

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

DLBCL adalah jenis LNH terbanyak dengan prevalensi sekitar 30-40% dari semua kasus yang awalnya didiagnosis.¹ DLBCL lebih sering terjadi pada orang tua, dengan usia rata-rata pasien adalah dekade ketujuh kehidupan, tetapi juga dapat terjadi pada anak-anak dan dewasa muda. Namun demikian, angka insidensi dan prevalensi limfoma tidak terkecuali DLBCL terus meningkat pada semua jenjang usia dari tahun ke tahun. Risiko insidensi sedikit lebih sering pada pria daripada wanita dan persentase prevalensinya lebih tinggi di negara berkembang.² Di Eropa dan Amerika Serikat, insidensi LNH per tahun diperkirakan mencapai 15-20 kasus / 100.000 populasi, di antaranya DLBCL dengan angka kejadian sebesar 31% dari semua kasus LNH di negara barat dan sekitar 37% dari seluruh tumor sel B di dunia. Indonesia diperkirakan memiliki insidensi LNH sebesar 12.714 dengan prevalensi 5 tahun sebesar 21.089 kasus dan proporsi 11,7 per 100.000 penduduk.³ Studi epidemiologi yang dilakukan tahun 2015 melaporkan prevalensi kasus DLBCL di Indonesia adalah sebesar 68.2% , sedikit lebih tinggi dari prevalensinya di negara barat (37%) dan di negara-negara lain di Asia (30 - 60%).⁴

DLBCL tergolong sebagai suatu limfoma invasif dengan gambaran histologi, manifestasi klinis, ekspresi penanda permukaan, dan outcome klinis yang sangat beragam, yang diklasifikasikan menjadi dua subtipe molekuler utama berdasarkan pola ekspresi gen; yaitu subtipe GCB dan non GCB.^{2,5} DLBCL tipe GCB mempunyai

potensi untuk sembuh dengan terapi multi-agen, terutama dengan kombinasi rejimen R-CHOP. Sedangkan, sekitar 50% pasien DLBCL memiliki prognosis yang kurang baik³, yang mana sel-sel ganas memberikan respon yang buruk terhadap imunokemoterapi R-CHOP.^{1,4,6}

Skor IPI adalah indikator prognostik yang paling banyak digunakan pada kasus DLBCL; yang pada dasarnya mencakup lima variabel klinis, meliputi faktor usia, stadium tumor (*Ann Arbor staging*), status performa pasien berdasarkan status performa ECOG, kadar serum LDH, dan jumlah lokasi ektranodal yang terlibat. Angka ketahanan hidup lebih rendah dilaporkan dalam berbagai penelitian mengenai DLBCL, di mana pada pasien DLBCL yang berusia lebih dari 60 tahun, jenis kelamin laki-laki, stadium tumor yang tinggi, dan keterlibatan lokasi ektranodal yang multipel menunjukkan *overall survival* yang lebih rendah. Selain itu, profil imunohistokimia subtipe DLBCL (*Algoritme Hans*) juga dapat menjadi alat prognostik, di mana subtipe non GCB mempunyai *overall survival* yang lebih rendah.^{1,2,7-9}

Penyebab DLBCL hingga saat ini masih belum diketahui. Beberapa teori telah diajukan, namun belakangan ini EBV telah diusulkan sebagai kofaktor penting dalam perkembangan beberapa keganasan, termasuk keganasan limfoid seperti limfoma Burkitt, leukemia / limfoma sel *natural killer* (NK), dan DLBCL.^{1,2,10} Kondisi imunodefisiensi merupakan faktor risiko yang berkaitan secara signifikan pada DLBCL dengan EBV-positif dibandingkan dengan kasus sporadis (EBV-negatif).² Selain itu, DLBCL yang positif EBV hampir sepenuhnya merupakan subtipe non GCB.¹¹

