



# PERAN MICROBIOME GUT AXIS DALAM PERKEMBANGAN DAN KEKAMBUHAN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: *SYSTEMATIC REVIEW*

Oleh:

**Daivan Febri Juan Setiya<sup>1</sup>**

Universitas Islam Indonesia

**Dinda Ashilah Putri Kusnan<sup>2</sup>**

Universitas Gadjah Mada

**Ety Sari Handayani<sup>3</sup>**

Universitas Islam Indonesia

Alamat: JL. Kaliurang No. Km. 14,5, Krawitan, Umbulmartani, Kec. Ngemplak, Kab. Sleman, DIY (55584).

Korespondensi Penulis: [daivanfebrijuansetiya@gmail.com](mailto:daivanfebrijuansetiya@gmail.com)

**Abstract.** Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a form of leukemia that involves genetic changes in blood cells. Although therapies have improved, disease progression and risk of relapse remain a challenge. Recent research highlights the Microbiome Gut Axis (MBGA) as a key factor in response to treatment and risk of relapse. The interaction between the gut microbiota and the immune system necessitates that further understanding of the role of MBGA may open the door to innovative treatment strategies and relapse prevention in CML. This study aimed to detail the role of MBGA in CML progression and relapse, and look at its implications in treatment and relapse. Journals were selected from PubMed, Google Scholar, and Research Gate databases with the keywords "Chronic Myeloid Leukemia," "Microbiome Gut Axis," and "Leukemia Treatment." The selected journals highlighted the role of gut microbiota in response to

# **PERAN MICROBIOME GUT AXIS DALAM PERKEMBANGAN DAN KEKAMBUHAN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: A SYSTEMATIC REVIEW**

*treatment and risk of relapse. The gut microbiota creates an immunosuppressive microenvironment, promoting tumor progression and relapse. There is also an association of gut microbiota with the progression and treatment of hematologic cancers and the use of beneficial microbes in relapse prevention. MBGA has the potential to influence response to treatment and risk of relapse in CML. Changes in gut microbiota may be targeted to improve treatment effectiveness and prevent relapse. Further research is needed to better understand the mechanism of MBGA interaction in the context of CML.*

**Keywords:** *Chronic Myeloid Leukemia, Microbiome Gut Axis, Gut Microbiota, Hematologic Cancer Treatment, Relapse.*

**Abstrak.** *Chronic Myeloid Leukemia (CML)* adalah bentuk leukemia yang melibatkan perubahan genetik pada sel darah. Meskipun terapi telah meningkat, kemajuan penyakit dan risiko kekambuhan tetap menjadi tantangan. Penelitian terbaru menyoroti *Microbiome Gut Axis (MBGA)* sebagai faktor kunci dalam respons terhadap pengobatan dan risiko kekambuhan. Interaksi antara mikrobiota usus dan sistem kekebalan diperlukan pemahaman lebih lanjut mengenai peran MBGA dapat membuka pintu untuk strategi pengobatan inovatif dan pencegahan kekambuhan pada CML. Penelitian ini bertujuan untuk merinci peran MBGA dalam perkembangan dan relaps CML, serta melihat implikasinya dalam pengobatan dan kekambuhan. Jurnal-jurnal dipilih dari database PubMed, Google Scholar, dan Research Gate dengan kata kunci "*Chronic Myeloid Leukemia*," "*Microbiome Gut Axis*," dan "*Leukemia Treatment*." Jurnal-jurnal yang dipilih menyoroti peran mikrobiota usus dalam respons terhadap pengobatan dan risiko kekambuhan. Mikrobiota usus menciptakan lingkungan mikro yang bersifat imunosupresif, mempromosikan kemajuan tumor dan kekambuhan. Terdapat pula keterkaitan mikrobiota usus dengan perkembangan dan pengobatan kanker hematologi dan penggunaan mikroba bermanfaat dalam pencegahan kekambuhan. MBGA berpotensi memengaruhi respons terhadap pengobatan dan risiko kekambuhan pada CML. Perubahan mikrobiota usus dapat dijadikan target untuk meningkatkan efektivitas pengobatan dan mencegah kekambuhan. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memahami secara lebih mendalam mekanisme interaksi MBGA dalam konteks CML.

