

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Limfoma Non Hodgkin (LNH) adalah kelompok keganasan primer limfosit yang dapat berasal dari limfosit B, limfosit T, dan sangat jarang berasal dari sel NK (*natural killer*) yang berada dalam sistem limfe yang sangat heterogen, baik tipe histologis, gejala, perjalanan klinis, respon terhadap pengobatan, maupun prognosis.<sup>1</sup>

Insiden LNH berkisar 63.190 kasus pada tahun 2007 di Amerika Serikat (AS) dan merupakan penyebab kematian utama pada kanker pada pria usia 20-39 tahun. Insiden LNH terus mengalami peningkatan sekitar 3,4% setiap tahunnya. *The American Cancer Society* memperkirakan terdapat 65.980 kasus baru setiap tahun dan 19.500 di antaranya meninggal dunia akibat LNH pada tahun 2009. Data lain menyebutkan kejadian LNH telah meningkat secara dramatis, saat ini berada di peringkat kelima dalam kematian akibat kanker di AS. Kejadian tahunan LNH pada tahun 2000-2004 adalah 19,3 kasus per 100.000 orang, dan sekitar 66.120 kasus baru LNH pada tahun 2008, yang mewakili masing-masing 5% dan 4% dari semua jenis kanker pada pria dan wanita.<sup>2,3</sup>

Limfoma Non Hodgkin menduduki peringkat ke 6 kanker terbanyak di Indonesia, bahkan Badan Koordinasi Nasional Hematologi Onkologi Medik Penyakit Dalam Indonesia (BAKORNAS HOMPEDIN) menyatakan, insiden limfoma lebih tinggi dari leukemia dan menduduki peringkat ketiga kanker yang tumbuh paling cepat setelah leukemia dan kanker paru.<sup>2,3,4</sup> Berdasarkan Riset

Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013, estimasi kejadian limfoma di Sumatera Barat sebanyak 453 orang.<sup>5</sup> Pada tahun 2001 terdapat 70 kasus (81,39%) penderita LNH dari keseluruhan penderita limfoma maligna yang tercatat di laboratorium patologi anatomi RSUP dr M Djamil Padang. Insiden di Sumatera Barat yaitu sebanyak 75 kasus pertahun.<sup>6</sup>

Etiologi sebagian besar LNH tidak diketahui. Namun terdapat beberapa faktor risiko yang menyebabkan terjadinya LNH, yaitu onkogen, infeksi virus *Ebstein Barr Virus* (EBV), *Human T-leukemia Virus-I* (HTLV-I), penyakit autoimun dan defisiensi imun.<sup>3,5</sup>

Penatalaksanaan terpenting LNH adalah kemoterapi. Kemoterapi merupakan terapi kanker menggunakan obat-obatan dengan tujuan untuk menghentikan pertumbuhan sel kanker baik dengan membunuh sel secara langsung maupun dengan menghentikan pembelahan sel berdasarkan patogenesis tumor. Kemoterapi telah menjadi andalan untuk pengobatan LNH sejak pengembangan mustard nitrogen pada 1940-an. Berbagai macam kombinasi regimen kemoterapi yang digunakan antara lain CHOP (*cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednison*), CHOP-Bleo/Bacop (CHOP dan *bleomycine*), COMLA (*cyclophosphamide, vincristine, methotrexate with leucovorin rescue*), CVP/COP (*cyclophosphamide, vincristine, prednison*), C-MOPP (*cyclophosphamide, mechlorethamine, vincristine, prednison, procarbazine*) dan lain-lain. Kemoterapi kombinasi yang sering digunakan dalam pengobatan LNH yang terbukti efektif adalah kombinasi CHOP.<sup>7,8</sup> Tingkat respons terhadap kemoterapi konvensional umumnya lebih besar dari 50%. Namun, kebanyakan pasien pada akhirnya

mengalami relaps. Selain itu efek samping kemoterapi yang ditimbulkan dapat berupa gejala yang ringan sampai berat seperti flebitis, nausea, neuropati, mialgia, stomatiis hingga menyebabkan *renal failure, myelosuppression, dan cardiotoxicity*. Menurut Chao *et al* (2013), regimen CHOP merupakan standar terapi pasien LNH dimana *5-year Overall Survival rate* (OS) 30-40%.<sup>9</sup> Menurut Max (2013) walaupun pasien LNH yang telah menjalani kemoterapi dengan regimen CHOP akan mencapai respon komplit sekitar 40-50% tetapi akan mengalami relaps sekitar 3 tahun ke depan dengan *Overall Survival Rate* (OS) sekitar 30%.<sup>10</sup>.

