

Limfoma Malignum : kanker atau Reaksi Immunologik yang abnormal ?

dr. A. Harryanto R.

Subbagian Hematologi, Bagian Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSCM, Jakarta:

Penelitian mengenai bentuk morfologik sel tumor limfoma malignum dan sel-sel limfosit kelenjar getah bening dalam keadaan radang, menunjukkan banyaknya persamaan antara sel-sel kanker ini dengan komponen-komponen sel dalam keadaan yang disebut terakhir.

Kemajuan dalam bidang imunologi lebih memperkuat dugaan di atas. Dengan menerapkan cara pemeriksaan imunologik dalam penelitian tersebut di atas tampak bahwa centrum germinativum dari folikel-folikel suatu kelenjar getah bening dibentuk oleh limfosit B yang mempunyai reseptor untuk komplemen. Penelitian pada limfoma malignum juga menunjukkan bahwa sebagian besar kanker ini dibentuk oleh sel limfosit B yang juga mempunyai reseptor untuk komplemen. Persamaan imunologik dan morfologik ini menimbulkan dugaan banyak penyelidik bahwa limfoma malignum sebenarnya adalah suatu reaksi imunologik yang abnormal semata-mata.

Untuk dapat memahami hal di atas, perlu kiranya dijelaskan serba sedikit mengenai penelitian terakhir perihal sistem imunologik tubuh kita umumnya dan limfosit serta kelenjar getah bening khususnya.

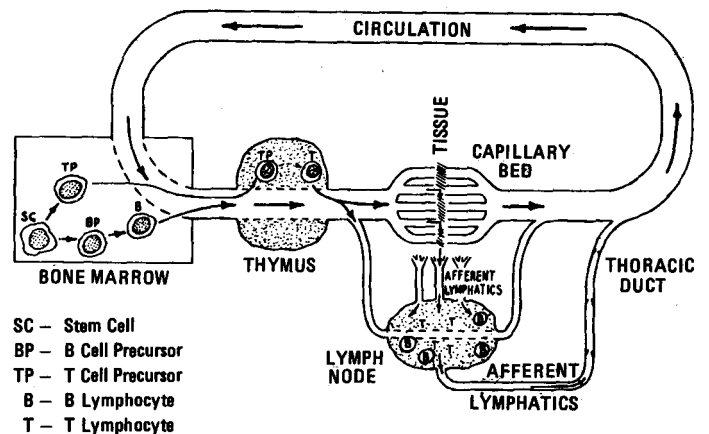
Kelenjar getah bening merupakan suatu komponen dari sistem retikulo-endotelial yang terdiri dari limpa, kelenjar-kelenjar getah bening dan berjuta-juta saluran getah bening tempat cairan getah bening mengalir. Sistem retikulo-endotelial ini merupakan bagian dari sistem imunologik tubuh kita. Sistem imunologik tubuh kita terdiri dari sumsum tulang, thymus dan sistem retikulo-endotelial.

Semua sel darah (limfosit, granulosit, eritrosit dan megakariosit) berasal dari sejenis sel (stem cell) dalam sumsum tulang. Sebagian dari sel-sel limfosit yang baru terbentuk dari "stem cells" akan mengalir menuju kelenjar thymus. Dalam thymus sel-sel limfosit ini akan mengalami semacam proses pematangan menjadi sel limfosit yang nantinya akan berfungsi dalam reaksi imunitas seluler (cellular immunity). Sel limfosit yang telah diproses dalam kelenjar thymus ini dinamakan sel limfosit T.

Sel limfosit yang tidak mengalami proses pematangan dalam kelenjar thymus, mengalami proses pematangan dalam sumsum tulang dan mungkin dalam kelenjar getah bening.

Sel-sel yang disebut terakhir ini setelah mengalami proses pematangan akan mempunyai kemampuan untuk membentuk antibodi dalam reaksi imunitas. Sel ini dinamakan sel limfosit B.

Sel limfosit T dan limfosit B yang baru terbentuk akan mengalir dalam pembuluh darah dan pembuluh limfe seperti terlihat dalam Gambar I.



