

The Indonesian
Society of
Hematology
Medical
Oncology



ISHMO



CABANG SURABAYA

Naskah Lengkap

Surabaya

Hematologi Onkologi Medik Update-XIV

(SURABAYA HOM UPDATE - XIV)

**Perspective and Management of Solid and Hematologic Malignancies
in The Era of Government Insurance**

**Pelangi Room ShangriLa Hotel,
3-4 September 2016**

EDITOR :

Ami Ashariati

Made Putra Sedana

Ugroseno

M. Noor Diansyah

Daftar Isi

1. Daftar Kontributor	ii
2. Daftar Moderator	iii
3. Sambutan Ketua Panitia Pelaksana HOM - Update XIII	iv
4. Sambutan Ketua PERHOMPEDIN Surabaya	v
5. Arterial and Venous Thrombosis in Cancer Patient <i>Prof.Dr. Soebandiri, SpPD-KHOM</i>	1
6. Update on New Treatment Regimens for NHL : A Focus on the Role of Bendamustine <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	6
7. Antibiotic in Cancer <i>Prof.Dr. Soebandiri, SpPD-KHOM</i>	8
8. Anti Fungal in Cancer <i>Prof. Dr. Sugianto, SpPD-KHOM</i>	13
9. Imune Response to Malognancies and Basic Concept of Immunotherapy <i>Dr. Ari Baskoro, SpPD-KAI</i>	23
10. Herceptin®: Legacy of Survival Benefit in HER2 Positive Breast Cancer <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	33
11. Optimizing the Chemotherapy Treatment Strategy in Colorectal Cancer <i>Dr. Made Putra Sedana, SpPD-KHOM</i>	40
12. Optimizing Diagnosis and Treatment of NHL CD 20+ <i>Prof.DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	51
13. Diagnosa dan Management of Guillain Barre Syndrome <i>Dr. Mudjiani Basuki, SpS</i>	59
14. Bone Metastatic of Lung Cancer <i>Dr. Made Putra Sedana, SpPD-KHOM</i>	63
15. Bleeding Tendency <i>Prof. DR.Dr. Ami Ashariati, SpPD-KHOM</i>	73

OPTIMIZING DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NHL CD 20+

Ami Ashariati

Division of Hematology and Medical Oncology
Department of Internal Medicine
Faculty of Medicine, Airlangga University - Dr. Soetomo Hospital Surabaya

ABSTRACT

The global incidence of Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) has been rising continually for some years, and NHL is now the fifth most common cancer in the United States. In Indonesia have not data exactly. A recent WHO report estimated that 7.6 million people died of cancer in 2005, representing 13% of all deaths worldwide.

A diagnosis of NHL is usually made by examining a lymph node biopsy specimen (piece of node taken and studied under the microscope); the examination includes tests called immunohistochemistry, "immunophenotyping" and "cytogenetic analysis.

Monoclonal antibodies (mabs) have revolutionised the treatment of malignancies, especially non-hodgkin's lymphoma (NHL). Antibody-based therapies target tumour cells expressing a specific antigen while sparing the majority of normal cells leading to a decrease in treatment-associated toxicity. The chimeric anti-CD20 monoclonal antibody rituximab has become part of the standard therapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL). To date, more than 300,000 patients have been treated with rituximab worldwide, including patients with indolent and aggressive NHL, Hodgkin's disease and other B-cell malignancies. Combination of rituximab with cytotoxic agents or cytokines has been explored in a number of different studies. Rituximab is now also approved for patients with diffuse large B-cell lymphoma when combined with standard CHOP chemotherapy (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone). The monoclonal antibody is generally well tolerated. Most adverse events are infusion-associated, including chills, fever and rigor related to the release of cytokines.

It was soon realised that not all patients respond to rituximab therapy and close to 60% of patients with follicular lymphoma who were previously sensitive to rituximab become 'resistant' to repeat rituximab therapy. After the initial relapse, both the response rate and relapse-free survival decrease steadily, resulting in a median survival of 4-5 years after first relapse. Transformation to an aggressive lymphoma subtype can occur at any stage of the disease and is associated with a very poor prognosis. While recent advances in the treatment of indolent NHL have improved the outlook for many patients, relapses still occur and the search continues for strategies to extend the duration of remission without significantly increasing regimen toxicity. It is important

to look further than just achieving remission in these patients and to use treatment strategies that prolong, as far as possible, the time patients remain disease-free.

One approach with the potential to prolong remission duration is the use of maintenance therapy in patients who have responded to initial induction therapy. Single-agent chemotherapy and combination chemotherapy maintenance schedules have been explored, to extend progression/relapse-free and overall survival (OS) in patients with indolent NHL.

