

FORUM DIAGNOSTICUM

PRODIA DIAGNOSTICS EDUCATIONAL SERVICES

ISSN 0854-7173 | No. 3/2020



PEMERIKSAAN IMUNOHISTOKIMIA LIMFOMA UNTUK DIAGNOSIS DAN PEMILIHAN OBAT YANG TEPAT

Rina Triana



PENDAHULUAN

Penyakit tidak menular saat ini bertanggung jawab atas sebagian besar kematian di dunia, dan kanker diperkirakan menduduki peringkat pertama sebagai penyebab utama kematian dan satu-satunya penyebab gagalannya peningkatan harapan hidup pada abad ke-21. Insidensi dan mortalitas kanker berkembang pesat di seluruh dunia. Alasannya kompleks tetapi dapat tercermin dari penuaan dan pertumbuhan populasi, serta faktor-faktor risiko utama untuk kanker (1,2).

Sekitar setengah dari kejadian kanker darah setiap tahunnya adalah limfoma, atau kanker pada sistem limfatik. Limfoma terdiri dari sekelompok kanker yang heterogen dengan beragam etiologi, cara pengobatan, dan hasil pengobatan. Kemajuan ilmiah dalam pemeriksaan laboratorium

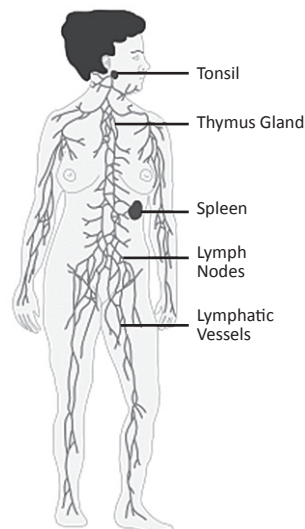
diperlukan untuk membuat diagnosis yang akurat dan dapat diandalkan dalam layanan perawatan kesehatan dan memantau pengobatan terapeutik pada pasien (3).

LIMFOMA DAN SISTEM LIMFATIK

Limfoma adalah kanker yang terjadi pada sistem limfatik, dan merupakan kanker darah yang paling sering terjadi. Setiap hari sekitar 1.000 orang di seluruh dunia didiagnosis menderita limfoma. Sel-sel yang diserang ini termasuk dalam sistem kekebalan tubuh manusia (4).

Sistem limfatik adalah bagian dari sistem vaskular dan merupakan bagian penting dari sistem kekebalan tubuh, terdiri dari jaringan besar pembuluh limfatik yang membawa cairan bening yang disebut getah bening. Sistem

limfatik secara umum terdiri dari organ limfatik, jaringan penghubung pembuluh limfatik, dan getah bening yang bersirkulasi. Sistem limfatik pertama kali dideskripsikan pada abad ketujuh belas secara independen oleh Olaus Rudbeck dan Thomas Bartholin. Berbeda dengan sistem peredaran darah, sistem limfatik bukanlah sistem tertutup. Sistem peredaran darah manusia memproses rata-rata 20 liter darah per hari melalui penyaringan kapiler. Sekitar 17 liter plasma yang difiltrasi diserap langsung ke dalam pembuluh darah, sementara tiga liter sisanya tetap berada dalam cairan interstitial. Salah satu fungsi utama sistem getah bening adalah mengembalikan kelebihan tiga liter cairan ini ke dalam darah. Fungsi utama lainnya adalah pertahanan dalam sistem kekebalan tubuh karena pada sistem limfatik terdiri dari banyak limfosit (5).



Gambar 1. Sistem Limfatik (5).

Sistem limfatik meliputi amandel, limpa, timus, kelenjar getah bening, dan pembuluh limfa dan merupakan bagian penting dari sistem kekebalan tubuh yang membantu mempertahankan tubuh terhadap penyakit. Sistem kekebalan terdiri dari organ-organ yang mengontrol produksi dan pematangan sel pertahanan tubuh yang disebut limfosit. Limfosit melawan penyakit dan mikroorganisme yang menyebabkan infeksi, seperti bakteri, virus, jamur, dan parasit. Limfosit adalah sel penting dalam sistem kekebalan tubuh. Ada 3 jenis limfosit:

1. Sel B (limfosit B) membuat antibodi untuk melawan infeksi.
2. Sel T (limfosit T) mempertahankan tubuh terhadap penyakit dan infeksi serta mengendalikan respons imun.

