



Journal of Scientech Research and Development

Volume 5, Issue 1, June 2023

P-ISSN 2715-6974

E-ISSN 2715-5846

Open Access at: <https://idm.or.id/JSCR/index.php/JSCR>

ANALISIS PASIEN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA DAN DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (SINDROM RICHTER)

ANALYSIS OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AND DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (RICHTER'S SYNDROME) PATIENTS

Ida Ayu Putu Sri Wiratningsih¹, Ni Made Renny Anggreni Rena²

^{1,2}Universitas Udayana, Bali, Indonesia

Email: dayu.wirat1982@gmail.com

INFO ARTIKEL

Kata kunci

Sindrom Richter, limfoma sel B besar difus, Diagnosis, Penatalaksanaan, Prognosis.

ABSTRAK

Sindrom Richter (RS) didefinisikan sebagai transformasi agresif dari leukemia limfositik kronis (CLL) atau leukemia limfositik kecil (SLL) menjadi limfoma sel B besar yang menyebar atau limfoma Hodgkin. Beberapa faktor risiko memainkan peran penting dalam perubahan biomolekuler pada kondisi ini. Dua varian patologis RS diakui: yaitu, varian limfoma sel B besar (DLBCL) difus dan varian limfoma Hodgkin (HL) yang langka. Diagnosis RS harus didasarkan pada tanda dan gejala klinis, temuan histologis dan molekuler. Hasil RS umumnya buruk, dengan tingkat remisi lengkap hanya 20% dan kelangsungan hidup jangka panjang kurang dari 20% dengan kemoterapi. Kemoterapi kombinasi yang mengandung Rituximab untuk DLBCL adalah pengobatan yang paling banyak digunakan di RS tipe DLBCL. Kami melaporkan seorang wanita berusia 42 tahun dengan keluhan utama perut membesar dengan cepat dengan manifestasi pembesaran kelenjar getah bening yang progresif. Pasien didiagnosis dengan sindrom Richter tipe DLBCL. Dia telah diberikan kemoterapi dan dikategorikan sebagai pasien risiko tinggi dengan prognosis buruk.

Copyright © 2023 JSR. All rights reserved.

ARTICLE INFO

Keywords: Richter syndrome, diffuse large B-cell lymphoma, Diagnosis, Management, Prognosis

ABSTRACT

Richter syndrome (RS) defined as aggressive transformation from chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic leukemia (SLL) into diffuse large B-cell lymphoma or Hodgkin lymphoma. Several risk factors play important role to biomolecular change in this condition. Two pathologic variants of RS are recognized: namely, the diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) variant and the rare Hodgkin lymphoma (HL) variant. The diagnosis of RS should be based on clinical signs and symptoms, histological and molecular finding. Outcomes of RS are generally poor, with complete remission rates of only 20% and less than 20% long term-survival with chemotherapy. Rituximab-containing combination chemotherapy for DLBCL is the most widely used treatment in DLBCL-type RS. We report a 42 years old female with chief complain rapidly abdomen enlargement with progressive lymph node enlargement manifestation. The patient was diagnosed with Richter syndrome type DLBCL. She had given chemotherapy and categorized as high-risk patient with poor prognosis.

Copyright © 2023 JSR. All rights reserved.

PENDAHULUAN

Sindroma Richter (SR) merupakan suatu transformasi dari *chronic lymphocytic leukemia* (CLL) atau *small lymphocytic leukemia* (SLL) menjadi suatu limfoma agresif. Penyakit ini pertama kali dideskripsikan oleh Dr. Maurice Richter pada tahun 1928 dengan suatu kasus "*reticular cell sarcoma of lymph nodes*" berat ditandai dengan limfadenopati generalisata yang berkembang dengan cepat disertai dengan hepatosplenomegali, yang muncul setelah terdiagnosis leukemia limfatik (Anna et al., 2021; Agbay et al., 2016). Insiden SR pada pasien dengan CLL atau SLL sekitar 0.5-1% per tahun. Terdapat variasi histopatologi pada SR namun yang paling umum ditemukan yaitu tipe DLBCL sekitar 90-95% kasus dan tipe limfoma Hodgkin pada 5-10% kasus. Beberapa kasus (< 1%) dilaporkan sebagai transformasi plasmablastik. Berdasarkan penelitian kohort *German CLL Study Group* (GCLLSG), didapatkan prevalensi SR yang lebih tinggi mencapai 3% dari 2975 pasien dengan CLL (Agbay et al., 2016; Concludi et al., 2021; Al-Sawaf et al., 2020).

Secara klinis, SR sering muncul secara agresif dengan limfadenopati yang membesar dengan cepat, gejala konstitusional yang menonjol (demam, keringat malam, dan penurunan berat badan yang tidak disengaja), peningkatan LDH serum, dan keterlibatan jaringan ektranodal (Condulci et al., 2021; Al-Sawaf et al., 2020). Data yang berasal dari *Surveillance Epidemiology and End Results Program* (SEER) pada 74.116 pasien dengan CLL yang didiagnosis antara tahun 2000 sampai 2016, menggambarkan insiden transformasi sebesar 0,7% dan sebagian besar muncul dengan keterlibatan nodal (74%). Saluran pencernaan, sistem skeletal dan sistem saraf pusat (SSP) adalah jaringan ektranodal yang paling sering dilaporkan, masing-masing dijelaskan pada 25, 19, dan 12 persen kasus. Waktu rata-rata untuk transformasi adalah 1,8-1,9 tahun untuk SR tipe DLBCL dan 4.6-7.5 tahun untuk SR tipe limfoma Hodgkin. Insiden SR yang lebih tinggi sebesar 2-15% dilaporkan pada pasien CLL relaps atau refrakter

dengan pengobatan agen baru, sedangkan insiden SR dengan pada pasien CLL dengan pengobatan lini pertama adalah 0 sampai 4 % (Elnaie et al., 2021).

