

# Limfoma Komposit: Limfoma Hodgkin dan Limfoma Non-Hodgkin

## Sebuah Laporan Kasus

### *Composite Lymphoma: Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma*

### *A Case Report*

Noorwati Soetandyo<sup>1</sup>, Ruth Vonky Rebecca<sup>1</sup>, Maria Yunti<sup>2</sup>, Arry Harryanto Reksodiputro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SMF Ilmu Penyakit Dalam-Hematologi Onkologi Medik, Rumah Sakit Kanker Dharmais, Jakarta

<sup>2</sup>SMF Patologi Anatomi, Rumah Sakit Kanker Dharmais, Jakarta

#### Korespondensi:

Noorwati Soetandyo. SMF Ilmu Penyakit Dalam-Hematologi Onkologi Medik, Rumah Sakit Kanker Dharmais. Jl. Let. Jend. S. Parman Kav. 84-86, Slipi, Palmerah, Kota Jakarta Barat, Daerah Khusus Ibukota Jakarta, 11420. Email: noorwatisoetandyo@gmail.com

#### ABSTRAK

Limfoma komposit merupakan penyakit yang jarang terjadi. Limfoma komposit merupakan dua atau lebih tipe limfoma berbeda yang terjadi pada satu lokasi anatomi, baik secara bersamaan maupun sekuensial. Proses diagnostik limfoma komposit memiliki tantangan tersendiri dan sampai saat ini belum ada panduan khusus mengenai tata laksana limfoma komposit. Tulisan ini melaporkan sebuah kasus, pasien wanita 36 tahun dengan limfoma komposit yang terdiri dari limfoma Hodgkin dan limfoma non-Hodgkin yang terjadi sekuensial.

**Kata Kunci:** *Komposit, Laporan kasus, Limfoma*

#### ABSTRACT

Composite lymphoma (CL) is a rare disease. Composite lymphoma is two or more different type of lymphoma that sequentially or simultaneously occur in one anatomical site. Making a diagnosis of CL is a challenge and there is still no guidelines about the treatment. This case report is about a 36 y.o female with CL, sequentially consisted of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma.

**Keywords:** *Case report, Composite, Lymphoma*

#### PENDAHULUAN

Limfoma merupakan tipe kelompok keganasan limfoid yang sangat bervariasi. Limfoma dikelompokkan berdasarkan sel asalnya, gambaran morfologinya, karakteristik histologi, imunohistokimia, dan lesi genetik spesifik.<sup>1</sup> Composite lymphoma (CL) didefinisikan sebagai adanya dua atau lebih sel klonal limfoma berbeda, baik secara histologi maupun imunohistokimia, yang terjadi pada satu lokasi anatomi (kelenjar getah bening atau ekstra nodal) secara bersamaan atau sekuensial. Kedua sel klonal berbeda dapat berkembang bersama-sama dan seimbang. Namun, satu sel klonal juga dapat berkembang menjadi dua tipe penyakit walaupun frekuensinya jarang.<sup>3</sup> Sampai saat ini belum ada satu mekanisme pasti yang dapat menjelaskan patogenesis berbagai tipe CL yang terjadi. Etiologi CL sangat bervariasi, kompleks, dan berbeda tergantung pada tipe sel limfoma yang terlibat. Tipe CL

yang seringkali terjadi berasal dari dua tipe limfoma non-Hodgkin.<sup>4</sup>

Beberapa kondisi berikut harus dibedakan dengan CL yaitu: a) transformasi dan progresi, b) diskordansi, dan c) diferensiasi. Limfoma cenderung berevolusi dari waktu ke waktu, contohnya transformasi limfoma sel kecil ke sel besar, limfoma folikular ke limfoma sel difus, atau limfoma Hodgkin tipe nodular lymphocytic predominant ke limfoma sel B tipe sel besar difus. Diskordansi limfoma merupakan dua atau lebih tipe limfoma yang terjadi pada lokasi tubuh yang berbeda, baik secara bersamaan maupun sekuensial. Sedangkan, pada limfoma sering terjadi diferensiasi di perifer pada limfoma derajat rendah, contohnya limfoma folikular dengan diferensiasi marginal.<sup>5</sup>