3. Sel *Natural Killer* (NK sel) merupakan sel pembunuh alami menyerang sel yang terinfeksi virus dan sel abnormal (5,6)

Organ limfoid primer menghasilkan limfosit dari sel progenitor yang belum matang. Timus dan sumsum tulang merupakan organ limfoid primer yang terlibat dalam produksi dan seleksi klonal awal jaringan limfosit. Sumsum tulang bertanggung jawab atas pembentukan sel T dan produksi serta pematangan sel B. Dari sumsum tulang, sel B akan keluar ke sistem peredaran darah dan menuju ke organ limfoid sekunder untuk mencari patogen. Sedangkan sel T dari sumsum tulang akan menuju ke timus untuk berkembang lebih lanjut menjadi sel T yang matang. Sel T yang matang bergabung dengan sel B untuk mencari patogen. 95% sel T lainnya memulai proses apoptosis yaitu suatu bentuk kematian sel terprogram (5).

Organ limfoid sekunder atau perifer bertugas mempertahankan limfosit naif dewasa dan memulai respons imun adaptif. Organ limfoid perifer adalah tempat aktivasi limfosit oleh antigen. Limfosit matang akan melakukan resirkulasi antara darah dan organ limfoid perifer sampai mereka menemukan antigen spesifik mereka. Organ limfatik sekunder adalah tempat di mana pertahanan sel dilakukan atau interaksi antara antigen dan limfosit. Jaringan limfatik sekunder termasuk limpa, amandel, nodus limpa atau kelenjar getah bening, pembuluh getah bening, jaringan khusus lainnya seperti selaput lendir usus, kulit, dll. Pada organ-organ tersebut, sel-sel pertahanan memiliki kontak konstan dengan zat dan patogen (5,6).

KLASIFIKASI LIMFOMA

Limfoma diklasifikasikan berdasarkan salinan asal atau sel asal darimana mereka bermula. Karena limfosit memiliki fungsi imun fisiologis yang sangat bervariasi baik oleh garis keturunan maupun tahap diferensiasi, maka penentuan klasifikasi limfoma menjadi sangat kompleks (7). Skema klasifikasi penyakit merupakan kerangka acuan untuk praktik klinis maupun ilmuwan dan akan terus berkembang seiring dengan penemuan baru dan pemahaman penyakit. Klasifikasi neoplasma limfoid menurut *World Health Organization* (WHO) pertama kali diterbitkan pada tahun 2001 dan diperbarui pada tahun 2008. Sebagai catatan,



klasifikasi 2008 tidak mengandung perubahan besar dari edisi 2001, tetapi mendefinisikan ulang atau memperbaiki beberapa kategori yang dikenal dan mengidentifikasi beberapa entitas dan varian baru (8). Klasifikasi limfoma oleh WHO ini dibuat berdasarkan klasifikasi sebelumnya yang sudah ada seperti klasifikasi Lukes-Collins, Kiel, dan Klasifikasi Limfoma Eropa-Amerika (REAL) (9).

Klasifikasi WHO terbaru diterbitkan tahun 2016. Klasifikasi ini mewakili konsensus di seluruh dunia tentang diagnosis neoplasma limfoid, yang diperbarui dan disempurnakan secara berkala dengan memasukkan konsep dan data baru yang muncul. Dasar dari klasifikasi WHO adalah sel asal neoplasma, yang membedakan neoplasma limfoid menjadi kelompok sel B, sel-T, dan *Natural Killer* (NK), dimana kelompok sel ini ditentukan oleh fitur morfologis dan imunohistokimia untuk mendeteksi perbedaan penting dalam ekspresi protein sel pada permukaan sel. Selain itu juga menggabungkan fitur klinis, genetik, dan data molekuler baru-baru ini untuk lebih mendefinisikan entitas penyakit yang berbeda (9). Limfoma neoplastik menurut klasifikasi WHO dapat dikelompokkan secara luas menjadi dua jenis, yaitu limfoma Hodgkin dan Non-Hodgkin. Masing-masing jenis limfoma ini berbeda secara klinis dan histologis serta unik satu sama lain (10).

