

## TINGKAT HARAPAN HIDUP PASIEN LIMFOMA NON-HODGKIN BERDASARKAN SKOR IPI YANG MENDAPATKAN KEMOTERAPI LINI PERTAMA DI RSUP SANGLAH DENPASAR TAHUN 2014

I Putu Dhidhi Pradnya Suryadiarsa<sup>1</sup>, Ni Made Renny Anggraeni Rena<sup>2</sup>,  
Tjokorda Gde Dharmayuda<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

<sup>2</sup>Divisi Hematologi-Onkologi Medis Bagian/SMF Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran  
Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar

### ABSTRAK

Limfoma Non-Hodgkin (LNH) merupakan penyakit hematologi dengan keganasan yang terjadi pada limfosit, disebabkan oleh abnormalitas dari perkembangan limfosit yang akan membentuk suatu tumor, apabila dibiarkan maka dapat berkembang menjadi kanker. Skor *International Prognostic Index* (IPI) merupakan alat ukur yang digunakan untuk memperkirakan tingkat harapan hidup pasien LNH secara multidimensional dengan beberapa komponen, yaitu umur, stadium penyakit, kadar serum *Lactate Dehydrogenase* (LDH), keterlibatan ektranodul, dan status kinerja. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui tingkat harapan hidup pasien LNH berdasarkan skor IPI yang mendapatkan kemoterapi lini pertama di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2014. Studi ini menggunakan metode penelitian deskriptif retrospektif terhadap pasien LNH di RSUP Sanglah Denpasar selama tahun 2014. Dari 25 pasien yang menjadi responden, memiliki rentang umur antara 61-76 tahun dengan rerata umur  $65,68 \pm 4,7$  tahun dan median umur 65 tahun. Pasien lelaki berjumlah 19 orang dengan persentase 76%. Gejala klinis penyakit LNH ditandai dengan adanya benjolan (100%), demam (80%), penurunan berat badan (80%), lemas (80%), anemia (72%), dan keluhan organ (52%). *Diffuse Large B-Cell Lymphoma* (DLBCL) merupakan gambaran histopatologi tersering di RSUP Sanglah Denpasar dengan persentase 68%. Hasil skor IPI diantaranya empat pasien (16%) kategori *low risk*, dua pasien (8%) kategori *low-intermediate risk*, dua pasien (8%) kategori *high-intermediate risk*, dan 17 pasien (68%) kategori *high risk*. Sebagian besar kasus LNH di RSUP Sanglah Denpasar memiliki prognosis yang buruk, sehingga memiliki tingkat harapan hidup sebesar 34% dalam dua tahun dan 26% dalam lima tahun.

**Kata kunci:** Tingkat harapan hidup, Limfoma Non-Hodgkin, Skor IPI

### ABSTRACT

Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) is a malignant hematological disease originates in the lymphocytes, caused by abnormality in lymphocytes development which forms tumor and may become cancer. *International Prognostic Index* (IPI) score is clinical tool which aid in predicting the prognosis of NHL patients, using several components such as age, stage of disease, level of *Lactate Dehydrogenase* (LDH) serum, extranodules engagement, and performance status. This study aim to measure the prognosis of NHL patients treated with first-line chemotherapy based on IPI score in Sanglah General Hospital 2014. This study used a retrospective descriptive study on NHL patients in Sanglah General Hospital 2014. Twenty-five patients were included in the study. Age-span was between 61-76 years old (Mean  $65,68 \pm 4,7$  years; Median 65 years old). The number of male patients was 19 (76%). NHL clinical symptoms found in the patients are characterized by the presence of a lump (100%), fever (80%), weight loss (80%), fatigue (80%), anemia (72%), and organ complaints (52%). *Diffuse Large B-Cell Lymphoma* (DLBCL) is the most common histopathological structure observed on the patients (68%). The IPI score results consist of four patients (16%) in low risk category, two patients (8%) in low-intermediate risk category, two patients (8%) in high-intermediate risk category, and 17 patients (68%) in high risk category. Most of NHL patients in Sanglah General Hospital Denpasar were having poor prognosis status, so patients with NHL in Sanglah General Hospital had survival rate about 34% in two years and 26% in five years.