Pemilihan terapi untuk SR masih menjadi tantangan. Regimen standar untuk DLBCL menggunakan *rituximab*, *cyclophosphamide*, *doxorubicin*, *vincristine* dan prednison (R-CHOP) meningkatkan respons hingga 67% (respons lengkap 7%) dan meningkatkan kelangsungan hidup hingga 10 bulan. Efek samping yang dilaporkan terutama bersifat hematologis (65%), sementara infeksi berat terjadi pada 28% pasien (Condoluci et al., 2022).

Pada laporan kasus ini, dilaporkan seorang pasien wanita 42 tahun yang didiagnosa dengan *Chronic Lymphocytic Leukemia* dan *Diffuse Large B-cell Lymphoma* (Sindrom Richter). Laporan kasus ini diangkat dengan tujuan untuk memberikan wawasan pengetahuan mengenai penyakit yang jarang terjadi serta pemilihan terapi yang sesuai dengan jenis dan progresifitasnya sehingga dapat membantu meningkatkan kesintasan pasien.

METODE

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian kualitatif dengan pendekatan *case study*. Seorang pasien perempuan, usia 42 tahun, suku Bali, dibawa ke rumah sakit dengan keluhan perut membesar sejak 3 bulan sebelum masuk rumah sakit. Keluhan ini mengakibatkan nyeri saat menarik nafas dan memberat terutama saat berbaring terlentang. Pasien sempat dilakukan pemeriksaan darah ke rumah sakit setempat dicurigai leukemia kronik, diberikan rujukan untuk pemeriksaan lebih lanjut namun pasien tidak melanjutkan. Satu bulan kemudian pasien mengeluh pembesaran kelenjar di leher, ketiak kanan dan kiri serta lipatan paha kanan dan kiri. Pembesaran ini tanpa disertai rasa nyeri. Pasien mengalami penurunan berat badan lebih dari 10 kg dalam tiga bulan terakhir, demam yang hilang timbul serta adanya keringat di malam hari. Tidak didapatkan keluhan terkait buang air kecil maupun buang air besar. Pasien tidak memiliki riwayat sakit kronis. Riwayat pengobatan, awal bulan Maret pasien sudah memeriksakan diri ke rumah sakit setempat pemeriksaan awal dicurigai suatu leukemia kronik lalu pemeriksaan kedua setelah timbul benjolan dilakukan biopsi kelenjar *inguinal* kiri dengan hasil mengesankan *Lymphoma Non-Hodgkin* (LNH), difus, tipe sel besar. Pasien menyangkal adanya riwayat keluhan serupa pada keluarga. Pasien merupakan seorang ibu rumah tangga dengan 3 orang anak, tidak merokok maupun mengonsumsi alkohol.

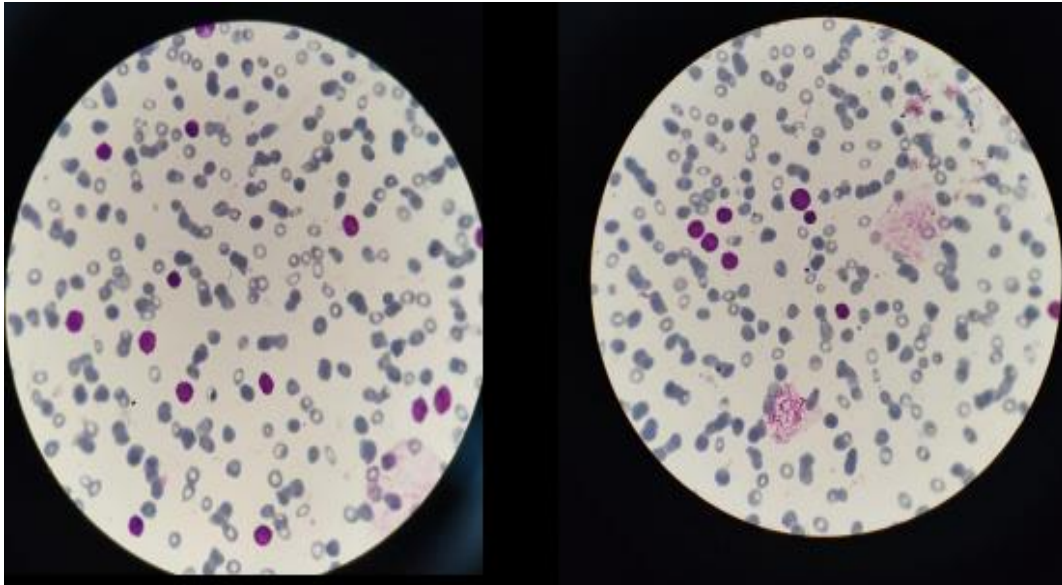
Pada pemeriksaan fisik didapatkan pasien dengan kesadaran komposmentis, tekanan darah 110/70 mmHg, nadi 115 x/menit, respirasi 20 x/menit, dan temperatur aksila 36,7°C. Saturasi oksigen 94% dengan udara ruangan dan 96% dengan pemberian nasal kanul 2 liter/menit. Pada pemeriksaan mata didapatkan konjungtiva anemis, sklera tidak ikterik, dan reflek pupil normal. Pemeriksaan leher didapatkan pembesaran kelenjar multipel pada submandibular, submental dan servikal kanan-kiri dengan diameter 2-6 cm. Permukaan benjolan teraba rata, kenyal, *mobile* dan tidak nyeri. Pengukuran JVP pada pasien menunjukkan hasil 5 cmH₂O. Didapatkan juga pembesaran kelenjar aksila kanan dan kiri multipel dengan ukuran diameter 5 - 8cm teraba rata, kenyal, *mobile* dan tidak nyeri. Pada pemeriksaan dada dalam batas normal. Sedangkan pada pemeriksaan abdomen didapatkan batas bawah hepar 3 jari di bawah *arcus costae*, tepi tumpul, permukaan rata dan tidak nyeri. Lien teraba pada *Schufner*

IV. Didapatkan pembesaran *inguinal dextra et sinistra* ukuran diameter 3-5cm, teraba rata, kenyal, *mobile* dan tidak nyeri. Pada pemeriksaan ekstremitas tidak didapatkan edema.