LIMFOMA HODGKIN

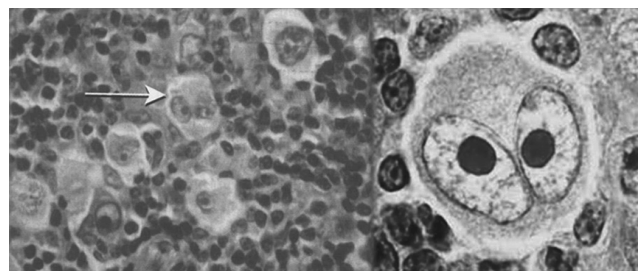
Penyakit limfoma Hodgkin adalah kelainan limfoproliferatif ganas yang pertama kali ditemukan oleh Thomas Hodgkin pada tahun 1832. Limfoma Hodgkin berpotensi dapat disembuhkan apabila diketahui karakteristik klinis, histologi, dan perilaku biologis yang tepat (10). Limfoma Hodgkin menyumbang hingga 15-20% dari semua limfoma di beberapa negara Barat, tetapi menyumbang kurang dari 10% dari semua limfoma di Asia (11).

Secara klinis, limfoma Hodgkin muncul sebagai massa yang membesar dan persisten, tidak sakit dan berada di daerah kelenjar getah bening. Pada tahap awal, nodus limfa tersebut dapat bergerak sedangkan pada tahap selanjutnya akan melekat pada jaringan di sekitarnya. Jika tidak diobati maka akan menyebar ke jaringan ekstralimfatik lainnya seperti tulang, hati dan paru-paru. Tanda-tanda sistemik

umum untuk limfoma Hodgkin adalah penurunan berat badan, demam, keringat di malam hari dan pruritus (10).

Limfoma Hodgkin dapat diklasifikasikan menjadi 2 tipe, yaitu *Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin's Lymphoma* (NLPHL) dan *Classic Hodgkin's Lymphoma* (CHL). Prevalensi NLPHL hanya sekitar 5% dari keseluruhan limfoma Hodgkin, sedangkan CHL sisanya, yaitu sekitar 95%. NLPHL dapat terjadi pada usia berapa saja, namun lebih sering terjadi pada orang dewasa dan melibatkan nodus limfa perifer. 80% kasus terdiagnosa pada stadium I atau II dan sekitar 90% dari pasien hidup sampai 10 tahun (10). Usia kejadian CHL mempunyai sebaran usia yang bimodal, yaitu pada awal masa dewasa (usia 15-35 tahun) dan >55 tahun. Angka kejadian CHL sangat jarang pada anak-anak. CHL melibatkan limfadenopati di servikal, mediastinal, aksilari dan para-aortik (12).

Diagnosis limfoma Hodgkin didasarkan pada identifikasi adanya sel raksasa berinti banyak disertai dengan lingkungan yang inflamasi. Sel ini disebut sel *Reed Sternberg* (RS) yang dianggap mewakili tubuh tumor. Diameter sel RS umumnya 20-60 μm dengan lingkaran sitoplasma yang besar dan setidaknya terdapat dua nukleus, yang mencakup lebih dari 50% area inti (Gambar 2). Populasi tumor juga dapat mencakup sejumlah variabel elemen mononuklear atau sel Hodgkin yang menunjukkan fitur sitologis yang mirip dengan sel RS dan varian sel neoplastik, masing-masing sesuai dengan sub tipe limfoma Hodgkin tertentu (Gambar 3). Studi molekuler baru-baru ini menunjukkan bahwa sel RS, sel Hodgkin, dan varian sel merupakan sel limfoid yang berasal dari sel B. Dalam mengevaluasi limfoma Hodgkin dengan morfologi ada 3 elemen yang penting untuk diperhatikan yaitu (1). Sel RS neoplasma (jumlah & jenis), (2). Sel inflamasi yang reaktif (jumlah limfosit) dan (3). Komponen stromal (kualitas fibrosis) (10,13)



Gambar 2. Gambaran sel RS dalam pewarnaan HE (10).



