang lebih besar sehingga klon tersebut semakin dominan dan pada akhirnya memperoleh karakteristik keganasan (Weeks *et al.*, 2023a; Bolton *et al.*, 2020). Dengan demikian, CH dapat dipahami sebagai salah satu keadaan biologis yang berada pada spektrum evolusi hematopoietik. Namun, CH tidak identik dengan leukemia. Sebagian besar individu dengan CH tidak mengalami transformasi menjadi

keganasan hematologi selama hidupnya. Hal ini merupakan alasan penting mengapa hasil pemeriksaan CH harus ditafsirkan berdasarkan konteks klinis dan molekuler secara menyeluruh (Weeks *et al.*, 2023b; Bolton *et al.*, 2020).

Peran DNMT3A, TET2 dan ASXL1

Tiga gen yang paling sering ditemukan pada CH adalah DNMT3A, TET2, dan ASXL1. Ketiganya berhubungan dengan regulasi epigenetik dan mempunyai peran penting dalam mempertahankan keseimbangan antara pembaruan diri dan diferensiasi sel punca hematopoietik (Weeks *et al.*, 2023b; Jaiswal *et al.*, 2014). DNMT3A berperan dalam metilasi DNA. Perubahan pada gen ini dapat mengubah pola regulasi ekspresi gen dan memberikan keuntungan kompetitif bagi sel punca tertentu. Mutasi DNMT3A merupakan salah satu bentuk CH yang paling umum. TET2 terlibat dalam proses demetilasi DNA dan pengaturan keadaan epigenetik sel. Kehilangan fungsi TET2 dapat meningkatkan kemampuan kompetitif sel punca hematopoietik, terutama dalam kondisi inflamasi atau tekanan hematopoietik. Sementara itu, ASXL1 berperan dalam regulasi kromatin dan ekspresi gen. Mutasi ASXL1 memiliki karakteristik biologis yang berbeda dan pada beberapa konteks berhubungan dengan risiko progresi yang lebih tinggi dibandingkan CH akibat mutasi DNMT3A tunggal. Namun, klasifikasi risiko tidak sebaiknya didasarkan hanya pada nama gen. Jenis varian, jumlah mutasi, VAF, perubahan jumlah sel darah, serta dinamika klon perlu dipertimbangkan secara bersamaan. Pendekatan tersebut menjadi semakin penting karena tidak semua mutasi pada satu gen mempunyai konsekuensi biologis yang sama. (Weeks *et al.*, 2023a; Steensma, 2021).

Ukuran Klon sebagai Indikator Penting Risiko Transformasi

VAF merupakan salah satu parameter yang banyak digunakan untuk menggambarkan besarnya suatu klon. Semakin tinggi VAF, semakin besar proporsi sel darah yang membawa varian tersebut, meskipun interpretasi VAF perlu mempertimbangkan status zigositasi, perubahan jumlah salinan kromosom, dan karakteristik sampel (Weeks *et al.*, 2023a; Steensma, 2021). Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa ukuran klon yang lebih besar berkaitan dengan peningkatan risiko keganasan. VAF >10% merupakan salah satu karakteristik yang pernah digunakan untuk mengidentifikasi kelompok dengan risiko lebih tinggi. Risiko juga meningkat apabila terdapat lebih dari satu mutasi yang berhubungan dengan keganasan mieloid (Steensma, 2021). Hal tersebut memperlihatkan bahwa pemeriksaan CH tidak cukup dilakukan hanya

dengan pertanyaan "mutasi ada atau tidak". Perubahan VAF dari waktu ke waktu juga dapat memberikan informasi mengenai perilaku klon. Klon yang stabil selama bertahun-tahun memiliki makna berbeda dengan klon yang menunjukkan peningkatan ukuran secara progresif. Pemantauan longitudinal dengan NGS berpotensi memberikan informasi yang lebih bermakna dibandingkan satu kali pemeriksaan. Pendekatan tersebut dapat membantu membedakan klon yang relatif stabil dari klon yang mengalami ekspansi.