**Keywords:** Survival Rate, Non-Hodgkin Lymphoma, IPI Score

## PENDAHULUAN

Dewasa ini, berbagai penyakit hematologi sudah mulai berkembang di dunia, terutama di Indonesia. Limfoma merupakan suatu penyakit hematologi dengan keganasan yang terjadi pada limfosit.<sup>1</sup>

Limfoma Non-Hodgkin (LNH) lebih umum terjadi dibandingkan dengan Limfoma Hodgkin (LH). Terdapat 65.980 kasus baru setiap tahun dan terdapat 19.500 diantaranya meninggal akibat LNH.<sup>2</sup> Di RSUP Sanglah Denpasar selama tahun 2007-2008, terdapat peningkatan 56,5% kasus baru dari rekam medis pasien, yaitu dari 39 kasus pada tahun 2007 menjadi 69 kasus pada tahun 2008. *Diffuse Large B-Cell Lymphoma* (DLBCL) merupakan salah satu jenis LNH yang paling sering terjadi di dunia, dan sekitar 30-40% adalah dewasa dengan usia pertengahan 50 tahun.<sup>3</sup>

Karakteristik LNH dapat diketahui dari pembesaran KGB yang asimtomatis, demam intermiten, keringat malam, berat badan menurun, terdapat hepatomegali, dan splenomegali.<sup>4</sup> Stadium LNH berdasarkan kriteria Ann Arbor terdiri dari empat stadium, yaitu berdasarkan tingkat keterlibatan dari regio KGB, organ limpa, dan organ ekstralimfatik. Derajat LNH dapat diklasifikasikan melalui pemeriksaan histopatologi menjadi keganasan rendah, keganasan menengah, dan keganasan tinggi.<sup>5</sup>

Kemoterapi lini pertama yang digunakan untuk kasus LNH terdiri dari dua, yaitu regimen CHOP dan kombinasi antara regimen CHOP dengan Rituximab (R-CHOP).<sup>6</sup> Seiring perkembangan ilmu medis saat ini, regimen R-CHOP dapat meningkatkan harapan hidup pasien LNH secara signifikan.<sup>3</sup> Tingkat harapan hidup pasien LNH tidak dapat dihubungkan dari aspek pengobatan saja, namun alat ukur tingkatan hidup seharusnya bersifat multidimensional.<sup>3</sup>

Skor IPI merupakan salah satu alat ukur yang digunakan untuk memperkirakan tingkat harapan hidup pasien LNH secara multidimensional. Dalam hal ini, skor IPI memiliki penilaian dari beberapa aspek, yaitu terdiri dari usia, stadium penyakit LNH, kadar serum LDH, status kinerja, dan jumlah tempat ektranodul.<sup>7</sup> Skor IPI juga memiliki kriteria standar dalam menentukan prognosis ataupun tingkat harapan hidup pasien LNH dalam bentuk persentase yang diberikan dalam jangka waktu dua dan lima tahun tingkat harapan hidupnya.<sup>5</sup> Dalam penelitian ini akan membahas tingkat

harapan hidup pasien LNH berdasarkan skor IPI yang mendapatkan kemoterapi lini pertama di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2014. Mengingat dari banyaknya jumlah pasien LNH yang dirawat atau di data RSUP Sanglah Denpasar, sehingga dapat diketahui bagaimana tingkat harapan hidup pasien LNH tersebut selama Januari 2014 sampai dengan Desember 2014 setelah diakumulasi dengan skor IPI.

## BAHAN DAN METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional yang menggunakan rancangan *retrospektif deskriptif study* untuk mengetahui tingkat harapan hidup pasien LNH berdasarkan skor IPI yang mendapatkan kemoterapi lini pertama di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2014.

Subjek pada penelitian ini merupakan pasien di RSUP Sanglah Denpasar yang didiagnosis oleh dokter telah menderita LNH dan diberikan pengobatan berupa kemoterapi lini pertama selama tahun 2014. Teknik pengumpulan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *total sampling*. Data yang digunakan adalah data rekam medis pasien yang dicatat beberapa komponen, seperti data umum pasien dan kelima komponen skor IPI, kemudian dimasukkan dalam tabel data frekuensi dan diakumulasi dengan skor IPI.

Sampel pada penelitian ini adalah populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu:

1. Kriteria inklusi
  - a. Rekam medis pasien LNH yang berisi catatan lengkap selama tahun 2014.
  - b. Rekam medis pasien LNH yang memenuhi semua komponen yang terdapat dalam skor IPI.
  - c. Pasien LNH yang mendapatkan kemoterapi lini pertama selama tahun 2014.