Konsep mengenai pemberian kemoterapi berdasarkan pada siklus pertumbuhan dan pembelahan sel dimana terjadi proliferasi sel kanker yang meningkat.<sup>11</sup> Hal ini ditandai dengan peningkatan kadar Laktat Dehidrogenase serum (LDH).<sup>12,13,14</sup> Aktivitas LDH serum terlihat meningkat pada banyak penderita kanker dan dengan demikian dapat digunakan sebagai marker prognostik. Serum LDH umumnya meningkat gangguan pada limfoproliferatif termasuk pada LNH. Menurut Hoffbrand (2005), kadar LDH yang mengalami peningkatan berarti terjadinya proliferasi sel yang lebih cepat dan luas serta menandakan adanya prognostik yang buruk. Hal ini sesuai dengan National Cancer Institute (2007) bahwa nilai LDH menggambarkan seberapa besar kerusakan jaringan yang terjadi.<sup>7</sup>

Selain kemoterapi kombinasi, perkembangan terapi LNH yaitu menggunakan terapi target menggunakan antibodimonoklonal rituximab. Tidak seperti kemoterapi yang bekerja secara kurang spesifik, terapi antibodi monoklonal rituximab ditujukan spesifik untuk antigen CD20 yang diekspresikan oleh semua sel limfosit B. Pada tahun 1999 rituximab telah disetujui dijadikan imunoterapi

sebagai antibodi monoklonal. Pada tahun 2002, untuk pertama kalinya radioimunoterapi disetujui. Rituximab dan radioimmunoterapi merevolusi pengobatan LNH, dan sekarang umum digunakan untuk semua fase LNH karena dapat meningkatkan tingkat respons dan kelangsungan hidup secara keseluruhan dari penyakit ini melalui aktivitas agen tunggal dan kombinasi dengan kemoterapi, dan melalui penggunaannya sebagai terapi konsolidasi dan terapi pemeliharaan setelah pengobatan awal.<sup>10,15</sup> Menurut Lin *et al* (2005), pemberian regimen terapi kombinasi RCHOP secara signifikan lebih baik bila dibandingkan dengan pemberian regimen CHOP dengan *respon rate* 94% banding 75% serta remisi komplit sebesar 24% banding 7%. Menurut Lin *et al* (2005) *complete respon rate* LNH dengan RCHOP dan CHOP yaitu 41,9% dan 37,5% dan *overall respon rate* dengan RCHOP 83,8% dan CHOP 65,6%.<sup>16</sup> Berdasarkan *Group d'Etude des Lymphomas del'Adulte* (GELA) report 5 years OS yaitu 58% pada pasien yang mendapat regimen R-CHOP bila dibandingkan dengan pasien yang mendapat regimen CHOP yaitu 45%.<sup>16</sup>

Sementara hasil terapi telah meningkat secara dramatis di era pasca rituximab, tetapi terdapat peningkatan bukti resistensi rituximab.<sup>17,18</sup> Terdapat 30-60% LNH indolen resisten terhadap rituximab. Data lain menyebutkan bahwa pada pasien LNH relaps setelah pemberian agen rituximab, sekitar 60% akan gagal mencapai respon parsial atau respon lengkap dimana disebabkan adanya resistensi terhadap rituximab.<sup>17,18</sup> Menurut Chong *et al* (2008), 5 Years Survival Rate (YSR) untuk pasien dengan limfoma folikel derajat rendah yang gagal merespons atau

resisten terhadap regimen pengobatan rituximab sebanyak 58% dan hanya sekitar 15% pasien limfoma folikular yang respon pada pengobatan awal dengan rituximab. Dengan demikian, mengatasi resistensi rituximab telah menjadi fokus utama perkembangan terapi terbaru pada limfoma.<sup>19</sup>