Mutasi Berisiko Tinggi dan Transformasi menuju Leukemia

Tidak semua CH mempunyai risiko transformasi yang sama. Beberapa karakteristik molekuler diketahui berhubungan dengan risiko yang lebih tinggi. Mutasi TP53, gen faktor RNA splicing seperti SRSF2, SF3B1, dan U2AF1, serta mutasi tertentu pada IDH1/IDH2 telah dikaitkan dengan peningkatan risiko perkembangan menuju neoplasma mieloid (Kanagal-Shamanna *et al.*, 2024; Steensma, 2021). Keberadaan sitopenia juga merupakan faktor penting. Individu dengan mutasi klonal disertai sitopenia yang tidak dapat dijelaskan dapat termasuk dalam kelompok clonal cytopenia of undetermined significance (CCUS), yang mempunyai risiko progresi lebih tinggi dibandingkan CHIP tanpa sitopenia (Steensma, 2021; Malcovati *et al.*, 2017).

Selain perubahan intrinsik pada sel, lingkungan mikro sumsum tulang juga berperan. Proses inflamasi kronis dapat memberikan tekanan selektif terhadap hematopoiesis dan menciptakan kondisi yang menguntungkan bagi klon tertentu. Mutasi pada TET2, DNMT3A, dan ASXL1 dapat berinteraksi dengan jalur inflamasi sehingga meningkatkan kemampuan sel mutan untuk bertahan dan berkembang (Kanagal-Shamanna *et al.*, 2024). Hubungan tersebut menjelaskan bahwa transformasi leukemia merupakan hasil interaksi antara genetika, epigenetika, lingkungan mikro, inflamasi, dan tekanan hematopoietik, bukan sekadar akibat satu mutasi.

Model Prediksi Risiko Transformasi

Salah satu perkembangan penting dalam bidang CH adalah munculnya model stratifikasi risiko. Model tersebut dikembangkan karena risiko absolut transformasi pada CHIP secara umum cukup rendah sehingga tidak semua individu membutuhkan pendekatan pemantauan yang sama. Weeks *et al.* (2023b) mengembangkan model prediksi risiko keganasan mieloid yang mempertimbangkan berbagai faktor, termasuk usia, ukuran klon, jumlah mutasi, jenis mutasi, dan parameter darah. Model ini menunjukkan bahwa kombinasi beberapa karakteristik

dapat memberikan kemampuan prediksi yang lebih baik dibandingkan penilaian berdasarkan satu faktor saja.

Implikasinya cukup penting bagi pelayanan klinis. Individu dengan CH berisiko rendah dapat menjalani pemantauan secara proporsional, sedangkan pasien dengan profil molekuler dan hematologi berisiko tinggi dapat dipertimbangkan untuk pemantauan lebih intensif atau evaluasi hematologi lebih lanjut. Dengan demikian, tujuan pemeriksaan CH bukan semata-mata menemukan sebanyak mungkin mutasi, tetapi menghasilkan informasi risiko yang dapat digunakan dalam pengambilan keputusan klinis.

Peran *Next-Generation Sequencing* (NGS)

NGS merupakan teknologi utama yang memungkinkan perkembangan penelitian CH. Dibandingkan pemeriksaan satu gen, NGS memungkinkan analisis sejumlah besar gen secara bersamaan dan dapat mendeteksi berbagai tipe perubahan genetik. Panel NGS yang ditujukan untuk keganasan mieloid dapat mencakup gen yang berhubungan dengan regulasi epigenetik, RNA *splicing*, sinyal proliferasi, respons kerusakan DNA, dan jalur metabolik. Teknologi ini memungkinkan pemeriksaan dilakukan secara lebih komprehensif. Namun, peningkatan sensitivitas NGS juga menghadirkan tantangan. Semakin rendah batas deteksi, semakin besar kemungkinan ditemukannya varian dengan frekuensi sangat kecil yang belum tentu mempunyai makna klinis. Oleh sebab itu, interpretasi hasil harus mempertimbangkan kualitas sekuensing, batas deteksi metode, validasi varian, serta konteks klinis pasien (Beer *et al.*, 2026; Chan *et al.*, 2020; Loy *et al.*, 2024). Perkembangan NGS juga memungkinkan pemantauan serial. Pemeriksaan pada beberapa titik waktu dapat digunakan untuk mengetahui apakah ukuran klon tetap stabil, mengalami ekspansi, atau mengalami perubahan komposisi genetik.