LIMFOMA NON-HODGKIN

Limfoma Non-Hodgkin (NHL) adalah kumpulan keganasan limfoproliferatif yang sangat heterogen. Klasifikasi limfoma non-Hodgkin sangat kompleks dan terus berkembang, dengan lebih dari 50 subtipe terdaftar dalam klasifikasi WHO terbaru. NHL dapat diklasifikasikan subtipenya berdasarkan jenis sel-sel prekursornya, yaitu yang berasal dari limfosit B atau T atau sel NK. Gangguan maturasi pada setiap tahap perkembangan limfosit, terjadinya kelainan proliferasi atau anti-apoptosis, dapat menyebabkan neoplasma limfoid, dimana fenotipe yang dihasilkan tergantung pada tahap di mana perkembangan limfosit dipengaruhi. Kebanyakan NHL berasal dari limfosit B matang, dengan sebagian kecil berasal dari limfosit T atau sel NK (14-16).

Limfoma sel B adalah bentuk paling umum dari NHL dan dapat timbul dari setiap tahap dalam proses pematangan sel B. Pematangan sel B normal dapat dipikirkan dalam tiga tahap berbeda: pusat pregerminal, pusat germinal, dan pusat postgerminal (Tabel 1). Setelah sel B matang dilepaskan ke dalam sirkulasi dari sumsum tulang, ia terpapar antigen di dalam jaringan limfoid dan kemudian bermigrasi ke pusat germinal. Kebanyakan limfoma sel B dihasilkan dari gangguan pada pusat germinal. Pusat postgerminal adalah tempat sel B menjadi sel B memori dan kemudian berkembang menjadi sel plasma (15).

Tabel 1. Proses pematangan sel B dan keganasan limfoma yang dapat terjadi (15)

Stage of B-Cell Maturation	Lymphoid Malignancy
Pregerminal center	Mantle cell lymphoma
Germinal center	Burkitt lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma, follicular lymphoma, marginal zone lymphoma
Postgerminal center	Multiple myeloma

Selain itu, pengelompokkan NHL sel B dapat secara luas dibagi menjadi dua berdasarkan histologisnya, yaitu subtipe tingkat rendah (secara histologis disebut *indolent*) dan tingkat tinggi (secara histologis disebut *agresif*). NHL sel B tingkat rendah biasanya tumbuh relatif lambat dan mungkin tidak segera membutuhkan perawatan. Namun dapat terjadi relaps sehingga sebagian besar tidak dapat disembuhkan. NHL sel B tingkat tinggi biasanya tumbuh relatif cepat dan dapat berakibat fatal jika tidak diobati. Tipe ini dapat disembuhkan dengan perawatan yang cepat (Tabel 2) (16).

Tabel 2. *Indolent* dan *agresive* NHL (15)

Non-Hodgkin's Lymphomas	
Indolent	Aggresive
Follicular	Diffuse large B-cell
Small lymphocytic	Mantle cell
Marginal zone	Burkitt
MALT	T-cell lymphomas
	Primary mediastinal large B-cell

MALT, mucosa-associated lymphoid tissue

Karakteristik NHL dapat beragam. Pasien biasanya datang dengan limfadenopati atau splenomegali. Nodus limfa tunggal atau beberapa nodus mungkin membesar. Pembengkakan berkembang selama berbulan-bulan atau bertahun-tahun dalam kasus limfoma tingkat rendah tetapi jauh lebih cepat dengan limfoma tingkat tinggi. Pada sepertiga pasien, limfoma non-Hodgkin mungkin bersifat ektranodal, dan hampir semua organ atau jaringan dapat terlibat. Pembesaran kelenjar getah bening atau massa tumor dapat menimbulkan gejala dari kompresi lokal. Gejala sistemik yang terjadi disebut “gejala B” meliputi demam, berkeringat, dan penurunan berat badan. Beberapa pasien mengalami pruritus menyeluruh. NHL yang muncul sebagai tumor ektranodal padat mungkin awalnya menyerupai bentuk kanker lain. Diagnosis dapat ditegakkan ketika hasil histologi diketahui (14).