**Kata Kunci:** *Chronic Myeloid Leukemia, Microbiome Gut Axis, Mikrobiota Usus, Pengobatan Kanker Hematologi, Kekambuhan.*

## LATAR BELAKANG

Leukemia merupakan tumor hematologis ganas, ditandai oleh disregulasi metabolisme sel leukemia dan sel induk leukemia relatif terhadap sel induk non-kanker (Nemkov et al., 2019). Menurut statistik kanker global, insiden Leukemia Mieloid Kronis (CML) sekitar 0.8–2.1 individu per 100.000 populasi, dengan tren peningkatan yang terus-menerus dalam beberapa tahun terakhir (Bray et al., 2018). Leukemia Mieloid Kronis (Chronic Myeloid Leukaemia/CML) adalah penyakit kanker darah dan sumsum tulang yang bersifat klonal. Meskipun terdapat kemajuan besar dalam regimen pengobatan, kekambuhan penyakit tetap menjadi masalah utama. Pengobatan CML dengan Inhibitor Tirosin Kinase (Tyrosine Kinase Inhibitors/TKIs), yang menargetkan onkoprotein BCR-ABL, telah mengubah paradigma; mereka mengubah CML dari penyakit fatal menjadi penyakit kronis bagi sebagian besar pasien (Efficace et al, 2020). Namun, keberhasilan ini hanya sebagian, dengan banyak pasien memerlukan terapi berkelanjutan sepanjang hidup yang datang dengan biaya fisik, psikologis, dan finansial yang mengganggu kualitas hidup (Sharf et al, 2023).

Sekitar 20% pasien CML tidak merespons terhadap terapi awal, dengan sekitar separuh dari mereka meninggal karena penyakit berkembang menuju tahap akhirnya yang disebut "blast crisis", atau komplikasi pasca-transplantasi sumsum tulang hematopoietik allogenik (HSCT) (Hochhaus et al, 2020). Penemuan pada tahun 2006 bahwa pasien dengan respons luar biasa terhadap terapi TKI dapat menghentikan pengobatan seumur hidup mereka, mencapai remisi jangka panjang tanpa terapi ("remisi bebas pengobatan"), merevolusi pengelolaan CML (Ross & Hughes, 2020). Remisi bebas pengobatan sekarang merupakan tujuan terapi bagi pasien CML. Namun, hanya ~25% pasien CML yang mencapai remisi bebas pengobatan dan mempertahankannya selama bertahun-tahun. Sekitar 50% pasien yang mencoba menghentikan terapi mengalami kekambuhan, umumnya setelah 3–6 bulan, dan perlu memulai kembali TKI mereka (Ross et al, 2018).