PENDAHULUAN

Pengetahuan mengenai penyakit kanker sangat berkembang dengan pesat pada masa sekarang ini. Dengan berkembangnya berbagai cabang ilmu kedokteran dasar, khususnya ilmu genetika, akan semakin membuka jalan untuk lebih banyak mengetahui penyakit kanker dari sudut biologi molekuler. Diagnosis Limfoma Non Hodgkin's (LNH) secara akurat sangat diperlukan jika seorang penderita akan menerima terapi yang optimal, karena masih ada berbagai perbedaan sistem klasifikasi yang dianut dapat membedakan hasil terapi yang akan diperoleh. LNH lebih sulit diprediksi dan predileksi ekstra nodalnya jauh lebih luas, dan sebagian besar keganasan limfoid (80-85%) berasal dari sel B, limfosit T dan amat jarang dari sel NK (*natural killer cell*).

Penyebab yang pasti dari LM masih belum diketahui dengan jelas. Walaupun demikian bukti-bukti epidemiologi, serologi dan histologi menyatakan bahwa faktor infeksi terutama infeksi virus diduga memegang peranan penting sebagai etiologi.

Usaha-usaha untuk meningkatkan respons terhadap kemoterapi mengesankan bahwa intensifikasi kombinasi lebih dari 1 regimen obat ataupun peningkatan dosis obat ternyata tidak memberikan hasil yang lebih baik bahkan dapat meningkatkan toksisitas serta angka kematian. Alternatif strategi lain yang akhir-akhir ini ditawarkan adalah imunoterapi. Pada Follicular Lymphoma masih 'incurable', tetapi penderita masih dapat memperoleh keuntungan dengan interval remisi jangka panjang yang telah terbukti dari penelitian-penelitian yang menunjukkan keuntungan klinis bermakna dengan maintenance rituximab.

GEJALA KLINIK

Gejala klinik meliputi keluhan-keluhan penderita dan gejala sistemik, pembesaran kelenjar dan penyebaran ektranodal. Pembesaran kelenjar getah bening merupakan keluhan utama sebagian besar penderita limfoma maligna yaitu 56.1%. Urutan kelenjar getah bening yang paling sering terkena adalah kelenjar servikal (78.1%), kelenjar inguinal (65.6%), kelenjar aksiler (46.6%), kelenjar mediastinal (21.8%), kelenjar mesenterial (6,2%). Penyebaran ektranodal yang paling sering dijumpai adalah ke hepar, pleura, paru-paru, dan sumsum tulang. Penyebaran ektranodal yang jarang tetapi pernah dilaporkan adalah ke kulit, kelenjar prostat, mammae, ginjal, kandung kencing, ovarium, testis, medula spinalis serta traktus digestivus.

Ukurannya bervariasi, mungkin akan berikatan dengan jaringan ikat tapi mudah digerakkan dibawah kulit. Pada jenis yang ganas (prognosis jelek) dan pada penyakit yang sudah dalam stadium lanjut sering dijumpai gejala sistemik seperti penurunan berat badan, panas badan, keringat malam dan gatal-gatal. Gejala sistemik yang tidak spesifik lainnya termasuk asthenia, anoreksia, kelenjar terasa nyeri bila penderita minum alkohol.

DIAGNOSIS ESSENSIAL

- Painless limfadenopati
- Febris, keringat malam, penurunan berat badan
- Pemeriksaan histopatologi (tissue biopsy) dan pemeriksaan imunohistokimia panel limfoma (minimal CD20, CD45, CD3)

STADIUM KLINIK

Untuk menentukan stadium penyakit atau menentukan luasnya penyebaran penyakit dipakai staging menurut simposium penyakit Hodgkin di Ann Arbor yaitu Rye staging yang disempurnakan oleh kelompok dari Stanford University yang ditetapkan pada simposium tersebut .

Tabel 1. Stadium Klinik Dari Limfoma Maligna Menurut ANN Arbor

Stadium	Kelenjar-Organ yang Terserang	
I	I	Tumor terbatas pada kelenjar getah bening di satu regio
	IE	Bila mengenai satu organ ekstra limfatik/ ekstra nodal
II	II	Tumor mengenai dua regio kelenjar getah bening di satu sisi diafragma
	IIIE	Satu organ ekstra limfatik disertai kelenjar getah bening di satu sisi diafragma
	IIS	Limpa disertai kelenjar getah bening disatu sisi diafragma
	IIES	Keduanya
III	III	Tumor mengenai kelenjar getah bening didua sisi diafragma
	IIIE	Satu organ ekstra limfatik disertai kelenjar getah bening didua sisi diafragma
	IIIS	Limpa disertai kelenjar getah bening didua sisi diafragma
	IIIES	Keduanya
IV	IV	Penyebaran luas pada kelenjar getah bening dan organ ekstra limfatik

