

Diagnostik Dan Penatalaksanaan Limfoma Non Hodgkin

Santoso M, Krisifu C

SMF Penyakit Dalam RSUD Koja

Departemen Penyakit Dalam FK UKRIDA

Jakarta

Abstrak. Limfoma non Hodgkin adalah suatu keganasan primer jaringan limfoid yang bersifat padat. Lebih dari 45.000 pasien didiagnosis sebagai Limfoma non Hodgkin (LNH) setiap tahun di Amerika Serikat. Sebagian besar pasien tidak menampilkan gejala (asimtomatik), kurang lebih 2%, pasien mengalami demam, keringat malam dan penurunan berat badan. Penentuan stadium ditentukan berdasarkan pada jenis patologi dan tingkat keterlibatan. Jenis patologi (tingkat rendah, sedang dan tinggi) didasarkan pada formulasi kerja yang baru. Tingkat keterlibatan ditentukan dengan klasifikasi Ann Arbor.⁹

Kata Kunci: Limfoma non Hodgkin, asimtomatik, jenis patologi dan tingkat keterlibatan

Pendahuluan

Definisi

Limfoma malignum non Hodgkin atau limfoma non Hodgkin adalah suatu keganasan primer jaringan limfoid yang bersifat padat.¹

Lebih dari 45.000 pasien didiagnosis sebagai limfoma non Hodgkin (LNH) setiap tahun di Amerika Serikat. Limfoma non Hodgkin, khususnya limfoma susunan saraf pusat biasa ditemukan pada pasien dengan keadaan defisiensi imun dan yang mendapat obat-obat immunosupresif, seperti pada pasien dengan transplantasi ginjal dan jantung.²

Penggolongan Histologis Limfoma non Hodgkin

Anggapan pertama adalah bahwa status diferensiasi limfosit dapat dilihat dari ukuran dan konfigurasi intinya, sel-sel limfoid yang kecil dan bulat dianggap sebagai sel-sel yang berdiferensiasi baik, dan sel-sel limfoid kecil yang tidak beraturan bentuknya dianggap sebagai limfosit yang berdiferensiasi buruk.

Anggapan kedua adalah sel-sel limfoid besar dengan inti vesikular dan mempunyai banyak sitoplasma yang biasanya berwarna pucat dianggap berasal dari golongan monosit makrofag (histiosit).¹

Tanda-Tanda Imunologis Limfoma non Hodgkin

Limfosit B mengandung imunoglobulin permukaan (*surface immunoglobulins*) yang dapat diwarnai dan menampilkan reseptor-reseptor untuk komplemen dan fraksi Fc dari imunoglobulin. Limfosit T tidak mempunyai imunoglobulin permukaan yang dapat diwarnai tetapi mempunyai kemampuan membentuk ikatan dengan sel-sel darah merah biri-biri.

Dengan demikian limfosit B dan T dapat dikenal dan ditetapkan jumlahnya baik dalam darah tepi maupun dalam suspensi sel yang berasal dari jaringan limfoid. Pendekatan ini telah membuktikan bahwa sebagian besar LNH berasal dari sel B dan bahwa sel yang berproliferasi biasanya monoklonal.^{1,5}

Etiologi dan Patogenesis

Abnormalitas sitogenik, seperti translokasi kromosom. Limfoma malignum subjenis sel yang tidak berdiferensiasi (DU) ialah LNH derajat keganasan tinggi lainnya, jarang dijumpai pada dewasa tetapi sering ditemukan pada anak. Subjenis histologis ini mencakup limfoma Burkitt, yang merupakan limfoma sel B dan mempunyai ciri abnormalitas kromosom, yaitu translokasi lengan panjang kromosom nomor 8 (8q) biasanya ke lengan

panjang kromosom nomor 14 (14q⁺).^{1,2}

Infeksi virus, salah satu yang dicurigai adalah virus Epstein-Barr yang berhubungan dengan limfoma Burkitt, sebuah penyakit yang biasa ditemukan di Afrika. Infeksi HTLV-1 (*Human T Lymphotropic Virus type 1*).²

Gambaran Klinis

Gejala pada sebagian besar pasien asimtomatik sebanyak 2% pasien dapat mengalami demam, keringat malam dan penurunan berat badan.^{2,3}

Pada pasien dengan limfoma indolen dapat terjadi adenopati selama beberapa bulan sebelum terdiagnosis, meskipun biasanya terdapat pembesaran persisten dari nodul kelenjar bening. Untuk ektranodalnya, penyakit ini paling sering terjadi pada lambung, paru-paru dan tulang, yang mengakibatkan karakter gejala pada penyakit yang biasa menyerang organ-organ tersebut.