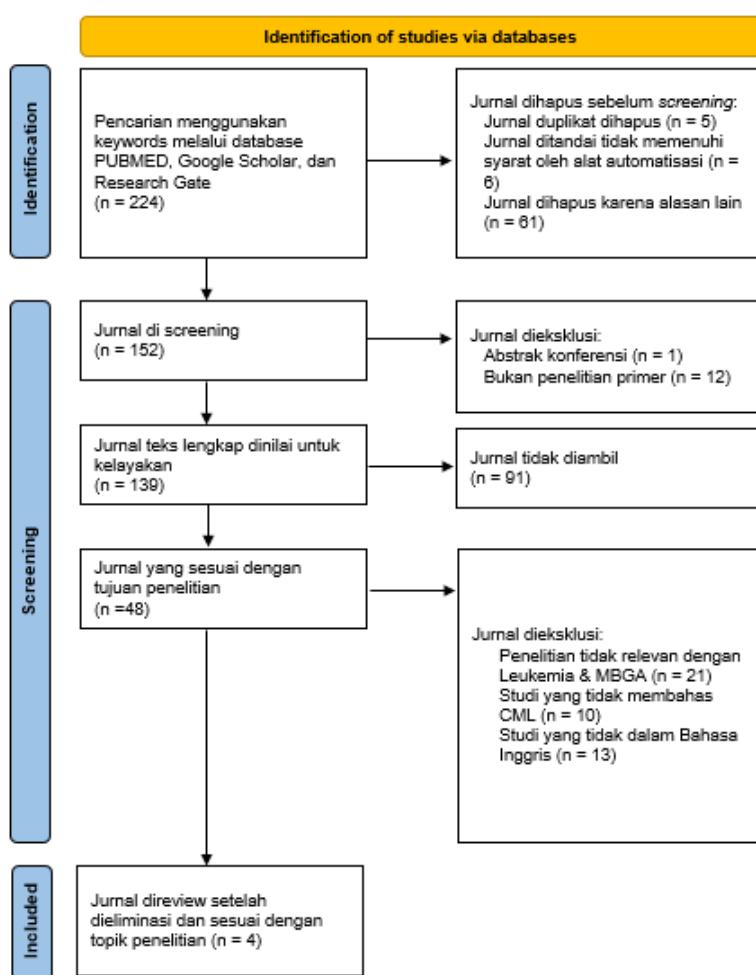
Mikrobiota usus, yang terdiri dari berbagai bakteri, fungi, virus, arkea, dan protozoa yang hidup dalam saluran pencernaan, memengaruhi kesehatan manusia, eksis dalam simbiosis berlapis dengan tuan rumah. Tuan rumah menyediakan habitat penting bagi mikroorganisme ini, dan sebagai gantinya, mikrobiota usus mengatur metabolisme tuan rumah, serta berkontribusi membentuk sistem kekebalan dan saraf tuan rumah (Silva et al, 2021). Meskipun sangat tangguh, mikrobiota usus sangat plastis dan mudah

# PERAN *MICROBIOME GUT AXIS* DALAM PERKEMBANGAN DAN KEKAMBUHAN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: A SYSTEMATIC REVIEW

dimodifikasi baik secara bermanfaat maupun merugikan. Intrusi lingkungan seperti penggunaan antibiotik, perubahan diet atau geografi, stres, obat-obatan, dan komorbiditas semuanya memengaruhi komposisi mikrobiota usus, mengubah profil metaboliknya dan berdampak pada fisiologi tuan rumah.

Dalam terapi kanker, kemoterapi, radioterapi, dan TKI telah dilaporkan dapat mengubah komposisi mikrobiota usus, menyebabkan fenotip disbiosis (Dudek et al, 2018). Oleh karena itu, apakah ada hubungan sebab-akibat antara mikrobiota usus dan leukemia masih belum pasti.

## METODE PENELITIAN



Gambar 1. Metode Penelitian

Strategi pencarian informasi dilakukan melalui database PubMed, Google Scholar, dan Research Gate dengan menggunakan kata kunci seperti "Chronic Myeloid

Leukemia," "Microbiome Gut Axis," dan "Leukemia Treatment." Kriteria eligibilitas PICO digunakan sebagai panduan, dengan populasi penelitian melibatkan pasien CML, intervensi berfokus pada MBGA, tanpa perbandingan spesifik, dan outcome yang dicari mencakup perkembangan penyakit dan risiko kekambuhan CML. Artikel yang memenuhi kriteria inklusi, seperti jurnal penelitian yang membahas respons terhadap pengobatan dan risiko kekambuhan CML, serta tersedia dalam bahasa Inggris, akan dipilih untuk peninjauan lebih lanjut. Proses seleksi studi akan dilakukan berdasarkan judul dan abstrak, dengan mempertimbangkan kriteria inklusi dan eksklusi. Data yang diekstraksi dari artikel yang terpilih akan mencakup informasi mengenai peran MBGA, metode penelitian, hasil, dan kesimpulan. Penilaian kualitas metodologi akan diterapkan, memberikan bobot lebih tinggi pada studi dengan desain yang kuat.

