

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Limfoma Non-Hodgkin terdiri dari berbagai kelompok neoplasma ganas jaringan limfoid dengan perilaku biologis dan klinis yang beragam. Dalam pengobatan Limfoma Non Hodgkin ini penggunaan regimen R-CHOP adalah yang paling efektif dalam praktek klinisnya. R-CHOP adalah rejimen pengobatan kanker yang menggunakan kombinasi lima obat seperti Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin hydrochloride (Hydroxydaunomycin), Vincristine sulfate (Oncovin) dan Prednisone. Kortikosteroid dosis tinggi seperti prednison umumnya merupakan bagian dari kemoterapi awal untuk banyak kelompok limfoma, meskipun pilihan dari rejimen kemoterapi tergantung pada klasifikasi limfoma. (Lamar ZS *et al*, 2018)

Metabolisme glukosa abnormal adalah salah satu efek samping utama pada pasien yang mendapat glukokortikoid. Penggunaannya dapat memperburuk kontrol glikemik pada pasien dengan diabetes yang sudah ada sebelumnya, diabetes yang tidak diketahui atau berpotensi menyebabkan diabetes mellitus yang diinduksi glukokortikoid. Lebih dari 86% pasien rawat inap yang diobati dengan kortikosteroid dan tanpa riwayat diabetes yang diketahui akan berkembang setidaknya satu episode hiperglikemia dan hampir 50% dari mereka akan hadir dengan rata-rata glukosa darah 7,8 mmol/L.

Beberapa penulis menemukan hampir 30% insiden dalam tingkat hiperglikemia yang diinduksi steroid setelah terapi R-CHOP. Sebuah retrospektif analisis yang dilakukan oleh Lamar et al menemukan bahwa 47% dari semua

pasien memiliki setidaknya satu episode hiperglikemik selama pengobatan limfoma lini pertama dan hiperglikemia dikaitkan dengan perubahan kemoterapi sebagian besar karena infeksi. (Lamar ZS *et al*, 2018)

Hiperglikemia terkait Kemoterapi dapat menimbulkan komplikasi akut berupa infeksi, sepsis, ketoasidosis (3,6%), hyperosmolar non ketotik (7,2%), sindrom akut hiperglikemia dan dehidrasi (Harris *et al.*, 2013; Brady *et al.*, 2014; Rowbottom *et al.*, 2015; Flory & Farooky, Jeong *et al.*, 2016).

Patofisiologi perubahan yang bertanggung jawab atas efek diabetogenik kortikosteroid didasarkan pada peningkatan resistensi insulin perifer bersama dengan penghambatan produksi dan sekresi insulin oleh sel pankreas, peningkatan glukoneogenesis, peningkatan efek hormon kontraindikasi lainnya, ekspresi nukleus reseptor peroksisom proliferasi-aktivasi reseptor, penurunan ambilan glukosa perifer pada tingkat otot dan jaringan adiposa, dan lipotoksitas karena peningkatan kadar asam lemak bebas plasma. (Tamez-Pérez, 2015).

Limfoma Non-Hodgkin pada area kepala dan leher memang memiliki preferensi tertentu untuk beberapa lokasi anatomi tertentu. Berikut referensi yang menjelaskan mengenai regio yang paling sering terlibat dalam Limfoma maligna Non Hodgkin kepala dan leher : (Zidar *et al.*, 2020), (Skarbnik *et al*, 2019)

1. Kelenjar Getah Bening Servikal (leher): Sebagian besar kasus limfoma maligna non hodgkin pada kepala dan leher berawal di kelenjar getah bening servikal, yang mudah membesar karena limfoma.
2. Tonsil: Studi menunjukkan bahwa tonsil, terutama di daerah faring, sering terlibat dalam kasus limfoma maligna non hodgkin kepala-leher.

3. Nasofaring: Limfoma maligna non hodgkin nasofaring relatif jarang tetapi signifikan. Lesi di nasofaring dapat mengganggu pernapasan atau menyebabkan hidung tersumbat.
4. Kelenjar Liur: Kelenjar parotis dan submandibula bisa menjadi lokasi limfoma yang jarang tetapi mungkin.
5. Rongga Mulut (Oral Cavity): Limfoma maligna non hodgkin pada jaringan lunak rongga mulut lebih jarang, tetapi ketika muncul, sering kali pada langit-langit atau dasar mulut, yang dapat menyebabkan pembengkakan lokal.

Secara global, limfoma maligna menyumbang sekitar 3,37% dari total kasus kanker, dengan insiden yang meningkat rata-rata 3–4% setiap dekade dalam empat dekade terakhir.(GLOBOCAN 2020). Limfoma maligna non-hodgkin menduduki urutan ke-13 dalam daftar sepuluh kanker terbanyak di dunia, dengan 544.352 kasus baru yang setara dengan 2,8% dari total kasus kanker.

Dari data penelitian ini yang dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RSP Universitas Hasanuddin, RST Pelamonia periode november 2022 sampai Oktober 2024 terdapat 35 pasien yang terdiagnosa sebagai Limfoma Maligna Non Hodgkin dimana lokasi primer dari tumor ini paling banyak berada di tonsil sebanyak 16 pasien, sinonasal sebanyak 9 pasien, nasofaring sebanyak 9 pasien.

Dengan prevalensi penderita Limfoma Maligna di dunia khususnya di-Indonesia yang cukup banyak, pengobatan kemoterapi adalah yang paling efektif pada limfoma maligna ini. Untuk itu perlu dilakukan analisa pada pasien-pasien yang terdiagnosa Limfoma Maligna Non Hodgkin yang menjalani kemoterapi sebagai bentuk hubungan antara rejimen kemoterapi yang mempunyai efek

diabetogenik kortikosteroid sehingga hiperglikemia yang terjadi dapat cepat terskrining dan diatasi bersama disiplin ilmu yang lain.

1.2 Rumusan Masalah

Adapun permasalahan yang timbul dari uraian di atas adalah “Apakah terdapat peningkatan gula darah pada pasien limfoma maligna non hodgkin yang mendapatkan kemoterapi R-CHOP dan CHOP di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RSP Universitas Hasanuddin dan RST Pelamonia?”

1.3 Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengukur peningkatan gula darah pada pasien limfoma maligna non hodgkin yang mendapatkan kemoterapi R-CHOP dan CHOP di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RSP Universitas Hasanuddin dan RST Pelamonia.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengukur kadar gula darah sewaktu pada pasien limfoma maligna non hodgkin yang mendapatkan kemoterapi R-CHOP dan CHOP di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RSP Universitas Hasanuddin dan RST Pelamonia.
- b. Mengukur kadar gula darah puasa pada pasien limfoma maligna non hodgkin yang mendapatkan kemoterapi R-CHOP dan CHOP di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RSP Universitas Hasanuddin dan RST Pelamonia.
- c. Mengukur dan membandingkan kadar gula darah pada pasien limfoma maligna non hodgkin yang mendapatkan kemoterapi R-CHOP dan CHOP di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RSP Universitas Hasanuddin dan RST Pelamonia.

1.4 Hipotesis

Terdapat peningkatan gula darah pada pasien limfoma maligna non hodgkin yang mendapatkan kemoterapi R-CHOP dan CHOP di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RSP Universitas Hasanuddin dan RST Pelamonia.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Bidang Keilmuan

- a. Memberikan informasi ilmiah di bidang kemoterapi dalam hal terjadinya peningkatan gula darah pada pasien limfoma maligna non hodgkin yang mendapatkan kemoterapi R-CHOP dan CHOP di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RSP Universitas Hasanuddin dan RST Pelamonia.
- b. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi mengenai peningkatan gula darah pada pasien limfoma maligna non hodgkin yang mendapatkan kemoterapi R-CHOP dan CHOP di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RSP Universitas Hasanuddin dan RST Pelamonia.
- c. Sebagai bahan acuan selanjutnya untuk penelitian berkala pada waktu dan tempat tertentu untuk mengetahui peningkatan gula darah pada pasien limfoma maligna non hodgkin yang mendapatkan kemoterapi R-CHOP dan CHOP di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RSP Universitas Hasanuddin dan RST Pelamonia.

2. Bidang medis

- a. Mengetahui adanya peningkatan gula darah yang memungkinkan kita sebagai dokter membantu dalam kontrol gula darah pada pasien limfoma maligna non hodgkin yang mendapatkan kemoterapi R-CHOP dan CHOP di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RSP Universitas Hasanuddin dan RST Pelamonia.