Dengan menerapkan kriteria yang digunakan oleh Rosenberg dan Kaplan untuk menentukan rantai-rantai kelenjar getah bening yang saling berhubungan. Jones menemukan bahwa pada 81% di antara 97 penderita LNH jenis folikular dan 90% di antara 93 penderita LNH jenis difus, penyebaran penyakit juga terjadi dengan cara merambat dari satu tempat ke tempat yang berdekatan. Walaupun demikian hubungan antara kelenjar getah bening daerah leher kiri dan daerah para aorta pada LNH jenis folikular tidak sejelas seperti apa yang terlihat pada LNH jenis difus.^{1,4}

Rosenberg melaporkan bahwa pada semua penderita LNH difus dengan jangkitan pada sumsum tulang, didapati jangkitan pada kelenjar getah bening para aorta yang terjadi sebelumnya atau bersamaan dengan terjadinya jangkitan pada sumsum tulang. Di antara semua subjenis LNH menurut klasifikasi Rappaport subjenis histiotik difus menunjukkan angka yang terendah dari jangkitan penyakit pada hati.^{1,4}

Diagnosis Banding

Limfoma Hodgkin

Penyakit Hodgkin adalah suatu jenis keganasan sistem kelenjar getah bening dengan gambaran histologis yang khas. Ciri histologis yang dianggap khas adalah

adanya sel Reed-Sternberg atau variannya yang disebut sel Hodgkin dan gambaran selular getah bening yang khas.^{1,3}

Gejala utama adalah pembesaran kelenjar yang paling sering dan mudah dideteksi adalah pembesaran kelenjar di daerah leher. Pada jenis-jenis tipe ganas (prognosis jelek) dan pada penyakit yang sudah dalam stadium lanjut sering disertai gejala-gejala sistemik yaitu: panas yang tidak jelas sebabnya, berkeringat malam dan penurunan berat badan sebesar 10% selama 6 bulan. Kadang-kadang kelenjar terasa nyeri kalau penderita minum alkohol. Hampir semua sistem dapat diserang penyakit ini, seperti traktus gastrointestinal, traktus respiratorius, sistem saraf, sistem darah, dan lain-lain.

Limfadenitis Tuberkulosa

Merupakan salah satu sebab pembesaran kelenjar limfe yang paling sering ditemukan. Biasanya mengenai kelenjar limfe leher, berasal dari mulut dan tenggorok (tonsil).

Pembesaran kelenjar-kelenjar limfe *bronchus* disebabkan oleh tuberkulosis paru-paru, sedangkan pembesaran kelenjar limfe mesenterium disebabkan oleh tuberkulosis usus. Apabila kelenjar *ileocecal* terkena pada anak-anak sering timbul gejala-gejala *appendicitis acuta*, yaitu nyeri tekan pada perut kanan bawah, ketegangan otot-otot perut, demam, muntah-muntah dan leukositosis ringan.

Mula-mula kelenjar-kelenjar keras dan tidak saling melekat, tetapi kemudian karena terdapat periadenitis, terjadi perlekatan-perlekatan.⁶

Prosedur Penetapan

Stadium Penyakit

Penentuan stadium didasarkan pada jenis patologi dan tingkat keterlibatan. Jenis patologi (tingkat rendah, sedang atau tinggi) didasarkan pada formulasi kerja yang baru. Tingkat keterlibatan ditentukan sesuai dengan klasifikasi Ann Arbor.

a. Formulasi kerja yang baru

Tingkat rendah: Tipe yang baik

1. Limfositik kecil
2. Sel folikulas, kecil berbelah

3. Sel folikulas dan campuran sel besar dan kecil berbelah

Tingkat sedang: Tipe yang tidak baik

4. Sel folikulis, besar
5. Sel kecil berbelah, difus
6. Sel campuran besar dan kecil, difus
7. Sel besar, difus

Tingkat tinggi: Tipe yang tidak menguntungkan

8. Sel besar imunoblastik
9. Limfoblastik
10. Sel kecil tak berbelah

b. Tingkat keterlibatan ditentukan sesuai dengan klasifikasi Ann Arbor

Stadium I:

Keterlibatan satu daerah kelenjar getah bening (I) atau keterlibatan satu organ atau satu tempat ekstralimfatik (II_E)

Stadium II:

Keterlibatan 2 daerah kelenjar getah bening atau lebih pada sisi diafragma yang sama (II) atau keterlibatan lokal pada organ atau tempat ekstralimfatik dan satu atau lebih daerah kelenjar getah bening pada sisi diafragma yang sama (II_E). Rekomendasi lain: jumlah daerah nodus yang terlibat ditunjukkan dengan tulisan di bawah garis (*subscript*) (misalnya II₃)

Stadium III:

Keterlibatan daerah kelenjar getah bening pada kedua sisi diafragma (III), yang juga dapat disertai dengan keterlibatan lokal pada organ atau tempat ekstralimfatik (III_E) atau keduanya (III_E+S)

Stadium IV:

Keterlibatan yang difus atau tanpa disertai pembesaran kelenjar getah bening. Alasan untuk menggolongkan pasien ke dalam stadium IV harus dijelaskan lebih lanjut dengan menunjukkan tempat itu dengan simbol.

Gejala Sistemik

Tiap stadium dibagi lagi ke dalam kategori A dan B. B untuk pasien dengan gejala tertentu dan A untuk yang tanpa gejala tersebut.

