

Protokol Limfoma Malignum

Dr. Soenarto

Laboratorium UPF THT Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/Rumah Sakit Dr Kariadi, Semarang

PENDAHULUAN

Limfoma Malignum (LM) adalah suatu jenis penyakit keganasan yang terutama menyerang sistem kelenjar getah bening dan limpa. Kelenjar getah bening yang terkena membesar tanpa disertai rasa nyeri dan bersifat progresif. Kelainan ini lebih banyak ditemukan pada pria dibandingkan pada wanita, tetapi dengan perbedaan yang tidak bermakna.

BATASAN

LM merupakan proses proliferasi jaringan limforetikuler yang bersifat neoplastik dan dapat menyerang *stem cell*, limfosit atau histiosit dalam berbagai tingkat diferensiasi.

Ada dua macam LM yang perbedaannya didasarkan atas jalannya penyakit, yaitu :

1. Limfoma Malignum Hodgkin (LMH)
2. Limfoma Malignum Non Hodgkin (LMNH)

Hubungan LM dengan Leukemi

- Adakalanya LM dapat mengalami transformasi menjadi leukemi.
- Pada orang dewasa diperkirakan 7,6% dan pada anak + 13%.

LOKALISASI KELAINAN

Tabel 1. Lokalisasi kelainan kedua macam LM dapat disebutkan sebagai berikut :

| Lokasi | LMH% | LMNH % |
|--------------|------|--------|
| Leher | 68 | 59 |
| Ketiak | 20 | 11,4 |
| Lipat paha | 12 | 11,2 |
| Rongga perut | — | 13 |
| Mediastinum | — | 1,1 |

MAKSUD DAN TUJUAN

Telah diketahui bahwa :

1. Penanganan penyakit keganasan melibatkan berbagai disiplin ilmu.

2. Pengobatannya masih sulit.
3. Kesembuhan masih sulit diramalkan, tergantung dari stadium, sewaktu penderita datang berobat.
4. Biaya pengelolaannya cukup tinggi.

Maka berdasarkan alasan tersebut, perlu dibuat suatu protokol dengan maksud dan tujuan :

1. Mempermudah penanganan dan pelayanan penderita.
2. Adanya keseragaman dalam pengelolaan dan, pencatatan.
3. Adanya keseragaman dalam kriteria diagnosis.
4. Memudahkan evaluasi hasil-hasil yang telah dicapai.
5. Dapat digunakan untuk mencapai kecermatan dan ketelitian.
6. Dapat digunakan untuk perencanaan serta pengembangan lebih lanjut.
7. Memungkinkan kecermatan dan ketelitian yang lebih tinggi dalam pendekatan tim kanker.

Tujuan lebih lanjut dari penyusunan protokol ini ialah :

1. Ikut membantu RS Dr Kariadi dalam pemilihan pengadaan obat-obatan yang diperlukan.
2. Ikut membantu dan memberikan pedoman guna memudahkan pelaksanaan pendidikan pasca sarjana dalam menghadapi kasus-kasus LM.

Dengan disusunnya protokol LM, tidak tertutup kemungkinan diadakannya revisi pada waktu-waktu tertentu dan disesuaikan dengan kemajuan yang ada.

PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan LM ini mencakup hal-hal sebagai berikut :

- Seleksi penderita : setiap penderita dengan limfadenopati baik lokal maupun menyeluruh masuk dalam penanganan ini.
- Riwayat penyakit dan pemeriksaan.
- Riwayat penyakit secara lengkap dan khusus dengan perhatian pada gejala sistemik.
- Pemeriksaan fisik/jasmani secara lengkap dengan perhatian lebih khusus pada kelenjar : cincin Waldayer, nodes epitroclear, hepatomegali, splenomegali dan nyeri tulang.
- Pemeriksaan laboratorium :
 - 1) Hb, jumlah leukosit, trombosit, LED, BUN, SUN, kreatin,

asam urat, serum iron, TIBC.

2) Faal hati : Bilirubin total, SGOT, SGPT, alkali fosfatase, serum elektroforesis (protein, immunoglobulin).

3) Evaluasi faal ginjal termasuk urinalisis, serum elektrolit (Na, K, Cl, Ca, P)

4) Biopsi.

Biopsi kelenjar yang paling dalam dan paling besar untuk pemeriksaan histopatologik.

BMP/Biopsi sumsum tulang sebelum laparoskopik atau laparotomi. Tentang laparotomi dan laparoscopi lihat pada tabel.