Gambar 1. Foto Klinis Penderita Richter Syndrome

Pemeriksaan laboratorium awal didapatkan *White Blood Cell* (WBC) $139.9 \times 10^3/\mu\text{l}$, neutrofil $3.63 \times 10^3/\mu\text{l}$, limfosit $133.5 \times 10^3/\mu\text{l}$, monosit $2.4 \times 10^3/\mu\text{l}$, basofil $0.23 \times 10^3/\mu\text{l}$, eosinofil $0.15 \times 10^3/\mu\text{l}$, hemoglobin 4.6 gr/dl, hematokrit 11.9 %, platelet $63 \times 10^3/\mu\text{l}$. Pemeriksaan ulang di RSUP Prof Ngoerah (setelah mendapatkan transfusi PRC 3 kantong) didapatkan hasil WBC $64.5 \times 10^3/\mu\text{l}$, neutrofil $3.83 \times 10^3/\mu\text{l}$, limfosit $62.5 \times 10^3/\mu\text{l}$, monosit $1.83 \times 10^3/\mu\text{l}$, basofil $0.08 \times 10^3/\mu\text{l}$, eosinofil $0.23 \times 10^3/\mu\text{l}$, hemoglobin 5.6 gr/dl, hematokrit 17.7 %, platelet $58 \times 10^3/\mu\text{l}$. Pemeriksaan kimia darah meliputi BUN 20.4 mg/dl, serum creatinine 0.62 mg/dl, SGOT 20.4 U/L, SGPT 7.0 U/L, albumin 3.38 g/dl, gula darah acak 84 mg/dl dan laktat dehidrogenase (LDH) 468 U/l. Pemeriksaan hapusan darah tepi tanggal 17 Juni 2023 (RSUD Sanjiwani) didapatkan leukosit kesan jumlah sangat meningkat, didominasi oleh sel mononuklear berukuran kecil dan sedang, dengan inti bulat dan oval, kromatin padat, nukleolus tidak jelas, sitoplasma sedikit dan berwarna ungu sesuai dengan seri limfositik dengan proporsi limfoblast 1%, prolimfosit 13%, limfosit matur 85%, *smudge cell* ++ dan neutrofil stab 1% mencurigakan suatu leukemia limfositik kronik. Pemeriksaan sumsum tulang tidak dikerjakan karena pasien menolak dilakukan *Bone Marrow Puncture* (BMP).



Gambar 2. Hapusan Darah Tepi di RSUP Prof Ngoerah Denpasar.

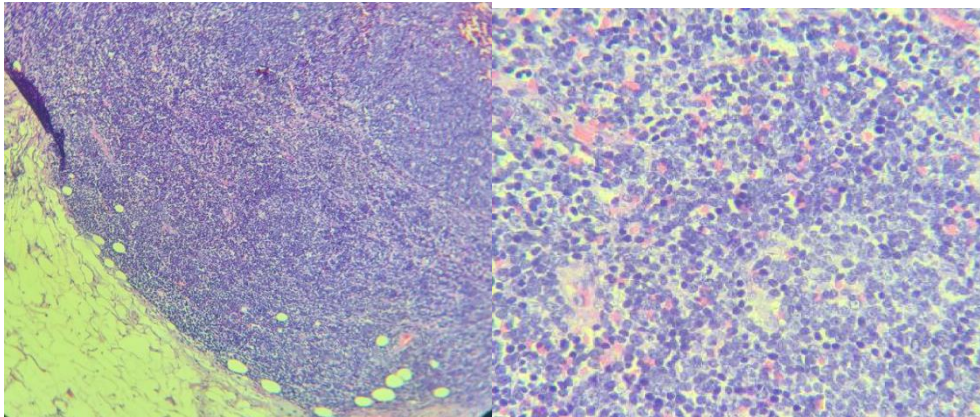
Pemeriksaan USG Abdomen 17 Juni 2022 didapatkan hepatosplenomegali dan limfadenopati paraaorta. Pemeriksaan *Computerized Tomography Scan Abdomen* kontras 27 Juni 2022 menunjukkan gambaran multipel massa solid heterogen pada regio paraorta, peritoneum hingga *cavum pelvis* yang mendesak aorta abdominalis, *truncus coeliacus*, a. mesenterica superior-inferior, arteri dan vena renalis kanan dan kiri serta mendesak sistem usus ke anterior disertai multiple limfadenopati regio inginal kanan dan kiri mengesankan gambaran limfoma dengan keterlibatan limpa.



Gambar 3. Gambaran CT Scan Abdomen tanggal 27 Juni 2022 Didapatkan Kesan Gambaran Limfoma dengan Keterlibatan Limpa.

Dilakukan biopsi eksisi pada kelenjar getah bening inguinal pada tanggal 1 Juli 2022 didapatkan histomorfologi sesuai untuk tumor sel bulat ganas, cenderung LNH difus tipe sel besar, pola menyebar dan ukuran sel sedang. Dari pemeriksaan imunohistokimia bulan September 2022, didapatkan hasil CD 20, BCL2 dan *cyclin D1* positif. Didapatkan juga Ki-67 positif pada 20% sel, CD5 dan IgD positif lemah sedangkan CD 3, CD 10, CD23, CD21, CD30, AE1/ AE3, BCL 6 negatif dan MUM-1

negatif pada sebagian besar sel memberikan kesimpulan gambaran dan pola pulasan paling sesuai dengan LNH, sel B, jenis *mantle cell lymphoma*.