Sintesis data akan dilakukan untuk merinci peran MBGA dalam konteks CML, dengan mengidentifikasi kesamaan dan perbedaan antar studi. Potensi bias publikasi akan diidentifikasi, dan pertimbangan etik diperhatikan, meskipun penelitian ini menggunakan data sekunder yang telah dipublikasikan. Analisis data akan bersifat kualitatif menggunakan metode analisis tematik, dan hasil akan disajikan dengan mengidentifikasi temuan utama.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

<b>Peneliti, Tahun, Negara</b>	<b>Jenis Penelitian</b>	<b>MBGA terhadap CML</b>
Allegra et al, 2019, Italia	Deskriptif	Terdapat kompleksitas interaksi mikroorganisme dalam tubuh manusia, membentuk ekosistem mikrobiota yang efisien. Bukti menunjukkan bahwa konformasi mikrobiota dapat memengaruhi dan dikendalikan oleh sistem kekebalan manusia. Mikroba dalam jaringan manusia memberikan keuntungan melalui penyesuaian proses esensial seperti kekebalan, transduksi sinyal, dan metabolisme. Ketidakseimbangan struktur mikroba terhubung dengan patogenesis dan progresi kanker.

**PERAN *MICROBIOME GUT AXIS* DALAM PERKEMBANGAN  
DAN KEKAMBUHAN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: A  
*SYSTEMATIC REVIEW***

		Terdapat ekosistem mikroba yang beragam dan berpotensi dengan karsinogenesis, serta kemungkinan penggunaan mikroba bermanfaat dalam mengendalikan dan mencegah penyakit hematologi.
Chen et al, 2023, Cina	Studi Kontrol Acak	10 takson mikroba usus berhubungan dengan risiko leukemia. Genus Blautia dan genus Lactococcus menjadi faktor risiko leukemia limfoblastik akut [genus Blautia odds ratio (OR): 1,643, interval kepercayaan (CI) 95%: 1,592 ~ 1,695, p < 0,001; genus Lactococcus OR: 2,152, CI 95%: 1,447 ~ 3,199, p = 0,011]. Genus Rikenellaceae RC9, genus Anaerostipes, genus Slackia, dan genus Lachnospiraceae ND3007 menjadi faktor risiko leukemia mieloid akut. Genus Slackia menjadi faktor protektif untuk leukemia limfoblastik akut. Family Acidaminococcaceae dan genus Desulfovibrio menjadi faktor protektif untuk leukemia mieloid akut dan limfoblastik kronis. Analisis sensitivitas tidak menunjukkan heterogenitas atau pleiotropi antar SNP.
Pagani et al, 2022, Australia	Deskriptif	Gut microbiota berperan dalam predisposisi terhadap kekambuhan dengan kemampuan imunomodulatornya. Perubahan pada gut microbiota setelah pengobatan, yang bertahan bertahun-tahun, menjadi aspek kritis, menciptakan mikro lingkungan yang menguntungkan progresi tumor dan kekambuhan. Hypothesis ini merinci interaksi gut microbiota dengan respons pengobatan dan dampaknya pada risiko kekambuhan pada CML
Lan et al, 2023, Cina	Studi Kontrol Acak	kelas Clostridia (OR=0,13, 95% CI=0,02-0,85), keluarga Peptococcaceae (OR=0,20, 95% CI=0,05-0,86), order Clostridiales (OR=0,11, 95% CI=0,02-

		<p>0,66), dan filum Firmicutes (OR=0,15, 95% CI=0,03-0,78) memiliki efek perlindungan pada leukemia akut (LA). Sebaliknya, kelas Gammaproteobacteria (OR=29,95, 95% CI=3,01-297,89), keluarga Veillonellaceae (OR=4,39, 95% CI=1,23-15,62), genus Eubacterium, kelompok Oksidoreduktans (OR=4,78, 95% CI=1,13-20,29), genus Lactococcus (OR=2,85, 95% CI=1,09-7,45), dan genus Slackia (OR=6,76, 95% CI=1,45-31,41) menjadi faktor risiko LA. Penelitian ini juga menunjukkan efek perlindungan dari kelompok Lachnospiraceae ND3007 (OR=0,14, 95% CI=0,02-0,96), genus Desulfovibrio (OR=0,41, 95% CI=0,18-0,95), dan genus Eggerthella (OR=0,47, 95% CI=0,26-0,87) pada leukemia kronis (LK). Selain itu, kelas Methanobacteria, keluarga Methanobacteriaceae, order Methanobacteriales, genus Erysipelatoclostridium, dan genus Flavonifractor, semuanya memiliki efek anti-perlindungan pada LK (<math>P &lt;0,05</math>). Mendelian randomization ganda menunjukkan bahwa LA dan LK juga berpengaruh pada mikrobiota usus.</p>
--	--	---