Biopsi paru menurut keperluan.

5) Pemeriksaan Radiologik :

X-foto thorax (PA, Lateral)

Limfografi kedua tungkai.

IVP

Dalam keadaan tertentu prosedur evaluasi meliputi:

- Tomografi seluruh paru bila didapat keadaan abnormal pada X-foto paru dan mediastinal tomografi.

- X-foto tulang-tulang.

- *Scintigram* tulang-tulang bila ada rasa nyeri tulang atau meningkatnya alkalifosfatase atau serum kalsium.

• Evaluasi yang diperlukan guna penentuan tingkat patologik:

Eksplorasi laparotomi pada penderita *low risk* yang belum dapat ditentukan secara histopatologik atau klinik secara tepat dari penyakit ekstra limfatik. Ini meliputi :

a. Splenektomi.

b. Biopsi hati lobus kanan dan kiri.

c. Biopsi para aorta atas dan bawah.

d. Biopsi kelenjar limfe coeliaca.

e. Oophoropexy.

f. Biopsi tulang daerah Krista iliaka.

DIAGNOSIS

Diagnosis ditegakkan berdasarkan :

1. Klinis.

2. Hasil pemeriksaan :

Laboratoris : hematology, kimia klinik dan histopatologis.

Radiologis.

Tabel 3. Pengobatan

| Jenis Obat | Mg/m ² | Hari ke 1 | Hari ke 8 | Hari ke 14 | Bebas 2 minggu |
|------------------|-------------------|-----------|-----------|------------|----------------|
| Nitrogen Mustrad | 6 | + | + | | |
| Vincristine * | 1,4 | + | + | | |
| Procarbazine | 100 | | | | |
| Prednison | 40 | | | | |

* Dapat diganti Vinblastin dengan dosis 6 mg/m²

Penentuan histopatologik

• Klasifikasi histopatologik LMH (menurut Reye 1965 atau WHO 1976).

1. Jenis *Lymphocytic Predominance* (LP)
2. Jenis *Nodular Sclerosis* (NS)
3. Jenis *Mixed Cellularity* (MC)
4. Jenis *Lymphocytic Depletion* (LD)

• Klasifikasi Histopatologik LMNH (modifikasi Rappaport, di kutip dari Ackerman dan Rosai 1979 atau modifikasi WHO 1976).

1. Nodular : *Lymphocytic, well differentiated (of doubtful existence) Lymphocytic, poorly differentiated.*

Mixed (Histiocytic – Lymphocytic).

Histiocytic.

2. Diffus : *Lymphocytic, well differentiated (with or without plasmacytoid feature).*

Lymphocytic, poorly differentiated (with or without sclerosis).

Lymphoblastic (convoluted/non convoluted).

Mixed (hystiocytic – lymphocytic (with or without sclerosis).

Hystiocytic (with or without sclerosis).

Undifferentiated (Non Burkitt).

Burkitt's tumor.

Mycosis Fungoides and Sezary's Syndrome.

Unclassified.

3. Composite (combination of two or more types of lymphoma, including Hodgkin's disease).

• Klasifikasi menurut sel asalnya:

- *Nodular (follicular) Lymphoma* - B. Lymphocyt
- *Chronic Lymphocytic Leukemia* - B. Lymphocytic
- *Diffuse Lymphocytic Lymphoma (well or Poorly differentiated)* - B. Lymphocyt
- *Lymphoblastic Lymphoma and Acute Lymphoblastic Leukemia*
- *Histiocytic Lymphoma* - most : B. lymphocyt. Some: Nulllymphocyt Histiocyt.

Tabel 2. Pengobatan menurut stadium dan klasifikasi histopatologik

| Stadium klinik | Stadium PA | Letak bawah/ atas diafragma | Mediastinoskopi biopsy | Laparoskopi biopsy | Laparotomi biopsy | Radio-kemoterapi |
|------------------------------------------|-------------|-----------------------------|------------------------|--------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------|
| IA & IIA | I & IIA | Atas Bawah | Ya | Ya Ya | Ya Ya | R R |
| IIA & IIB dengan tumor mediastinum besar | - | Atas | - - | - | - | MVPPXG; bila CR diusulkan laparotomi dilanjutkan R atau kemoterapi |
| (jarang) | IB (jarang) | Atas | Ya | Ya | Ya | MVPP 6X |
| IIIA | IIIA | Bawah | Ya | Ya | - | R |
| IIIB | IIIS | Atas | - | - | Tidak | MVPP – CR |
| IIIB IVA Dan IVB | | Bawah | | | | + 2 courses |

Catatan : - Bila ada stadium IIIB – IVA dengan obstruksi intestinal, maka diadakan laparotomi dengan mengangkat semua jaringan yang terkena dan mengangkat seluruh kelenjar limfe sampai batas-batas tertentu.