Gambar 4. Gambaran Mikroskopis Biopsi Kelenjar Inguinal Sinistra tanggal 1 Juli 2022 dengan Kesan Sesuai LNH Difus Tipe Sel Besar.

Pasien didiagnosis dengan *Chronic Lymphocytic Leukemia* Rai IV dengan Limfoma Non Hodgkin stadium IIIB ECOG 2 (Sindrom Richter). Kemudian pasien diberikan kemoterapi kombinasi lini pertama yaitu *cyclophosphamide*, *doxorubicin*, *vincristine* dan *prednisone* (CHOP) 6 seri, regimen Rituximab kemudian ditambahkan mulai tanggal 13 September 2022. Dilakukan penilaian respon terapi dengan CT scan abdomen setelah pemberian regimen Rituximab 3 seri dan CHOP 6 seri. Didapatkan hasil adanya multipel massa solid heterogen pada paraaorta, mesenteric, kavum pelvis hingga inguinal, aorta abdominalis, *truncus coeliacus*, arteri mesenterica superior-inferior, arteri dan vena renalis kanan kiri yang mendesak usus ke anterior mengesankan gambaran limfoma dengan keterlibatan limpa (ukuran massa relatif menetap). Selain itu didapatkan hepatosplenomegali, kolelitiasis, hidronefrosis, asistes, fibrosis segmen anterobasal lobus inferior kedua paru dan penebalan ireguler *pleura visceral*. Berdasarkan kriteria *Respon Evaluation Criteria in Lymphoma* (RECIL 2017), pasien tergolong *Stable Disease* (SD) dan selanjutnya direncanakan untuk mendapatkan regimen kemoterapi LNH lini kedua yaitu regimen R-DHAP (*Rituximab*, *Dexamethasone*, *Cytarabine*, *Cisplatin*). Dalam perjalanannya, pasien mengalami perburukan dan meninggal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Sindrom Richter (SR) atau transformasi Richter merupakan suatu perkembangan limfoma sekunder yang agresif pada pasien yang sebelumnya terdiagnosis *Chronic Lymphocytic Leukemia* (CLL) atau *Small Lymphocytic Leukemia* (SLL). Sindrom ini pertama kali diperkenalkan oleh Maurice N. Richter pada tahun 1928 dan dideskripsikan sebagai limfadenopati generalisata dan hepatosplenomegali yang fatal pada pasien dengan CLL. Pemeriksaan histopatologis limfonodi, hepar dan limpa menunjukkan dua jenis sel yaitu sel leukemik dan sel tumor. Sel leukemik menunjukkan sel endotel polimorfik yang banyak dan beberapa kali lipat lebih besar daripada limfosit dengan sitoplasma basofilik, nukleus lebih jelas dan beberapa nukleolus prominen (Anna et al., 2021; Agbay et al., 2016).

Empat dekade kemudian, Lortholary memperkenalkan istilah *Richter's Syndrome* untuk menggambarkan progresifitas secara histologi dari CLL menjadi "retikulopati maligna pada stadium terminal". Definisi SR ini telah diperluas dengan memasukkan suatu perkembangan keganasan seri limfoid lain yang terjadi pada CLL yaitu *Prolymphocytic leukemia* (PLL), *Hodgkin's disease* atau sering disebut *Hodgkin Variant Richter's Transformation*, *Small non cleaved cell lymphoma*, *Lymphoblastic Lymphoma* dan *Hairy cell Leukemia* dan pada beberapa kasus pasien dengan B-cell CLL yang berkembang menjadi *High Grade T Cell NHL*. Definisi SR sebagai transformasi CLL/SLL menjadi DLBCL dan varian Hodgkin sudah diterima WHO pada tahun 2008 dan diklasifikasikan sebagai tumor hematopoetik dan jaringan limfatik (Anna et al., 2021; Agbay et al., 2016).

Setiap tahun sekitar 16 000 orang di Amerika Serikat didiagnosis dengan CLL. Meskipun diklasifikasikan sebagai gangguan limfoproliferatif derajat rendah, namun 2% hingga 10% pasien CLL akan mengalami transformasi menjadi limfoma yang lebih agresif selama perjalanan penyakit, dengan laju transformasi 0,5% sampai 1% per tahun. Penelitian lain menunjukkan insiden tahunan SR-DLBCL pada pasien yang baru terdiagnosis CLL adalah 0.5%, sedangkan insiden tahunan pada pasien CLL yang sudah mendapatkan terapi sebesar 1%. RS tipe DLBCL lebih banyak dijumpai pada laki-laki dengan usia diatas 60 tahun^{2,7} Insiden tipe DLBCL adalah 85-95% dari semua kasus SR, sedangkan varian Hodgkin hanya sebesar 5-15% dari seluruh kasus SR. Waktu rata-rata dari mulai terdiagnosisnya CLL menjadi suatu SR sangat pendek berkisar 2 hingga 4 tahun. Pada salah satu studi retrospektif yang dilakukan oleh Mayo Clinic di Amerika menganalisa data dari 1644 kasus CLL pada tahun 2000-2010, 37 pasien (2,3%) berkembang menjadi SR (Al-Sawaf et al., 2020; Parikh et al., 2014; Wang et al., 2020).