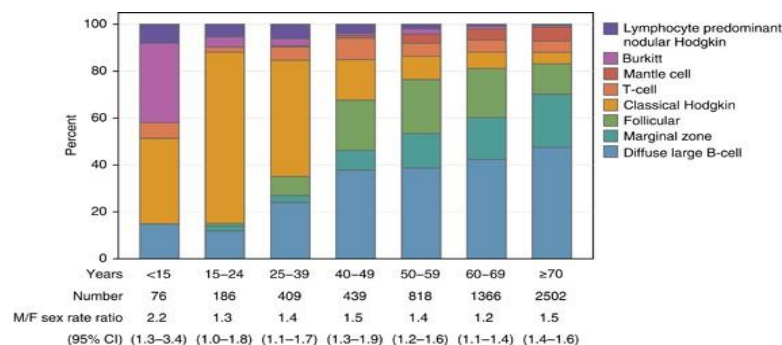
- b. Data penelitian yang diperoleh dari hasil uji perbandingan dapat memberikan gambaran protokol kemoterapi yang masih atau lebih efektif digunakan untuk pasien limfoma maligna non hodgkin.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Epidemiologi

Kemungkinan seseorang terdiagnosis limfoma meningkat tajam seiring dengan usia, usia rata-rata saat diagnosis adalah 67,2 tahun (rentang interkuartil 54,9-76,5 tahun) untuk keseluruhan pasien limfoma. Namun, beberapa limfoma dapat didiagnosis pada usia berapa pun, dengan sub tipe yang berbeda yang mendominasi usia tertentu, seperti yang dapat dilihat lebih jelas pada Gambar 1 dan 2, contohnya Limfoma Hodgkin dan Burkitt mendominasi rentang usia anak (<15 tahun), di mana tidak ada kasus limfoma folikular (pasien termuda 19 tahun). Secara umum, pria cenderung terdiagnosis limfoma sel B pada usia yang lebih muda daripada wanita dan menunjukkan tingkat penyakit yang lebih tinggi pada semua usia. Laki-laki hampir tiga kali lebih mungkin untuk mengembangkan beberapa sub tipe kanker sel B dan T. Prevalensi limfoma berkisar dari 48,0 (95% CI 45,8–50,3) per 100.000 penduduk dalam 3 tahun diagnosis. (Smith A *et al*, 2015)



Gambar 1. Jumlah kasus dan rasio jenis kelamin menurut sub-tipe dan usia: *Haematological*

Malignancy Research Network (HMRN) 2004–2012. (Smith A et al, 2015)

2.2 Etiologi dan Faktor Predisposisi

Limfoma adalah sekelompok kelainan neoplastik heterogen yang berasal dari sel limfatik. Dereglasi imun memainkan peran utama dalam patogenesis limfoma. Dalam konteks ini, beberapa agen infeksi, penyakit autoimun, dan imunosupresi mewakili faktor risiko dalam pengembangan subtype limfoma. (Stathis A *et al*, 2016)

- a. **Paparan di tempat kerja:** herbisida, pestisida.
- b. **Agen infeksi:** (Tabel 1)
- c. **Immunodefisiensi:** Infeksi *Human Immunodeficiency Virus*, penerima transplantasi, dan orang-orang dengan gangguan imunodefisiensi genetik (*severe combined immunodeficiency*).
- d. **Obat-obatan:** TNF- α inhibitor berhubungan dengan limfoma sel T. Imunosupresi kronis pada pasien pasca transplantasi (baik transplantasi organ padat dan penerima transplantasi sumsum tulang) meningkatkan risiko limfoma.
- e. **Autoimun:** *Inflammatory bowel disease* (limfoma terkait enteropati), rheumatoid arthritis dan sindrom Sjögren (limfoma sel B besar difus)
- f. **Lokasi geografis:** Insidensi limfoma sel NK/T ektranodal lebih tinggi di Asia Selatan dan beberapa bagian Amerika Latin.

Tabel 1. Agen infeksius yang berkaitan dengan limfoma. (Stathis *et al*, 2016)

Infectious agent	Lymphoid malignancy
EBV	Burkitt lymphoma
	Post organ transplant lymphoma
	Primary CNS DLBCL
	Hodgkin's disease
	Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
HTLV-1	Adult T-cell leukemia/lymphoma
Helicobacter pylori	Gastric MALT lymphoma
Human herpesvirus 8	Primary effusion lymphoma
	Castleman's disease
HIV	Diffuse large B cell lymphoma
	Burkitt lymphoma
Hepatitis C	Lymphoplasmacytic lymphoma
Chlamydia psittaci	Orbital adnexal lymphoma
Campylobacter jejuni	Immunoproliferative small bowel disease
Borrelia burgdorferi	Cutaneous MALT lymphoma

2.3 Patogenesis

Limfoma muncul pada berbagai tahap diferensiasi sel B. Peristiwa rekombinasi tertentu rentan terhadap perkembangan penyimpangan kromosom. *Recombination activating gene 1 (RAG1)-dependent and RAG2-dependent V(D)J recombination* terjadi di sumsum tulang. Translokasi t(14;18) dan t(11;14) mewakili langkah pertama yang penting dalam limfomagenesis dari sub tipe limfoma yang berbeda. Setelah kontak antigen, sel B yang terstimulasi bermigrasi ke kelenjar getah bening dan membentuk pusat germinal setelah peningkatan regulasi BCL6. Peristiwa yang terjadi selama reaksi pusat germinal yaitu *activation-induced cytidine deaminase (AID)-mediated somatic hypermutation* dan *class-switch recombination* yang merupakan peristiwa penting untuk evolusi limfoma. Reaksi pusat germinal diakhiri dengan diferensiasi sel B menjadi sel plasma. XBP1 dan Blimp-1 adalah regulator utama untuk diferensiasi plasmacytic.(Nogai H *et al* 2011)

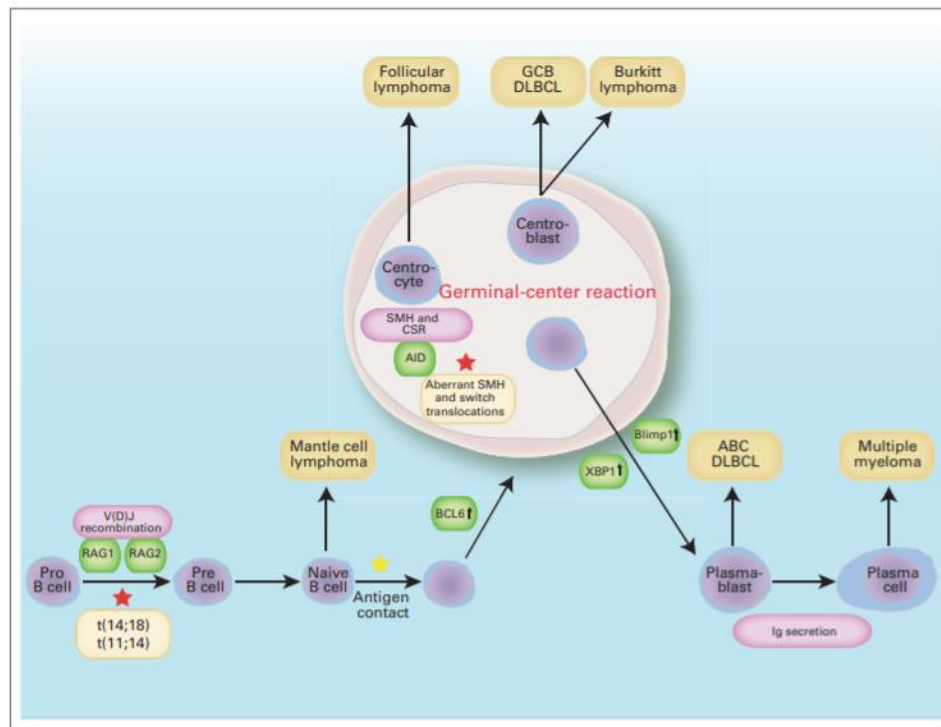


Fig 1. Lymphomas arise at different stages of B-cell differentiation. Specific recombination events are prone to the development of chromosomal aberrations. Recombination activating gene 1 (RAG1)-dependent and RAG2-dependent V(D)J recombination takes place in the bone marrow. The potentially resulting t(14;18) and t(11;14) represent critical first steps in lymphomagenesis of different lymphoma subtypes. After antigen contact, the stimulated B cells migrate to the lymph node and form the germinal center after upregulation of BCL6. The events during the germinal center reaction include activation-induced cytidine deaminase (AID)-mediated somatic hypermutation and class-switch recombination, which are critical events for lymphoma evolution. The germinal center reaction is terminated by the differentiation of B cells into plasma cells. XBP1 and Blimp-1 are key regulators for plasmacytic differentiation. GCB DLBCL, germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma; SMH, somatic hypermutation; CSR, class-switch recombination; ABC DLBCL, activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma; Ig, immunoglobulin.

