

DIAGNOSIS DAN PENATALAKSANAAN LIMFOMA ORBITA

Ardizal Rahman

Bagian Ilmu Kesehatan Mata

Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP Dr. M. Djamil Padang

ABSTRAK

Limfoma orbita merujuk pada limfoma yang terjadi di konjungtiva, kelenjar lakrimal, palpebra dan otot-otot ekstraokular. Limfoma primer non-Hodgkin (NHL) dari orbita dapat ditemukan pada hanya 1% dari semua limfoma non-Hodgkin. Analisis mutasi somatik pada regio variabel (V) dari immunoglobulin (ig) dan segmen gen rantai berat (H) telah menunjukkan peran dari stimulasi antigen kronik pada patogenesis limfoma *mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT). Patogen mikroba seperti *Helicobacter pylori* dan *Chlamydia pneumonia* dapat mendasari proses inflamasi dan pada akhirnya memicu akuisisi MALT juga memainkan peran penting dalam tranformasi maligna dan ekspansi klonal lanjutan limfoma. Penentuan stadium kanker sangat penting karena akan menentukan terapi apa yang akan diberikan dan kemungkinan remisi dan prognosinya. Berdasarkan sistem stadium Ann-Arbor, limfoma yang terbatas di orbita disebut sebagai stadium I, keterlibatan struktur sekitar (sinus paranasal, tonsil, dan hidung) menjadikannya stadium II. Stadium III adalah penyakit nodal abdominal dibawah diafragma dan stadium IV merujuk pada keterlibatan yang tersebar dari satu atau lebih lokasi ekstranodal (hepar, sum-sum tulang atau sistem saraf pusat). Mayoritas pasien datang dengan keluhan massa konjungtiva berwarna pink (91%), diikuti hiperemis konjungtiva (32%), proptosis (27%), massa palpebra atau orbita (19%), penurunan visus dan ptosis (6%), dan diplopia (2%). Bilateralitas terjadi pada 10% hingga 15% kasus dimana 80 % terjadi secara simultan sedangkan 20% merupakan kondisi yang berurutan. Penilaian lanjut untuk staging yang akurat dan perencanaan terapi termasuk anamnesis yang lengkap dan pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium rutin, elektroforesis protein serum, LDH serum, β_2 -mikroglobulin, rontgen thoraks, CT scan thoraks, abdomen, dan pelvis, dan biopsi sum-sum tulang. Diagnosa positif harus berdasarkan pada pemeriksaan histologik dari sampel tumor yang memadai yang diperoleh dengan biopsi orbita. Beberapa kriteria mayor harus dipertimbangkan pada penilaian awal penyakit untuk menentukan terapi optimal secara jelas, yaitu : (1) subtipe histopatologik limfoma, menurut klasifikasi WHO; (2) perluasan penyakit, di dalam dan di luar regio periokular; (3) faktor prognostik yang berhubungan dengan penyakit dan pasien; dan (4) dampak limfoma orbita pada mata dan fungsi visual. Berbagai modalitas terapi konvensional dapat diterapkan untuk limfoma orbita, termasuk agen tunggal atau kombinasi regimen kemoterapi, radioterapi, dan antibodi anti-CD20 monoklonal atau imunoterapi interferon.

Kata Kunci : Limfoma, MALT, stadium Ann-Arbor, kemoterapi, radioterapi

Limfoma orbita merujuk pada limfoma yang terjadi di konjungtiva, kelenjar lakrimal, palpebra dan otot-otot ekstraokular. Limfoma primer non-Hodgkin (NHL) dari orbita dapat ditemukan pada hanya 1% dari semua limfoma non-Hodgkin. Presentasi ekstranodal terjadi pada sekitar 40% pasien dengan limfoma non-Hodgkin, dan 5-15% dari semua kasus tersebut melibatkan orbita.^{1,2,3}

Limfoma orbita primer dapat muncul mulai dari usia 15 hingga 70 tahun tapi paling sering ditemukan pada orang dewasa berumur 60 tahun atau lebih. Margo dan Mulla melaporkan bahwa lebih dari 300 malignansi orbita, 55% merupakan limfoma yang melibatkan orbita. Sekitar 75% pasien dengan limfoma orbita akan mengalami keterlibatan sistemik. Sebagian besar limfoma non-Hodgkin orbita dan adneksa menunjukkan jenis dengan derajat rendah (84%) dan hanya 16% yang secara histologi menunjukkan derajat tinggi. Limfoma orbita umumnya bersifat unilateral dan hanya 20% kasus yang bersifat bilateral.