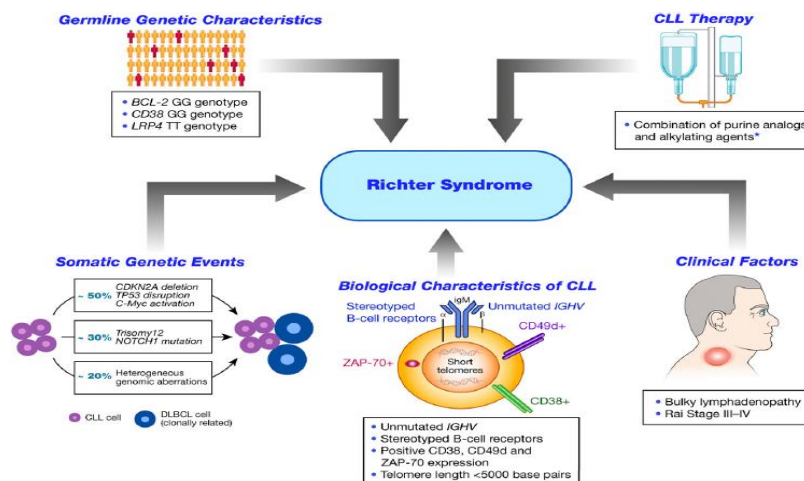
Gejala klinis SR bervariasi dan tidak spesifik. Karakteristik SR ditandai dengan adanya gejala sistemik khas yaitu demam, penurunan berat badan, disertai dengan keringat malam, adanya penurunan keadaan umum yang tiba-tiba, biasanya terjadi cepat dengan disertai adanya pembesaran ukuran dari massa limfoid di satu sisi, adanya gejala abdominal yang disebabkan oleh karena splenomegali dan atau dengan hepatomegali atau gejala lain terkait dengan organ yang lain. Limfadenopati retroperitoneal dan splenomegali masif merupakan gambaran yang sering muncul, mayoritas pasien sudah terdiagnosis CLL sebelumnya, namun beberapa muncul bersamaan dengan SR (Ben Dali et al., 2018; Wangt et al., 2020). Pada laporan kasus ini, pasien adalah seorang wanita, suku Bali, usia 42 tahun dengan onset pembesaran hati dan limpa sejak 3 bulan, pembesaran kelenjar getah bening disertai adanya gejala sistemik sesuai dengan gejala B, pasien tanpa riwayat pengobatan CLL sebelumnya.

Beberapa data menunjukkan bahwa stadium penyakit berhubungan dengan risiko perkembangan SR. Stadium akhir CLL (Rai III/IV) diprediksi memiliki laju transformasi tinggi, disertai dengan adanya faktor risiko yang meningkatkan agresifitas CLL diantaranya adalah pembesaran limfonodi $\geq 5\text{cm}$, pembesaran limfonodi yang cepat (dua kali lipat dari diameter transversal diantara periode 3 bulan), munculnya lesi ektranodal, gejala sistemik sesuai dengan gejala B, waktu penggantian limfosit yang cepat, pola dan persentase keterlibatan sumsum tulang, splenomegali, peningkatan mikroglobulin β_2 serta peningkatan lactate dehidrogenase (LDH). Sekitar 50% pasien mengalami penurunan kadar hemoglobin

(Hb < 11 gr/dl) dan trombosit < 100.000/microL (Anna et al., 2021; Al-Sawaf et al., 2020; Parikh et al., 2014).

Pasien ini memiliki faktor resiko CLL berkembang menjadi SR, yaitu pasien didiagnosis dengan CLL Rai IV ditandai dengan peningkatan sel darah putih (WBC $139.9 \times 10^3/\mu\text{l}$), kadar hemoglobin < 11 gr/dl (Hb 5.6 gr/dl) dan platelet < $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ (PLT $58 \times 10^3/\mu\text{l}$). Adanya hepatosplenomegali disertai pembesaran limfonodi multitel di leher, aksila dan inguinal kanan serta kiri dengan ukuran yang bervariasi mulai 3-8 cm, pembesaran limfonodi terjadi secara cepat dalam waktu 2 bulan, terdapat gejala sistemik berupa penurunan berat badan dan demam, terdapat peningkatan LDH sebesar 468 U/l (lebih dari 1.5 kali nilai normal) sehingga pasien ini didiagnosis mengalami Sindrom Richter.

Klon limfoma pada SR sering muncul pada nodul limfe atau sumsum tulang dan menyebar ke organ lain, sangat jarang muncul keterlibatan extranodal namun beberapa pasien muncul manifestasi extranodal dengan prevalensi sekitar 40%, lesi extranodal yang terlibat seperti traktus gastrointestinal (biasanya muncul neoplasma sekunder), CNS (dapat berupa gejala neurologis dan dapat muncul suatu penyakit leptomeningeal). Lesi lain dapat juga ditemui pada kulit, mata, faring, testis dan paru serta ginjal (Parikh et al., 2014). Pada pasien ini tidak ditemukan penyebaran ke ekstra nodal.



Gambar 5. Faktor Risiko yang terkait dalam perkembangan sindrom Richter pada pasien CLL (Parikh et al., 2014)

Diagnosis SR ditegakkan melalui histopatologi dengan biopsi dari lesi yang dicurigai, biasanya dari limfonodi yang membesar atau biopsi sumsum tulang dengan *trephine*. Sangat mungkin bila transformasi hanya terjadi pada beberapa limfonodus tertentu, sedangkan yang lain masih menunjukkan CLL/SLL tipikal. Oleh karena itu, biopsi seharusnya memilih lesi atau target yang lebih jelas yaitu limfonodus yang membesar dengan cepat. *Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scan* (PET/CT scan) juga bisa digunakan untuk menentukan area biopsi dengan melihat area mana yang lebih aktif secara metabolik (Condoluci et al., 2022; Parikh et al., 2014; Wang et al., 2020).