Composite lymphoma (CL) merupakan suatu penyakit yang jarang terdokumentasikan dalam literatur. Literatur tentang CL kebanyakan merupakan studi kasus

atau penelitian skala kecil. Sebuah studi yang melibatkan 1.000 kasus melaporkan insiden CL bervariasi antara 1-4,7% tergantung dari ahli patologi anatomi dan sistem klasifikasi yang digunakan. Sampai dengan saat ini, belum ada data pasti mengenai insiden CL di Indonesia. *Composite lymphoma* dapat terjadi pada variasi usia yang luas (mulai 26–88 tahun) dengan dominasi lebih sering ditemukan pada usia lanjut dan laki-laki.

Bagaimanapun juga, CL seringkali diabaikan karena pemeriksaan diagnostiknya membutuhkan teknik yang maju sehingga tidak semua fasilitas kesehatan dapat melakukannya.<sup>5,6</sup> Artikel ini mencoba melaporkan kasus CL yang terjadi di Indonesia tepatnya di RS Kanker Dharmais, Jakarta.

## ILUSTRASI KASUS

Pasien wanita usia 36 tahun mengeluh batuk berdahak dan sesak nafas baik saat beraktivitas maupun saat perubahan posisi, serta munculnya bengkak di kedua mata dan leher sejak 9 bulan sebelum masuk rumah sakit. Selanjutnya, dilakukan pemeriksaan CT (*computed tomography*) scan toraks dan ditemukan tumor mediastinum retrosternal dengan tanda penekanan traktus brakiosefalikus, vena kava superior sepanjang 5 cm, dan cairan pleura kanan. Kemudian, pasien menjalani radiasi sebanyak lima kali untuk mengurangi sesak yang diakibatkan oleh sindrom vena kava superior. Setelah itu, dilakukan *core biopsy* tumor di mediastinum dengan hasil biopsi inkonklusif (histologi biopsi mengandung jaringan fibrosa yang mengandung folikel yang cenderung berasal dari suatu lesi tiroid). Sedangkan, hasil analisis cairan pleura menunjukkan infeksi tuberkulosis (ADA+, IGRA+). Selanjutnya, pasien mendapat obat anti tuberkulosis. Pengobatan tuberkulosis dihentikan setelah satu bulan terapi karena reaksi alergi di kulit. Empat bulan kemudian pasien kontrol kembali ke rumah sakit dan mengeluh ada benjolan di ketiak kiri yang kemudian dilakukan biopsi dan didapatkan hasil patologi anatomi yang menunjukkan limfoma Hodgkin deplesi limfosit dengan CD3+ dan CD20+ (sesuai Gambar 1A). Selanjutnya, limfoma Hodgkin pasien mulai menjalani kemoterapi ABVD (*adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine*) sampai dengan empat siklus.

Pasca kemoterapi ABVD siklus ke-2B, terdapat pengecilan ukuran tumor mediastinum retrosternal serta berkurangnya jumlah cairan pleura. Sedangkan, pasca kemoterapi ABVD siklus ke-4B, tidak terdapat perubahan ukuran tumor mediastinum dan terdapat penambahan jumlah cairan pleura. Status limfoma Hodgkin saat ini dianggap remisi parsial. Karena remisi bersifat parsial, pasien mendapat rejimen kemoterapi lini kedua yaitu