(Diambil Gambar bagian sirkulasi limfosit dalam tubuh kita. dari "The Medical Immunology" Thaler, Klausner, dan Cohen):

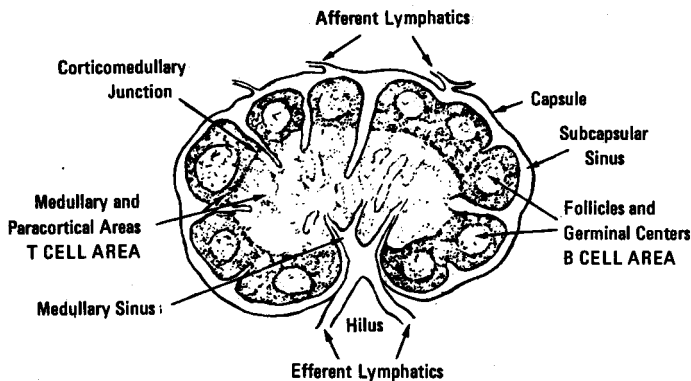
Sebagian besar dari sel limfosit (T dan B) akan masuk ke dalam kelenjar getah bening dan "menetap" sementara di dalamnya, sedang sebagian lain akan meninggalkan kelenjar getah bening dan masuk kembali dalam sirkulasi.

Begitu masuk ke dalam kelenjar getah bening sel limfosit ini akan langsung menempati tempat-tempat yang telah ditentukan untuk masing-masing sel T dan sel B (Gb.II). Limfosit B akan masuk ke dalam folikel sedang limfosit T menempati daerah para-cortex dan medula. Hingga saat ini belum diketahui benar apa yang mengatur penempatan sel-sel limfosit T dan B dalam tiap-tiap kelenjar getah bening. Di tengah tiap folikel terdapat suatu daerah yang sel-sel limfositnya mempunyai ukuran lebih besar. Daerah ini disebut "Centrum germinativum".

Para penyelidik telah membuktikan bahwa bila kita mencampur limfosit dengan antigen-antigen tertentu dalam

suatu media kultur, dan kemudian mengeramnya dalam suasana dan suhu yang sesuai: maka setelah beberapa hari akan tampak perubahan sebagai berikut:

- (a) sel-sel limfosit tersebut akan mengalami transformasi menjadi sel yang besar (dapat mencapai 4 kali besarnya semula) dengan inti yang berkromatin halus dan bernucleoli serta mempunyai sitoplasma yang luas dan berwarna biru tua.
- (b) limfosit yang telah berubah menjadi sel-sel yang bentuknya seperti sel "blast" tadi kemudian akan bermitosis.



Gb.II. — Gambar bagian kelenjar getah bening disertai keterangan lokasi limfosit T dan limfosit B (Diambil dari " The Medical Immunology ", Thaler, Klausner, dan Cohen).

Penemuan di atas telah menyebabkan suatu perubahan amat besar dalam konsep pemikiran para ahli hematologi. Sebelumnya para ahli darah mengira bahwa limfosit-limfosit kecil yang kita jumpai dalam darah tepi adalah suatu bentuk "akhir" dalam proses. Diferensiasi sel limfoblast (dalam sumsum tulang) setelah beberapa kali bermitosis berubah menjadi prolimfosit, yang kemudian berdiferensiasi lagi menjadi limfosit kecil yang selanjutnya bersirkulasi dalam pembuluh darah dan saluran getah bening.

Kini ternyata bahwa limfosit kecil ini mempunyai kemampuan untuk berubah lagi menjadi sel-sel yang menyerupai sel limfoblast tadi, yang bahkan juga mempunyai kemampuan bermitosis.

Dalam penelitian lebih lanjut ternyata bahwa bila yang kita keram setelah dicampur dengan antigen adalah limfosit-limfosit B maka setelah berubah menjadi limfosit-limfosit yang berbentuk sel "blast" limfosit B ini akan bertransformasi lebih lanjut menjadi sel plasma. Sel plasma yang baru terbentuk dari sel-sel limfosit darah tepi ini ternyata juga mampu memproduksi imunoglobulin (antibodi).

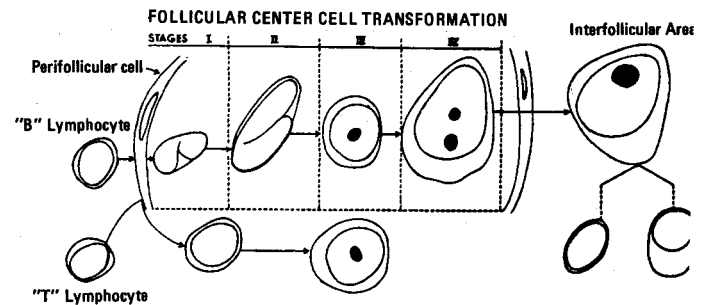
Kenyataan ini menunjukkan bahwa sel plasma (plasma cell) yang memproduksi antibodi dalam tubuh kita ternyata adalah limfosit yang mengalami transformasi semata-mata.