ETIOLOGI DAN PATOGENESIS

Umumnya limfoma jenis *mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT) muncul di jaringan atau organ yang normalnya tidak terdapat jaringan limfoid, seperti regio orbita, tetapi memperoleh jaringan limfoid reaktif sebagai respons terhadap stimulasi antigenik persisten, sebagai akibat inflamasi kronik atau penyakit autoimun. Analisis mutasi somatik pada regio variabel (V) dari immunoglobulin (ig) dan segmen gen rantai berat (H) telah menunjukkan peran dari stimulasi antigen kronik pada patogenesis limfoma MALT. Awalnya proses ini tergantung pada stimulasi antigenik terus-menerus, dan pada akhirnya menjadi otonom. Stimulasi antigenik kronik pada akhirnya dapat berkembang ke arah instabilitas genetik dengan abnormalitas kromosom kemudian, menyebabkan transformasi suatu klon sel limfoid normal menjadi limfoma MALT. Abnormalitas genetik adisional, yaitu mutasi/delesi p53 atau p16, pada akhirnya mengakibatkan progresi ke arah limfoma yang lebih agresif (*Diffuse large B-cell lymphoma*) pada kurang dari 10% kasus.^{4,5}

Sifat dari proses inflamasi yang mendasari pada pasien dengan limfoma MALT tetap tidak diketahui pada sebagian

besar kasus. Suatu studi cohort di Inggris, termasuk 369 pasien dengan limfoma MALT, menunjukkan suatu prevalensi yang signifikan (5%) dari tirotoksikosis autoimun dengan orbitopati tiroid, mendahului diagnosis limfoma MALT dengan median 17.5 tahun. Pada suatu studi casecontrol prospektif di Itali, suatu hubungan yang signifikan ditunjukkan antara penduduk pedesaan, paparan ke binatang peliharaan, dan riwayat konjungtivitis kronik pada pasien dengan limfoma MALT.^{4,5}

Patogen mikroba yang mendasari proses inflamasi dan pada akhirnya memicu akuisisi MALT juga memainkan peran penting dalam transformasi maligna dan ekspansi klonal lanjutan limfoma. Diantara pasien dengan limfoma MALT primer, laporan kasus tunggal telah menunjukkan adanya hubungan dengan DNA *Helicobacter pylori* dan *Chlamydia pneumonia*. Baru-baru ini, Ferrari et al menunjukkan adanya hubungan antara limfoma MALT dan infeksi *C Psittaci* (Cp) pada pasien Italia. DNA Cp dideteksi dengan immunohistokimia dan analisis PCR pada 80% dari 40 sampel limfoma. Bahkan, DNA bakteri ditemukan pada 43% sel mononuklear darah tepi pasien, tapi tidak pada donor yang sehat.^{3,4,5}

FAKTOR RESIKO

Beberapa faktor telah dihubungkan dengan peningkatan resiko terjadinya limfoma, tetapi masih belum jelas peran apa yang dilakukannya dalam perkembangan limfoma sebenarnya. Faktor resiko tersebut adalah sebagai berikut :^{2,3,6}

- Umur: resiko NHL meningkat dengan bertambahnya umur
- Infeksi :
 - » Infeksi HIV
 - » Infeksi virus Epstein-Barr, salah satu faktor etiologi mononukleosis
 - » Infeksi *H pylori*, bakteri yang hidup di traktus digestif
 - » Infeksi virus hepatitis B atau hepatitis C
- Kondisi medis yang merusak sistem imun
 - » HIV
 - » Penyakit autoimun
 - » Penggunaan terapi immunosupresif (sering digunakan setelah

transplantasi organ)

- » Penyakit imunodefisiensi herediter (ataxia telangiectasia)
- Paparan terhadap bahan kimia
 - » Pekerjaan petani atau pekerjaan dengan paparan terhadap bahan kimia toksik tertentu seperti pestisida, herbisida, atau benzene.
 - » Pewarna rambut
- Genetik : riwayat keluarga positif limfoma

STADIUM PENYAKIT

Penentuan stadium kanker sangat penting karena akan menentukan terapi apa yang akan diberikan dan kemungkinan remisi dan prognosinya. Biopsi diperlukan untuk mengelompokkan stadium limfoma. Workup sistemik yaitu darah rutin lengkap, tes fungsi ginjal dan hepar, pemeriksaan darah tepi, biopsi sum-sum tulang, rontgen thoraks, CT scan orbita, thoraks, dan abdomen.^{7,8}