Masing-masing stadium masih dibagi lagi menjadi dua subklasifikasi A dan B:

A. Bila tanpa keluhan

B. Bila terdapat keluhan sistemik sebagai berikut :

1. Panas badan yang tidak jelas sebabnya, seing kambuh dengan suhu diatas 38°C
2. Penurunan berat badan lebih dari 10% dalam kurun waktu 6 bulan
3. Keringat malam dan gatal-gatal.

DIAGNOSIS

Untuk menegakkan diagnosis imfoma maligna dari anamnesis, gejala klinis, dan diperlukan berbagai macam pemeriksaan penunjang untuk memastikan penyakitnya, menentukan jenis histopatologinya maupun stadium klinik penderita.

Pemeriksaan-pemeriksaan yang diperlukan untuk menegakkan diagnosis limfoma maligna:

1. **Anamnesa** mengenai keluhan pembesaran kelenjar dan keluhan sistemik berupa demam, penurunan berat badan, keringat malam dan gatal-gatal. Penderita tanpa keluhan masuk dalam subklasifikasi A, sedangkan bila disertai keluhan sistemik masuk dalam subklasifikasi B dari Ann Arbor.
2. **Pemeriksaan fisik** dengan mencari adanya pembesaran kelenjar getah bening diseluruh tubuh, cincin waldéyer, pembesaran organ ekstra limfatik, pembesaran organ seperti hepatomegali, splenomegali yang sering terjadi pada LNH.
3. **Biopsi kelenjar getah bening** untuk menegakkan diagnosis Limfoma Maligna sebaiknya dilakukan excisi biopsy/open biopsy, hal ini perlu agar dapat dilakukan pemeriksaan histopatologi dan pemeriksaan imunohistokimia untuk panel limfoma. Leukocyte common antigen (LCA) (CD45) adalah marker untuk mengidentifikasi neoplasma hematopoeitik atau limfoid. Hampir keseluruhan sel-sel limfoid reaktif terhadap CD45. Pada Limfoma Non Hodgkin tipe sel-B, biasanya reaktif terhadap CD19, CD20, dan CD22. Sedangkan pada tipe sel-T biasanya reaktif terhadap CD2, CD3, dan CD5. Beberapa marker yang bekerja baik pada parafin adalah LCA (CD45), L-26 (CD20), UCHL1 (CD45RO) dan poliklonal CD3, adekuat untuk mengelompokkan limfoma pada garis turunan sel-B atau sel-T. CD45RO berguna untuk mengidentifikasi limfoma sel-T dan untuk membedakan limfoma sel-B low grade dari limfoma sel-T (Greer, 2004).
4. **Pemeriksaan radiologi** meliputi foto thorax PA / lateral, tomografi mediastinum, limfografi kedua tungkai bawah, USG limfonodi. Bila terdapat cairan pleura, asites dilakukan pungsi cairan dan dilakukan pemeriksaan sitologi.
5. **Pemeriksaan laboratorium** meliputi pemeriksaan darah lengkap, tes faal hati termasuk SGOT, SGPT, alkali fosfatase, LDH, albumin dan elektroforese protein. Tes faal ginjal termasuk urine lengkap, BUN, serum kreatinin, asam urat dan elektrolit namun semua pemeriksaan ini tidak spesifik. HIV dan HbsAg, Anti Hbc dan anti HCV.

Diagnosis ditegakkan berdasarkan biopsi kelenjar getah bening. Diagnosis histopatologi dibuat berdasarkan pemeriksaan jaringan limfe atau non jaringan limfe (untuk ektranodal).

PERKEMBANGAN TERAPI LNH

Sesudah diagnosis patologi dan stagingnya ditentukan maka mulailah dipikirkan tentang pengobatannya. Terapi yang dibicarakan disini adalah terapi medik untuk LNH.