Terdorong oleh hasil penelitian diatas, Lukes kemudian menyelidiki kelenjar getah bening normal dan kelenjar getah bening yang membengkak akibat vaksinasi. Lukes melihat bahwa sel-sel besar yang ditemukan dalam centrum germinativum suatu kelenjar getah bening banyak persamaannya dengan bentuk sel limfosit yang telah bertransformasi.

Di samping itu ia melihat bahwa juga pada daerah paracortex dapat kita lihat sel besar yang berbentuk seperti limfoblast, sedang sel plasma biasanya ditemukan dekat daerah medula kelenjar getah bening.

Lukes mengeluarkan kelenjar getah bening regional beberapa hari setelah vaksinasi cacar. Ternyata folikel-folikel dalam kelenjar getah bening regional akan membesar. Di samping itu jumlah sel besar ("blast — like" cells) dalam centrum germinativum akan amat meningkat hingga sebagian dari folikel-folikel ini penuh berisi sel-sel limfoblast yang besar tadi. Juga dalam daerah paracortex akan ditemukan. kenaikan jumlah sel-sel yang bentuknya menyerupai limfoblast tadi.

Berdasarkan data di atas Lukes membuat suatu teori mengenai urutan transformasi limfosit bila ada rangsangan antigen (lihat Gambar III). Bila ada rangsangan antigen maka limfosit-limfosit B dalam kelenjar getah bening akan bertransformasi menjadi sel yang intinya melekung ("cleaved cells"). Sel "cleaved" yang kecil ini kemudian akan membesar dan memiliki sejumlah sitoplasma yang berwarna biru. Lukes menamakannya "large cleaved cells" dan menganggap kejadian ini sebagai stadium ke—2 dari proses transformasi limfosit B.



Gb III. — Transformasi limfosit menurut konsep Lukes.

Pada stadium ke—3 lekukan pada inti sel tadi akan hilang, inti sel berubah menjadi bulat dan tampak adanya anak inti. Sel yang dinamakannya "small non cleaved cells" ini mempunyai sitoplasma lebih besar dari sel pada stadium 2 "Small non—cleaved cells" ini akan membesar lagi hingga diameternya mencapai 4—5 kali semula. Sel yang dinamakan "large non—cleaved cells" ini mempunyai inti yang jelas dan sitoplasma yang besar serta berwarna biru tua.

Stadium 1 sampai dengan 4 ini terjadi dalam centrum germinativum sel folikel. Sel-sel pada stadium 1 s/d 3 tak banyak mengalami mitosi sedangkan sel-sel "large non—cleaved" aktif bermitosis.

Sel "large non—cleaved" ini kemudian akan keluar dari folikel dan masuk ke dalam daerah paracortex. Di sini sel tersebut akan bertransformasi menjadi sel yang mempunyai sitoplasma besar, biru tua dan beranak inti besar biasanya hanya sebuah.

Sel yang tersebut terakhir ini dinamakan imunoblast. Imunoblast kemudian akan berubah menjadi "plasmablast" yang selanjutnya berubah menjadi sel plasma. Sel plasmalah yang kemudian membuat imunoglobulin (antibodi).

Apabila ada antigen masuk ke dalam tubuh kita maka limfosit T juga akan bertransformasi menjadi imunoblast. Secara morfologik amat sukar untuk membedakan imunoblast T dan imunoblast B.

Perbedaan antara proses transformasi pada limfosit T dan B adalah bahwa, pada limfosit T proses ini tidak melampaui ke—4 stadium diatas, serta imunoblast T tidak bertransformasi lebih lanjut menjadi sel plasma. Sedangkan pada limfosit B, rangsangan antigen menyebabkan transformasi sel yang akhirnya menghasilkan sel-sel plasma. Sel plasma inilah yang membentuk antibodi ("reaksi immunitas humoral").

Penerapan pemeriksaan imunologik pada kelenjar-kelenjar getah bening menunjukkan bahwa sel besar yang terdapat pada centrum germinativum adalah limfosit B semata-mata. Di samping itu limfosit-limfosit B dari centrum germinativum mempunyai kekhususan yakni memiliki reseptor yang kuat terhadap komplemen, di samping memiliki imunoglobulin pada permukaan sel (surface immunoglobulin). Sel plasma yang merupakan produk akhir dari limfosit B tidak lagi memiliki imunoglobulin pada permukaan selnya. Sel-sel ini juga tidak memiliki reseptor terhadap komplemen, namun sebaliknya ia memiliki imunoglobulin intraseluler (intracytoplasmic immunoglobulin).

Di antara kedua stadium ini terdapat stadium pro—sel plasma yang hanya memiliki imunoglobulin pada permukaan sel tanpa memiliki reseptor pada komplemen. Di antara stadium pro—sel plasma dan limfosit (B) dari centrum germinativum ada lagi suatu stadium dengan sifat imunologik tertentu pula.