CH sebagai Tantangan pada *Liquid Biopsy*

CH mempunyai hubungan erat dengan perkembangan liquid biopsy. Analisis DNA bebas sel atau *cell-free* DNA (cfDNA) semakin banyak digunakan untuk mendeteksi perubahan molekuler pada kanker. Namun, DNA yang berasal dari sel hematopoietik dapat masuk ke dalam sirkulasi dan menghasilkan varian yang bukan berasal dari sel tumor (Vanner *et al.*, 2026; Loy *et al.*, 2024). Kondisi tersebut menjadi masalah ketika varian CH keliru dianggap sebagai mutasi tumor. Kesalahan interpretasi dapat memengaruhi diagnosis, penentuan prognosis, bahkan pemilihan terapi target.

Salah satu strategi yang dapat digunakan adalah membandingkan hasil sekuensing plasma dengan DNA leukosit atau sumber jaringan yang sesuai. Dengan demikian, varian dapat diklasifikasikan berdasarkan asalnya. Pendekatan ini menjadi semakin penting karena penggunaan liquid biopsy berkembang dalam praktik onkologi presisi (Mangaonkar *et al.*, 2026; Vanner *et al.*, 2026; Loy *et al.*, 2024). Menariknya, CH yang sebelumnya dianggap sebagai "gangguan" dalam interpretasi liquid biopsy kini mulai dipandang sebagai informasi biologis yang memiliki nilai tersendiri. Tantangannya adalah menentukan bagaimana informasi tersebut dapat dimanfaatkan tanpa menyebabkan diagnosis berlebihan.

CH pada Pasien Kanker dan Terapi Genotoksik

CH juga relevan pada pasien yang telah mendapatkan terapi kanker. Kemoterapi dan radioterapi dapat memberikan tekanan selektif terhadap sel punca hematopoietik. Klon tertentu yang mempunyai kemampuan bertahan terhadap tekanan tersebut dapat mengalami ekspansi dan kemudian berkembang menjadi therapy-related myeloid neoplasm (t-MN) (Bolton *et al.*, 2020). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa CH yang telah ada sebelum terapi dapat menjadi salah satu faktor yang meningkatkan risiko t-MN. Mutasi pada TP53 dan PPM1D, misalnya, mendapat perhatian khusus karena klon yang membawa perubahan tersebut dapat memperoleh keuntungan selektif setelah paparan terapi genotoksik (Harraka *et al.*, 2026; Bolton *et al.*, 2024; Uddin *et al.*, 2024). Temuan ini membuka peluang penggunaan profil molekuler sebelum terapi tertentu. Namun, pemeriksaan CH sebelum terapi kanker belum dapat dipandang sebagai prosedur universal karena manfaat klinis, batasan interpretasi, dan konsekuensi hasil positif masih membutuhkan standardisasi.

CH sebagai Calon Biomaker Prediktif

Biomarker yang baik harus memberikan informasi yang dapat membantu membedakan individu berdasarkan risiko atau kemungkinan respons terhadap suatu intervensi. Dalam konteks tersebut, CH memiliki beberapa karakteristik yang menarik. Pertama, perubahan molekuler dapat dideteksi melalui darah perifer sehingga relatif mudah dilakukan dibandingkan prosedur invasif berulang. Kedua, perubahan VAF dapat dipantau secara longitudinal. Ketiga, informasi genetik dapat dikombinasikan dengan parameter hematologi dan klinis. Namun, CH belum dapat digunakan sebagai biomarker tunggal untuk memprediksi leukemia pada seluruh populasi. Risiko transformasi masih dipengaruhi oleh banyak faktor. Bahkan pada individu

dengan mutasi yang sama, perjalanan klonal dapat berbeda. Oleh karena itu, pendekatan yang lebih realistis adalah membangun model risiko multimodal yang menggabungkan data genetik, hematologi, usia, riwayat terapi, dan faktor biologis lainnya (Uddin *et al.*, 2024; Piric dan Schimmer, 2026).