IMUNOHISTOKIMIA PEMERIKSAAN LIMFOMA

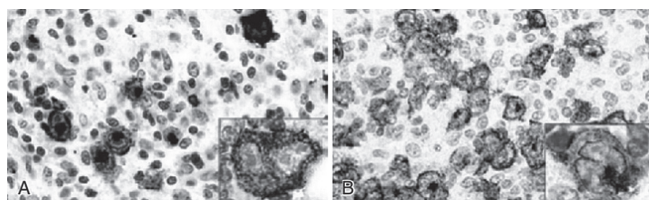
Immunohistokimia (IHK) merupakan metode pemeriksaan menggunakan prinsip pembentukan ikatan antibodi antigen spesifik untuk menilai ekspresi protein tertentu yang divisualisasikan melalui mikroskop cahaya atau slide *scanner*. Penanda imunohistologis sangat penting untuk diagnosis limfoma yang akurat dan diferensiasi dari jenis tumor lainnya. Seperti yang ditegaskan dalam klasifikasi hematopoietik WHO, immunofenotipe merupakan bagian integral dari diagnosis neoplasia limfoid (17).

Diagnosis tumor harus dilihat dari kombinasi presentasi klinis dan temuan morfologisnya, dengan pemilihan pewarnaan imunohistokimia yang tepat berdasarkan temuan histologis. Dalam diagnosis diferensial limfoma, ukuran sel tumor, tingkat sitologi, tahap diferensiasi yang jelas, dan pola infiltrasi kelenjar getah bening adalah fitur yang paling membantu dalam mempersempit pemilihan IHK yang tepat.

Di bagian ektranodal, petunjuk morfologis seperti lembaran proliferasi, lesi limfoepithelial, pertumbuhan perivaskular atau angiodestruktif dan fitur plasmasitoid dapat memandu pemilihan IHK (17).

Panel IHK awal yang direkomendasikan adalah antibodi terhadap antigen sel B (CD20) dan sel-T (CD3); κ dan λ rantai cahaya (jika ada banyak sel plasma); dan CD45, CD15, dan CD30 jika terdapat sel-sel displastik yang besar. Berdasarkan morfologi, jika ada perubahan area sel B, antibodi terhadap CD5, CD10, CD23, CD43, protein *B-cell lymphoma 2* (BCL-2), dan protein *B-cell lymphoma 6* (BCL-6; prototipe dari faktor-faktor transkripsi sel B) juga akan berguna untuk mengkarakterisasi proses lebih lanjut. Jika ada perluasan area interfolikular dan limfoma sel-T sebagai pertimbangan, antibodi terhadap CD2, CD4, CD5, CD7, dan CD8 akan mengidentifikasi distribusi subset (18).

Sel RS secara umum membuat ciri diagnostik untuk limfoma Hodgkin. Sel RS klasik menunjukkan imunoreaktivitas untuk CD15 dan CD30 pada IHK (Gambar 3) dan negatif untuk CD45 (*leukocyte common antigen*/LCA). Kelompok studi Hodgkin Jerman menemukan bahwa kasus negatif CD15 memiliki peningkatan risiko kambuh dan kelangsungan hidup yang buruk dari kasus positif CD15 (19). Sel RS dan variannya secara umum memiliki penanda CD45, CD30, CD15, CD 20, EBER (12). Berdasarkan klasifikasi WHO, limfoma Hodgkin dapat dibedakan menjadi NLPHL dengan karakteristik CD45+, CD20+, EMA+/-, EBER- sedangkan cHL mempunyai karakteristik CD45-, CD30+, CD15+, EBER+/- (18).



Gambar 3. Sel RS Limfoma Hodgkin mengekspresikan: (A) CD15 dan (B) CD30 (12).

CD20 adalah penanda sel B yang paling banyak digunakan dan diekspresikan dari sel B naif sampai tahap akhir pengembangan sel B tepat sebelum berdiferensiasi ke sel plasma. CD20 adalah target untuk Rituxan (Rituximab), terapi bertarget molekul anti-CD20 untuk limfoma positif CD20. Penambahan penanda sel B lainnya seperti PAX-5, CD19, atau CD79 mungkin diperlukan. Perlu dicatat bahwa

pada pasien yang diobati dengan kemoterapi rituximab, ekspresi CD20 mungkin hilang dan konfirmasi garis keturunan sel B mungkin mengharuskan penggunaan sel B lainnya, seperti penanda PAX5, CD19, atau CD79, yang ekspresinya tidak terpengaruh oleh terapi ini (18, 20).

