

Prinsip Penatalaksanaan Limfoma Non Hodgkin

A. Harryanto Reksodiputro

*Subbagian Hematologi-Onkologi Medik Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Rumah Sakit Dr Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

PENDAHULUAN

Limfoma malignum merupakan salah satu di antara 10 jenis kanker yang tersering ditemukan di Indonesia. Kanker dibagi atas dua kelompok besar yaitu a) penyakit Hodgkin, b) limfoma non-Hodgkin. Penyakit Hodgkin jarang ditemukan di Indonesia karena itu pada kesempatan ini akan dibahas limfoma non-Hodgkin saja.

Karena termasuk salah satu di antara sekitar 10 jenis kanker yang dapat disembuhkan maka limfoma non-Hodgkin perlu dikenali oleh dokter yang bertugas di fasilitas kesehatan terdepan agar dapat dirujuk pada stadium yang dini ke rumah sakit dengan fasilitas yang memungkinkan penatalaksanaan penderita.

Limfoma non-Hodgkin adalah kanker dari kelenjar getah bening karena itu mudah menjalar ke tempat-tempat lain disebabkan kelenjar getah bening dihubungkan satu dengan yang lain oleh saluran-saluran getah bening.

Menurut golongan histologisnya limfoma dibagi atas 3 kelompok besar yaitu :

LNH derajat keganasan rendah

LNH derajat keganasan menengah

LNH derajat keganasan tinggi

LNH derajat keganasan rendah tidak harus diobati sedangkan LNH derajat keganasan menengah dan tinggi harus segera diobati karena dapat menimbulkan kematian dalam beberapa bulan saja.

Karena itu penentuan golongan histologis dan stadium penyakit merupakan hal yang terpenting dalam penatalaksanaan penderita limfoma non-Hodgkin.

GEJALA KLINIK LIMFOMA NON-HODGKIN DEWASA

Sekitar 50% penderita LNH yang berobat di Subbagian Hematologi-Onkologi Medik Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI-

RSCM berusia antara 40 sampai 60 tahun. Tidak ada perbedaan berarti antara jumlah penderita yang berusia antara 40 sampai 50 tahun dan yang berusia antara 50 sampai 60 tahun. Pria lebih sering dijangkiti penyakit ini bila dibandingkan dengan wanita, yaitu 1,7 kali lebih sering. Perbandingan antara pria dan wanita yang terlihat di Jakarta sesuai dengan apa yang terlihat pada orang Barat.

Tempat jangkitan pertama penyakit ini adalah seperti terlihat dari namanya, tentu saja kelenjar getah bening, yaitu pada sekitar 73%. Pada 53% penderita yang berobat di FKUI-RSCM, penyakit ini mulai pada kelenjar Idler, pada 16% mulai pada kelenjar getah bening inguinal, dan 4% mulai pada kelenjar getah baling aksila. Pada 19,0% penderita penyakit ini mulai pada jaringan limfoid di luar kelenjar getah bening yaitu 9% pada cincin Waldeyer, 10% pada traktus gastrointestinal (jejas Peycri). Hanya pada 8% penyakit ini mulai pada jaringan non-limfoid (jaringan orbita, tulang dan lain-lain).

Dalam perjalanan penyakit penderita, metastasis pada daerah intratorakal timbul pada 12,6% penderita, pembesaran limpa terjadi pada 10,7%, metastasis tulang terjadi pada 8%. Pada 26,5% penderita, ukuran diameter sudah melebihi 10 cm. Lima puluh delapan persen (58%) penderita tidak dapat lagi mengerjakan pekerjaan sehari-harinya dan harus berada di tempat tidur selama 50% dari waktunya atau lebih.

Gejala klinis, yaitu demam (38°C tanpa gejala infeksi) dan penurunan berat badan (10% dalam waktu 6 bulan), ditemukan pada 35% penderita.

CIRI KLENJAR GETAH BENING PADA LIMFOMA

Ciri kelenjar getah bening dapat membantu untuk menentukan penyebab pembesaran kelenjar getah bening. Ciri kelenjar

Dibacakan pada: Simposium Lemia dan Limfoma Malignum, Padang, 25 Juli 1992

getah bening pada limfoma dapat dibedakan dari penyebab lainnya (**Tabel 1**).