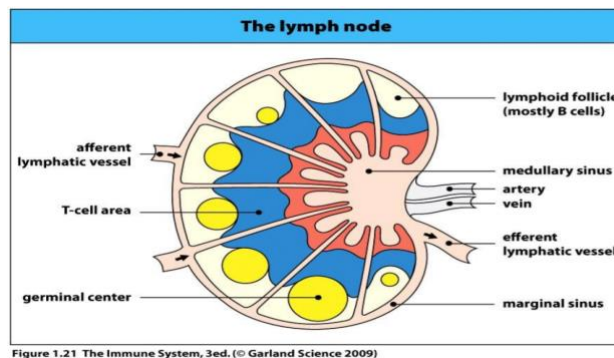
Gambar 2. Patogenesis Maligna Non Hodgkin. ⁶

2.4 Anatomi

Kelenjar getah bening biasanya berukuran dari 1 sampai 2 cm dan tertutup dalam kapsul jaringan adiposa. Ukuran normal tergantung pada lokasi, serta sumbu yang diukur. Sumbu panjang harus 1 cm atau kurang. Mereka dianggap patologis jika mereka kehilangan bentuk ovalnya, jika ada hilangnya lemak hilus, jika ada penebalan korteks yang asimetris dan jika mereka terus membesar. (Bujoreanu I, Gupta V, 2021)

- a. **Kapsul:** merupakan stroma jaringan ikat padat dan serabut kolagen.
- b. **Sinus subcapsular :** ruang antara kapsul dan korteks, yang memungkinkan transportasi cairan limfatik.
- c. **Korteks:** lapisan di bawah sinus subkapsular.

d. **Medulla:** adalah lapisan terdalam dari kelenjar getah bening dan mengandung pembuluh darah besar, sinus, dan medula.



Gambar 3. Skema kelenjar getah bening. (Bujoreanu I, Gupta V 2021)

2.5 Fisiologi

Fungsi umum dari sistem limfatik adalah untuk menjaga keseimbangan cairan, penyerapan, dan transportasi lemak makanan, dan membantu sistem kekebalan dalam menyediakan media transportasi. Melalui sistem limfatik antigen, antibodi, dan sel imun dikirimkan ke kelenjar getah bening yang memberikan perlindungan imun adaptif. (Parham P, Janeway C 2009)

2.6 Histopatologi

Diffuse large B Cell lymphoma (DLBCL) : mencakup area keterlibatan difus oleh sel limfoid besar yang positif untuk penanda sel B CD20 dan CD19. Indeks proliferasi, ditentukan dengan pewarnaan dengan antibodi Ki67 sedang hingga tinggi. (Mugnaini EN, Ghosh N 2016; Matasar MJ, Zelenetz AD 2008; Swerdlow SH *et al* 2016)

- a. **Limfoma Folikular (FL)** : Diagnosis histologis membutuhkan area proliferasi dan ekspansi folikel yang cukup besar di dalam kelenjar getah bening. Dalam folikel kelenjar getah bening, sel-sel kecil dan besar berproliferasi (mirip dengan kelenjar getah bening reaktif), tetapi

bukannya kombinasi sel B (CD20+) dan beberapa sel T (CD3+), folikel sebagian besar terdiri dari sel B yang positif untuk BCL-2 di FL. (Mugnaini EN, Ghosh N 2016; Matasar MJ, Zelenetz AD 2008; Swerdlow SH *et al* 2016)

- b. Extranodal Marginal Zone Lymphoma dari MALT :** Agregat limfosit kecil dengan pewarnaan IHC positif untuk CD20 dan CD5 dan CD10 negatif. (Mugnaini EN, Ghosh N 2016; Matasar MJ, Zelenetz AD 2008; Swerdlow SH *et al* 2016)
- c. Limfoma Sel Mantel :** Muncul dari sel zona mantel kelenjar getah bening, yang merupakan sel B pasca-GC (pusat germinal). Diagnosis histologis dibuat dengan memvisualisasikan area sel limfoid kecil, yang muncul dari zona mantel secara langsung dalam beberapa kasus, dengan pewarnaan IHC yang khas dan selalu positif untuk cyclin D1, protein yang terlibat dalam regulasi siklus sel. (Mugnaini EN, Ghosh N 2016; Matasar MJ, Zelenetz AD 2008; Swerdlow SH *et al* 2016)
- d. Limfoma Burkitt (BL) :** diagnosis histologis dibuat dengan mengenali sel B berukuran sedang hingga besar dengan tingkat proliferasi yang sangat tinggi (Ki67 hampir 100%), dengan penampakan langit berbintang klasik karena makrofag tubuh yang dapat terkelupas dengan pembersihan di sekitarnya. (Mugnaini EN, Ghosh N 2016; Matasar MJ, Zelenetz AD 2008; Swerdlow SH *et al* 2016)

2.7 Manifestasi Klinis

DLBCL: Keluhan yang paling umum adalah gejala, pembesaran massa kelenjar getah bening baik yang terletak di pusat maupun di perifer.

Sekitar 30% pasien akan melaporkan gejala B serta gejala malaise dan kelelahan yang kurang spesifik. (Jamil A, Mukkamalla 2021)

- a. **FL** : Presentasi yang paling umum adalah subakut atau limfadenopati perifer asimtomatik kronis yang kadang-kadang menetap atau berkurang dan berkurang selama beberapa tahun. Limfadenopati abdomen, pelvis, atau retroperitoneal dapat menjadi besar tanpa menyebabkan gejala gastrointestinal atau genitourinaria, dan massa nodus tidak bersifat invasif dan destruktif secara lokal. (Jamil A, Mukkamalla 2021)
- b. **Limfoma Zona Marginal**: Menunjukkan gejala yang berhubungan dengan tempat yang terkena (perut, paru-paru, adneksa okular, payudara, tiroid, usus, kulit, dan jaringan lunak) dan gejala B jarang terjadi dan harus meningkatkan kecurigaan untuk limfoma yang berubah. (Jamil A, Mukkamalla 2021)
- c. **Limfoma Sel Mantel** : 70% hingga 90% pasien datang dengan penyakit stadium 4 yang dapat dideteksi. Keterlibatan sumsum tulang sering terjadi, dan fase leukemia terlihat sesering 75% pada beberapa seri. Saluran pencernaan sering terlibat dan dapat muncul dari poliposis limfomatous difus ke lumen normal dengan penyakit mikroskopis yang terlihat pada biopsi. (Jamil A, Mukkamalla 2021)
- d. **Limfoma Burkitt** : BL endemik muncul pada anak-anak sebagai tumor rahang atau tulang wajah dan menyebar secara hematogen di awal perjalanan ke situs ektranodal, termasuk ginjal, testis atau ovarium, SSP atau meningen. BL sporadis muncul sebagai penyakit perut besar yang

melibatkan lambung, sekum, atau usus kecil dengan asites terkait. (Jamil A, Mukkamalla 2021)

2.8 Pemeriksaan

2.8.1 Anamnesis dan Pemeriksaan Klinis

- a. Riwayat klinis dengan mengacu pada gejala B
- b. Pemeriksaan fisik dengan perhatian khusus pada daerah nodus, cincin waldeyer, *liver span* pembesaran limpa, dan pembesaran testis (pada pria).
- c. *Performance status* (ECOG) termasuk komorbiditas
- d. Perlu diwaspadai fitur "*oncological emergency*" seperti: sindrom lisis tumor, kompresi sumsum tulang belakang, obstruksi luminal, peningkatan tekanan intra-kranial karena efek massa, tamponade perikardial, dll. (Jamil A, Mukkamalla 2021)

2.8.2 Biopsi

Biopsi eksisi kelenjar getah bening terbesar yang paling utama dan mudah diakses sehingga harus dipertimbangkan terlebih dahulu. Biopsy merupakan *gold standart* diagnosis. (Jamil A, Mukkamalla 2021)

2.8.3 Pemeriksaan Genetika Molekuler

- a. FISH atau PCR pada sumsum/darah yang terlibat untuk translokasi terkait limfoma spesifik. (Nair R 2018)
- b. *Re-arrangement* rantai berat imunoglobulin (IgH) dan reseptor sel T (TCR) pada sumsum/darah jika *staging* molekuler diindikasikan secara klinis. (Nair R 2018)

2.8.4 Radiologi

- a. Sinar-X polos tulang dan *bone scintigraphy skeletal survey* untuk NHL tulang ektranodal. (Nair R 2018)
- b. *Magnetic resonance imaging* (MRI) atau CT scan otak, pencitraan dengan kontras, bila ada gejala dan tanda Susunan Saraf Pusat. (Nair R 2018)

2.9 Staging Limfoma

Penatalaksanaan dan prognosis limfoma yang optimal sebagian bergantung pada stadium limfoma. Sistem staging yang digunakan untuk limfoma derajat tinggi dewasa menggunakan sistem Ann Arbor. (Nair R 2018)

Tabel 2. Staging limfoma menurut Ann Arbor. (Nair R 2018)