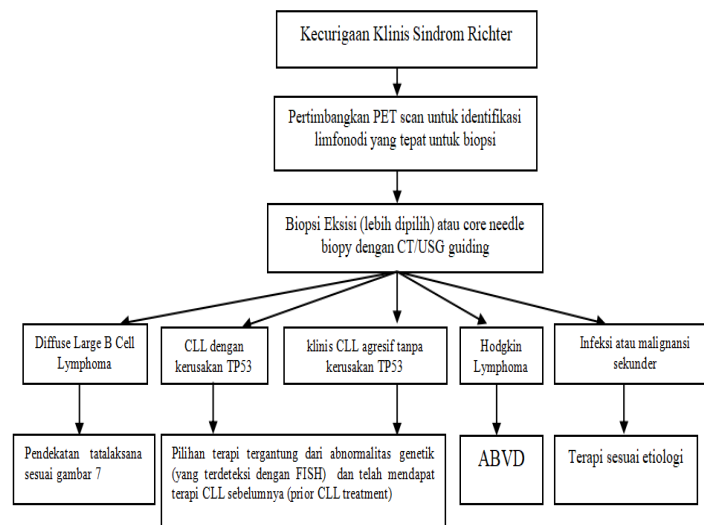
Histopatologis dengan biopsi eksisi limfonodi merupakan *gold standard* diagnosis untuk pasien dengan Sindrom Richter, pada pasien yang tidak dapat dilakukan biopsi eksisi karena letak tumor retroperitoneal atau abdominal, dapat dilakukan *Core Needle*

Biopsy dengan guiding CT/USG. Kesalahan diagnosis terjadi pada 18% kasus SR karena gambaran SR sering menyerupai berbagai kondisi, tersering adalah CLL agresif atau akselerasi sehingga membutuhkan ahli patologi yang berpengalaman untuk mengevaluasi gambaran histopatologis SR (Condoluci et al., 2022; Parikh et al., 2014).

Morfologi SR tipe DLBCL berdasarkan kriteria histologis WHO sebagai berikut: sel *large B-lymphoid* dengan ukuran inti sama atau melebihi inti makrofag normal, atau lebih dari dua kali ukuran limfosit normal, sel-sel ini harus menunjukkan pola pertumbuhan yang menyebar, dan tidak hanya hadir sebagai fokus kecil di seluruh neoplasma. Temuan histologi umum termasuk gambaran mitosis, *apoptosis bodies* serta *starry-sky pattern* dan nekrosis tumor. Kondisi paling umum yang dapat meniru SR adalah CLL akselerasi, yang ditandai dengan perluasan pusat proliferasi di kelenjar getah bening yang lebih luas dari 20x lapangan dan homogen.

Dibandingkan dengan SR, CLL akselerasi biasanya menunjukkan proliferasi limfosit kecil yang monoton dengan aktivitas mitosis minimal dan indeks proliferasi yang rendah, dengan berbagai ukuran pusat proliferasi dan jumlah paraimunoblas. Meskipun data terbatas, kasus juga dapat termasuk dalam kategori ini ketika indeks proliferasi Ki-67 > 40%, atau > 2,4 mitosis di pusat proliferasi (Toby et al., 2017; Anna et al., 2021). Pada pasien ini telah dilakukan biopsi eksisi pada kelenjar getah bening inguinal kiri didapatkan gambaran sel-sel tumor berukuran 1,5-2 kali limfosit matur, relatif monoton, inti bentuk oval, sebagian berlekuk, kromatin vesikuler, nucleoli tunggal hingga multipel, membrane inti regular, sitoplasma eosinofilik sempit. Diantaranya tampak apoptosis bodies. Mitosis lebih dari 20/10 LPB. Gambaran histomorfologi ini sesuai untuk tumor sel bulat ganas, cenderung LNH difus tipe sel besar, pola menyebar dan ukuran sel sedang. Didapatkan indeks Ki-67 positif pada 20% sel. Gambaran histopatologis pada pasien ini mendukung adanya transformasi dari CLL menjadi Sindrom Richter.

Sel DLBCL mengekspresikan CD20, dan lebih jarang CD5 (30% kasus), atau CD23 (15% kasus). Ekspresi PD-1 dijelaskan dalam sel-B neoplastik SR tipe DLBCL, sementara ekspresi yang lemah dibatasi pada paraimunoblas dari pusat proliferasi sampel CLL dan jarang ditemukan dalam spesimen DLBCL de novo. Hasil positif sel-B yang ditransformasi untuk PD-1 menunjukkan korelasi 90% dengan hubungan klon yang ditentukan secara molekuler antara CLL dan SR tipe DLBCL. Dengan demikian, ekspresi PD-1 telah diusulkan sebagai calon pengganti untuk menentukan hubungan klonal SR tipe DLBCL.^{1,2,11} Sedangkan studi dari Gine menyebutkan fenotip SR tipe DLBCL dicirikan oleh adanya ukuran besar sel DLBCL yang membawa penanda sel B seperti CD19, CD20, CD22, PAX5 dan *monotypic surface immunoglobulin light chains*. Ekspresi positif dari CD38, ZAP70, dan CD49d sering terlihat, sedangkan ekspresi CD5 dan CD23 berfluktuasi. Imunofenotip khas DLBCL tipe *Activated B-cell* (ABC-DLBCL) negatif untuk CD10 dan positif untuk MUM1/IRF4, sedangkan imunofenotip *Germinal Center B-cell* (GCB-DLBCL) menunjukkan positif untuk ekspresi CD10 dan atau BCL6 dan negatif untuk MUM1/IRF4.¹² Dari pemeriksaan imunohistokimia, pada pasien ini didapatkan hasil CD 20, BCL2 dan *cyclin D1* positif. Didapatkan juga Ki-67 positif pada 20% sel, CD5 dan IgD positif lemah sedangkan CD 3, CD 10, CD23, CD21, CD30, AE1/AE3, BCL 6 negatif dan MUM-1 negatif pada sebagian besar sel memberikan kesimpulan gambaran dan pola pulasan paling sesuai dengan LNH, sel B, jenis *mantle cell lymphoma*. Berdasarkan hal ini, pasien didagnosis mengalami transformasi dari CLL menjadi SR tipe DLBCL.