Tabel 1. Ciri kelenjar getah bening pada limfoma dibandingkan dengan pada penyakit lainnya

	Limfoma	Karsinoma	Infeksi	Respon imun
Perabaan	Kenyal-keras seperti karet	Keras	Nyeri	Nyeri
Inflamasi	-		+	Biasanya -
Fluktuasi	-		+/-	-
Perlekatan dengan jaringan/organ sekitar	-	+		
Bebas & mudah digerakkan	+	-		

PENDEKATAN DIAGNOSTIK PADA LIMFADENOPATI

Pendekatan diagnostik penderita limfadenopati umumnya sama dengan pendekatan penderita splenomegali dan/atau kelainan leukosit/imunoglobulin. Penderita dengan pembesaran kelenjar getah bening dapat disebabkan oleh (1) infeksi mikroorganisme (piogenik dan granulomatos/parasit), (2) respon imun terhadap infeksi atau terhadap bahan noninfeksius, (3) neoplasma (primer atau sekunder), dan (4) penyebab yang tidak jelas (penyakit autoimun, reaksi obat, dan lain-lain).

Penderita limfadenopati mungkin tanpa keluhan, atau mungkin pula dengan gejala infeksi. Umumnya penderita mengeluh demam tanpa terbukti adanya infeksi, lemah, pembesaran kelenjar atau teraba massa tumor, perdarahan abnormal, berat badan menurun, nyeri tulang dan sendi, serta gatal-gatal seluruh tubuh. Pada penderita dengan gejala di atas perlu dilakukan pemeriksaan fisik yang teliti, terutama pemeriksaan kelenjar getah bening dan limpa. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan foto Rb toraks, analisis air seni, pemeriksaan darah tepi, biopsi kelenjar getah bening, aspirasi sumsum tulang dan pemeriksaan lainnya alas indikasi (**Gambar 1**).

PENATALAKSANAAN PENDERITA LIMFOMA NON-HODGKIN

Penatalaksanaan penderita LNH bergantung pada golongan histologisnya. Karenapengobatannya bersifat simptomatis maka penderita LNH derajat keganasan rendah tidak perlu ditentukan tingkat penyakitnya. Pengobatan hanya diberikan untuk menghilangkan gejala klinis akibat tumornya.

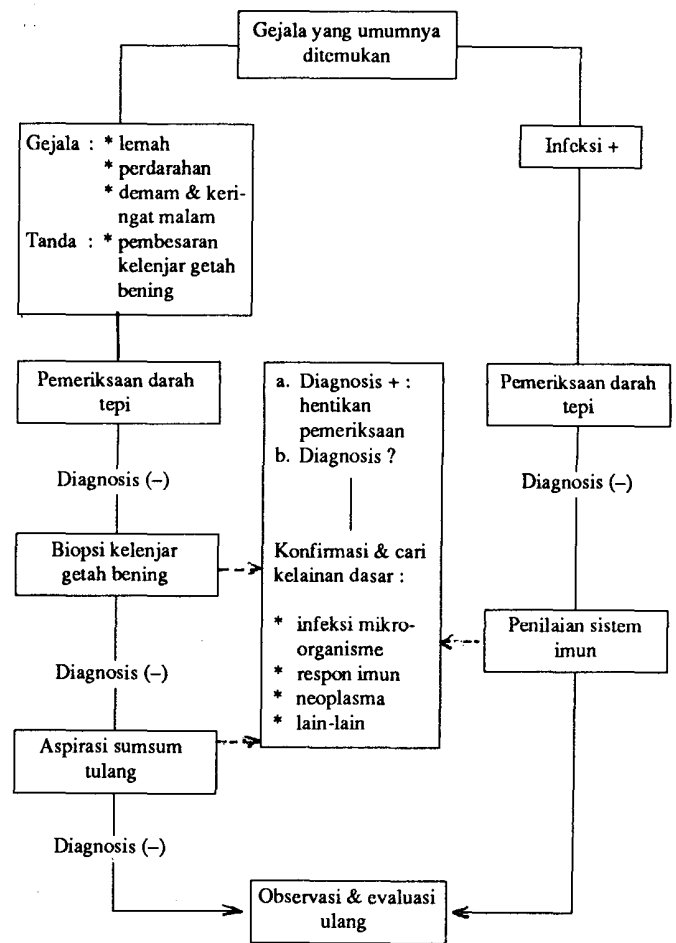
Penderita LNH derajat keganasan tinggi harus diobati dengan kemoterapi apabila penyakitnya telah mencapai stadium 2 atau lebih, karena itu prosedur diagnostik hanya dilakukan pada mereka yang setelah pemeriksaan fisik dan laboratorium memberi kesan masih mungkin berada pada stadium 1.

Prosedur diagnostik lengkap dilakukan pada penderita LNH derajat keganasan menengah yang setelah pemeriksaan fisik dan laboratorium memberi kesan masih mungkin berada pada stadium 2.