Table 2 Ann Arbor staging for lymphoma	
Stage	Area of involvement
I	One lymph node region
IE	One extralymphatic (E) organ or site
II	Two or more lymph node regions on the same side of the diaphragm
IIIE	One extralymphatic organ or site (localized) in addition to criteria for stage II
III	Lymph node regions on both sides of the diaphragm
IIIE	One extralymphatic organ or site (localized) in addition to criteria for stage III
IIIS	Spleen (S) in addition to criteria for stage III
IIISE	Spleen and one extralymphatic organ or site (localized) in addition to criteria for stage III
IV	One or more extralymphatic organs with or without associated lymph node involvement (diffuse or disseminated); involved organs should be designated by subscript letters (P, lung; H, liver; M, bone marrow)

Each stage is subdivided into A and B categories; B for those with defined general symptoms (unexplained fever of $\geq 38^{\circ}\text{C}$; unexplained drenching night sweats; or loss of $> 10\%$ body weight within the previous 6 months) and A for those without

X = Bulky tumor is defined as either a single mass of tumor tissue exceeding 10 cms in largest diameter or a mediastinal mass exceeding $1/3$ of the transverse maximal transthoracic diameter

2.10 Tatalaksana

2.10.1 Bedah

Penyempurnaan lanjutan dari terapi radiasi dan kemoterapi untuk pengobatan penyakit Hodgkin dan limfoma non-Hodgkin telah menghasilkan lebih banyak penyembuhan dengan komplikasi terkait pengobatan yang lebih sedikit. Peran pembedahan dalam pengelolaan keganasan ini telah menjadi lebih perifer, dan paling sering dipanggil untuk diagnosis daripada terapi. Percobaan prospektif telah menunjukkan sedikit manfaat untuk pementasan laparotomi pada penyakit Hodgkin, karena pengobatan yang disesuaikan berdasarkan hasil patologis tidak berarti peningkatan kelangsungan hidup secara keseluruhan.

Selanjutnya, pada limfoma non-Hodgkin, splenektomi lebih banyak digunakan untuk paliatif dan memiliki peran yang kecil dalam terapi. Hanya dalam kasus yang jarang dari limfoma limpa primer, splenektomi dipandang sebagai terapi utama.(Yahanda AM 2021)

2.10.2 Kemoterapi

Penatalaksanaan limfoma Hodgkin dan limfoma non-Hodgkin secara umum serupa dan didasarkan pada kombinasi kemoterapi. Pada limfoma Hodgkin, tujuan keseluruhannya adalah untuk memaksimalkan kemungkinan penyembuhan, sambil meminimalkan toksisitas jangka pendek dan jangka panjang.

Penatalaksanaan limfoma non-Hodgkin tergantung pada subtipenya. Pada limfoma agresif, tujuan pengobatan adalah untuk menyembuhkan pasien, sedangkan pada bentuk indolen pengobatan

mungkin tidak diperlukan selama beberapa tahun. Kemoterapi dengan doxorubicin, bleomycin, vinblastine dan dacarbazine (ABVD) telah menjadi landasan pengobatan untuk semua tahap limfoma Hodgkin klasik selama 30 tahun terakhir. Dalam beberapa kasus, kemoterapi ini diikuti dengan radioterapi lokal. (Duncan N 2014)

2.10.3 Radioterapi

Untuk HL klasik, terapi radiasi sering digunakan setelah kemoterapi untuk area limfadenopati residual yang terbatas yang merupakan FDG avid pada restaging PET/CT. Radioterapi dengan sendirinya dapat digunakan untuk mengobati beberapa kasus Limfoma Hodgkin yang didominasi limfosit nodular. Pada NHL, radioterapi dapat digunakan dalam berbagai scenario : (Jamil A, Mukkamalla 2021)

- Untuk NHL indolen stadium awal (Ann Arbor stadium I atau II) dengan jumlah beban penyakit yang terbatas, RT dapat digunakan sebagai pengobatan modalitas tunggal.
- Untuk NHL yang lebih lanjut dan/atau agresif, RT digunakan setelah kemoterapi sebagai konsolidasi.

2.10.4 Terapi Hormonal

Terapi hormon untuk menopause telah dipelajari secara luas sehubungan dengan kesehatan wanita. Untuk wanita pascamenopause, ada beberapa saran bahwa penggunaan terapi hormon saat ini dapat dikaitkan dengan penurunan risiko NHL, meskipun secara keseluruhan, tidak ada hubungan yang dilaporkan dan temuan sampai saat ini tidak meyakinkan. (Kane EV et al 2013)

2.10.5 Targeting Therapy

Selama 20 tahun terakhir, terapi obat baru untuk limfoma sel B dan sel T telah berkembang pesat. Terapi yang ditargetkan untuk limfoma sel B meliputi : (1) antibodi monoklonal yang diarahkan pada antigen limfosit CD20, contohnya adalah rituximab, ofatumumab, dan obinutuzumab; (2) terapi transfer gen, contohnya adalah terapi sel T yang dimodifikasi reseptor antigen chimeric (CAR-T) yang diarahkan pada antigen CD19 yang diekspresikan pada permukaan sel baik sel B yang belum matang maupun yang matang; dan (3) inhibitor molekul kecil (ibrutinib, acalabrutinib, copanlisib, duvelisib, dan idelalisib) yang menargetkan jalur sinyal reseptor sel B. Sebagai catatan, brentuximab vedotin adalah konjugat obat antibodi yang menargetkan CD30, antigen limfosit lain yang diekspresikan pada permukaan sel limfoma Hodgkin (varian limfoma sel B) dan beberapa limfoma sel T.

Meskipun jalur pensinyalan epigenetik yang menyimpang ada pada limfoma sel B dan T, inhibitor epigenetik (contohnya termasuk belinostat, vorinostat, dan romidepsin) saat ini disetujui oleh Food and Drug Administration untuk limfoma sel T saja. Selain itu, terapi yang menargetkan lingkungan mikro tumor telah dikembangkan. Contohnya termasuk mogamulizumab, bortezomib, lenalidomide, nivolumab, dan pembrolizumab. Singkatnya, kemanjuran agen-agen ini telah mengarah pada pengembangan perawatan suportif untuk mengurangi efek samping, karena adanya toksisitas yang sesuai atau tidak sesuai target.(Chung C 2019)

2.10.6 Rekomendasi Regimen Terapi (Kombinasi)

Limfoma Non-Hodgkin: Sel B Indolent

Strategi manajemen yang optimal untuk NHL derajat rendah (yaitu FL, limfoma zona marginal [MZL], limfoma jaringan limfoid terkait mukosa [MALT], dan leukemia limfositik kronis [CLL]) dijelaskan di bawah ini (Tabel 4,5,6).

Tabel 3. Penatalaksanaan limfoma folikular (Nair R 2018)

Stadium klinis	Regimen terapi
Stadium awal : IA atau IIA contagious	IFRT 24 Gy 12# hingga 30 Gy 20# (<i>menunggu dengan waspada</i>)
Stadium lanjut : III, IV	• Tanpa gejala • Menunggu dengan waspada (<i>Monoterapi Rituximab $\times$ 4 minggu $\pm$ pemeliharaan R $\times$ q3 setiap bulan selama 1 tahun</i>)
Indikasi pengobatan pada stadium lanjut Gejala (demam, keringat malam, penurunan berat badan, malaise, nyeri, dll.) • Adenopati signifikan: > 7 cm, 3 tempat dan 3 cm, progresif cepat • Splenomegali > 5 cm di bawah batas kosta • Kompromi organ yang akan datang (kompresi, efusi pleura, efusi perikardial, asites) • Sitopenia sekunder akibat infiltrasi	Gejala Grade 1,2,3a FL • SA Rituximab $\times$ 4 mingguan diikuti dengan pemeliharaan R $\times$ q3 bulanan selama 1 tahun • BR $\times$ 6 • CVP-R $\times$ 6 $\rightarrow$ ($\pm$ <i>Pemeliharaan R $\times$ q3 bulanan selama 2 tahun</i>) Grade 3 a dan 3 b FL CHOP-R $\times$ 6 $\rightarrow$ ($\pm$ <i>Pemeliharaan R $\times$ q3 bulanan selama 2 tahun</i>) Komorbiditas Serius Klorambusil oral $\pm$ Rituximab atau prednisolon

Stadium klinis	Regimen terapi
sumsum tulang • Preferensi pasien: kecemasan dan kualitas hidup yang buruk	

B-R bendamustine-rituximab, CHOP-R cyclophosphamide, doxorubicin (hydroxydaunomycin), vincristine, prednisone and rituximab, CVP-R cyclophosphamide, vincristine, prednisolone and rituximab, IFRT involved field radiotherapy, QoL quality of life, R rituximab, SA single agent

Tabel 4. Penatalaksanaan limfoma indolen (selain limfoma folikular) (Nair R 2018)