Berdasarkan sistem stadium Ann-Arbor, limfoma yang terbatas di orbita disebut sebagai stadium I, keterlibatan struktur sekitar (sinus paranasal, tonsil, dan hidung) menjadikannya stadium II. Stadium III adalah penyakit nodal abdominal dibawah diafragma dan stadium IV merujuk pada keterlibatan yang tersebar dari satu atau lebih lokasi ekstranodal (hepar, sum-sum tulang atau sistem saraf pusat) dan "E" digunakan ketika terdapat perluasan ekstranodal lokal (cth. IE, IIE, IIIE dan IVE). Tanda A adalah untuk tidak adanya gejala dan tanda B untuk demam (temperatur lebih tinggi dari 38° C, keringat malam, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan lebih dari 10% dalam 6 bulan terakhir. Mayoritas pasien (85%-90%) dengan limfoma orbita datang dengan penyakit terlokalisir (stadium I) & keterlibatan nodal dilaporkan pada sekitar 5% pasien. Pada berbagai seri kasus, 10% hingga 15% pasien menderita penyakit yang telah mengalami penyebaran (stadium IV) pada presentasi awal, termasuk keterlibatan sum-sum tulang pada sekitar 5% pasien.^{7,8}

GAMBARAN KLINIS

Limfoma orbita dapat mengenai konjungtiva, kelenjar lakrimal, dapat ditemukan pada duktus nasolakrimal, ruang intrakonal atau ekstrakonal. Lokasi asal lesi tersering adalah orbita (40%), diikuti konjungtiva (35%-40%),

kelenjar lakrimal (10-15%) dan palpebra (10%).^{4,7,8}

Revised European American Lymphoma Classification (REAL Classification)³

1. Leukemias and Lymphomas of B-cell Origin (Pan B CD 19,20+)

- A. Indolent B-cell malignancies:
 - (i) Small lymphocytic lymphoma
 - (ii) Hairy cell leukemia
 - (iii) Follicular lymphomas
 - (iv) Lymphoplasmacytoid lymphoma
 - (v) Marginal zone lymphoma.
- B. Aggressive B-cell malignancies:
 - (i) Diffuse large cell lymphoma
 - (ii) Follicular large cell lymphoma
 - (iii) Mantle cell lymphoma
 - (iv) Burkitt's lymphoma
 - (v) Plasmacytoma / Myeloma

2. Leukemias and Lymphomas of T-cell Origin (CD 2, 7+)

- A. Indolent T-cell malignancies:
 - (i) T-CLL
 - (ii) Cutaneous T-cell lymphoma (Sezary syndrome)
- B. Aggressive T-cell malignancies:
 - (i) Peripheral T-cell NHL
 - (ii) Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
 - (iii) Intestinal T-cell lymphoma
 - (iv) Adult T-ALL

WHO Classification of NHL

1. B-cell Neoplasms

- A. Precursor B-cell ALL
- B. Mature B-cell malignancies:
 - (i) B-cell CLL
 - (ii) Plasmacytoma
 - (iii) Extranodal marginal B-cell lymphoma
 - (iv) Mantle cell lymphoma
 - (v) Follicular lymphoma
 - (vi) Diffuse large B-cell lymphoma
 - (vii) Burkitt's lymphoma
 - (viii) B-cell promyelocytic leukemia
 - (ix) Hairy cell leukemia
 - (x) Lymphoplasmocytic lymphoma
 - (xi) Monocytoid B-cell lymphoma.

2. T-cell Neoplasms

- A. Precursor T-cell ALL
- B. Mature T-cell malignancies:
 - (i) Mycosis fungicides

- (ii) Adult T-cell lymphoma
- (iii) Anaplastic or Null cell lymphoma
- (iv) Peripheral T-cell lymphoma, not specified
- (v) T-cell prolymphocytic leukemia
- (vi) Aggressive NK cell leukemia
- (vii) T-cell granular lymphocytic leukemia.

