

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Limfoma Non Hodgkin (LNH) adalah sekumpulan besar keganasan primer kelenjar getah bening, yang dapat berasal dari limfosit B, limfosit T, dan sel NK. Menurut *National Cancer Institute* (2020), insiden LNH tahun 2017 di Amerika Serikat mencapai 719.831 orang dengan estimasi kematian tahun 2020 sebesar 19.940 kasus. Diagnosis LNH paling sering didapatkan pada usia 65-74 tahun dengan insiden LNH pada laki-laki 6% dan pada perempuan 4.1%. Berdasarkan data Riskesdas Indonesia (2013), LNH menduduki peringkat keenam penyakit keganasan dengan estimasi 14.905 orang (0.06%) dan jumlah di Jawa Timur sebanyak 2.296 kasus. Angka kesembuhan LNH menurun drastis pada tahun 2011 dari 98% menjadi 69% dan jumlah kematian akibat LNH mencakup 3,3% dari seluruh kematian akibat kanker.

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) merupakan bentuk LNH paling umum, menempati 30-40% kasus, ditandai dengan proliferasi difus sel limfosit B berukuran besar dengan inti melebihi dua kali inti limfosit normal (de Leval & Hasserjian, 2009). Salah satu onkogen yang paling sering terkait adalah protein *B-cell lymphoma 6* (Bcl-6) dikode dari gen Bcl-6. Pada kondisi normal, ekspresi protein ini terdapat di sentrum germinativum sel B dan sel T, jaringan limfe, sel otot skeletal serta keratinosit dan berperan penting sebagai regulator siklus sel, diferensiasi sel plasma dan respons terhadap kerusakan DNA. Penurunan ekspresi

protein Bcl-6 dibutuhkan agar sel B dapat berdiferensiasi menjadi sel B memori atau sel plasma (Niu *et al.*, 1998; Shaffer *et al.*, 2000; Knezevich, 2007).

Ekspresi protein Bcl-6 yang meningkat sebagai hasil dari mutasi gen menyebabkan limfomagenesis dan ekspansi patologis sentrum germinativum melalui hambatan maturasi sel sehingga sel terus menerus berproliferasi, yang digambarkan oleh indeks Ki67 yang tinggi (Bereschenko *et al.*, 2002; Cattoretti *et al.*, 2005; Hasselblom *et al.*, 2008). Meskipun sebesar 50-70% pasien memberikan respons terapi yang baik dengan regimen standar rituksimab, siklofosfamid, antrasiklin, vinkristin, dan prednisone (R-CHOP), angka kegagalan terapi cukup tinggi, sebanyak 30-40% (Coiffier *et al.*, 2016). Penelitian sebelumnya yang mengevaluasi signifikansi ekspresi protein Bcl-6 terhadap respons terapi menemukan hasil yang kontradiktif, dimana penelitian kohort retrospektif oleh Ye *et al.* (2016), menemukan bahwa ekspresi protein Bcl-6 berhubungan dengan angka kesintasan yang baik ($P=0.048$ untuk OS dan $P=0.016$ untuk PFS). Begitu pula dengan penelitian kohort prospektif oleh Horn *et al.* (2013) menemukan bahwa ekspresi protein Bcl-6 berhubungan dengan EFS yang baik ($P=0.003$) dan OS yang baik ($P=0.02$). Akan tetapi penelitian meta analisis oleh Li *et al.* (2019) menemukan bahwa ekspresi protein Bcl-6 terkait dengan OS yang buruk (HR= 1.36, $P=0.000$).

Kaitan protein Bcl-6 dengan hasil keluaran yang baik terkait dengan peningkatan apoptosis, tetapi pada penelitian lain menemukan bahwa protein Bcl-6 menghambat gen yang berperan dalam program kematian sel sehingga menyebabkan keluaran yang buruk (Albagli *et al.*, 1999; Baron *et al.*, 2002). Evaluasi ekspresi protein Bcl-6 pada pasien *large B-cell lymphoma* telah banyak

dilakukan pada penelitian di luar negeri, sedangkan informasi mengenai ekspresi protein Bcl-6 di Indonesia masih sangat sedikit. Oleh karena itu dilakukan penelitian tentang ekspresi protein Bcl-6 terhadap respons terapi pasien *large B-cell type non hodgkin lymphoma* yang mendapat kemoterapi R-CHOP.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana ekspresi protein Bcl-6 terhadap respons terapi pasien *large B-cell type non hodgkin lymphoma* yang mendapat kemoterapi R-CHOP ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui ekspresi protein Bcl-6 terhadap respons terapi pasien *large B-cell type non hodgkin lymphoma* yang mendapat kemoterapi R-CHOP.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik klinis pasien *large B-cell type non hodgkin lymphoma*.
2. Mengetahui distribusi ekspresi protein Bcl-6 terhadap respons terapi pasien *large B-cell type non hodgkin lymphoma*.
3. Mengetahui ekspresi protein Bcl-6 terhadap respons terapi berdasarkan usia dan jenis kelamin pasien *large B-cell type non hodgkin lymphoma*.
4. Mengetahui ekspresi protein Bcl-6 terhadap respons terapi berdasarkan stadium dan keterlibatan ekstranodal pasien *large B-cell lymphoma non hodgkin lymphoma*.

5. Mengetahui ekspresi protein Bcl-6 terhadap respons terapi berdasarkan *performance status* pasien *large B-cell lymphoma non hodgkin lymphoma*.
6. Mengetahui ekspresi protein Bcl-6 terhadap respons terapi berdasarkan Ki67 pasien *large B-cell lymphoma non hodgkin lymphoma*.
7. Mengetahui ekspresi protein Bcl-6 terhadap respons terapi berdasarkan LDH pasien *large B-cell lymphoma non hodgkin lymphoma*.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi data dasar untuk menunjang penelitian selanjutnya.

1.4.2 Manfaat bagi Pelayanan Kesehatan

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar untuk mempertimbangkan pemeriksaan ekspresi protein Bcl-6 pada pasien *large B-cell type non hodgkin lymphoma* yang mendapat kemoterapi R-CHOP.

1.4.3 Manfaat bagi Subjek Penelitian

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan informasi dan edukasi tambahan mengenai adanya ekspresi protein Bcl-6 yang dapat mempengaruhi prognosis pada pasien *large B-cell type non hodgkin lymphoma*.