Stadium klinis	Regimen terapi
Tahap 1 dan 2	• Pasien tanpa gejala dapat diamati • Rawat dengan IFRT • Kemo-imunoterapi modalitas kombinasi $\times$ 3 siklus (klorambusil, CVP, atau bendamustine) $\rightarrow$ RT local
Tahap 3 dan 4: tanpa gejala	• Observasi saja • SA rituximab mingguan $\times$ 4 diikuti oleh pemeliharaan 2 hingga 3 bulanan selama 1 tahun
Tahap 3 dan 4: simptomatik	Kemo-imunoterapi $\times$ 6 siklus diikuti $\pm$ rituximab pemeliharaan selama 2 tahun. • CVP $\pm$ R • CHOP $\pm$ R • B $\pm$ R

B-R bendamustine-rituximab, CHOP-R cyclophosphamide, doxorubicin (hydroxydaunomycin), vincristine, prednisone and rituximab, CVP-R cyclophosphamide, vincristine, prednisolone and rituximab, IFRT involved field radiotherapy, RT radiotherapy, SA single agent, R rituximab

Tabel 5. Penatalaksanaan leukemia limfositik kronis (CLL) (Nair R 2018)

Stadium klinis	Regimen terapi
Stadium awal <i>Rai 0</i> : hanya limfositosis <i>Binet A</i> : < 3 area limfadenopati Tidak ada anemia atau trombositopenia	Tidak ada perawatan yang umumnya diindikasikan ^a Penantian waspada
Stadium sedang <i>Rai I-II</i> : limfadenopati, splenomegali ± hepatomegali <i>Binet B</i> : Limfadenopati > 3 cm tidak ada anemia atau trombositopenia	Mungkin ^a
Stadium lanjut <i>Rai III-IV</i> : Anemia, trombositopenia <i>Binet C</i> : Hemoglobin < 10 gm/dL; trombosit < $100 \times 10^9 / L$	Selalu <u>Cocok untuk pengobatan</u> • <i>Tidak ada mutasi del (17p)</i>: FCR $\times$ 6 (atau, BR $\times$ 6 adalah pilihan) • <i>Mutasi dan/atau del (17p)</i> : Ibrutinib ATAU Metilprednisolon-R dosis tinggi <i>Pada orang muda, karena pertimbangan untuk HSCT Alogenik harus diberikan</i> • <u>Tidak layak untuk pengobatan dengan FCR dosis penuh</u> • <i>Tidak ada mutasi atau del (17p)</i>: B $\pm$ R $\times$ 6, • FC-R $\times$ 6 (dosis dikurangi), • CVP $\pm$ R $\times$ 6, • Chlorambucil $\pm$ R • <i>Mutation del (17p)</i>: pertimbangkan ibrutinib

- Jumlah limfosit mutlak saja bukan merupakan indikasi untuk pengobatan kecuali atas $200-300 \times 10^9/L$ atau gejala yang berhubungan dengan leukostasis
- *B-R bendamustine-rituximab, CVP-R cyclophosphamide, vincristine, prednisolone and rituximab, FC-R fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab, R rituximab, HSCT hematopoietic stem cell transplant*
- "Pengobatan diindikasikan ketika lymphocyte doubling time (LDT) <12 bulan, kadar LDH dan mikroglobulin β_2 yang tinggi, splenomegali masif > 5cm di bawah batas kosta, atau gejala B konstitusional.

Limfoma Non-Hodgkin: Sel B High Grade

Strategi pengelolaan yang optimal untuk NHL sel B dewasa high grade (DLBCL, limfoma sel mantel [MCL], BL) diberikan di bawah ini. (Nair R 2018)

Tabel 6. Penatalaksanaan DLBL (Nair R 2018)

Stadium klinis	Regimen terapi
Stadium terbatas I–II , tidak ada gejala B, non-bulky (≤ 10 cm)	
IPI rendah [0,1,2] Jika < 55 tahun dan ingin menghindari RT ke dada dan perut	CHOP-R $\times$ 3 siklus $\rightarrow$ IFRT 30 Gy/15 # atau 36 Gy/20# CHOP-R $\times$ 4 untuk IPI-0 CHOP-R $\times$ 6 untuk IPI – 1 atau 2 .
IPI tinggi [3,4]	CHOP-R $\times$ 6 + IFRT 30–36 Gy
Stadium lanjut III–IV, gejala B, bulk 10 cm	
IPI rendah [1,2] dan / atau Usia > 65 tahun	CHOP-R $\times$ 6 $\pm$ RT CEOP-R $\times$ 6 $\pm$ RT atau mini CHOP-R $\times$ 6
IPI tinggi [3,4,5] Pasien muda dengan Limfoma sel B Besar	CHOP-R $\times$ 6 $\pm$ RT dan EPOCH—R $\times$ 6 siklus

Stadium klinis	Regimen terapi
Mediastinum, perantara antara DLBCL dan limfoma Burkitt atau Double Hit [DH]	

- Pasien dengan *bulky disease* atau gangguan fungsi ginjal harus dipantau untuk sindrom lisis tumor. Doxorubicin dalam rejimen CHOP dapat diganti dengan etoposide (CEOP), liposomal doxorubicin atau mitoxantrone pada pasien dengan fungsi ventrikel kiri yang buruk (Kategori 2B); pasien lanjut usia di atas usia 80 tahun dapat menerima mini CHOP-R
- Pemindaian PET/CT pada restaging sementara dapat menyebabkan peningkatan hasil positif palsu dan harus dipertimbangkan secara hati-hati pada kasus tertentu. Jika PET/CT scan dilakukan dan positif, rebiopsi sebelum mengubah arah pengobatan
- *CHOP-R cyclophosphamide, doxorubicin (hydroxydaunomycin), vincristine, prednisone and rituximab, DA-EPOCH-R dose adjusted etoposide, prednisone, oncovin (vincristine), cyclophosphamide, hydroxydaunorubicin (doxorubicin), and rituximab; DLBCL diffuse large B cell lymphoma, IFRT involved field radiotherapy, IPI international prognostic index; mini CHOP-R rituximab combined with low-dose CHOP, RT radiotherapy, R rituximab*

Tabel 7. Penatalaksanaan limfoma sel mantel (Nair R 2018)

Stadium klinis	Regimen terapi
Tahap Awal I–II	IFRT (30–36 Gy) saja CHOP $\pm$ R $\times$ 6
Tahap Lanjut	
Tahap II (besar)	CHOP $\pm$ R $\times$ 6 siklus pemeliharaan R q 2-3 bulanan selama 2 tahun
Stadium III-IV [Pasien tanpa gejala dengan Ki-67 Rendah dan IPI rendah]	Menunggu dengan waspada
Stadium III-IV [pasien	Cocok untuk HSCT

Stadium klinis	Regimen terapi
bergejala]	CHOP-R otomatis alternatif dengan DHAP-R $\times$ 6 $\rightarrow$ HDT dan HSCT otomatis dalam remisi ^a$\rightarrow$ pemeliharaan Rituximab Tidak layak untuk HSCT B-R $\times$ 6 siklus otomatis $\pm$ pemeliharaan R q 2-3 bulanan selama 2 tahun CHOP-R $\times$ 6 siklus $\pm$ pemeliharaan R q 2-3 bulanan selama 2 tahun CVP $\pm$ R $\times$ 6 $\pm$ pemeliharaan R Chlorambucil $\pm$ R

- Untuk pasien yang tidak mencapai setidaknya PR dengan terapi lini pertama, terapi lini kedua dapat dipertimbangkan dalam upaya meningkatkan kualitas respons sebelum diambil untuk konsolidasi dengan HDT dan Auto HSCT
- *HOP-R cyclophosphamide, doxorubicin (hydroxydaunomycin), vincristine, prednisone and rituximab, HD high dose, IFRT involved field radiotherapy, IPI international prognostic index, mini CHOP-R rituximab combined with low-dose CHOP, DHAP-R dexamethasone, high dose Ara-C cytarabine, platinol (cisplatin) and rituximab, HSCT hemopoietic stem cell transplantation, RT radiotherapy, R rituximab*
- Untuk pasien muda dengan CR atau PR untuk terapi lini pertama, konsolidasi dengan terapi dosis tinggi (HDT) transplantasi sel induk hematopoietik autologus (Auto HSCT) direkomendasikan

Penatalaksanaan Limfoma Burkitt (BL)

Ada insiden tinggi sindrom tumor-lisis dan tindakan harus diambil untuk mencegah dan mengobati komplikasi ini. Pasien dengan penyakit besar dan disfungsi organ dapat diobati dengan terapi dosis modifikasi (misalnya pra-fase-CVP), dalam upaya untuk memodifikasi efek lisis tumor. Kemudian, terapi yang lebih intensif perlu diberikan seperti diuraikan di bawah ini. (Nair R 2018)

- Dosis disesuaikan etoposida, prednison, oncovin (vincristine), siklofosfamid, hidroxydaunorubicin (doxorubicin)±rituximab (daEPOCH±R)
- Protokol Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) (B-NHL 2002)
- Siklofosfamid hiperfraksinasi, vinkristin, doksorubisin (Adriamycin), dan deksametason ± rituximab (Hyper CVAD ± R)