Mayoritas pasien datang dengan keluhan massa konjungtiva berwarna pink (91%), diikuti hiperemis konjungtiva (32%), proptosis (27%), massa palpebra atau orbita (19%), penurunan visus dan ptosis (6%), dan diplopia (2%). Bilateralitas terjadi pada 10% hingga 15% kasus dimana 80% terjadi secara simultan sedangkan 20% merupakan kondisi yang berurutan. Tanda yang ditemukan dapat berupa edema jaringan lunak yang berasal dari konjungtiva, palpebra atau kelenjar lakrimal atau proptosis karena tumor orbita. Inflamasi periorbita dapat terjadi. Lesi konjungtiva umumnya terdapat sebagai infiltrat pink mobile pada substansia propria ("salmon-pink patch"), menyebabkan kemosis, hiperemis, dan iritasi konjungtiva. Proliferasi limfoid orbita dikarakteristik oleh massa kenyal atau padat dan terpalpasi yang menyebabkan proptosis progresif perlahan, kadangkala berkaitan dengan edema periorbital, penurunan visus, gangguan motilitas okular, dan diplopia. Limfoma kelenjar lakrimal berasal di orbita superior anterior, menyebabkan proptosis bola mata ke inferonasal. Lesi limfomatosa palpebra umumnya ditemukan di dermis atau otot orbikularis palpebra superior dan dapat menyebabkan ptosis.^{4,7,8,9}

Lokasi yang paling sering dari penyebaran limfoma orbita adalah nodus limfa (34%), kulit (19%), sumsum tulang (11%), dan limfa (10%). Limfoma konjungtiva atau orbita profunda memiliki resiko penyebaran terendah (21% dan 24% masing-masing) dibandingkan dengan kelenjar lakrimal atau palpebra masing-masing. Lesi konjungtiva memiliki tingkat survival yang tinggi secara keseluruhan diikuti orbita, kemudian palpebra. Ekstensi lokal limfoma ke jaringan subkutis disekitar mata, atau massa fossa temporalis juga berhubungan dengan resiko yang meningkat secara signifikan akan penyebaran limfoma pada waktu kemudian.^{5,7,8}

DIAGNOSIS

Evaluasi awal pasien dengan limfoma orbita memerlukan pemeriksaan oftalmologis yang teliti dan sampling jaringan yang adekuat untuk diagnosis histopatologik. Penilaian lanjut untuk staging yang akurat dan perencanaan terapi termasuk anamnesis yang lengkap dan pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium rutin, elektroforesis protein serum, LDH serum, β_2 -mikroglobulin, rontgen thoraks, CT scan thoraks, abdomen, dan pelvis, dan biopsi sum-sum tulang.^{4,9,10}

CT scan dan MRI dengan peningkatan kontras merupakan alat pencitraan radiografik utama dalam evaluasi proliferasi adneksa okular. Alat-alat tersebut membantu dalam penilaian lokasi, ukuran, dan derajat infiltrasi limfoma orbita. Tampilan radiografik umum dari lesi limfoid yaitu lesi berbatas tegas, homogen, unifokal dari isodensitas hingga sedikit hiperdensitas, dan batas tepi yang jelas, melekat ke struktur yang berbatasan dan mendorongnya daripada menginfiltrasi struktur orbita tersebut. Infiltrasi ke bola mata atau erosi tulang merupakan gambaran yang jarang dari limfoma MALT.^{5,10,11}

Pencitraan Positron Emission Tomography (PET) dapat memberikan nilai tambahan dalam evaluasi limfoma orbita, meskipun sensitivitasnya rendah (27%) dalam mendeteksi lesi orbita. Beberapa studi telah menunjukkan bahwa PET memiliki sensitivitas yang lebih tinggi dibanding CT scan dalam mendeteksi penyakit metastasis (86% vs 72%) pada pasien dengan limfoma orbita. Pada 71% kasus, penggunaan pencitraan PET disamping CT scan dan MRI telah memberikan informasi tambahan yang bermakna secara klinis yang menyebabkan "upstaging" dan perubahan dalam manajemen pasien.^{4,5,12}

GAMBARAN HISTOPATOLOGIS

Sebagaimana pada semua bentuk lain dari NHL, menegakkan diagnosa limfoma orbita sering sulit dan lama karena tumor berukuran sangat kecil pada kebanyakan pasien. Diagnosa positif harus berdasarkan pada pemeriksaan histologik dari sampel tumor yang memadai yang diperoleh dengan biopsi orbita yang ukurannya cukup besar untuk memungkinkan penentuan yang

akurat dari penyakit limfoproliferatif menurut klasifikasi WHO. Pemeriksaan histopatologis terdiri dari pemeriksaan morfologik dari proliferasi selular (pola arsitektur dan gambaran selular), umumnya dikombinasi dengan analisis imunohistokimia dan molekular.^{4,5,7}

Modalitas biopsi tergantung dari lokasi anatomis lesi dan hubungannya dengan bola mata. Biopsi dapat dilakukan pada konjungtiva, lesi palpebra, massa orbita atau kelenjar lakrimal. Jumlah jaringan yang didapatkan dari biopsi orbita biasanya sedikit, sehingga klasifikasi histomorfologi sering sulit dan imunohistokimia telah menjadi bagian penting dalam menegakkan diagnosis yang akurat.^{5,7,8}