**Gambar 2. Representasi hasil pemetaan jurnal yang relevan**

Menurut Allegra et al (2019), Mikroorganisme yang dapat merugikan DNA dan memodifikasi proses seluler tuan rumah dikenal sebagai onkomikroba. Beberapa onkomikroba terkenal adalah virus, sedangkan beberapa bakteri memiliki taktik bersaing yang dapat merusak DNA organisme lawan, termasuk DNA tuan rumah, yang mungkin menyebabkan karsinogenesis. Bakteri dapat menyebabkan mutasi DNA, dan produk toksin bakteri dapat memicu respons seluler yang mengontrol pertumbuhan sel. Dalam pengobatan kanker baru-baru ini, mikrobiota usus juga terbukti memainkan peran dalam respons terhadap terapi imun. Efisiensi penghambat pengecekan kekebalan (ICI) telah terbukti bergantung pada mikrobiota usus, dan pasien dengan komposisi mikrobiota yang berbeda dapat menunjukkan respons yang berbeda terhadap terapi ini.. Manipulasi

# **PERAN *MICROBIOME GUT AXIS* DALAM PERKEMBANGAN DAN KEKAMBUHAN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: A SYSTEMATIC REVIEW**

mikrobiota usus menjadi pilihan menarik dalam meningkatkan efektivitas terapi imun. Restorasi keragaman mikrobiota usus setelah transplantasi dapat menjadi strategi yang menjanjikan dalam meningkatkan hasil transplantasi. Diet dan probiotik dapat memengaruhi komposisi mikrobiota dan memiliki potensi untuk mengurangi risiko kanker. Pola makan yang sehat, khususnya konsumsi makanan tertentu, dapat memodifikasi mikrobiota usus dan memengaruhi respons kekebalan tubuh terhadap kanker.

Sementara menurut Chen et al (2023), beberapa mikroba spesifik dalam usus memainkan peran penting dalam timbulnya dan perkembangan leukemia, dengan metabolit dari mikrobiota ini juga memiliki peran krusial. Mutasi dalam gen Tet2 dapat menyebabkan gangguan pada kerapatan usus, memungkinkan mikrobiota usus masuk ke aliran darah atau nodus limfa lokal, dan merangsang proliferasi sel leukemia melalui produksi sitokin peradangan seperti IL-6. Konsumsi flavonoid dalam makanan dapat mempengaruhi komposisi mikrobiota usus, yang pada gilirannya dapat berkontribusi pada perkembangan leukemia. Seluruh temuan ini mendukung hasil eksperimental yang menegaskan bahwa komposisi abnormal mikrobiota usus berhubungan dengan patogenesis leukemia. Probiotik, seperti genus Desulfovibrio dan keluarga Acidaminococcaceae, diidentifikasi sebagai faktor perlindungan potensial terhadap beberapa jenis leukemia.