Limfoma Non-Hodgkin: Limfoma Sel T

Keganasan sel T adalah penyakit yang jarang dan seringkali kompleks. Diagnosis dan manajemen harus didiskusikan dalam pertemuan tim multi-disiplin dan pasien yang membutuhkan perawatan umumnya harus dirujuk ke pusat kanker atau pusat tersier dengan keahlian spesialis. Kelangkaan penyakit ini dan kurangnya uji coba secara acak berarti bahwa tidak ada konsensus tentang terapi optimal untuk neoplasma sel T dan NK dan oleh karena itu rekomendasi didasarkan pada seri kasus kecil, uji coba fase II dan pendapat ahli. (Nair R 2018)

Nodal Peripheral T-Cell Lymphoma

Peripheral T Cell Lymphoma Not Otherwise Specified (PTCLnos):

Pengobatan dengan rejimen kemoterapi berbasis antrasiklin—6 siklus CHOP (atau CHOEP) direkomendasikan. Pilihan HSCT autologus sebagai tindakan konsolidasi dapat dipertimbangkan pada pasien yang memenuhi syarat untuk transplantasi, telah mencapai atau memiliki respons yang berkelanjutan, dan pada mereka dengan penyakit berisiko tinggi. (Nair R 2018)

Anaplastic Large Cell Lymphoma (ALCL)

- Tahap terbatas : ALCL positif-ALK dan tidak ada gambaran prognostik yang merugikan oleh IPI harus diobati dengan 3-4 siklus kemoterapi CHOP dan IFRT. Pasien yang lebih muda (remaja dewasa muda) dapat dipertimbangkan untuk protokol BFM jangka pendek yang lebih intensif untuk NHL yang mencakup metotreksat dosis tinggi.
- Tahap lanjut : Pasien harus menerima 6-8 siklus kemoterapi CHOP.

Pada ALCL negatif ALK, pertimbangkan untuk memeriksa penataan ulang gen DUSP22. ALK negatif DUSP22 ALCL positif dapat diperlakukan mirip dengan ALK-positif ALCL. ALK-negatif ALCL harus diperlakukan seperti untuk PTCL-NOS (limfoma sel T perifer tidak ditentukan lain). Pasien yang lebih muda (remaja dewasa muda) dapat dipertimbangkan untuk protokol BFM jangka pendek yang lebih intensif untuk NHL yang mencakup metotreksat dosis tinggi. CHOEP adalah rejimen alternatif, untuk limfoma stadium lanjut ALK-negatif (namun, tidak ada data yang cukup untuk merekomendasikan). Pertimbangan harus diberikan untuk konsolidasi dengan auto-HSCT. (Nair R 2018)

Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma (AITL)

Pengobatan dengan CHOP (atau CHOEP) direkomendasikan diikuti dengan konsolidasi dengan kemoterapi HD dan auto HSCT. Penggunaan protokol GDP sebagai alternatif untuk CHOP dapat dipertimbangkan dari perspektif toksisitas dengan hasil yang setara. Pada pasien dengan penyakit yang relatif lamban, pilihan untuk menggunakan siklosporin untuk

menginduksi respon dapat dipertimbangkan pada kekambuhan setelah terapi primer. (Nair R 2018)

Mature T-Cell Leukemia

T-prolymphocytic leukemia (T-PLL): Agen tunggal pentostatin 4 mg/m² setiap minggu $\times 4 \rightarrow \times 2$ mingguan sampai respon maksimal. Regimen alternatif termasuk kombinasi fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM), dan penggunaan harus dipertimbangkan dengan pengalaman pusat individu dan akses ke obat. Alemtuzumab, obat yang biasa digunakan dalam kondisi ini saat ini tidak tersedia di India, dan berpotensi diimpor. (Nair R 2018)

T- large granular lymphocytic leukemia (T-LGL): Pengelolaan T-LGL disajikan pada Tabel 9.

Tabel 8. Penatalaksanaan T-large granular lymphocytic leukemia (LGL) (Nair R 2018)

Presentasi T-LGL	Regimen terapi
Tanpa gejala	Menunggu dengan waspada
Sitopenia ringan - Hemoglobin < 9 gm/dL	Transfusi sel darah merah kemasan
Sitopenia berat-ANC < 500/mm ³ Trombosit < 50,000/mm ³	Methotrexate (MTX) lebih disukai sebagai lini pertama dan CTX dipertimbangkan jika terjadi kegagalan MTX • MTX SA 10 mg/m²/minggu atau • Siklofasamid 50 - 100 mg/hari sebagai agen tunggal atau • Siklosporin 5 hingga 6 mg/kg /hari dalam 2 dosis terbagi (dipertimbangkan jika terjadi kegagalan pada MTX dan CTX) atau • Fludarabine/cladribine/bendamustine atau Splenektomi

Presentasi T-LGL	Regimen terapi
	pada pasien tertentu

Chronic lymphoproliferative disease of NK cells (CLPDNK): Manajemen seperti untuk T-LGL.

Aggressive NK cell leukemia: Pasien yang lebih muda harus dirawat dengan protokol berbasis ALL.

Adult T cell leukemia lymphoma (ATLL): terapi ATLL disajikan pada Tabel 10.

Tabel 9. Penatalaksanaan ATLL (Nair R 2018)

Presentasi ATLL	Regimen terapi
<i>Smouldering</i>	Tidak ada manfaat dari perawatan dini - tunggu dan perhatikan
Limfoma	CHOP + AZT bersamaan diikuti oleh HSCT alogenik pada remisi pertama
Leukemia/limfoma derajat tinggi [HG]	CHOP + AZT bersamaan diikuti oleh HSCT alogenik dalam profilaksis SSP remisi pertama seperti untuk HG DLBCL

Limfoma Sel T Perifer Ekstranodal

Cutaneous T-Cell Lymphomas (CTCL): CTCL dapat muncul dengan kelainan kulit infiltratif kronis yang tidak merata (mikosis fungoides—50% limfoma kulit) atau dengan eritema difus dan sel T ganas dalam darah perifer (sindrom Sezary). (Nair R 2018)

Tabel 10. Penatalaksanaan CTCL (Nair R 2018)

Stadium klinis	Rejimen pengobatan
Tahap I–II A	Kortikosteroid topikal, salep mustard nitrogen
Kegagalan pengobatan topikal	Radiasi psoralen dan ultra violet A (PUVA)

Stadium klinis	Rejimen pengobatan
Tahap III–IV	Terapi sinar elektron kulit total (TSET) <i>Terapi sistemik</i> Metotreksat agen tunggal (≤ 100 mg/minggu) Chlorumbucil Cyclophosphamide Retinoid Interferon Brentuximab vedotin (dalam CD30 +) <i>Terapi kombinasi</i> CHOP Fludarabine/Cladarabine $\pm$ Berbasis mitoxantrone (FC/FCM) Gemcitabine (GDP)

2.11 Follow Up

Pasien harus ditindaklanjuti setiap 3-4 bulan selama 1 tahun pertama, diikuti oleh 6 bulanan selama 2 tahun berikutnya, dan kemudian setiap tahun sesuai table berikut. (Nair R 2018)

Tabel 11. Follow up (interval dan pemeriksaan yang dilakukan) ¹⁴

Interval	Pemeriksaan
Setiap kunjungan	• Pemeriksaan kelenjar limfe, tiroid, paru, abdomen, kulit • Pemeriksaan darah lengkap dengan diff count, LDH (+ESR untuk HL) • Rontgen dada tiap tahun pada 3 tahun pertama pasien dengan penyakit intrathorakal
Setiap tahun	• TSH (hika tiroid iradiasi)

Interval	Pemeriksaan
	• Mammogram usia di atas 40 tahun jika iradiasi (atau > 50 tahun) • Vaksin influenza
Scan tubuh rutin	• Setelah 6 minggu – 3 bulan terapi • Jika residual pada pemindaian, CT scan/PET harus diulang setelah 6 bulan • CT/PET scan surveilans tidak memiliki peran dalam tindak lanjut pasien hingga saat ini dan harus digunakan dengan bijaksana

2.12 Prognosis

Karena kekuatan prediksi yang terbatas dari staging Ann Arbor untuk HL dan NHL, model prognostik klinis dikembangkan untuk membantu dokter dalam menyampaikan informasi prognostik kepada pasien. Beberapa model telah dikembangkan, yang meliputi skor prognostik internasional HL, indeks prognostik internasional (IPI) untuk DLBCL, dan indeks prognostik internasional FL (FLIPI) untuk limfoma folikular. Skor IPI rendah memprediksi hasil yang lebih baik dan IPI tinggi menunjukkan hasil yang lebih buruk. (Nair R 2018)

Tabel 12. Skor IPI (Nair R 2018)