Klasifikasi *The Revised European-American Lymphoma* (REAL) dan WHO telah meningkatkan diagnosis berdasarkan pada karakteristik klinis, morfologik, imunofenotipikal, dan sitogenetik, dan hal ini telah menghasilkan deskripsi entitas baru dan defenisi ulang dari penyakit-penyakit yang dikenal sebelumnya. Menurut REAL, subtype limfoma yang tersering yang muncul di orbita adalah limfoma sel-B zona marginal ekstranodal (MZL). Ketika ditemukan dalam hubungannya dengan permukaan epitel atau organ kelenjar, limfoma diperkirakan berasal dari *mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT). Dengan pengecualian dari sindrom Sjogren kelenjar lakrimal, tidak terdapat kondisi inflamasi atau agen infeksi orbita yang mendahului yang telah dijelaskan. Seperti yang diharapkan, limfoma tipe MALT paling sering terdapat pada konjungtiva dan, meskipun seseorang mungkin mengharapkan semua MZL muncul dari struktur ini, beberapa MZL orbita profunda nampaknya tidak memiliki komponen konjungtiva. Limfoma MALT dapat timbul dari kelenjar lakrimal, yang mana berasal dari konjungtiva. Limfoma orbita derajat rendah selebihnya merupakan tipe yang kebanyakan ditemui utamanya di nodal; limfoma folikular, *small B-lymphocytic lymphoma*, dan yang jarang, limfoma sel mantel. *Diffuse large B-cell lymphoma* (DLCL) adalah tipe derajat tinggi yang tersering.^{4,8,9}

Limfoma MALT (OAML) dikarakteristik oleh suatu ekspansi populasi sel heterogen, terdiri dari sel serupa sentrosit, monositoid, dan plasmositoid, dengan sedikit blast pada zona marginal yang mengelilingi folikel reaktif.

Gambaran histopatologik patognomonik yaitu "kolonisasi folikular" (infiltrasi sekunder pusat germinal oleh limfosit maligna) dan pembentukan "lesi limfoproliferatif" melalui invasi struktur epitel sekitar oleh sarang-sarang sel limfoma MALT. "Badan Dutcher", pseudoinklusi intranuklear dari sitoplasma eosinofilik yang positif periodic acid Schiff, telah diamati pada malignansi limfoid derajat rendah, terutama limfoma MALT dengan diferensiasi plasmositoid. Gambaran sitologik sel-sel limfoma MALT serupa dengan sel-sel *marginal zone B-lymphoma*. Sel-selnya dapat lebih besar dari limfosit kecil, dengan nuklei yang terlipat iregular.^{8,9,11}

DIAGNOSA BANDING

Limfoma memiliki lokasi yang khas di orbita yang dapat membantu dalam menegakkan diagnosis yang tepat. Lokasi tersebut umumnya melibatkan kuadran superior; secara spesifik kuadran superolateral. Terdapat beberapa penyakit sebagai diagnosa banding limfoma orbita pada lokasi tersebut yaitu :^{2,3,9,13}

- Abses : menunjukkan massa berisi cairan yang tampak homogen pada CT scan dengan lingkaran tepi yang tegas.
- Limfoma : melekat pada struktur yang mengelilinginya dan umumnya tanpa erosi tulang
- Pseudotumor : juga melekat ke struktur sekitar dengan disertai infiltrasi dan retikulasi jaringan lemak retrobulbar. Pada MRI, sinyal T2 yang hipointensitas membantu dalam membedakan dengan tumor lain.
- Sarkoidosis : merupakan inflamasi granulomatosa nonkaseosa. Umumnya disertai manifestasi ekstraokular seperti granuloma paru. Terdapat infiltrasi difus struktur orbita dan penebalan dural.
- Dermoid : terletak pada garis sutura dan komposisinya berlemak dan terdapat erosi tulang. Lesi kistik ini memiliki densitas yang berbeda pada CT scan dan intensitas yang berbeda pada MRI dengan massa jaringan lunak.
- Metastasis : jarang dan terutama berasal dari payudara, paru atau kulit. Hiperintensitas pada sinyal T2 MRI dan massa heterogen yang tegas merupakan gambaran yang khas. Dapat terjadi destruksi tulang.

- Tumor kelenjar lakrimal : dapat jinak atau maligna. Karsinoma memiliki intensitas sinyal heterogen pada gambaran T1 dan T2. Remodelling struktur tulang dan kalsifikasi punggata kadangkala dapat terlihat.