Pengobatan LNH sekarang telah mencapai perkembangan terbaru. Pada sepuluh tahun terakhir terjadi perkembangan hebat penelitian pada limfoma yang berkaitan dengan jalur transduksi sinyal yang dikembangkan untuk terapi terkini pada limfoma dimana terdiri dari 3 jalur yang terlibat yaitu *phosphatidylinositol 3 – kinase/ mammalian target of rapamycin* (PI3K /AKT/mTOR), *kinase reseptor sel-B/ spleen tirosin kinase* (BCR/Syk), dan *protein kinase C-beta* (PKC- $\beta$ ) yang diketahui penting untuk sel-sel limfoma yang masing-masing mempunyai inhibitor.<sup>10</sup> Pada saat ini banyak studi yang fokus pada jalur PI3K/AKT/mTOR pada pasien LNH. Jalur ini dapat diaktifkan melalui beberapa reseptor selain reseptor sel B yaitu reseptor sel T dan reseptor tyrosin kinase. Jalur ini mengaktifkan AKT menjadi *phosphorylated* AKT (pAKT). Jalur ini merupakan muara dari aktivasi dari beberapa reseptor baik reseptor sel B, sel T dan Tyrosin Kinase. Jalur ini memainkan peranan penting dalam mempromosi fenotipe maligna dan memprediksi prognosis yang bermakna pada beberapa tumor padat dan pada beberapa keganasan hematologi termasuk pada LNH. Pengaktifan jalur ini menyebabkan peningkatan proliferasi sel, survival sel, angiogenesis serta supresi proses apoptosis.<sup>10</sup>

Menurut Dong *et al* (2016), terjadi overekspresi pAKT pada 48% kasus LNH terutama pada *Diffuse Large B Cell Lymphoma* (DLBCL).<sup>20</sup> Menurut Hong *et*

al (2014) menyatakan terjadi overekspresi pAKT pada *Diffuse Large B Cell Lymphoma* (DLBCL) dan peningkatan ekspresi pAKT bisa berkorelasi dengan prognosis yang buruk. Peningkatan ekspresi pAKT berkorelasi positif dengan stadium penyakit, kadar Laktat Dehidrogenase (LDH) serum serta *International Prognostic Index* (IPI) pada LNH. Peningkatan pAKT sering terjadi pada LNH pada stadium yang lanjut yaitu pada stadium III dan IV.<sup>21</sup> Begitu juga dengan penelitian oleh Hasselbom *et al* (2010) dimana ekspresi pAKT yang tinggi memprediksi hasil yang lebih buruk yang mungkin mengindikasikan bahwa penghambatan jalur PI3K / AKT yang diaktifkan bisa menjadi kepentingan klinis terutama dalam hal pengobatan pada LNH. Peningkatan pAKT sering terjadi pada LNH dengan kadar LDH serum yang tinggi serta pada pasien dengan skor IPI yang tinggi.<sup>22</sup> Pasien DLBCL dengan ekspresi pAKT tinggi juga menunjukkan ciri klinis yang berbeda dan diikuti dengan perburukan klinis yang lebih cepat dengan *Overall Survival* (OS) dan *Progressif Free Survival* (PFS) yang buruk<sup>23,24,25</sup>.

Menurut Ma *et al* (2015) mendapatkan data bahwa terjadi peningkatan pAKT pada kelompok DLBCL yang resisten terhadap rituximab lebih besar dibandingkan dengan kelompok yang sensitif terhadap rituximab<sup>26</sup>. Oleh karena tingginya angka morbiditas dan mortalitas LNH, tingginya angka relaps setelah kemoterapi dan adanya bukti resistensi rituximab dimana terdapat peran lain yaitu peran jalur transduksi sinyal terutama jalur PI3K/AKT/mTOR yang dapat dikembangkan sehingga dapat menjadi modalitas terapeutik yang menjanjikan dan biomarker prognosis pada LNH. Berdasarkan latar belakang di atas, penulis tertarik meneliti keterlibatan jalur transduksi sinyal yaitu jalur PI3K/AKT/mTOR pada

LNH dengan kadar LDH serum sebagai biomarker prognosis dan proliferasi sel pada LNH.

### **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah terdapat korelasi ekspresi pAKT dengan kadar LDH serum pada Limfoma Non Hodgkin?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan umum adalah untuk mengetahui hubungan ekspresi pAKT dengan kadar LDH serum pada Limfoma Non Hodgkin.

Tujuan Khusus adalah:

1. Untuk mengetahui ekspresi pAKT pada Limfoma Non Hodgkin
2. Untuk mengetahui kadar LDH serum pada Limfoma Non Hodgkin
3. Untuk mengetahui korelasi ekspresi pAKT dengan kadar LDH serum pada Limfoma Non Hodgkin

### **1.4 Manfaat Penelitian**

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan dalam pengembangan ilmu pengetahuan tentang korelasi ekspresi pAKT dengan kadar LDH serum pada Limfoma Non Hodgkin
2. Penelitian ini diharapkan dapat sebagai dasar untuk penelitian selanjutnya perihal pertimbangan untuk pemeriksaan pAKT sebagai petanda prognostik dan terapi target pada Limfoma Non Hodgkin