Score	0	1
Age (years)	< 60	≥ 60
Performance status	0–1	2–4
Stage	I–II	III–IV
LDH	Normal level	≥ Normal levels
Extranodal sites	≤ 1	> 1

LDH lactate dehydrogenase

Tabel 13. Klasifikasi pasien DLBCL berdasarkan skor IPI (Nair R 2018)

IPI risk group	IPI Score	CR Rate (%)	5 year OS (%)
Low-risk	0, 1	87	73
Low/intermediate-risk	2	67	51
High/intermediate-risk	3	55	43
High risk	4, 5	44	26

DLBCL diffuse large B-cell lymphoma, *IPI* international prognostic index, *CR* complete response, *OS* overall survival

Tabel 14. Indeks FLIPI (Nair R 2018)

Factor	Adverse	Prognosis	No. of factors	10 years OS (%)
Nodal sites	> 4	Good	0–1	71
LDH	> normal			
Age	> 60	Intermediate	2	51
Ann Arbor stage	III–IV			
Hemoglobin	< 12 gm/dL	Poor	3–5	36

LDH lactate dehydrogenase, *OS* overall survival

2.13 RCHOP dan Hiperglikemia

Hiperglikemia akut dikaitkan dengan peningkatan biomarker stres oksidatif, efek metabolik yang berkontribusi pada pengembangan komplikasi diabetes dan jantung.^{19,20} Glukokortikoid dapat memperburuk hiperglikemia pada penderita diabetes dan memicu DM pada mereka yang memiliki faktor risiko. (Kwon S, Hermayer KL 2013; Hwang JL, Weiss RE 2014)

Hiperglikemia selama kemoterapi dikaitkan dengan peningkatan kemungkinan keterlambatan kemoterapi. Keterlambatan/perubahan jadwal kemoterapi dikaitkan dengan penurunan kelangsungan hidup secara keseluruhan. Setelah memperhitungkan faktor-faktor lain, kemungkinan pasien diabetes mengalami hiperglikemia selama R-CHOP atau DA-EPOCH-R adalah 12 kali lebih tinggi daripada pasien non-diabetes. Pasien yang lebih tua sering memiliki multi-morbiditas dan berisiko lebih tinggi untuk toksisitas selama terapi. (Lamar ZS *et al*, 2018)

Tabel 15 Indikasi Umum Penggunaan Terapi Glukokortikoid

Pengganti fisiologis	●Insufisiensi adrenal ●Hiperplasia adrenal kongenital
Efek anti-inflamasi dan immunosupresif (dosis suprafisiologis) Sistem organ	
Pernafasan	●Asma bronkial ●PPOK eksaserbasi akut ●Penyakit paru interstisial ●Pneumonitis hipersensitivitas ●COVID-19 ●ARDS ●Badai sitokin ●Anafilaksis ●Sarkoidosis ●Cystic fibrosis
Reumatologi	●Artritis reumatoid ●SLE ●Spondilitis ankilosa ●Polimiositis/dermatomiositis ●Poliarteritis

	●Vaskulitis
Dermatologis	●Dermatitis parah akut ●Urtikaria/angioedema ●Pemfigus vulgaris
Oftalmologis	●Uveitis ●Keratokonjungtivitis ●Neuritis optic
Hematologi	●Limfoma/leukemia ●Anemia hemolitik ●Purpura trombositopenik Idiopatik

Alasan utama untuk perubahan kemoterapi adalah penundaan karena infeksi atau pengurangan dosis karena neuropati. Hiperglikemia akut dikaitkan dengan peningkatan risiko infeksi dan infeksi merupakan penyebab umum kematian pada mereka dengan diabetes tipe 2. (Mor A 2017) Selain itu, hiperglikemia akut merusak pertahanan seluler host dengan mengubah kemotaksis neutrofil, fagositosis dan aktivitas mikroba yang pada akhirnya menyebabkan penurunan aktivitas neutrofil. (Turina M, Fry DE 2005)

Menariknya, penelitian *in vitro* telah menunjukkan bahwa konsentrasi glukosa 200 mg/dL selama 30 menit menyebabkan penurunan *neutrophil respiratory burst* dan konsentrasi *in vivo* 500 mg/dL akan menurunkan pertahanan bawaan di tempat infeksi. (Mauriello CT *et al* 2014)

Yang *et al* menunjukkan bahwa hiperglikemia dapat memicu sumbu stres-ATF6-chop, menghambat aktivasi β -catenin, mempercepat peradangan, dan memburuk IRI hati, sehingga memberikan potensi pengobatan untuk pengelolaan peradangan hati steril pada pasien DM. (Yang C 2022)

Kortikosteroid akan meningkatkan produksi glukosa endogen, meningkatkan gluconeogenesis dihepar akibat peningkatan counterregulatory hormones seperti glucagon dan epinefrin. Selain itu jugamenghambat kerja metabolic insulin, menurunkan uptake glukosa perifer pada otot dan

jaringan adiposa. Kortikosteroid akan menghambat produksi dan sekresi insulin pada sel β dan secara tidak langsung akan menginduksi kegagalan sel β karena bersifat lipotoksik.

Glukokortikoid adalah obat immunosupresif dan antiinflamasi yang kuat dan pandemic COVID-19 baru-baru ini telah menyoroti kebutuhan mendesak untuk mengembangkan panduan yang jelas tentang cara mengelola hiperglikemia yang diinduksi oleh glukokortikoid.

Efek glukokortikoid dalam homeostasis glukosa sangat kompleks dan belum dipahami sepenuhnya. Efek negatif yang diperkirakan dipengaruhi oleh : peningkatan resistensi insulin, peningkatan intoleransi glukosa, penurunan massa sel beta akibat terganggunya fungsi sel beta, dan peningkatan resistensi insulin hepatic yang kemudian menyebabkan terganggunya produksi glukosa hepatic. Glukokortikoid meningkatkan terjadinya lipolysis, proteolysis dan meningkatkan produksi glukosa dihepar, serta menghambat produksi dan sekresi insulin di sel β sehingga terjadi resistensi insulin.

Penggunaan glukokortikoid dapat mengganggu metabolisme glukosa pada berbagai jalur mekanisme, antara lain mengganggu fungsi sel beta. Penggunaan glukokortikoid yang lama akan merubah komposisi tubuh, mencakup perubahan jaringan adiposa dalam tubuh.

Toksisitas dari glukokortikoid yang digunakan dalam kombinasi dengan kemoterapi sering tidak dilaporkan dalam uji klinis. Kriteria Terminologi Umum untuk Efek Samping versi 4 (CTCAE v4.0) mendefinisikan hiperglikemia dalam keadaan puasa hanya sebagai batas atas 160 mg/dL; >160 – 250 mg/dL; >250 – 500 mg/dL dan >500 mg; konsekuensi yang mengancam

jiwa untuk kelas 1, 2, 3, dan 4, masing-masing. Diagnosis diabetes tidak hanya dikaitkan dengan hasil yang merugikan pada mereka yang menderita penyakit.

Tabel 16 Dosis prednison untuk studi limfoma

Uji coba	Jadwal dosis prednison	Total dosis setara prednison berdasarkan BSA
gela	40 mg/m ² setiap hari pada hari 1-5 setiap siklus	400 mg setiap 21 hari
SWOG 8736	Prednison 100 mg setiap hari selama 1-5 hari setiap siklus	500 mg setiap 21 hari
Daun mint	100 mg prednison setiap hari 1-5 setiap siklus (CHOP)	500 mg (CHOP) setiap 21 hari
	40 mg/m ² pada hari 1-84 (MACOP-B)	6.720 mg (MACOP-B) selama 84 hari
	50 mg prednison d1-28 dan bergantian pada hari 29-84 (PMitCEBO)	2800 mg (PMitCEBO) > 84 hari
Antargrup AS	Prednison 100 mg/m ² setiap hari pada hari 1-5	1000 mg
RICOVER-60	Prednison 100 mg hari 1-5 setiap siklus	500 mg

Tabel 17 Dosis Prednisolone Harian

Dose Effects	Prednisolone/day Equivalent Dose (mg)
Low dose	<7.5 mg per day (physiological replacement)
Moderate dose	7.5–30 mg per day
High dose	30 mg per day
Very high dose	100 mg per day
Pulse therapy	250 mg per day for one or few days
Duration	
Short-term duration (oral corticosteroids)	<21 days

Note: Data adapted from Buttgereit et al, 2002.¹⁷

Kortikosteroid akan meningkatkan produksi glukosa endogen, meningkatkan gluconeogenesis dihepar akibat peningkatan counterregulatory hormones seperti glucagon dan epinefrin. Selain itu juga menghambat kerja metabolic insulin, menurunkan uptake glukosa perifer pada otot dan jaringan adiposa. Kortikosteroid akan menghambat produksi dan sekresi insulin

pada sel β dan secara tidak langsung akan menginduksi kegagalan sel β karena bersifat lipotoksik.