PENGOBATAN LIMFOMA NON-HODGKIN

Pengobatan penderita LNH bergantung pada jenis histolo-

Gambar 1. Skema pendekatan diagnostik pada limfadenopati



Tabel 2. Prosedur penetapan tingkat penyakit LNH

Tahap I	<ol style="list-style-type: none"> Riwayat penyakit yang terinci Pemeriksaan fisik yang lengkap dengan perhatian khusus pada cincin Waldeyer (diteliti kembali oleh Bag. THT) Pemeriksaan laboratorium lengkap : <ul style="list-style-type: none"> hemogram lengkap sediaan hapus darah tepi uji fungsi hati/ginjal rutin Pemeriksaan radiologis toraks dengan proyeksi posterior/anterior dan survei radiologis kerangka. Biopsi jarum dengan cara aspirasi pada kelenjar getah bening yang berada pada pihak diafragma lain yang dicurigai. Uji kulit tuberkulin.
Tahap II	Pada semua penderita yang seolah-olah berada pada tingkat penyakit ke I LNH derajat keganasan tinggi atau tingkat penyakit ke I dan II LNH derajat keganasan menengah, dilakukan biopsi sumsum tulang bilateral pada krista iliaka posterior superior.
Tahap III	Pada penderita-penderita dengan jangkitan pada cincin Waldeyer yang seolah-olah masih berada pada tingkat penyakit ke I pada LNH derajat keganasan tinggi atau tingkat penyakit ke I dan II pada LNH derajat keganasan menengah setelah biopsi sumsum tulang, dilakukan penelitian radiologis traktus gastrointestinal.

Tahap IV	Pada penderita yang seolah-olah masih berada pada tingkat penyakit ke I pada LNH derajat keganasan tinggi atau tingkat penyakit ke I dan II LNH derajat keganasan menengah setelah prosedur-prosedur di atas dilakukan limfografi.
-----------------	--

gisnya. Perlu diketahui bahwa berdasarkan gambaran histologis tumor LNH dibagi menjadi 3 kelompok besar yaitu :

- LNH derajat keganasan rendah
- LNH derajat keganasan menengah
- LNH derajat keganasan tinggi

Penelitian di Jakarta menunjukkan bahwa 10% penderita LNH yang berobat di FKUI-RSCM menderita LNH derajat keganasan rendah, 59% menderita LNH derajat keganasan menengah, 28% menderita LNH derajat keganasan tinggi, 3% menderita LNH yang tidak (dapat digolongkan dalam ketiga kelompok di atas).

1) LNH derajat keganasan rendah

LNH follicular limfosit kecil berlekuk (*small cleaved cells*) adalah jenis yang paling umum pada LNH derajat keganasan rendah. Lebih kurang 90% penderita LNH-R berada pada tingkat penyakit III atau IV, dengan harapan hidup rata-rata 7 tahun. Pada kelompok ini bila tidak diberikan pengobatan, ternyata hanya separuhnya (50%) yang memerlukan pengobatan dalam waktu 3 tahun. Sisanya tidak memerlukan pengobatan sampai 10 tahun. Pengobatan radiasi lokal dan kemoterapi non agresif (klorambusil, siklofosfamida, vinkristin, prednison atau, interferon) hanyalah bersifat paliatif.

Sebaliknya LNH folikular sentrositik-sentroblastik, yang merupakan LNH derajat keganasan menengah, memerlukan pengobatan yang lebih cepat, karena harapan hidup dapat bertambah dengan pengobatan iradiasi tubuh total atau oleh kemoterapi (CVP, C-MOPP dan sebagainya).

2) LNH derajat keganasan menengah

LNH difusa sel besar (*diffuse large cells*) merupakan jenis yang paling sering ditemukan pada LNH derajat keganasan menengah, 30-45% di antaranya berada pada tingkat penyakit ke I dan ke II, tetapi prognosinya lebih buruk daripada LNH derajat keganasan rendah. Program pengobatan yang aktif diberikan tanpa memandang tingkat penyakitnya.

Penderita LNH menengah tingkat penyakit ke I dapat disembuhkan dengan radioterapi. Penderita dengan tingkat penyakit ke II, III, dan IV harus diobati dengan kemoterapi kombinasi, seperti CHOP, BACOP, C-MOPP dan sebagainya. Pengobatan dengan regimen tersebut menghasilkan angka remisi sempurna berkisar antara 40 sampai 60%, 30-50% di antara yang mengalami remisi sempurna bertahan hidup dalam jangka waktu yang lebih lama.