- Arti singkatan R : radioterapi

P : Procarbazine

V : Vincristine (O – oncovin)

M : Nitrogen Mustrad CR : Clinical remission

P : Prednison

Tabel 4. Pada Histiositik diffusa dan Limfositik campuran

| Jenis obat | mg/m ² | Hari ke 1 | ke 8 | ke 15 | ke 22 | ke 28 |
|----------------------|-------------------|-----------|------|-------|-------|-------|
| Bleomycin | 5 | | | + | + | i.v. |
| Adriamycin | 25 | + | + | - | - | i.v. |
| Cyclophosphamide | 650 | + | + | - | - | i.v. |
| Oncovin (vincristin) | 1,4 | + | + | - | - | i.v. |
| Prednisone | 60 | - | - | | | oral |

Siklus 28 hari ; 6 x siklus.

* Shein P, De Vita V et al; Proc Am Soc Clin Oncol, 1975; 16, 248.

Tabel 5. Pada penyakit Hodgkin yang lanjut

| Jenis obat | mg/m ² | Hari ke 1 | Ke 2 | Ke 3 | Ke 4 | Ke 5 | Ke 6 |
|------------|-------------------|-----------|------|------|------|------|--------|
| Bleomycin | 4 | - | + | - | - | + | - i.v. |
| DITC**) | 150 | + | - | - | - | + | - i.v. |
| Oncovin | 1,5 | + | - | - | - | + | - i.v. |
| Prednison | 40 | + | + | + | + | + | + oral |
| Adriamycin | 60 | + | | | | | i.v. |

Pemberian diulang dengan interval 3 & 4 minggu.

* Lokich J J, Frei, et al, Cancer, 1976; 38, 667-71.

** Dimethyl Triazona Imidazole Carboxamida Dacarbazine.

Tabel 6. Pada penyakit Hodgkin yang resisten*

| Jenis obat | mg/m ² | Hari ke 1 | ke 15 | |
|-------------------------|-------------------|-----------|-------|------|
| Bleomycin | 5 | + | + | i.v. |
| Vinblastine | 6 | + | + | i.v. |
| Doxorubicin(Adriamycin) | 30 | + | - | i.v. |
| Streptozocin | 1.500 | + | + | |

Minimum dari 12 bulan siklus atau sampai remisi

* Vinciguerra, Coleman, M. et al, JAMA, 1977; 237, 33-5.

Tabel 7. Pada Limfoma non Hodgkin* dengan CVP atau COP

| Jenis obat | mg/m ² | Hari ke 1 | Ke 5 | |
|------------------|-------------------|-----------|------|------|
| Cyclophosphamide | 400 | | | oral |
| Vincristine | 1,4 | + | - | |
| Prednison | 100 | | | oral |

* Bagley CM, Devita VT et al Ann Intern Med 1972; 76, 227-34.

Tabel 8*.

| Jenis obat | mg/m ² | Hari ke 1 | Ke 8 | Ke 14 | Ke 21 | Ke 28 |
|---------------------|-------------------|-----------|------|-------|-------|--------|
| Cyclophosphamide**) | 800 | + | - | - | - | - i.v. |
| Vincristine | 2 | + | - | - | - | - |
| Prednison | 60 | | | | 20 | 10 |

Hari ke 14 diulang (interval 7 hari)

* Luce JK, Gambel et al, Cancer 1981;28, 2, 306-17

** Bila sumsum tulang terganggu dosis 400 mg/m²

- Burkitt's lymphoma
- Malignant histiocytosis
- Hairy cell leukemia (leukemic reticuloendotheliosis)
- Mycosis Fungoides and Sezary's Syndrome

- B. lymphocyt.
- Histiocyt.
- Debated, specific type lymphoid cell).
- T. Lymphocyt.

Penentuan Stadium/Tingkat (berdasarkan modifikasi ANN ARBOR)

- Stadium I : Bila yang terkena satu daerah lymphonodi
- IE : Atau satu alat ekstra limfatik.
- Stadium II : Bila yang terkena dua atau lebih daerah limfoni pada sisi diafragma.

(Dikutip dari Ackerman dan Rosai 1979).