TATA LAKSANA

Beberapa kriteria mayor harus diper-timbangkan pada penilaian awal penyakit untuk menentukan terapi optimal secara jelas, yaitu : (1) subtype histopatologik limfoma, menurut klasifikasi WHO; (2) perluasan penyakit, di dalam dan di luar regio periokular; (3) faktor prognostik yang berhubungan dengan penyakit dan pasien; dan (4) dampak limfoma orbita pada mata dan fungsi visual.^{4,7,10}

Berbagai modalitas terapi konvensional dapat diterapkan untuk limfoma orbita, termasuk agen tunggal atau kombinasi regimen kemoterapi, radioterapi, dan antibodi anti-CD20 monoklonal atau imunoterapi interferon. Baru-baru ini, beberapa pilihan lain telah diajukan, seperti terapi anti-CD20 monoclonal antibody dan kebijakan observasi.^{1,5,14,15}

RADIOTERAPI.

Radioterapi merupakan terapi limfoma orbita dimana efikasi dan toksisitas jangka intermediet dan panjang telah banyak dilaporkan. Tanpa melihat subtype histopatologik limfoma, limfoma MALT dan limfoma derajat rendah atau tinggi, radioterapi menghasilkan tingkat kontrol yang sangat tinggi dari area oftalmologis dengan tingkat kontrol lokal dari 86% hingga 100%, dan tingkat rekurensi lokal antara 0% dan 15%. Hasil yang nampak sangat baik ini harus diinterpretasikan dalam 2 sudut pandang. Pertama, radioterapi dihubungkan toksisitas yang terdiri terutama dari reaksi kutaneus atau konjungtiva yang segera dan komplikasi akhir seperti katarak, xeroftalmia, glaukoma dan retinopati iskemik. Kedua, rekurensi metastasis setelah radioterapi telah dilaporkan pada 6% hingga 50% pasien, dengan suatu rata-rata tingkat rekurensi metastasis sebesar 17%.^{2,4,5,15}

Secara umum, dosis radioterapi 30 Gy direkomendasikan pada limfoma derajat rendah dan 40 Gy pada limfoma derajat

intermediet. Pada kebanyakan laporan, radioterapi orbita dosis moderat (Cth. 30 Gy dalam 15 fraksi selama 3 minggu, hingga 35 Gy dalam 20 fraksi selama 4 minggu) sangat efektif dalam eradikasi limfoma orbita terlokalisir, umumnya diberikan melalui sepasang metal dari portal photon.^{12,14,15}

Katarak adalah komplikasi radiasi pada orbita. Ketika dosis pada lensa melebihi 15 Gy, terdapat kemungkinan terjadinya katarak sebesar 50%. Waktu terjadinya katarak adalah 3 hingga 8 tahun setelah radiasi. Komplikasi radiasi yang lain pada mata yaitu sindrom *dry eye* dan glaukoma. Rekurensi okular sering terjadi, dan kebanyakan pasien menderita penyakit CNS dalam 14 hingga 84 bulan. Lagipula, banyaknya efek samping dari radiasi telah diamati berupa pembentukan katarak, retinopati radiasi, neuropati optik, sindrom *dry eye*, dan defek epitelial kornea yang memanjang. Bagaimanapun, seri kasus lain tidak mencatat adanya komplikasi radioterapi setelah follow-up selama 24 hingga 140 bulan.^{7,14,15}

Radiasi seluruh otak dahulu pernah menjadi terapi utama limfoma. Suatu trial fase II, multicenter, prospektif yang memeriksa radiasi seluruh otak (40cGy dengan booster 20 cGy pada tumor) pada 41 pasien dengan limfoma. Tingkat respons sebesar 90%, tetapi 68% pasien mengalami relaps dengan survival median hanya selama 11.6 bulan. Radiasi seluruh otak profilaktik pada absennya penyakit CNS yang tercatat dapat diindikasikan, karena hingga 85% pasien akan menderita limfoma CNS. Bagaimanapun, tidak terdapat bukti yang cukup untuk mengevaluasi manfaatnya.^{7,8,15}

Kontrol lokal jangka panjang limfoma orbita dapat dicapai dengan terapi radiasi. Sekitar 85% pasien yang diterapi orbita dapat terkontrol. Resiko relaps metastasis berkaitan dengan gambaran histopatologi. Pasien dengan limfoma kecil difus atau sel besar memiliki relaps sistemik yang lebih tinggi dibanding limfoma limfositik kecil.^{3,5,9}

KEMOTERAPI.