Akhir-akhir ini telah dikembangkan regimen kemoterapi yang lebih agresif, yang diperkirakan menghasilkan persentase remisi sempurna yang lebih tinggi dan kenaikan angka harapan hidup. Pada penggunaan regimen generasi ke dua, seperti COP-BLAM, Pro Mace-MOPP dan M-BACOD, telah dicapai angka kesembuhan antara 55-60%. Sedangkan dengan regimen kemoterapi generasi ke 3 seperti COPBLAM III, Pro MACE-Cyta BOM, MACP-B dapat mencapai angka kesembuhan 70%.

Cara lain untuk mempertinggi harapan hidup adalah dengan transplantasi sumsum tulang autologus atau alogenis pada penderita LNH yang sudah mengalami remisi sempurna.

3) LNH derajat keganasan tinggi

Limfoma imunoblastik sangat resisten terhadap baik iradiasi maupun kemoterapi yang ada. Angka harapan hidup rata-rata berkisar 4½ bulan pada penelitian terhadap 54 penderita.

Limfoma limfoblastik hanya merupakan 4% dari limfoma pada orang dewasa. Kemoterapi konvensional pada jenis ini kurang memuaskan. Dari 32 kasus yang diobati dengan regimen CHOP, 34% mencapai remisi sempurna, tetapi lamanya remisi sempurna rata-rata 9 bulan. Jangkitan ulang pada susunan saraf pusat terjadi pada 42% kasus. Pengobatan dengan CHOP ditambah prednison kontinu dan vinkristin pada fase induksi, memberikan angka kesembuhan yang lebih tinggi. Penggunaan protokol pengobatan leukemia pada anak-anak pada penderita LNH derajat keganasan tinggi meninggikan persentase dan lamanya remisi, bahkan harapan hidupnya. Dengan menggunakan protokol tersebut pada limfoma limfoblastik, 94% di antaranya mencapai remisi sempurna. Peneliti lain melaporkan bahwa dengan regimen tersebut 61,5% kasus limfoma limfoblastik bertahan hidup lebih dari 4 tahun.

Limfoma sel kecil tidak berlekuk (*small non-cleaved cells*); termasuk limfoma Burkitt yang jarang pada orang dewasa tetapi sering pada anak-anak, merupakan jenis limfoma yang paling agresif dibandingkan dengan limfoma lainnya. Dengan pengobatan yang tepat dapat dicapai angka kesembuhan sebesar 40-50%. Kemoterapi kombinasi dianjurkan untuk semua tingkat penyakit. Regimen yang paling efektif adalah vinkristin, metotretsat dan siklofosfamida dosis tinggi. Tindakan bedah dan iradiasi sangat menolong pada penderita dengan tumor intra-abdominal.

KEPUSTAKAAN

1. Chabner BA, Johnson RE, Young RC, Canellos GP, Hubbard SP et al. Sequential non surgical and surgical staging of non-Hodgkin's Lymphoma. *Ann Intern Med* 1977; 85 (2).
2. Coleman CN, Cohen JR, Rosenberg SA. Adult Lymphoblastic lymphoma. Result of a pilot protocol. *Blood* 1981; 4: 679-84.
3. Lennert K, Mohri N. Histopathology and Diagnosis of non-Hodgkin Lymphomas. Dalam: Malignant Lymphoma other than Hodgkin's Disease, eds. Lennert K, H. Stein, N. Mohri, E. Kaiserling, UK Muller-Hemerlink. New York: Springer-Verlag : 111-469.
4. Portlock CS, Rosenberg SA. Chemotherapy of the non-Hodgkin's Lymphomas. The Stanford Experience. *Cancer Treat Rep* 1977; 61: 1049-55.
5. Reksodiputro AR. Limfoma non-Hodgkin dan saran mengenai alternatif penatalaksanaan di Indonesia. Tesis, Universitas Indonesia, Jakarta, 21 Juli 1984.
6. Voakes JB, Jones SE, Mc Kelvey EM. The Chemotherapy of Lymphoblastic Lymphoma. *Blood* 1981; 57 (1).
7. Weinstein HJ, Vance ZB, Joffe N, Buck D, Sassady JR, Nathan DG. Improved prognosis for patients with mediastinal lymphoblastic lymphoma. *Blood* 1979; 53: 687-694.
8. Wintrobe MM, Lee GR, Boggs DR et al. Diagnostic steps in the evaluation of the patient with abnormalities of leukocytes or immunoglobulin, or lymphadenopathy, splenomegaly, fever of unknown origin, or recurrent infection. Dalam: *Clinical Hematology* (ed. VII), ed. MM Wintrobe. Tokyo: Igaku Shoin Ltd, 1974, hal. 1255-65.
9. Wollner N, Exelby PR, Lieberman PH. Non-Hodgkin's Lymphoma in Children. A Progress report on the original patients treated with LSA2=L2 protocol. *Cancer* 1979; 44: 1992-99.