Hal yang serupa dikemukakan oleh penelitian Pagani et al (2022), Mikrobiota usus yang sehat terutama terdiri dari filum Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria, dan Verrucomicrobi, dengan dua filum, yaitu Firmicutes dan Bacteroidetes, mewakili 90% dari mikrobiota usus. Mikrobiota usus memiliki efek imunomodulator yang signifikan pada host, mengatur keseimbangan halus antara respons dan toleransi. Imunomodulasi yang kuat ini dapat diamati secara lokal di mukosa usus dan secara sistemik dengan perubahan dalam sitokin yang beredar yang terkait dengan mikrobiota usus. Interaksi antara mikrobiota dan sistem kekebalan host terjadi secara ketat di epitel usus, yang bertindak sebagai penghalang antara konten mikroba dalam lumen usus dan sistem kekebalan mukosa yang ada di bawahnya. Pada pasien CML, ketidakseimbangan sistem kekebalan dihubungkan dengan kambuhnya penyakit. Penelitian menunjukkan bahwa kegagalan pengawasan imunologis terhadap sel leukemik residual terkait dengan kambuhnya penyakit setelah penghentian terapi Tyrosine Kinase

Inhibitor (TKI) pada CML. Oleh karena itu, ketika mempertimbangkan perubahan disbiosis pada pasien CML, perubahan persisten pada mikrobiota usus dapat berkontribusi pada perkembangan penyakit dan kambuh.

Sementara pada penelitian Lan et al (2023), studi MVMR menunjukkan efek protektif dari kelas Clostridia, famili Peptococcaceae, ordo Clostridiales, dan filum Firmicutes, serta efek potensial yang bersifat anti-protektif dari kelas Gammaproteobacteria, famili Veillonellaceae, genus Eubacterium grup oksidoreduktase, genus Lactococcus, dan genus Slackia terhadap AL. Hasil ini juga menunjukkan bahwa beberapa kelompok mikrobiota usus bersifat anti-protektif terhadap CL. Terdapat pula hubungan sebab-akibat terbalik antara leukemia dan mikrobiota usus.

## KESIMPULAN DAN SARAN

### Kesimpulan

Microbiome Gut Axis (MBGA) memiliki peran sentral dalam perkembangan dan kekambuhan Chronic Myeloid Leukemia (CML). Penelitian ini menyoroti kompleksitas interaksi mikroorganisme dalam tubuh manusia, membentuk ekosistem mikrobiota yang efisien. Onkomikroba, termasuk bakteri, dapat memodifikasi proses seluler tuan rumah dan berkontribusi pada karsinogenesis. Mikrobiota usus yang sehat memiliki efek imunomodulator signifikan, mengatur respons dan toleransi sistem kekebalan. Selain itu, perubahan mikrobiota usus selama pengobatan, seperti kemoterapi dan penggunaan antibiotik, dapat memengaruhi efikasi pengobatan dan meningkatkan risiko kekambuhan. Studi-studi terbaru menunjukkan bahwa komposisi mikrobiota usus dapat mempengaruhi risiko CML, dengan beberapa bakteri menjadi faktor risiko atau perlindungan. Selain itu, metabolit mikrobiota, seperti asam lemak rantai pendek (SCFAs), memiliki peran krusial dalam modulasi respons kekebalan dan dapat memengaruhi jalur sitokin yang terlibat dalam leukemia.

Pentingnya MBGA dalam pengobatan CML ditekankan, terutama karena kemajuan terapi TKI telah mengubah prognosis penyakit. Manipulasi mikrobiota usus menjadi potensi strategi untuk meningkatkan respons terhadap pengobatan dan mencegah kekambuhan. Namun, perlu penelitian lebih lanjut untuk memahami lebih mendalam mekanisme interaksi MBGA dalam konteks CML. perubahan persisten pada mikrobiota usus dapat berkontribusi pada perkembangan penyakit dan kekambuhan. Fokus pada

# **PERAN MICROBIOME GUT AXIS DALAM PERKEMBANGAN DAN KEKAMBUHAN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: A SYSTEMATIC REVIEW**

perawatan disbiosis dan pemahaman lebih lanjut mengenai interaksi MBGA dapat membuka jalan untuk strategi pengobatan inovatif pada CML. MBGA memiliki potensi besar dalam memengaruhi respons terhadap pengobatan dan risiko kekambuhan pada CML, dan penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengoptimalkan strategi pengelolaan penyakit ini.