Kesembuhan (*cure*) dari Limfoma non Hodgkin's (LNH) dengan kemoterapi kombinasi (*The National Cancer Institute group*) pertama kali dilaporkan dari kombinasi COP (Cyclophosphamide, Oncovine, Prednisone) dengan atau tanpa procarbazine pada *advanced stage diffuse large cell lymphoma*. Kemudian sekitar pertengahan 1970 berkembang dengan menambahkan regimen Doxorubicine (CHOP), dan selanjutnya pada dekade 1980 telah berkembang kombinasi yang makin kompleks seperti M-BACOD (Metothrexate, Bleomisin, Adriamisin, Cyclophosphamid, vincristin, deksametason, folinic acid), MACOP-B, ProMACE-MOPP, COPBLAM III, dan ProMACE-Cyto-BOM. Kombinasi regimen lain dari golongan ifosfamid, sekarang mulai banyak digunakan. Ada beberapa kombinasi yang sudah umum digunakan diberbagai negara seperti ICE (Ifosfamide, Cisplatinum, Etoposide), MINE dll. Usaha-usaha untuk meningkatkan respons terhadap kemoterapi mengesankan bahwa intensifikasi kombinasi lebih dari 1 regimen obat ataupun peningkatkan dosis obat ternyata merupakan konsep yang mulai diragukan hasilnya. Kemudian berkembang tentang adanya perbedaan sensitivitas dari sel kanker terhadap kemoterapi akibat adanya perbedaan mekanisme resistensi obat dari sel kanker. Dan beberapa bukti terkumpul mengesankan bahwa respons apoptosis terhadap obat antineoplastik mungkin merupakan penentu penting dari sensitivitas kemoterapi.

Banyak faktor yang mempengaruhi respons apoptosis dari sel tumor terhadap kemoterapi. Stadium saat ditemukan, karakteristik imunologik, abnormalitas genetik serta kecepatan tumor berproliferasi merupakan faktor terpenting. *High level* dari Bcl-2 protein, menyebabkan sel tumor lebih resisten terhadap kemoterapi. Ada bukti kuat bahwa protein Bcl-2 sangat penting perannya untuk regulasi dari kemoresistif dan kemoresisten pada sel kanker.

Klasifikasi stadium berdasar Ann Arbor dikembangkan untuk penyakit Hodgkin pada tahun 1971 merupakan standar stadium untuk LNH, bagaimanapun klasifikasi stadium tersebut tidak berhubungan erat dengan prognosis. Prognosis dan terapi tidak hanya tergantung pada stadium, tetapi lebih penting pada gambaran histologi, dan juga dipengaruhi parameter klinis seperti usia, status performans, besar tumor, jumlah ekstra nodal, dan derajat LDH (Greer, 2004).

Faktor prognostik dan sistim skor digunakan untuk membantu klinikus memperkirakan likelihood atau remisi/rekuren dan membagi penderita pada resiko standar (pasien yang dengan terapi standar sudah cukup) dan resiko tinggi (pasien dengan terapi standar mungkin tidak cukup). Sistim yang secara luas digunakan

untuk pasien dengan limfoma agresif (Klasifikasi WF F-H) dikenal dengan Indeks Prognostik Internasional (IPI). IPI dikembangkan untuk menghubungkan parameter klinis dan prognosis dan dipandang lebih berguna dari pada sistim stadium menggunakan Ann Arbor untuk menilai keberhasilan terapi (Bociek, 2003).

Tabel 5. Indeks Prognostik Internasional (IPI) (dikutip: Bociek, 2003)

Faktor	Cut off point
Usia	< 60 vs \geq 60
Status performans ECOG	0-1 vs > 1
LDH	Normal vs meningkat
Ekstra nodal	0-1 vs > 1
Stadium	I-II vs III-IV

Jumlah faktor yang ada	Grup resiko	5-year % DFS	5-ysr%
0-1	Rendah	70	73
2	Rendah-Sedang	50	51
3	Tinggi-Sedang	49	43
4-5	Tinggi	40	26

Sekitar 85% *Follicular Cell Lymphoma (FCL)* dan 30% *Diffuse Large Cell Lymphoma (DLCL)* menunjukkan translokasi t(14;18) dengan ekspresi protein bcl-2.

Demikian pula kelompok *B-cell lymphoma* mengekspresikan antigen CD20 pada sebagian besar kasus, dan ternyata sebagian besar LNH berasal dari kelompok *B-cell lymphoma* (85% kasus LNH). Pada saat ini berkembang strategi pendekatan terapi terbaru seperti terapi biologi menggunakan antibodi monoklonal.