CD3 adalah antigen sel T yang paling umum digunakan biasanya diekspresikan pada tahap kedua dari diferensiasi timus dan selanjutnya. CD3 spesifik untuk derivasi sel-T. Sel NK juga dapat mengekspresikan rantai ϵ CD3 dan terdeteksi oleh antibodi anti-CD3. Antibodi Ki67 mengenali protein dalam nukleus yang terlibat dalam bagian proliferasi dari siklus sel. Penanda ini dapat digunakan sebagai marker proliferasi sel dan penanda prognosis penyakit. Indeks Ki67 berkorelasi dengan tingkat tumor (18,20).

Prodia saat ini mengerjakan pemeriksaan IHK untuk limfoma yang meliputi pemeriksaan dasar CD20, CD3, CD79a, CD15, CD30, CD45 dan Ki67. Selain pemeriksaan tunggal, terdapat juga beberapa panel yang disediakan yaitu:

CD20,CD3
CD20,CD3,CD79a
Panel Hodgkin (CD15,CD30,CD45)
Non-Hodgkin (CD20, CD3, CD79a, Ki67)
CD20,CD79a
CD15,CD30
CD20,CD30

Prodia juga sedang mengembangkan pemeriksaan IHK untuk limfoma yaitu CD10, MUM1, BCL-6, dan BCL-2.

TARGETED THERAPY UNTUK LIMFOMA

Saat ini telah tersedia pengobatan *targeted therapy* untuk Limfoma Hodgkin dan non-Hodgkin. Brentuximab vedotin digunakan sebagai pengobatan untuk Limfoma Hodgkin sementara Rituximab digunakan sebagai pengobatan untuk Limfoma non-Hodgkin. Brentuximab vedotin dikembangkan untuk memberikan agen sitotoksik aktif ke sel target. Obat ini menggabungkan antibodi monoklonal IgG1 anti-CD30 cAC10 dengan agen sitotoksik *monomethyl auristatin E* (MMAE), turunan sintetik dari agen anti-tubulin dolastatin 10, yang dihubungkan melalui protease yang dapat dipecah

A

CD30 binding site

Light chain

MMAE

Heavy chain

MAB-Val-Cit

Linker

Spacer

MMAE

B

SGN-35

CD30

Clathrin-mediated endocytosis

Clathrin-coated vesicle

Clathrin

Cathepsin

Acidic pH

Lysosome

MMAE

© 2011 American Association for Cancer Research

The diagram illustrates the mechanisms of antibody-mediated cytotoxicity against B-cell NHL (tumor cell). The central cell is labeled "B-cell NHL (tumor cell)".

ADCC (Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity): An "Effector cell" is shown on the left, interacting with the tumor cell via "FcγR/IIa" receptors. A lightning bolt symbol indicates the release of cytotoxic granules.

Complement-mediated lysis: "C1q binding" is shown on the tumor cell surface, leading to the formation of the "MAC" (Membrane Attack Complex) and "Cell lysis".

Direct effects: "CD20 antigen" is shown on the tumor cell surface, with a lightning bolt symbol indicating direct cytotoxic effects.

Antibody structure: A detailed view of an antibody structure shows the "Murine variable sequence" (grey) and "Human sequence" (white). Two types are compared: "Chimeric antibody (rituximab)" and "Human antibody (ofatumumab)".

Ofatumumab binding site: A detailed view of the ofatumumab binding site shows the "CD20" antigen on the "Cell membrane". The binding site is labeled "Ofatumumab binding site" and "Rituximab, tositumomab, obinutuzumab binding site".