Potensi CH dalam *Precision Medicine*

Precision medicine pada dasarnya berusaha menghindari pendekatan yang seragam untuk seluruh pasien dengan mempertimbangkan karakteristik biologis individual. Dalam konteks CH, konsep tersebut dapat diterapkan melalui beberapa tahapan. Tahap pertama adalah identifikasi molekuler menggunakan NGS. Tahap kedua adalah stratifikasi risiko, yaitu menentukan apakah profil klonal menunjukkan risiko rendah, sedang, atau tinggi. Tahap ketiga adalah pemantauan individual, termasuk pemeriksaan darah dan evaluasi perubahan klonal secara berkala. Pada kelompok berisiko tinggi, masa depan *precision medicine* mungkin tidak hanya berupa pemantauan. Penelitian saat ini mulai mengeksplorasi pendekatan untuk menekan ekspansi klon atau memodifikasi lingkungan biologis yang mendukung perkembangan klon. Strategi tersebut meliputi pendekatan yang menargetkan kerentanan spesifik mutasi, modulasi inflamasi, serta upaya mengurangi tekanan selektif akibat terapi genotoksik (Harraka *et al.*, 2026; Uddin *et al.*, 2024). Meski demikian, penggunaan obat untuk mencegah transformasi leukemia pada individu yang hanya memiliki CH masih berada dalam tahap penelitian. Intervensi terhadap individu yang belum mengalami keganasan harus mempertimbangkan keseimbangan antara manfaat potensial dan risiko efek samping. Prinsip *first, do no harm* menjadi sangat penting karena sebagian besar individu dengan CH tidak akan mengalami leukemia.

Relevansi terhadap Pelayanan Kesehatan di Indonesia

CH merupakan bidang yang relatif baru dibandingkan pemeriksaan hematologi konvensional. Di Indonesia, penerapannya menghadapi beberapa tantangan, termasuk ketersediaan NGS, biaya pemeriksaan, kapasitas bioinformatika, standardisasi interpretasi varian, serta keterbatasan data genomik populasi Indonesia. Perbedaan latar belakang genetik antarpopulasi dapat memengaruhi spektrum variasi genetik dan karakteristik penyakit. Oleh karena itu, penggunaan data dari populasi Eropa atau Amerika Utara secara langsung pada populasi Indonesia perlu dilakukan dengan kehati-hatian. Pengembangan basis data genomik

lokal dapat menjadi salah satu kebutuhan penting. Data tersebut dapat membantu menentukan distribusi varian, karakteristik klon, dan hubungan antara profil genetik dengan luaran klinis pada masyarakat Indonesia. Dalam jangka panjang, pemeriksaan molekuler dapat dikembangkan secara bertahap pada kelompok yang mempunyai indikasi klinis kuat, misalnya pasien dengan sitopenia persisten yang tidak dapat dijelaskan, dugaan MDS, atau individu dengan risiko tertentu. Penerapan tidak harus dimulai dari skrining populasi umum.

Tantangan Etika dan Klinis

Identifikasi CH pada individu sehat dapat menimbulkan persoalan komunikasi klinis. Pasien mungkin menganggap hasil "mutasi terkait leukemia" sebagai diagnosis kanker, padahal CH bukan leukemia dan sebagian besar kasus tidak mengalami transformasi. Karena itu, pemeriksaan CH sebaiknya disertai penjelasan mengenai makna hasil, ketidakpastian risiko, kemungkinan pemantauan jangka panjang, serta konsekuensi psikologis dan sosial. Konseling genetik juga perlu membedakan perubahan somatik dari perubahan germline. CH pada umumnya merupakan perubahan yang diperoleh selama kehidupan dan bukan berarti seseorang membawa kelainan genetik yang diwariskan kepada anak. Tantangan lainnya adalah menentukan interval pemantauan yang tepat. Tidak semua pasien membutuhkan pemeriksaan NGS berulang dengan frekuensi tinggi. Intensitas pemantauan perlu disesuaikan dengan profil risiko dan kondisi klinis.