Tabel 9. Pada Lymphocytic Jan Histiocytic Lymphoma*

| Jenis obat | mg/m ² | Hari ke 1 | Ke 5 |
|------------------|-------------------|-----------|--------------------------------|
| Cyclophosphamide | 750 | + | - i.v. |
| Adriamycin | 50 | + | - i.v. |
| Vincristin | 1,4 | + | - i.v. max 2 mg/m ² |
| Prednison | 25 mg 4 dd | | |

Siklus tiap 2 @ 3 minggu Interval bebas obat 9 - 16 hari.

* *McKevey EM, Gottlieb IA, et al. Proc Clin Oncol 1975; 16, 223*

Tabel 10. Pada diffuse Histiocytic and Mixed Lymphocytic Lymphoma*

| Jenis obat | mg/m ² | Hari ke 1 | Ke 8 | Ke 15 | Ke 28 |
|------------------|-------------------|-----------|------|-------|-------|
| Cyclophosphamide | 650 | + | + | - | - iv |
| Adriamycin | 25 | + | + | - | - iv |
| Vincristin | 1,4 | + | + | - | - iv |
| Prednison | 60 | - | - | | oral |

Interval siklus 28 hari.

* *Shein P. De Vita et al. A New combination chemotherapy program for diffuse Histiocytic (DHL) and mixed (IML) Non Hodgkin's Lymphoma 1975*

IIE : Atau bila yang terkena alat ekstra limfatik setempat atau pada satu sisi atau lebih daerah limfonodi pada kedua sisi diafragma yang sama.

Stadium III : Bila yang terkena daerah limfonodi pada kedua sisi dari diafragma.

IIIE : Mungkin bersamaan dengan alat ekstra limfatik setempat yang terkena atau

IIIS : Limpa yang terkena atau

IIIES : kedua-duanya.

Stadium IV : Bila yang terkena tersebut dan telah menyerang alat-alat ekstra limfatik dengan atau tanpa pembesaran limfonodi.

HUBUNGAN ANTARA JENIS LIMFOMA DENGAN JALANNYA PENYAKIT/PROGNOSIS

1. Low Grade Malignancy :

Nodular lymphocytic (well or poorly differentiated)

Diffuse lymphocytic (well or poorly differentiated)

Mycosis fungoides (most cases)

2. High Grade Malignancy :

Nodular Histiocyt

Diffuse Histiocytic

Lymphoblastic

Undifferentiated

Burkitt's lymphoma

3. Mixed (Histiocytic — lymphocytic) lymphomas have a degree of

malignancy with is inter mediate between the above two groups.

(Dikutip dari Ackerman dan Rosai, 1979).

EVALUASI, MONITORING, "FOLLOW UP"

I. Selama pemberian pengobatan, diadakan penilaian terhadap hasil pengobatan :

- Remisi sempurna
- Remisi sebagian
- Tak ada remisi : stabil atau menjadi progresif.

II. Selama pemberian pengobatan setiap minggu sekali, diadakan pemeriksaan laboratorium :Hb, leukosit, trombosit retikulosit, gambaran darah tepi.

Evaluasi keadaan jasmani

Setelah selesai satu kuur pengobatan dalam tiga bulan pertama diadakan pemeriksaan jasmani dua minggu sekali. Pengobatan lanjutan ditetapkan menurut keadaan penyakitnya, fisik dan hasil laboratorium. Bila keadaan penderita tidak memenuhi syarat untuk pemberian seri berikutnya, maka pemberian obat dapat ditunda. Patokan berikut ini hanya berlaku bila tidak ada sel-sel abnormal.

| Jumlah leukosit | Dosis obat |
|--------------------|-----------------------------------------|
| lebih 4.000 | 100% |
| 2.000 - 3.000 | Vincristine 100% |
| | Nitrogen Mustrad 25%, Procarbazine 25%. |
| 1.000 - 2.000 | Vincristine 50% |
| | Nitrogen Mustrad 25%, Procarbazine 25% |
| kurang dari 1.000 | Semua dihentikan |
| Jumlah Trombosit | Dosis obat |
| lebih 100.000 | 100% |
| 50.000 - 100.000 | Vincristine 100% |
| | Nitrogen Mustrad 25%, Procarbazine 25%. |
| kurang dari 50.000 | Semua dihentikan. |

Pengecualian : Bila ada hal-hal yang di luar protokol ini tentang kasus yang sulit maka harus segera dibicarakan dalam tim kanker