Infeksi EBV umum terjadi di seluruh dunia dengan prevalensi berkisar antara 80-95%, tergantung pada wilayah geografis.¹² EBV memiliki peran sentral dalam limfomagenesis pada individu dengan gangguan sistem imun, menjadi faktor penyebab gangguan limfoproliferatif pasca transplantasi dan berperan sebagai kofaktor penting dalam perkembangan limfoma terkait HIV. Prevalensi infeksi EBV pada kasus DLBCL tidak diketahui, namun, penelitian kecil dan rangkaian kasus yang pernah dilakukan melaporkan tingkat prevalensi mulai dari 5% di negara-negara Barat hingga 10-15% di Asia dan Amerika Selatan.^{10,12} Lebih jauh lagi, infeksi EBV secara signifikan turut menurunkan *overall survival* pasien DLBCL.^{2,12,13}

Beberapa penelitian mengemukakan bahwa EBV dapat menginfeksi sel B secara *in vitro*, mengubahnya menjadi garis sel LCL yang tumbuh immortal melalui mediasi beberapa efek fenotipik pada sel B dan sel epitel, antara lain peningkatan regulasi penanda aktivasi (CD21, CD23, CD30, dan CD40), molekul adhesi [molekul adhesi antar sel 1, antigen fungsi leukosit 1], dan faktor antiapoptosis (BCL2 dan A20).^{1,13-15}

Deteksi EBV dapat dilakukan dengan berbagai metode, antara lain yaitu serologi EBV untuk mengidentifikasi *early antigen* dan antigen capsid virus (VCA), identifikasi EBER1 dengan pemeriksaan *insitu hybridization* (ISH), pemeriksaan *quantitative polymerase chain reaction* untuk mendeteksi antigen nuklear EBNA1, dan pemeriksaan IHK untuk mendeteksi LMP1. Saat ini, metode deteksi EBV yang paling sensitif adalah menggunakan pemeriksaan EBERISH, yang mana sensitivitasnya secara virtual mencapai 100%.¹⁶ Namun pemeriksaan ini masih terbatas penerapannya di Indonesia karena belum tersedia di berbagai rumah sakit,

termasuk salah satunya di RSUP Dr Kariadi. Alternatif lain yang dapat dilakukan adalah pemeriksaan IHK untuk mengidentifikasi LMP1. Angka positività LMP1 pada kasus-kasus yang positif dengan EBERISH cukup bervariasi, dengan kisaran sebesar 65 - 93%.¹³ Selain itu, pemeriksaan LMP1 juga lebih ekonomis, relatif lebih cepat dan memungkinkan untuk dilakukan secara rutin di laboratorium, sehingga pemeriksaan LMP1 lebih sering dikerjakan dibandingkan pemeriksaan EBER atau PCR.¹⁷

Hingga saat ini belum banyak penelitian yang tersedia mengenai ekspresi LMP1 pada kasus-kasus DLBCL di Indonesia, terutama di RSUP Dr Kariadi Semarang. Mempertimbangkan potensi EBV sebagai faktor prognosis pada kasus DLBCL, maka pemeriksaan untuk mendeteksi EBV sejak awal diagnosis DLBCL dapat membantu pengelolaan tatalaksana imunoterapi terkait EBV pada DLBCL dan memprediksi overall survival pasien DLBCL.

Berdasarkan uraian tersebut, maka penelitian ini diarahkan untuk mengidentifikasi apakah infeksi EBV berhubungan dengan *overall survival* pada kasus DLBCL di RSUP Dr Kariadi, sehingga metode deteksi EBV melalui pemeriksaan LMP1 dapat menjadi suatu penanda prognosis yang dapat diaplikasikan pada kasus-kasus DLBCL.

1.2. Rumusan masalah

Apakah terdapat hubungan antara ekspresi LMP1 dengan *overall survival* pasien DLBCL di RSUP Dr Kariadi.

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengidentifikasi hubungan antara ekspresi LMP1 dengan *overall survival* pasien DLBCL di RSUP Dr Kariadi.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis hubungan ekspresi LMP1 terhadap *overall survival* pasien DLBCL di RSUP Dr Kariadi.
2. Menganalisis hubungan karakteristik usia dengan *overall survival* pasien DLBCL di RSUP Dr Kariadi.
3. Menganalisis hubungan gejala B dengan *overall survival* pasien DLBCL di RSUP Dr Kariadi.
4. Menganalisis hubungan stadium tumor dengan *overall survival* pasien DLBCL di RSUP Dr Kariadi.
5. Menganalisis hubungan sub tipe DLBCL dengan *overall survival* pasien DLBCL di RSUP Dr Kariadi.