Gambar 6. Skema Pendekatan penatalaksanaan pada pasien yang diduga dengan Sindrom Richter (Parikh et al., 2014)

Penting untuk membedakan diagnosis CLL-RS dengan DLBCL de novo berdasarkan pemeriksaan histologi dan imunohistokimia karena terkait dengan keputusan pemberian terapi. DLBCL de novo sebagian besar kemosisensitif, sedangkan CLL yang berkembang menjadi RS memiliki karakteristik kemoresisten dan luaran yang buruk dengan *median overall survival* sekitar 12 bulan (Andrea et al., 2022).

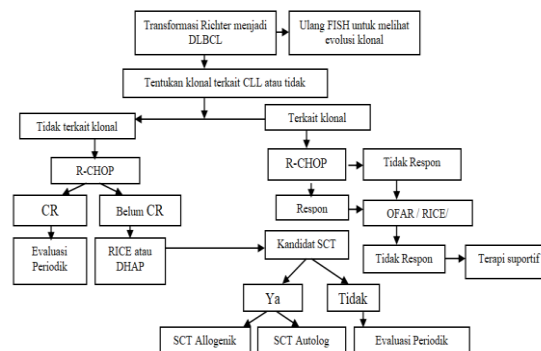
Saat ini, pasien RS dirawat dengan regimen terapeutik yang sama dengan LNH sel B agresif atau DLBCL de novo, tergantung pada kebugaran pasien. Rata-rata angka keberhasilan sekitar 8-10 bulan dengan agen kemoterapi (contohnya *hyper-fractionated cyclophosphamide*, *vincristine*, *liposomal daunorubicine* dan *dexamethason* (hyper-CVXD), *cyclophosphamide*, *doxorubicine*, *vincristin* dan *prednisone* (CHOP), mesna, *ifosfamid*, *mioxantrone* dan *etoposide* (MINE), *fludarabine*, *cyclophosphamide* dan *rituximab* (FCR) ataupun kombinasi etoposide, metilprednisolon, *high dose cytarabine* dan cisplatin (ESHAP) dengan ataupun tanpa Rituximab. Secara keseluruhan respon terapi lebih tinggi ketika Rituximab ditambahkan sebagai regimen terapi, walaupun tidak signifikan secara statistik, rata-rata survival dengan kemoterapi konvensional dengan atau tanpa Rituximab adalah kurang dari 12 bulan (Andrea et al., 2022; Mouhssine et al., 2022).

Kemoterapi saja, terutama berdasarkan pemberian siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin dan prednison (CHOP), menghasilkan tingkat respons keseluruhan yang terbatas (20–30%) dan rata-rata *Overall Survival* (OS) beberapa bulan (4–8 bulan). Efektifitas sedikit meningkat bila dikombinasikan dengan rituximab (R), antibodi monoklonal anti-CD20 chimeric (mAb) manusia. R-CHOP menghasilkan *overall respon rate* (ORR) 67% dan median OS 21 bulan, tiga kali lebih lama dari CHOP saja (Andrea et al., 2022).

Pendekatan alternatif untuk kemoimunoterapi adalah *autologous* atau *allogenic-Stem Cell Transplantation* (SCT), dapat diadopsi pada pasien SR bugar yang umumnya mewakili sebagian kecil pasien (10-15%). Data klinis menunjukkan bahwa pasien SR yang menjalani *allogenic-SCT* sebagai terapi paska remisi memiliki kelangsungan hidup lebih lama dibandingkan dengan pasien yang tidak menerima terapi tambahan atau SCT sebagai terapi penyelamatan, 36% untuk *allogenic-SCT* dan 59% untuk

autologous-SCT. Hasil ini dikonfirmasi dalam studi yang berbeda, mengungkapkan OS 5 tahun sebesar 58%. Studi metanalisis tahun 2020 mendapatkan ORR sebesar 79%, termasuk 33% *complete response* dan tingkat OS sebesar 49% (Andrea et al., 2022; Mouhssine et al., 2022).

Pada pasien ini diberikan kemoterapi kombinasi CHOP 6 seri dan Rituximab 3 seri, dilakukan evaluasi terapi dengan CT scan abdomen setelah pemberian CHOP sebanyak 6 seri dan Rituximab 3 seri. Berdasarkan kriteria RECIL 2017, didapatkan pasien dengan *stable disease* sehingga direncanakan untuk pemberian kemoterapi R-DHAP.



Gambar 7. Manajemen dari pasien CLL dengan transformasi Richter menjadi Diffuse Large B-Cell Lymphoma.⁷

Prognosis dari CLL sangat buruk setelah terjadi transformasi Richter. Salah satu faktor yang signifikan terkait dengan perbedaan prognosis pada sindrom Richter adalah keterkaitan DLBCL atau HvRS dengan klonalitas CLL yang mendasari. Skor SR ini merupakan suatu model skor survival untuk memprediksi risiko kematian pasien secara individual. Skor ini terdiri dari performa Zubrod yang lebih dari 1, peningkatan angka LDH, hitung trombosit $\leq 100 \times 10^9/l$, ukuran tumor ≥ 5 cm, dua atau lebih terapi yang telah digunakan. Setelah diskoring, dimasukkan kedalam 4 grup risiko yaitu risiko rendah (0-1 faktor risiko) dengan median survival 13-45 bulan, risiko rendah-intermediate (2 faktor risiko) dengan median survival 11-32 bulan, risiko intermediate (3 faktor risiko) dengan median survival 4 bulan, dan risiko tinggi (4-5 faktor risiko) dengan median survival 1-4 bulan.^{15,16} Pada pasien ini didapatkan skor Zubroid > 1 (Zubroid / ECOG 2), LDH meningkat, hitung trombosit $\leq 100 \times 10^9/l$, ukuran tumor ≥ 5 cm sedangkan riwayat terapi belum ada. Total didapatkan sebanyak 4 faktor risiko, pasien termasuk ke dalam grup risiko tinggi dengan median survival 1 sampai 4 bulan. Hal ini sesuai dengan luaran pasien yang meninggal setelah 6 bulan terdiagnosis Sindrom Richter.