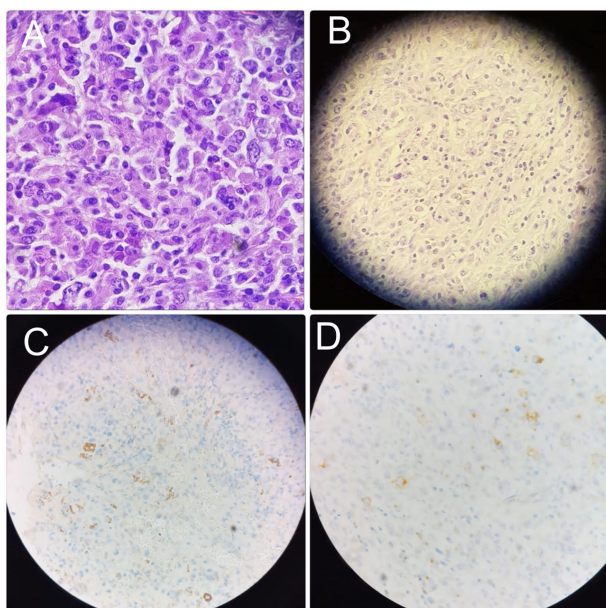
ICE (*ifosfamide, carboplatin, etoposide*). Sampai dengan kemoterapi ICE siklus ke-3, pasien mengatakan tidak ada perubahan keluhan sesak sehingga satu bulan kemudian dilakukan biopsi ulang di kelenjar getah bening ketiak kiri dan analisis sitologi ulang cairan pleura. Hasil biopsi ulang menunjukkan limfoma maligna non-Hodgkin DLBCL (*diffuse large B cell*) dengan CD20+ dan CD30+. Rejimen kemoterapi kemudian diubah menjadi RCHOP (*rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone*).

Pasca kemoterapi RCHOP siklus ke-2, keluhan sesak berkurang dan hasil evaluasi CT scan leher menunjukkan pengecilan ukuran kelenjar getah bening leher dan hasil CT scan toraks menunjukkan pengecilan ukuran tumor mediastinum. Kemoterapi RCHOP kemudian diteruskan sampai siklus ke-6.

Pasca kemoterapi RCHOP siklus ke-6, keluhan sesak tidak ada dan hasil evaluasi CT scan leher dan toraks menunjukkan ukuran tumor mediastinum dan ukuran kelenjar getah bening tetap. Pasien menjalani kemoterapi pemeliharaan dengan rituximab sampai siklus ke-8 dan dilanjutkan dengan radiasi mediastinum sebanyak 25 kali mulai Desember 2016. Pasca radiasi, produksi cairan pleura berkurang terutama sisi kanan. Pasien mengatakan tidak ada keluhan sesak.

Pasien tidak mendapat kemoterapi mulai Februari sampai Desember 2017 karena klinis stabil dan evaluasi CT scan toraks Juli 2017 menunjukkan ukuran tumor mediastinum dan jumlah cairan pleura tetap dibandingkan dengan sebelumnya. Status limfoma maligna non-Hodgkin pada saat itu dianggap remisi.

Pada bulan ke-11 setelah pasien tidak menjalani kemoterapi, pasien mengeluh muncul benjolan di dada kanan. Kemudian dilakukan CT scan toraks dan hasilnya menunjukkan kecurigaan fokus limfomatosa pada sternum dan vertebra thorakal 3, ukuran limfadenopati tetap, serta efusi pleura kanan dan kiri tetap. Kemudian dilakukan biopsi ulang di kelenjar getah bening aksila kanan dan leher kiri, dan hasilnya menunjukkan limfoma Hodgkin dengan CD30+ dan CD15+ (sesuai Gambar 1B, 1C, dan 1D). Sampai dengan saat ini pasien tidak ada keluhan sesak dan pada pemeriksaan fisik menunjukkan performa status ECOG 0. Saat ini tidak dilakukan kemoterapi dan hanya dilakukan observasi pada pasien.



**Gambar 1.** Gambar mikroskopik limfoma Hodgkin. (A) Limfoma Hodgkin tipe deplesi limfosit, pewarnaan *Hematoxylin Eosin* (2014); (B) Limfoma Hodgkin, pewarnaan *Hematoxylin Eosin* (2018); (C) IHK CD 30+ dari gambar B; (D) IHK CD 15+ dari gambar B.