Rituximab (Mabthera) merupakan suatu *chimeric human/mouse monoclonal antibody* yang dapat mengenali antigen CD20 yang diekspresikan oleh *B-cell lymphoma*, dapat membunuh *B-cells* dengan berbagai mekanisme yang berbeda dibandingkan dengan kemoterapi:

- Rituximab secara langsung mengikat *C1q complement component*, menyebabkan *complement-mediated lysis of circulating B-cell (CDC = Complement Dependent Cytotoxicity)*
- Rituximab berikatan secara kuat pada *Fc receptors* dari *human effector cells*, seperti makrofag dan *natural killer cells (NK cells)*, menginduksi *Antibody Dependent Cell Cytotoxicity (ADCC)*
- Rituximab juga dapat menginduksi apoptosis, atau *programmed cell death*, secara *in vitro* melalui *down-regulation* dari anti apoptosis protein Bcl-2
- Pada penelitian paling mutakhir, ternyata Rituximab dapat meregulasi siklus sel dan menginduksi apoptosis pada sel limfoma melalui mekanisme meningkatkan kalsium intrasel, mengaktivasi src protein tirosin kinase dan caspase 3.

Pada LNH B-cell yang indolen seringkali incurable, dan kemoterapi sering memberikan hasil relaps yang bervariasi. Rituximab sekarang terbukti dapat memperbaiki hasil terapi (Disease Free Survival), demikian pula untuk LNH B-cell agresif, rituximab dikombinasikan dengan kemoterapi CHOP telah menunjukkan hasil terapi yang memuaskan terutama pada kasus yang refrakter atau relaps dengan regimen CHOP atau pada penderita tua.

Modalitas terapi lain yaitu **radioterapi**, terapi biologi lain seperti **interferon**, dan **transplantasi sel stem autologus**, merupakan pilihan terapi lain yang sampai saat ini tetap mendapatkan perhatian. Dan seringkali didalam pendekatan terapi LNH saat ini diberikan secara kombinasi dengan kemoterapi.

PRIMA, merupakan suatu study internasional phase III, randomized (dikoordinasi oleh GELA), menunjukkan bahwa penderita tipe Follicular Lymphoma masih 'incurable', tetapi ternyata masih dapat memperoleh keuntungan dengan interval remisi jangka panjang. Dari Study2 sebelumnya juga sudah menunjukkan keuntungan klinis bermakna dengan maintenance rituximab terutama pada penderita relaps sesudah chemo atau R-chemo, juga pada penderita lini pertama sesudah kemo saja atau rituximab saja, namun peranan rituximab sesudah R-chemo pada lini pertama masih belum diketahui. Rituximab maintenance nyata/bermakna mengurangi resiko progress lymphoma sebesar 45% dengan pengurangan resiko kematian sebesar 45% (HR = 0.55; 95% CI 0.44-0.68) dan efek samping yang terjadi masih dapat ditoleransi penderita.

DAFTAR PUSTAKA

- Ashariati A (2015). Recent Advances in the treatment of Non Hodgkin's Lymphoma. Hom Update XIII 15-16 Agustus 2015:5-15.
- Ashariati A (2005). Current treatment in Non Hodgkin Lymphoma (a monoclonal antibody therapy. Dalam : PKB Ilmu Penyakit Dalam XX. Editor : Tjokroprawiro A, Adi S, Purbayu H, Sutjahjo A, Yogiartoro M, Soeroso J, Pranoto A. Departemen-SMF Penyakit Dalam, FK Unair-RSUD Dr. Soetomo Surabaya. 90-98.
- Boye J, Elter T and Engert A (2003). An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Annals of Oncology* 14: 520-535.
- Damon LE and Andreadis C (2014). *Blood Disorders : Lymphomas*. In: Current Medical Diagnosis & Treatment. 43th edition. Editors : Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW. USA : McGraw-Hill Education. p506-509.
- Hainsworth JD, Litchy S, Burris III HA, and Scullin Jr D (2002). Rituximab as First-Line and Maintenance Therapy for Patients With Indolent Non- Hodgkin's Lymphoma. *JCO* October 15, vol. 20 no. 20 4261-4267.
- Kinra P, Turlapati SPV, Mehta A, and Rai R (2005). Study of p53 and bcl-2 Oncoproteins in Ulcerative Colitis with Dysplasia. *MJAFI* 61: 125-129

- Marinus H. J, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, et al. (2006).** Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood*;108:3295-3301.
- Marinus H.J. (2007).** Rituximab maintenance therapy: a step forward in follicular lymphoma. *Haematologica*; 92:826-833. (
- Pereira C, Rubio-Rodríguez D, and Rubio-Terrés C (2014).** Cost-Effectiveness Analysis of Maintenance Treatment with RITUXIMAB in Patients with FOLLICULAR LYMPHOMA Responding to first line Induction Therapy in Portugal. ISPOR 17th Annual European Congress. November 8-12, Poster, Amsterdam.
- Reksodiputro AH and Irawan C (2009).** Limfoma Non Hodgkin. Dalam : Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II, Edisi V. Editor : Sudoyo AW, Setyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S. Jakarta : Interna publishing. Hal 727-737.

--- oOo ---