## **Saran**

Hasil dari kegiatan pengabdian menunjukkan bahwa *eco enzyme* memfasilitasi masyarakat untuk berbenah dan ikut berpartisipasi dalam pelestarian lingkungan. Gerakan sosialisasi dan demonstrasi *eco enzyme* dianggap efektif untuk mengubah sikap masyarakat terhadap teknologi ramah lingkungan. Berkaitan dengan hal tersebut hendaknya pemerintah bekerjasama dengan komunitas lokal, LSM, atau organisasi lingkungan lainnya untuk memperluas jangkauan dan dampak dari program-program *eco enzyme*. Dengan demikian, kolaborasi lintas sektor ini mampu memonitor dan memberikan dukungan yang maksimal agar *eco enzyme* dapat dikembangkan secara berkelanjutan.

## **DAFTAR REFERENSI**

- Allegra A, Innao V, Allegra AG, Ettari R, Pugliese M, Pulvirenti N, Musolino C. Role of the microbiota in hematologic malignancies. *Neth J Med.* 2019 Feb;77(2):67-80.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., and Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 68, 394–424. doi: 10.3322/caac.21492
- Chen G, Kuang Z, Li F, Li J. The causal relationship between gut microbiota and leukemia: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Microbiol.* 2023 Nov 22;14:1293333. doi: 10.3389/fmicb.2023.1293333.
- Dudek-Wicher, R.K.; Junka, A.; Bartoszewicz, M. The influence of antibiotics and dietary components on gut microbiota. *Prz. Gastroenterol.* 2018, 13, 85–92.
- Efficace, F.; Stagno, F.; Iurlo, A.; Breccia, M.; Cottone, F.; Bonifacio, M.; Abruzzese, E.; Castagnetti, F.; Caocci, G.; Crugnola, M.; et al. Health-related quality of life of

- newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients treated with first-line dasatinib versus imatinib therapy. *Leukemia* 2020, 34, 488–498.
- Hochhaus, A.; Baccarani, M.; Silver, R.T.; Schiffer, C.; Apperley, J.F.; Cervantes, F.; Clark, R.E.; Cortes, J.E.; Deininger, M.W.; Guilhot, F.; et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020, 34, 966–984.
- Lan et al. 2023. Association between Gut Microbiota and Leukemia: A Bidirectional Multivariable Mendelian Randomization Study. *Blood Journal American Society of Hematology* Volume 142, Issue Supplement 1 November 2
- Pagani IS, Poudel G, Wardill HR. A Gut Instinct on Leukaemia: A New Mechanistic Hypothesis for Microbiota-Immune Crosstalk in Disease Progression and Relapse. *Microorganisms*. 2022 Mar 25;10(4):713. doi: 10.3390/microorganisms10040713.
- Ross, D.M.; Hughes, T.P. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukaemia. *Nat. Rev. Clin. Oncol* 2020, 17, 493–503
- Ross, D.M.; Pagani, I.S.; Shanmuganathan, N.; Kok, C.H.; Seymour, J.F.; Mills, A.K.; Filshie, R.J.; Arthur, C.K.; Dang, P.; Saunders, V.A.; et al. Long-term treatment-free remission of chronic myeloid leukemia with falling levels of residual leukemic cells. *Leukemia* 2018, 32, 2572–2579
- Secombe KR, Van Sebille YZA, Mayo BJ, Coller JK, Gibson RJ, Bowen JM. Diarrhea Induced by Small Molecule Tyrosine Kinase Inhibitors Compared With Chemotherapy: Potential Role of the Microbiome. *Integr Cancer Ther.* 2020 Jan-Dec;19:1534735420928493. doi: 10.1177/1534735420928493.
- Sharf, G.; Marin, C.; Bradley, J.A.; Pemberton-Whiteley, Z.; Bombaci, F.; Christensen, R.I.O.; Gouimi, B.; Deekes, N.B.; Daban, M.; Geissler, J. Treatment-free remission in chronic myeloid leukemia: The patient perspective and areas of unmet needs. *Leukemia* 2020, 34, 2102–2112
- Silva, Y.P.; Bernardi, A.; Frozza, R.L. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front. Endocrinol.* 2020, 11, 25