## DISKUSI

Penegakkan diagnosis CL memerlukan biopsi dari kelenjar getah bening atau ektranodal. Dilakukan pemeriksaan lanjutan secara morfologi, imunohistokimia, dan molekular dari hasil biopsi. Kombinasi CL tersering berupa dua tipe limfoma non-Hodgkin yang berbeda, sedangkan kombinasi limfoma Hodgkin dan limfoma non-Hodgkin lebih jarang terjadi. Oleh karena limfoma Hodgkin memiliki histologi yang sangat berbeda dari kebanyakan limfoma non-Hodgkin, CL yang memiliki kombinasi kedua tipe limfoma tersebut meningkatkan ketertarikan mengenai asal-usul sel pendahulunya.<sup>1</sup>

Pada kasus ini, pasien mengalami dua kejadian CL. Pasien didiagnosis dengan limfoma Hodgkin tipe klasikal (deplesi limfosit dengan CD20+ dan CD3+). Awalnya pasien mendapat kemoterapi ABVD sebanyak empat siklus dan karena masih remisi parsial maka diganti dengan ICE sebanyak tiga siklus. Pasien kemudian dilakukan biopsi ulang dan didapatkan hasil limfoma non-Hodgkin DLBCL (CD20+ dan CD30+). Selanjutnya, pasien mendapat kemoterapi RCHOP sebanyak enam kali diikuti kemoterapi rituximab sebanyak dua kali. Setelah remisi 6 bulan timbul benjolan di dada kanan dan dilakukan biopsi ulang pada KGB aksila kanan dan leher kiri. Hasil biopsi menunjukkan limfoma Hodgkin dengan CD30+ dan CD15+.

Dari data terdahulu ada tujuh kasus CL antara limfoma Hodgkin tipe klasikal dengan limfoma non-Hodgkin DLBCL yang sudah dipublikasi. Dari tujuh kasus tersebut, limfoma

Hodgkin tipe *nodular sclerosis* didapatkan sebanyak enam kasus dan *mixed cellularity* sebanyak satu kasus. Pada pemeriksaan analisis imunohistokimia, sel Reed-Sternberg tipikal sering mengekspresikan antigen CD30, CD15,<sup>7</sup> MUM1 namun jarang mengekspresikan antigen CD20 dan Pax-5. Sebaliknya, sel limfoma non-Hodgkin pada umumnya mengekspresikan antigen CD20, CD79a, MUM1, dan Pax-5.<sup>1,8</sup>

Patogenesis terjadinya CL pada limfoma Hodgkin dan limfoma non-Hodgkin DLBCL ada dua kemungkinan. Pertama, limfoma Hodgkin dan limfoma non-Hodgkin DLBCL berasal dari prekursor sel B yang sama yang mana sel B abnormal berkembang menjadi penyakit keganasan berbeda melalui jalur biologik berbeda. Bellan, dkk.<sup>9</sup> melaporkan bahwa gen penyusutan ulang immunoglobulin rantai berat (IgH) ditemukan pada region  $V_H$  pada sel Reed-Sternberg dan sel limfoma B besar. Pengulangan segmen  $V_{H4}D_{H3}J_{H4}$  dapat diamati pada sel Reed-Sternberg, sedangkan pengulangan  $V_{H3}D_{H3}J_{H4}$  ditemukan pada sel limfoma B besar. Kedua populasi tersebut menunjukkan segmen  $D_H$  dan  $J_H$  yang sama sehingga dapat disimpulkan kedua penyakit tersebut berasal dari prekursor sel B yang sama.<sup>1,9</sup> Kedua, Pauli, dkk.<sup>10</sup> berpendapat bahwa limfoma Hodgkin dan limfoma non-Hodgkin DLBCL sama sekali tidak berhubungan dan kemunculannya pada kelenjar getah bening yang sama hanya kebetulan. Hipotesis kedua ini bersifat inkonklusif dan kurang didukung oleh data riset imunohistokimia dan molekular.<sup>10</sup>