Limfoma orbita yang telah metastasis diterapi dengan kemoterapi. Terapi yang terdiri dari kemoterapi agen tunggal seperti chlorambucil atau fludarabine untuk limfoma derajat rendah dan kemoterapi kombinasi seperti siklofosamid, doxorubicin,

vincristine, dan prednison (CHOP) atau protokol mirip-CHOP untuk limfoma derajat tinggi. Pada beberapa pasien, profilaksis neurologis dilakukan dengan cytarabine atau methotrexate intrathecal. Pada pasien usia lanjut diberikan kombinasi imunoterapi rituximab (antibodi anti-CD20 monoklonal) dengan kemoterapi siklofosamid, adriamycin, vincristine dan prednisolon (R-CHOP).^{1,4,5,10}

EKSISI BEDAH DAN KEBIJAKAN OBSERVASI.

Dapat terdiri dari eksisi kompli tumor, terutama pada kasus tumor kelenjar lakrimal, dimana lesi berkapsul dapat diambil seluruhnya. Beberapa publikasi telah melaporkan total 80 pasien tanpa terapi pelengkap, dan khususnya tanpa radioterapi, dilakukan setelah eksisi bedah. Beberapa studi ini menunjukkan bahwa rekurensi lokal terjadi lebih sering setelah eksisi bedah simpel daripada setelah radioterapi. Data tersebut menunjukkan bahwa investigasi lanjut diperlukan untuk mengevaluasi kebijakan observasi setelah eksisi bedah total kompli dari limfoma.^{4,5,10}

IMUNOTERAPI.

Imunoterapi limfoma orbita termasuk IFN dan rituximab, tetapi beberapa data telah dipublikasikan mengenai kedua modalitas ini. Blasi et al melaporkan 5 pasien dengan limfoma MALT konjungtiva yang diterapi dengan 1.500.000 IU IFN yang diinjeksi secara subkonjungtiva intralesi 3 kali seminggu selama 4 minggu. Respons kompli didapatkan pada semua pasien. Empat pasien tidak memiliki tanda rekurensi lokal (rentang follow up 12-36 bulan) dan 1 pasien mengalami rekurensi setelah 11 bulan dan progresi sistemik dari limfoma. Begitupun, beberapa data telah dilaporkan pada pasien dengan OAL yang diterapi dengan rituximab. Rituximab adalah antibodi anti-CD20 monoklonal yang telah digunakan secara luas pada terapi NHL sel B, tunggal atau dalam kombinasi dengan kemoterapi. Berbagai mekanisme efektor untuk rituximab telah dilaporkan : sitolisis tergantung komplemen, sitotoksitas dimediasi sel tergantung antibodi, induksi apoptosis sel B yang dipicu mAb, inhibisi proliferasi sel,

efek sinergistik dengan agen sitotoksik, dan interferon. Rituximab dengan kombinasi kemoterapi memicu suatu manfaat yang signifikan dibanding dengan kemoterapi saja dalam hal tingkat respons, survival bebas progresi, dan survival keseluruhan pada pasien dengan limfoma sel B besar dan folikular. Rituximab memicu respons keseluruhan dan kompli sebesar 70% dan 42%, masing-masing pada pasien dengan limfoma MALT yang relaps.^{4,5,12}

Terapi antibiotik Anti-C psittaci.

Suatu pendekatan terapi baru, terutama NHL konjungtiva-terapi antibiotik anti-C psittaci- baru-baru ini telah diajukan. Seperti yang telah sebelumnya disebutkan, Ferreri et al menunjukkan suatu hubungan antara C psittaci dan limfoma orbita pada pasien limfoma sel B zona marginal yang positif C psittaci yang diterapi dengan doxycycline. Terjadi remisi kompli pada 2 dari 9 pasien. Sebaliknya, Grunberger et al tidak menemukan efek terapi dari terapi antibiotik buta pada 11 pasien dengan limfoma MALT. Karena jumlah pasien yang sedikit dan hasil yang heterogen, terapi antibiotik antichlamydia tidak dapat dianggap sebagai terapi standar untuk limfoma orbita.^{4,5,9}

PROGNOSIS

Prognosis pasien dengan limfoma orbita umumnya baik (tingkat survival keseluruhan 5 tahun antara 50% dan 94%) dengan proporsi yang tinggi dari penyakit yang terlokalisir, perjalanan klinis yang lambat, interval bebas penyakit yang lama, dan tingkat mortalitas rendah yang berkaitan dengan limfoma. Pada banyak seri kasus, lokasi primer nonkonjungtiva, stadium penyakit lanjut, keterlibatan nodus limfe, usia lebih tua dari 60 tahun, terdapatnya gejala B, dan peningkatan level LDH serum merupakan faktor prognostik negatif pada pasien limfoma orbita.^{3,4}