Implikasi terhadap Pengembangan *Precision Medicine*

Berdasarkan literatur yang tersedia, penerapan CH dalam precision medicine dapat dirancang dalam suatu kerangka bertahap: Deteksi molekuler → karakterisasi klon → stratifikasi risiko → pemantauan longitudinal → intervensi terarah pada kelompok berisiko tinggi. Pendekatan tersebut mempunyai keunggulan dibandingkan hanya menilai jumlah sel darah. Pemeriksaan hematologi memberikan informasi mengenai kondisi saat ini, sedangkan pemeriksaan molekuler dapat memberikan gambaran mengenai proses biologis yang mendasarinya. Namun, pemeriksaan molekuler tidak boleh menggantikan pemeriksaan klinis. Justru integrasi keduanya yang menjadi inti precision medicine. NGS memberikan data molekuler, sedangkan dokter tetap memerlukan informasi mengenai usia, riwayat penyakit, terapi sebelumnya, gejala, jumlah sel darah, dan perubahan klinis untuk menentukan makna hasil tersebut. Ke depan, kombinasi NGS dengan analisis longitudinal, kecerdasan buatan, dan

model prediksi risiko dapat meningkatkan kemampuan untuk mengenali pola evolusi klonal. Akan tetapi, model tersebut harus divalidasi pada populasi yang berbeda sebelum digunakan secara rutin.

Keterbatasan

Tinjauan ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, sebagian besar bukti mengenai CH berasal dari populasi negara maju dengan akses terhadap teknologi sekuensing yang relatif tinggi. Data dari populasi Asia, khususnya Indonesia, masih terbatas. Kedua, definisi CH dan batas VAF dapat berbeda bergantung pada teknologi yang digunakan sehingga prevalensi yang dilaporkan antarpelelitian tidak selalu dapat dibandingkan secara langsung. Ketiga, sebagian besar bukti mengenai intervensi untuk mencegah transformasi leukemia masih berasal dari penelitian translasi atau uji klinis yang sedang berkembang. Keterbatasan tersebut menunjukkan perlunya penelitian longitudinal dengan jumlah subjek yang memadai untuk menentukan karakteristik klonal yang paling konsisten dalam memprediksi transformasi leukemia.

SIMPULAN

Clonal hematopoiesis merupakan fenomena biologis yang mencerminkan ekspansi klonal sel punca atau progenitor hematopoietik akibat perubahan somatik. Kondisi ini tidak sama dengan leukemia, tetapi pada kelompok tertentu dapat menjadi tahap awal menuju neoplasma mieloid. Risiko transformasi dipengaruhi oleh kombinasi karakteristik molekuler dan klinis. Ukuran klon yang besar, VAF yang tinggi, jumlah mutasi yang lebih banyak, sitopenia, serta mutasi tertentu pada TP53, gen spliceosome, dan beberapa gen lain berhubungan dengan risiko progresi yang lebih tinggi. Sebaliknya, sebagian profil CH, terutama mutasi DNMT3A tunggal, dapat mempunyai risiko transformasi yang relatif rendah. NGS memiliki peran penting dalam mendeteksi dan memantau perubahan klonal. Namun, hasil NGS harus ditafsirkan secara hati-hati dan tidak dapat digunakan sebagai satu-satunya dasar untuk menyatakan bahwa seseorang akan mengalami leukemia. Dalam perspektif precision medicine, CH menawarkan peluang untuk mengembangkan pendekatan berbasis risiko melalui deteksi molekuler, pemantauan longitudinal, dan intervensi yang semakin terarah. Pengembangan strategi tersebut di Indonesia memerlukan penelitian populasi lokal, penguatan kapasitas NGS dan bioinformatika, standardisasi interpretasi varian, serta integrasi data genomik dengan informasi klinis. Penelitian prospektif pada populasi Indonesia menjadi langkah penting untuk menentukan

apakah CH dapat dikembangkan sebagai biomarker prediktif yang memiliki manfaat klinis nyata.