Klasifikasi B akan diberikan pada pasien dengan:

1. penurunan berat badan yang tidak dapat diterangkan dimana besarnya lebih dari 10% dari berat badan dalam 6 bulan sebelum masuk rumah

sakit.

2. demam yang tidak dapat diterangkan dengan suhu di atas 38°C
3. keringat malam hari.

Kriteria Penentuan Stadium

Klinik (CS) bila semata-mata didasarkan pada hasil pemeriksaan fisik dan laboratorium patologi (PS) bila berdasarkan biopsi dan laparotomi.

Penatalaksanaan

Terapi yang dilakukan biasanya melalui pendekatan multidisiplin. Terapi yang dapat dilakukan adalah:^{2,3,8}

1. Derajat Keganasan Rendah (DKR)/indolen:

Pada prinsipnya simtomatik

- Kemoterapi: obat tunggal atau ganda (per oral), jika dianggap perlu: COP (*Cyclophosphamide, Oncovin, dan Prednisone*)

- Radioterapi: LNH sangat radiosensitif. Radioterapi ini dapat dilakukan untuk lokal dan paliatif.

Radioterapi: *Low Dose TOI + Involved Field Radiotherapy* saja^{2,3,7,8}

2. Derajat Keganasan Mengah (DKM)/agresif limfoma

- Stadium I: Kemoterapi (CHOP/CHVMP/BU)+radioterapi
CHOP (*Cyclophosphamide, Hydroxydoughomycin, Oncovin, Prednisone*)
- Stadium II - IV: kemoterapi parenteral kombinasi, radioterapi berperan untuk tujuan paliasi.

3. Derajat Keganasan Tinggi (DKT)

DKT Limfoblastik (LNH-Limfoblastik)

- Selalu diberikan pengobatan seperti Leukemia Limfoblastik Akut (LLA)
- Re-evaluasi hasil pengobatan dilakukan pada:
 1. setelah siklus kemoterapi ke-empat
 2. setelah siklus pengobatan lengkap

Prognosis

Banyak pasien yang dapat mencapai respons sempurna, sebagian diantaranya dengan limfoma sel besar difus, dapat berada dalam keadaan bebas gejala dalam periode waktu yang lama dan dapat pula disembuhkan. Pemberian regimen kombinasi

kemoterapi agresif berisi doksorubisin mempunyai respons sempurna yang tinggi berkisar 40-80%.²

Kesimpulan

1. Limfoma malignum non Hodgkin adalah suatu keganasan primer jaringan limfoid yang bersifat padat.
2. Etiologi limfoma non Hodgkin adalah abnormalitas sitogenik, seperti translokasi kromosom. Bisa juga disebabkan oleh infeksi virus seperti virus Epstein-barr dan infeksi HTLV-1 (*Human T Lymphotropic virus tipe 1*)
3. Gambaran klinis pada sebagian besar pasien asimtomatik sebanyak 2% pasien dapat mengalami demam, keringat malam dan penurunan berat badan.
4. Diagnosis banding limfoma non Hodgkin dan limfadenitis tuberkulosa. Pada limfoma Hodgkin mempunyai gambaran histologis yang khas. Sedangkan limfadenitis tuberkulosa, biasanya mengenai kelenjar limfe leher, berasal dari mulut dan tenggorok (tonsil).
5. Limfoma non Hodgkin mempunyai 4 stadium. Di sini dibagi atau ditetapkan tingkat penyakit: tahap I, tahap II, tahap III dan tahap IV.

6. Penatalaksanaan yang dilakukan biasanya melalui pendekatan multidisiplin. Sesuai dengan derajat keganasan, dari yang rendah, menengah dan keganasan tinggi.

Daftar Pustaka

1. Soeparman, Waspadji S. **Ilmu Penyakit Dalam**. Jilid II. Jakarta:Balai Penerbit FKUI, 1990
2. Mansjoer A, Triyanti, Savitri R, et al. **Kapita selekta kedokteran**. Jilid I. Edisi ketiga. Jakarta:Media Aesculapius FKUI, 1999
3. Abdulmuthalib. **Pedoman diagnosa dan terapi di bidang Ilmu Penyakit Dalam**. Jakarta:Pusat Informasi dan Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI
4. Coleman CN, Cohen JR, Rosenberg SA. **Adult lymphoblastik lymphoma result of a pilot protocol**. Blood 1981; 4:679-84
5. Gramatzki M, Dolan MF, Fouci AS, et al. **Immunologic characterization of a helper T cell lymphoma**. Blood 1982; 59:702-80
6. Staf Pengajar Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta, 1996. dr. Sutrisno Himawan, Kumpulan Kuliah Patologi, Jakarta, 1996
7. Mill WB, Lee FA, Franssila KO. **Radiation therapy of stage I and II extranodal non-hodgkin's lymphoma of the head and neck**. Cancer 1980; 45:653-61
8. Voakes JB, Jones SE, Mc Kelvey EM. **The chemotherapy of lymphoblastic lymphoma**. Blood 1981; 57:186-8