Pada laporan kasus ini kami hanya dapat melakukan pemeriksaan imunohistokimia dan didapatkan kesamaan ekspresi pada reseptor CD20+ pada kejadian CL pertama dan reseptor CD30+ pada kejadian CL kedua. Namun, kami belum dapat melakukan pemeriksaan molekular lebih lanjut. Tata laksana kemoterapi pada pasien ini sudah sesuai dengan tipe limfomanya. Berdasarkan panduan NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) dan ESMO (*European Society for Medical Oncology*), terdapat beberapa pilihan rejimen kemoterapi lini kedua yang dapat diberikan pada kasus ini, yaitu brentuximab vedotin, DHAP (*dexamethasone, cisplatin, high-dose cytarabine*), ESHAP (*etoposide, methylprednisolone, high-dose cytarabine, cisplatin*), gemcitabine/bendamustine/vinorelbine, GVD (*gemcitabine, vinorelbine, liposomal doxorubicin*), dan IGEV (*ifosfamide, gemcitabine, vinorelbine*).<sup>11,12</sup> Performa status yang baik dan tidak adanya gejala klinis menyebabkan pilihan terapi saat ini hanya “*wait and see*”. Terapi akan diberikan bila gejala klinis (sesak atau nyeri) mulai timbul kembali.

## SIMPULAN

Pasien dengan CL memiliki tantangan tersendiri dalam proses diagnostik dan sampai saat ini belum ada panduan khusus mengenai tata laksananya. Strategi terapeutik pada CL harus mempertimbangkan kedua komponen penyakit dan tujuan terapi bervariasi, yaitu bergantung pada subtipe histologi limfoma serta kondisi pasien saat itu.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Küppers R, Dührsen U, Hansmann M. Review pathogenesis , diagnosis , and treatment of composite lymphomas. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):e435–46.
2. Kim H, Hendrickson R, Dorfman R. Composite lymphoma. *Cancer*. 1977;40:959–76.
3. van den Berg A, Maggio E, Rust R, Kooistra K, Diepstra A, Poppema S. Clonal relation in a case of CLL, ALCL, and Hodgkin composite lymphoma. *Blood*. 2002;100(4):1425–9.
4. Leyser S, Variakojis D, Mintz U, Vardiman J, Ulmann J. Multiple histologic subtypes of non-Hodgkin ' s lymphoma : clinical and pathologic features. *Cancer*. 1981;48(9):2063–9.
5. Kim H. Composite lymphoma and related disorders. *AJCP*. 1993;99:445–51.
6. Mokhtar NM. Composite lymphoma. *J Egypt Nat Cancer Inst*. 2007;19(3):171–5.
7. Hansmann M, Fellbaum C, Hui P, Lennert K. Morphological and immunohistochemical investigation of non-Hodgkin's lymphoma combined with Hodgkin's disease. *Histopathology*. 1989;15:35–48.
8. Yu G, Kong L, Qu G, Zhang Q, Wang W, Jiang L. Composite lymphoma in the anterior mediastinum : a case report and review of the literature. 2011;6:1–7.
9. Bellan C, Lazzi S, Zazzi M, Lalinga AV, Palumbo N, Galieni P, et al. Immunoglobulin gene rearrangement analysis in composite Hodgkin disease and large B-cell lymphoma : evidence for receptor revision of immunoglobulin heavy chain variable region genes in Hodgkin-Reed-Sternberg cells ? *Diagn Mol Pathol*. 2002;11(1):2–8.
10. Paulli M, Rosso R, Kindl S, Boveri E, Sirchi M, Al ADM, et. Nodular sclerosing Hodgkin's disease and large cell lymphoma. Immunophenotypic characterization of a composite case . *Virchows arch a Pathol Anat Histopathol*. 1992;421(3):271–5.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Hodgkin lymphoma (Version 1.2018) [Internet]. Plymouth, Pennsylvania: NCCN; 2017 [accessed 8 Jul 2018]. Available from: [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hodgkins.pdf%0D](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf%0D)
12. Eichenauer DA, Engert A, Federico M, Illidge T, Hutchings M, Ladetto M. Clinical practice guidelines Hodgkin's lymphoma : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up † clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2014;25:1–6.