Glukokortikoid adalah obat immunosupresif dan antiinflamasi yang kuat dan pandemic COVID-19 baru-baru ini telah menyoroti kebutuhan mendesak untuk mengembangkan panduan yang jelas tentang cara mengelola hiperglikemia yang diinduksi oleh glukokortikoid.

Efek glukokortikoid dalam homeostasis glukosa sangat kompleks dan belum dipahami sepenuhnya. Efek negatif yang diperkirakan dipengaruhi oleh : peningkatan resistensi insulin, peningkatan intoleransi glukosa, penurunan massa sel beta akibat terganggunya fungsi sel beta, dan peningkatan resistensi insulin hepatic yang kemudian menyebabkan terganggunya produksi glukosa hepatic. Glukokortikoid meningkatkan terjadinya lipolysis, proteolysis dan meningkatkan produksi glukosa dihepar, serta menghambat produksi dan sekresi insulin di sel β sehingga terjadi resistensi insulin. Penggunaan glukokortikoid dapat mengganggu metabolisme glukosa pada berbagai jalur mekanisme, antara lain mengganggu fungsi sel beta. Penggunaan glukokortikoid yang lama akan merubah komposisi tubuh, mencakup perubahan jaringan adiposa dalam tubuh.

Efek samping utama dari prednison termasuk hiperglikemia, insomnia, nafsu makan meningkat, hipertensi, osteoporosis, edema, supresi adrenal, katarak, dan penyembuhan luka yang tertunda.

Efek samping sering terjadi pada pasien yang menerima glukokortikoid dalam dosis tinggi atau dalam jangka waktu lama. Prednison dosis tinggi adalah 40 mg/hari atau lebih. Potensi efek samping termasuk kerapuhan kulit, penambahan berat badan, peningkatan risiko infeksi, dan patah tulang. Efek

kardiovaskular dan metabolik yang signifikan adalah hipertensi, hiperglikemia, dan dislipidemia.

Reaksi merugikan lainnya termasuk insufisiensi adrenal, terutama saat menjalani prosedur stres atau selama sepsis; ini biasanya dapat didiagnosis ketika pasien mengalami hipotensi dan tidak responsif terhadap cairan, vasopresor, atau obat kardiogenik. Begitu ada kecurigaan insufisiensi adrenal, pengobatan harus segera diberikan dengan dosis hidrokortison 100 mg setiap delapan jam. Pasien dengan glukokortikoid dosis tinggi selama 5 hari atau lebih harus dikurangi dosisnya.

Pemilihan antara R-CHOP dan CHOP pada pasien Limfoma Maligna Non-Hodgkin umumnya bergantung pada tipe limfoma dan ekspresi reseptor spesifik pada sel kanker. Berikut kriteria dasar yang biasanya menjadi pertimbangan:

1. R-CHOP

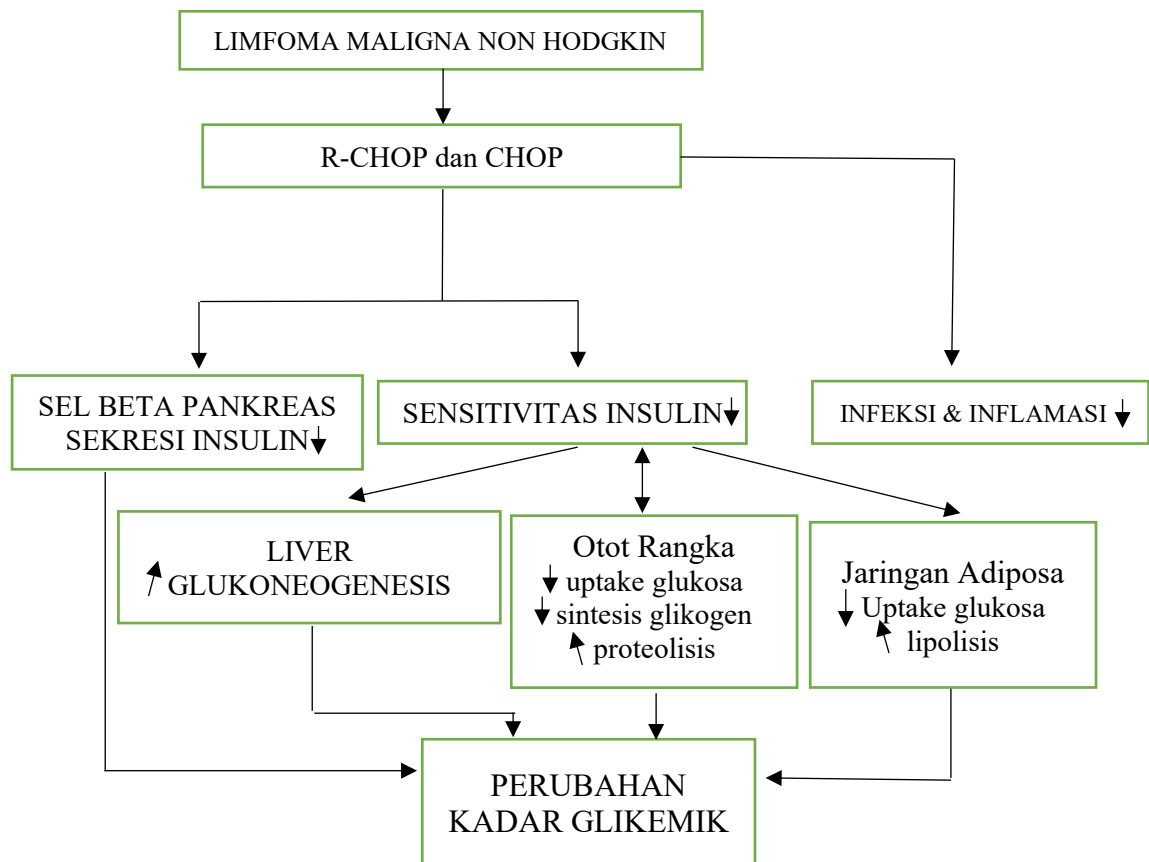
- Limfoma Sel B: R-CHOP menjadi pilihan utama pada pasien LMNH tipe limfoma sel B yang mengekspresikan protein CD20. Rituximab adalah antibodi monoklonal yang secara khusus menargetkan CD20, yang umumnya ditemukan pada permukaan sel-sel limfoma sel B.
- Kanker yang Ekspres CD20: Rituximab sangat efektif pada limfoma yang memiliki CD20, yang membantu dalam penghancuran sel kanker.
- Pasien yang Relatif Fit: Biasanya digunakan pada pasien yang cukup kuat untuk menoleransi efek samping tambahan dari Rituximab.

R-CHOP telah terbukti secara klinis meningkatkan kelangsungan hidup secara signifikan pada pasien dengan limfoma sel B dibandingkan dengan CHOP saja.

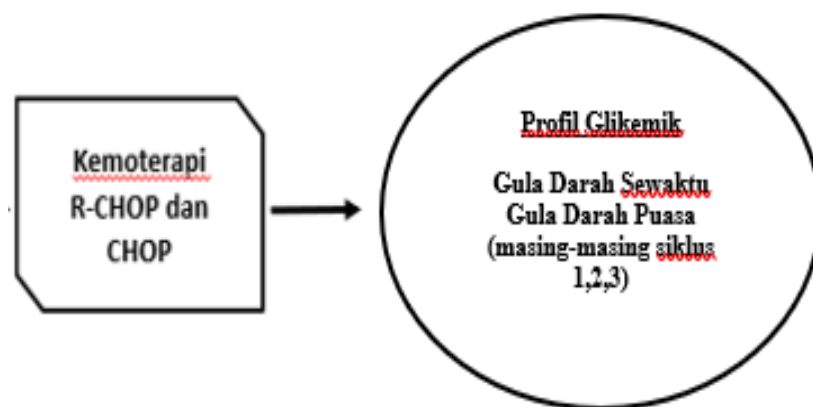
2. CHOP

- Limfoma Sel T atau Non-CD20: CHOP tanpa Rituximab digunakan jika pasien memiliki limfoma sel T atau jenis lain yang tidak mengekspresikan CD20. Rituximab tidak efektif pada sel limfoma tanpa reseptor CD20.
- Kondisi Kesehatan Pasien: Kadang-kadang pada pasien yang lebih tua atau yang memiliki kondisi kesehatan lain yang membuat mereka lebih rentan terhadap efek samping dari Rituximab, dokter mungkin memilih CHOP sebagai protokol yang lebih ringan.
- Pertimbangan Biaya atau Keterbatasan Akses: Dalam situasi tertentu di mana akses terhadap Rituximab terbatas, protokol CHOP dapat digunakan sebagai alternatif yang efektif.

KERANGKA TEORI



KERANGKA KONSEP



1. Variabel Kendali
2. Variabel Terikat