Antibody binding induces antiproliferative signaling, apoptosis, and cell-growth inhibition

7/1/2020 5:35:18 AM



3. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2015; 112(9): 1575-84.
4. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2016. Atlanta: American Cancer Society;2016. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf>. Accessed March 15, 2020
5. Dipo, Arowosegbe. Lymphatic system 2; 2019. https://www.researchgate.net/publication/332353982_Lymphatic_system_2. Accessed March 15, 2020.
6. Martini FH, Timmons MJ, Tallitsch RB. 2012. Human Anatomy. (7th Edition). San Francisco: Pearson Benjamin Cummings.
7. Jiang M, Bennanib NN, Feldman AL. Lymphoma classification update: T-cell lymphomas, Hodgkin lymphomas, and histiocytic/dendritic cell neoplasms. *Expert Rev Hematol*. 2017; 10(3): 239-2.
8. Bakshi N, Maghfoor I. The Current Lymphoma Classification: New Concepts and Practical Applications—Triumphs and Woes. *Ann Saudi Med*. 2012; 32(3): 296-305.
9. Song JY, Weisenburger DD. 2017. Classification of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. In: Zain J., Kwak L. (eds) Management of Lymphomas: A Case-Based Approach. Adis, Cham.
10. Nagpal B, Usha H, Archana S, Ghosh A, Nagpal A, Nagpal A. Hodgkin's Lymphoma: A comprehensive review for oral health care practitioners. *IJHSR*. 2016;6: 335-43.
11. Piris MA, Medeiros LJ, Chang KC. Hodgkin lymphoma: a review of pathological features and recent advances in pathogenesis. *Pathology*. 2020;52(1):154-65.
12. Naeim F, Rao PN, Song SX, Grody WW. Classical Hodgkin Lymphoma. 2013. Atlas of Hematopathology. Academic Press, Elsevier.
13. Piccaluga PP, Agostinelli C, Gazzola A, Tripodo C, Bacci F, Sabattini E, et al. Pathobiology of hodgekin lymphoma. *Adv Hematol*. 2011;2011:920898.
14. Bowzyk Al-Naeib A, Ajithkumar T, Behan S, Hodson DJ. Non-Hodgkin lymphoma. *BMJ*. 2018;362:k3204.
15. Guerard EJ, Bishop MR. Overview of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Dis Mon*. 2012;58:208-18.
16. Ninkovic S, Lambert J. Non-Hodgkin lymphoma. *Medicine*. 2017; 45(5):297-304.
17. Anderson MW, Natkunam Y. Immunohistochemical Profiling of Lymphoma. 2010. In: Jones D. (eds) Neoplastic Hematopathology. Contemporary Hematology. Humana Press, Totowa, NJ.
18. Higgins RA, Blankenship JE, Kinney MC. Application of immunohistochemistry in the diagnosis of non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2008 Mar;132(3):441-61.
19. Bhardwaj A, Kishore S, Kusum A. Morphological Typing of Lymphomas with Immunohistochemistry. *Indian Medical Gazzete*. 2015; 2015: 127-33.
20. Martin A. 2011. Immunohistology of Non-Hodgkin Lymphoma. Academic Press, Elsevier.
21. Bhatt G, Maddocks K, Christian B. CD30 and CD30-Targeted Therapies in Hodgkin Lymphoma and Other B cell Lymphomas. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;11(6):480-91.
22. Katz J, Janik JE, Younes A. Brentuximab Vedotin (SGN-35). *Clin Cancer Res*. 2011; 17(20): 6428-36.
23. Maloney DG. Anti-CD20 Antibody Therapy for B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med*. 2012;366:2008-16.

FORUM DIAGNOSTICUM

ISSN 0854-7173 | No. 3/2020

Redaksi Kehormatan

Drs. Andi Wijaya, Ph.D.
Prof. Dr. dr. FX Budhianto Suhadi

Ketua Dewan Redaksi/Penanggung Jawab

Dr. Trilis Yulianti, M.Kes.

Alamat Redaksi

PT. Prodia Widyahusada
Jl. Kramat Raya 150, Jakarta 10430
Telepon: (021) 3144182 (Hunting)
Fax: (021) 3926675
e-mail: produk@prodia.co.id
website: www.prodia.co.id

Anggota Dewan Redaksi

Elva Aprilia Nasution, S.Farm.
Rina Triana, M.Farm., Apt.
Siska Darmayanti, S.Si, M.Farm.
Gianni Yosephine, S.Si.
Ardian Susanto, M.Farm.
Matthew Justyn, S.Si.



Certificate Number : JKT 0403247
Certified to QMS

Mei 2020 - PR0003390