SIMPULAN

Sindroma Richter pada pasien CLL dikaitkan dengan perkembangan penyakit yang sangat cepat, pilihan terapi yang terbatas, dan umumnya kelangsungan hidup yang buruk. Studi terbaru menunjukkan bahwa sekitar 20% kasus DLBCL yang timbul pada pasien CLL secara klonal tidak terkait dengan CLL yang mendasari. Telah dilaporkan seorang pasien perempuan, 42 tahun dengan diagnosis *Chronic Lymphocytic Leukemia* Rai IV dengan Limfoma Non-Hodgkin stadium IIIB ECOG 2 (Sindrom Richter)

berdasarkan adanya leukositosis, hepatosplenomegali, keterlibatan sumsum tulang, limfadenopati generalisata, peningkatan LDH serta pemeriksaan histopatologi dan imunohistokimia yang menunjang. Pasien mendapatkan kemoterapi kombinasi R-CHOP dan memiliki prognosis yang buruk.

DAFTAR PUSTAKA

- Agbay, R. L., Jain, N., Loghavi, S., Medeiros, L. J., & Khoury, J. D. (2016). Histologic Transformation of Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *American Journal of Haematology*, 91(10): 1036-1043.
- Al-Sawaf O, Robrecht S, Bahlo J, Fink AM, Cramer P, Tresckow J, Eichhorst B. Richter Transformation in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) – A Pooled Analysis of German CLL Study Group (GCLLSG) Front Line Treatment Trials. *Leukemia*. 2020; 35(1):169-176.
- Andrea, I., Silvia, D., & Tizziana, V. (2022). Novel Approaches for the Treatment of Patients with Richter's Syndrome. *Current Treatment Option in Oncology*, 23:526-542.
- Ben-Dali, Y., Hleuhel, M. H., Andersen, M. A., Brieghel, C., Clasen-Linde, E., Da Cunha-Bang, C., & Niemann, C. U. (2018). Risk Factors Associated with Richter's Transformation in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*, 132, 1697.
- Broséus, J., Hergalant, S., Vogt, J., Tausch, E., Kreuz, M., Mottok, A., ... & Stilgenbauer, S. (2023). Molecular Characterization of Richter Syndrome Identifies De Novo Diffuse Large B-cell Lymphomas with Poor Prognosis. *Nature Communications*, 14(1), 309.
- Condoluci, A., & Rossi, D. (2021). Richter Syndrome. *Current Oncology Reports*, 23, 1-10.
- Condoluci, A., & Rossi, D. (2022). Biology and Treatment of Richter Transformation. *Frontiers in Oncology*, 1065.
- Elnair, R., Ellithi, M., Kallam, A., Shostrom, V., & Bociek, R. G. (2021). Outcomes of Richter's Transformation of Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL/SLL): An Analysis of the SEER database. *Annals of Hematology*, 100, 2513-2519.
- Eyre, T. A., & Schuh, A. (2017). An Update for Richter Syndrome–New Directions and Developments. *British Journal of Haematology*, 178(4), 508-520.
- Giné, E., Martinez, A., Villamor, N., López-Guillermo, A., Camos, M., Martinez, D., ... & Montserrat, E. (2010). Expanded and Highly Active Proliferation Centers Identify a Histological Subtype of Chronic Lymphocytic Leukemia ("Accelerated" Chronic Lymphocytic Leukemia) with Aggressive Clinical Behavior. *Haematologica*, 95(9), 1526-1533.
- Mouhssine, S., & Gaidano, G. (2022). Richter Syndrome: From Molecular Pathogenesis to Druggable Targets. *Cancers*, 14(19), 4644.
- Parikh, S. A., Kay, N. E., & Shanafelt, T. D. (2014). How we treat Richter syndrome. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 123(11), 1647-

1657.

Petrackova, A., Turcsanyi, P., Papajik, T., & Kriegova, E. (2021). Revisiting Richter Transformation in the Era of Novel CLL agents. *Blood Reviews*, 49, 100824.

Susanibar-Adaniya, S., & Barta, S. K. (2021). 2021 Update on Diffuse large B cell Lymphoma: A Review of Current Data and Potential Applications on Risk Stratification and Management. *American Journal of Hematology*, 96(5), 617-629.

Tsimberidou, A. M., O'Brien, S., Khouri, I., Giles, F. J., Kantarjian, H. M., Champlin, R., ... & Keating, M. J. (2006). Clinical Outcomes and Prognostic Factors in Patients with Richter's Syndrome Treated with Chemotherapy or Chemoimmunotherapy with or without Stem-Cell Transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 24(15), 2343-2351.

Wang, Y., Tschautscher, M. A., Rabe, K. G., Call, T. G., Leis, J. F., Kenderian, S. S., ... & Ding, W. (2020). Clinical Characteristics and Outcomes of Richter Transformation: Experience of 204 Patients from a Single Center. *Haematologica*, 105(3), 765.