1.4. Manfaat penelitian

1. Memberikan tambahan referensi bagi dokter klinis dan patolog tentang peranan pemeriksaan imunohistokimia LMP1 sebagai salah satu indikator prognosis pasien DLBCL di RSUP Dr Kariadi.

2. Memberikan tambahan referensi bagi dokter klinis dan patolog tentang peranan pemeriksaan imunohistokimia LMP1 untuk prognosis pasien DLBCL di RSUP Dr Kariadi.
3. Memberikan tambahan referensi bagi dokter klinis mengenai kemungkinan potensi pengelolaan terapi target EBV pada kasus DLBCL sejak dini.
4. Sebagai dasar penelitian selanjutnya dalam menilai prognosis pasien DLBCL.

1.5. Originalitas Penelitian

Pada penelitian ini, penulis mendapatkan beberapa penulisan serupa yang menjadi referensi dalam penelitian ini, antara lain :

Tabel 1.1. Originalitas Penelitian

| Penulis | Judul Artikel | Hasil |
|--|---|--|
| Vockerodt M, et al (2019). ¹¹ | Regulation of S1PR2 by the EBV oncogene LMP1 in aggressive ABC-subtype diffuse large B-cell lymphoma | Terdapat signifikansi bermakna antara ekspresi LMP1 dengan DLBCL subtype non GCB yang agresif dibandingkan dengan DLBCL subtype GCB. |
| Chen YP, et al (2015) ¹³ | Effect of latent membrane protein 1 expression on overall survival in Epstein-Barr virus-associated cancers: a literature-based meta-analysis | Terdapat hubungan bermakna ekspresi LMP1 terhadap kanker nasofaring, LNH dan limfoma Hodgkin. |
| Wu X, et al (2018). ¹⁸ | Evaluation of latent membrane protein 1 and microRNA-155 for the prognostic prediction of diffuse large B cell lymphoma | Terdapat signifikansi bermakna antara ekspresi LMP1 dengan rendahnya prognosis DLBCL yang dinilai dari pemendekan <i>progression free survival</i> (PFS) dan <i>overall survival</i> pasien. |
| Li XM, et al, (2017). ¹⁹ | Prognostic significance of latent membrane protein 1 expression in non-Hodgkin lymphoma, A | Terdapat signifikansi antara ekspresi LMP1 dengan buruknya |

Pada penelitian yang dilakukan pada tahun 2019, perbedaannya dengan penelitian ini adalah penelitian selain menilai ekspresi LMP1 dengan prognosis DLBCL, penelitian tersebut juga mengidentifikasi hubungan ekspresi LMP1 dengan *downregulation* dari gen sphingosine-1-phosphate receptor 2 [S1PR2] pada kasus DLBCL subtype non GCB dibandingkan dengan subtype GCB.¹¹ Pada penelitian yang dilakukan pada tahun 2015, perbedaannya dengan penelitian ini adalah penelitian tersebut bersifat metaanalisis yang mengumpulkan berbagai studi tentang ekspresi LMP1 pada berbagai kasus keganasan yang positif EBV seperti karsinoma nasofaring, LNH, Hodgkin disease (HD), dan kanker lambung.¹³

Pada penelitian yang dilakukan tahun 2018, perbedaannya adalah penelitian tersebut mengidentifikasi ekspresi LMP1 dan miR-155 terhadap *overall survival* pasien DLBCL, selain itu sampel diperoleh dari populasi China.¹⁸ Pada penelitian yang dilakukan tahun 2017, perbedaannya dengan penelitian ini adalah penelitian tersebut bersifat metanalisis yang mengumpulkan total 417 pasien LNH dari 9 studi berbeda yang diperoleh dari berbagai literatur melalui database Embase, PubMed, dan *China National Knowledge Infrastructure Platform*.¹⁹