REFERENSI

- Aran, V. (2025) 'Clonal hematopoiesis: a challenge or opportunity in liquid biopsy?', *Journal of Liquid Biopsy*, 7, 100292. doi: 10.1016/j.jlb.2025.100292.
- Beeler, J.S., Walter, M.J. and Bolton, K.L. (2026) 'Clonal hematopoiesis and its progression to myeloid neoplasms: insights into risk, biology, and therapeutic strategies', *Haematologica*, 111(5), pp. 1536–1551. doi: 10.3324/haematol.2025.287488.
- Beeler, J.S., Walter, M.J. and Bolton, K.L. (2026) 'Novel and emerging therapeutic strategies for clonal hematopoiesis', *Haematologica*. doi: 10.3324/haematol.2025.287443.
- Bolton, K.L., Gillis, N.K., Coombs, C.C. et al. (2020) 'Managing the clinical challenges of clonal hematopoiesis', *Nature Reviews Clinical Oncology*, 17, pp. 1–13.
- Bolton, K.L., Ptashkin, R.N., Gao, T. et al. (2020) 'Cancer therapy shapes the fitness landscape of clonal hematopoiesis', *Nature Genetics*, 52, pp. 1219–1226.
- Chan, H.T., Chin, Y.M., Nakamura, Y. and Low, S.K. (2020) 'Clonal hematopoiesis in liquid biopsy: from biological noise to valuable clinical implications', *Cancers*, 12(8), 2277. doi: 10.3390/cancers12082277.
- Harraka, P., Yeh, P., Nicholls, S.J. and Southey, M.C. (2026) 'Clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP): a need for standardized definition and criteria for translational research studies', *Genetics in Medicine*, 28, 102530. doi: 10.1016/j.gim.2026.102530.
- Jaiswal, S., Ebert, B.L. (2019) 'Clonal hematopoiesis in human aging and disease', *Science*, 366(6465). doi: 10.1126/science.aan4673.
- Jaiswal, S., Fontanillas, P., Flannick, J. et al. (2014) 'Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes', *New England Journal of Medicine*, 371, pp. 2488–2498. doi: 10.1056/NEJMoal408617.
- Kanagal-Shamanna, R., Beck, D.B. and Calvo, K.R. (2024) 'Clonal hematopoiesis, inflammation, and hematologic malignancy', *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 19, pp. 479–506. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-051222-122724.
- Loy, C., Ahmann, L., De Vlaminck, I. and Gu, W. (2024) 'Liquid biopsy based on cell-free DNA and RNA', *Annual Review of Biomedical Engineering*, 26, pp. 169–195. doi:

10.1146/annurev-bioeng-110222-111259.

Malcovati, L., Galli, A., Travaglino, E. et al. (2017) 'Clinical significance of somatic mutation in unexplained blood cytopenia', *Blood*, 129(25), pp. 3371–3378.

Mangaonkar, A.A., Bolton, K.L. and Patnaik, M.M. (2026) 'Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and clonal cytopenias of undetermined significance: 2026 update on clinical associations and management recommendations', *American Journal of Hematology*, 101(3), pp. 550–565. doi: 10.1002/ajh.70205.

Piric, A.A. and Schimmer, A.D. (2026) 'Introduction to the review series: clonal hematopoiesis review series—from biology to clinical management', *Haematologica*, 111(5). doi: 10.3324/haematol.2025.288295.

Steensma, D.P. (2021) 'How predictive is the finding of clonal hematopoiesis for the development of myelodysplastic syndromes (MDS) or acute myeloid leukemia (AML)?',

*Best Practice & Research Clinical