Lokasi presentasi primer limfoma orbita nampak berhubungan dengan resiko untuk keterlibatan sistemik. Secara umum, lokasi primer konjungtiva berhubungan dengan resiko terendah (20%), orbita dengan resiko intermediet (35%), dan palpebra dengan resiko tertinggi (65%) dari resiko metastasis.^{4,7}

Hubungan antara gambaran histopatologik dan survival masih kontroversial. Suatu penelitian besar dari Rumah Sakit Mata Moorfield dan Rumah Sakit St. Bartholomew mengklasifikasikan 212 pasien menurut klasifikasi REAL menjadi *marginal zone lymphoma* (MZL), *diffuse lymphoplasmacytic/lymphoplasmacytoid lymphoma* (LPL), *follicular lymphoma* (FCL), *diffuse large B-cell lymphoma* (DLCL) dan

tipe lain. MZL terdapat pada 43% kasus, dan 72% terjadi di konjungtiva atau retroorbita. Tingkat survival penyakit tertentu untuk 5 tahun pada MZL adalah 87%. LPL terdapat pada 23% kasus dan memiliki tingkat survival penyakit tertentu untuk 5 tahun sebesar 78%. Frekuensi FCL adalah 14%, dan DLCL 10% dengan tingkat survival penyakit tertentu untuk 5 tahun masing-masing sebesar 45% dan 52%.^{4,5,10}

DAFTAR PUSTAKA

1. Nutting CM, Jenkins CD, Norton AJ, Cree I, Rose GE, Plowman PN. Primary Orbital Lymphoma. *The Hematol J* 2002; 3: 14-6.
2. Knapp C, Vaidhyanath R, Brown L, Sampath R. Orbital Lymphoma. In: *Surgical Atlas of Orbital Diseases*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd. 2008: p. 146-50
3. American Academy of Ophthalmology. Lymphoproliferative Disorders. In: *Orbits, Eyelids, and Lacrimal System*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology. 2011: p. 79-85.
4. Stefanovic A, Lossos IS. Extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa. *Blood* 2009; 114: 501-10.
5. Decaudin D, de Cremoux P, Salomon AV, Dendale R, Le Rouic LL. Ocular Adnexal Lymphoma: A Review of Clinicopathologic Features and Treatment Options. *Blood* 2006; 108: 1451-60.
6. Ansell S, Andjamesarmitage. Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(8):1087-97.
7. Yadav BS, Sharma SC. Orbital Lymphoma: Role of radiation. *Indian J Ophthalmol* 2009; 57: 91-7.
8. Rey PC, Perez EM, Gonzales F. Orbital Lymphomas. Presentation of Nine Cases. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2008; 83: 95-104.
9. Bhattacharyya PC, Bhattacharyya AK, Talukdar R. Primary Orbital Lymphoma. *JAPI* 2003; 51: 1116-8.
10. Eckardt AM, Lemound J, Rana M, Gellrich NC. Orbital Lymphoma: Diagnostic Approach and Treatment Outcome. *World J of Surgical Oncol* 2013; 11: 73: 1-6.
11. Das S, Murthy R, Naik M, Honavar SG, Vemuganti G, Reddy VA. Orbital Lymphoma: Clinical Profile and Treatment Outcomes. *AIOC 2009 Proceedings. Orbit/ Plastic Surgery Session-I*. 403-5.
12. Gaiieni P, Polito E, Leccisotti A, Marotta G, Lasi S, Bigazzi C, Bucalossi A, Frezza G, Lauria F. Localized Orbital Lymphoma. *Haematologica* 1997; 82: 436-9.
13. Priego G, Majus C, Climent F, Muntane A. Orbital Lymphoma: imaging features and differential diagnosis. *Insights Imaging* 20012; 3: 337-44.
14. De Cicco L, Cella L, Liuzzi R, Solla R, Farella A, Punzo G, Tranfa F, Strianese D, Conson M, Bonavolonta G, Salvatore M, Pacelli R. Radiation Therapy in Primary Orbital Lymphoma: A Single Institution Retrospective Analysis. *Radiation Oncol* 2009; 4: 60; 1-6.
15. Lau HY, Chua ET, Yang TL, Chua EJ. Orbital Lymphoma: Results of Radiation Therapy. *Ann Acad Med Singapore* 1998; 27: 474-7.