Sebelum limfosit B menjadi limfosit centrum germinativum, ia harus melalui beberapa stadium, antara lain stadium pro—limfosit B (pre—B lymphocyte) dsb. Semua stadium ini telah diketahui sifat-sifat imunologiknya.

KANKER vs REAKSI IMUNOLOGIK

Para ahli hematologi di pusat-pusat penelitian yang besar, kemudian melakukan pemeriksaan sitologik (cleaved cells, dsb) dan imunologik (ada tidaknya imunoglobulin pada permukaan selnya, dsb) dari sel kanker kelenjar getah bening. Salah seorang yang mempunyai pengalaman cukup banyak adalah Habishaw dari Inggris yang telah melakukan pemeriksaan yang cermat pada 157 penderita kanker kelenjar getah bening jenis non—Hodgkin.

Dari penelitiannya Habeshaw melihat bahwa sel-sel (limfoma malignum ini ternyata pada umumnya dapat dibagi dalam 3 golongan besar :

Golongan yang sel-selnya mempunyai sifat morfologik maupun imunologik dari salah satu atau beberapa stadium sel centrum germinativum (small cleaved, large cleaved, dsb)

Golongan yang sel-selnya mempunyai sifat morfologik maupun imunologik dari salah satu atau beberapa stadium "post follicular" (immunoblast, proplasma cells, plasma cells, memory B cells).

III. Golongan yang sel-selnya mempunyai sifat morfologik maupun imunologik dari salah satu atau beberapa stadium "pre—follicular" (pre—B lymphocyte, dsb).

Pemeriksaan semacam di atas juga menunjukkan bahwa semua sel kanker limfoma malignum yang berasal dari limfosit B selalu mempunyai sifat monoklonal. Maksudnya, ada limfoma malignum yang terdiri dari limfosit B pembentuk imunoglobulin M—kappa, ada yang terdiri dari limfosit B pembentuk imunoglobulin M—lamda, G—kappa, G—lamda dan seterusnya.

Para peneliti lain kemudian dapat menunjukkan bahwa frekuensi limfoma malignum pada penderita-penderita pe-nyakit imunologik jauh lebih tinggi dari pada mereka yang tidak menderita penyakit ini, bahkan ada yang cenderung untuk mengatakan bahwa sebagian besar penderita-penderita penyakit Syorgen akan berubah menjadi penderita limfoma malignum.

Kelainan kromosom (terutama kromosom 14) yang di dapat pada penyakit defisiensi imunologik ternyata juga ditemukan pada sel-sel limfoma malignum.

Data-data di atas menyebabkan sebagian besar peneliti beranggapan bahwa penyakit limfoma malignum (non—Hodgkin) sebenarnya hanyalah suatu reaksi imunologik yang abnormal semata-mata.

Jauh sebelum adanya hasil-hasil penelitian di atas sebenarnya Salmon dan Saligman (1974) telah mengajukan hipotesa di atas. Hasil penelitian lebih lanjut ternyata banyak menyokong hipotesa kedua ahli ini. Salmon dan Saligman berpendapat bahwa penyakit limfoma malignum ini diakibatkan oleh suatu "oncogenic event" terhadap sekelompok limfosit B yang bereaksi terhadap suatu antigen asing. Oncogenic event ini menyebabkan terjadinya hambatan transformation pada salah satu stadium transformasi sel limfosit B. Karena stimulasi antigen ini tetap ada, sedangkan limfosit-limfosit B tadi tak dapat membentuk antibodi yang diperlukan karena transformasinya terhenti sebelum menjadi sel plasma: reaksi imunologik ini akan terus menerus berlangsung. Akibatnya terjadilah penimbunan sel-sel limfosit B pada salah satu (atau beberapa) stadium transformasinya.

Karena proliferasi sel ini disebabkan stimulasi suatu antigen "tertentu" maka limfosit B yang bertransformasi hanya limfosit B yang "bersangkutan" pula. Oleh karena itu pada penyakit limfoma malignum selalu didapat sel B yang monoklonal (immunoglobulin M—kappa, M—lamda, G—kappa dst.)

Memang masih banyak masalah yang harus dibuktikan lebih lanjut. Sungguhpun demikian melihat pesatnya kemajuan yang dicapai oleh para ahli hematologi dalam waktu yang singkat, penulis yakin bahwa tidak lama lagi misteri penyakit limfoma ini akan segera terungkap.

Daftar Kepustakaan dapat diminta pada Redaksi.