Definisi operasional variabel dalam penelitian ini, yaitu:

- a. Limfoma non-Hodgkin merupakan suatu keganasan primer akibat abnormalitas jaringan limfosit, yang dapat berasal dari limfosit B, limfosit T, akan tetapi lebih jarang mengenai sel *Natural Killer* (NK).<sup>8</sup>
- b. Tingkat harapan hidup merupakan perkiraan jumlah atau rata-rata tahun hidup yang dijalani pasien dengan cara diakumulasi dan diinterpretasikan melalui skor IPI.<sup>9</sup>
- c. Skor IPI merupakan salah satu alat ukur yang digunakan untuk memperkirakan tingkat harapan hidup pasien LNH secara multidimensional. Dalam hal ini, skor IPI memiliki beberapa aspek yang perlu

- diperhatikan, yaitu usia, stadium penyakit LNH, kadar serum LDH, status kinerja, dan jumlah ekstranodul.<sup>5</sup>
- Faktor terapi merupakan pasien dengan LNH yang mendapat pengobatan berupa kemoterapi lini pertama.<sup>5</sup>
  - Usia berdasarkan tahun yang tertera pada Kartu Tanda Penduduk (KTP), variabel ini berskala numerik dan nominal dibagi menjadi di atas 60 tahun dan di bawah 60 tahun.
  - Stadium penyakit LNH merupakan suatu keadaan dari hasil diagnosis dokter terhadap pasien LNH, sudah sejauh mana tumor melibatkan jaringan dan organ sekitar, stadium LNH ditentukan berdasarkan kriteria Ann Arbor.<sup>8</sup>
  - Kadar serum LDH merupakan indikator yang relatif sensitif terhadap destruksi sel ataupun jaringan, apabila meningkat dapat berkaitan dengan keadaan patologis.<sup>5</sup>
  - Status kinerja dapat digunakan sebagai indikator dalam menentukan kualitas hidup dan aktivitas hidup pasien LNH yang akan dinilai melalui skor ECOG.<sup>9</sup>
  - Jumlah ekstranodul dalam LNH menunjukkan keadaan pasien makin memburuk, karena diimbangi dengan destruksi sel yang luas.<sup>5</sup>
  - Kemoterapi lini pertama terdiri dari dua, yaitu regimen CHOP dan regimen R-CHOP.<sup>9</sup>

Data yang didapat akan diolah secara manual, dianalisa secara deskriptif, dan disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi untuk menggambarkan tingkat harapan hidup pasien LNH berdasarkan skor IPI.

## HASIL

Berdasarkan rekam medis yang terkumpul pada tahun 2014 di RSUP Sanglah Denpasar, terdapat 25 pasien telah memenuhi kriteria inklusi dalam penelitian ini. Dari 25 pasien tersebut, didapatkan 19 pasien laki-laki (76%) dan enam pasien perempuan (24%) dengan rasio laki-laki dan perempuan 3,2:1. Rentang umur pasien LNH di RSUP Sanglah Denpasar dalam penelitian ini, yaitu berkisar antara umur 61-76 tahun, dengan rerata umur

65,68 ± 4,7 tahun dan median umur 65 tahun. Terdapat beberapa gejala klinis yang dialami oleh pasien LNH pada penelitian ini ditunjukkan pada **Tabel 1**.

Terdapat data yang menunjukkan gambaran histopatologi tersering pada pasien LNH, yaitu *Diffuse Large B-Cell Lymphoma* yang ditunjukkan dalam **Tabel 2**.

Dalam penelitian ini, telah diamati tingkat harapan hidup pasien LNH yang sudah menjalani kemoterapi lini pertama di RSUP Sanglah Denpasar dan telah dikategorikan melalui skor IPI dengan beberapa komponen didalamnya, seperti umur, stadium penyakit, kadar serum LDH, jumlah ekstranodul, dan skor ECOG (status kinerja).

Pada **Tabel 3** berikut akan disajikan regimen kemoterapi lini pertama untuk pasien LNH di RSUP Sanglah Denpasar dan **Tabel 4** berikut akan disajikan stadium penyakit pasien LNH yang dirawat di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2014.

Dalam penelitian ini, kadar serum LDH pada 25 pasien LNH di RSUP Sanglah Denpasar, didapatkan 17 pasien (68%) mengalami peningkatan kadar serum LDH dibandingkan dengan delapan pasien (32%) yang masih dalam batas normal.

**Tabel 1.** Gejala Klinis Pasien

Gejala Klinis	(n=25)
<b>Benjolan</b>	
Ya	25 (100%)
Tidak	0(0%)
<b>Demam</b>	
Ya	20 (80%)
Tidak	5 (20%)
<b>Penurunan BB</b>	
Ya	20 (80%)
Tidak	5 (20%)
<b>Lemas</b>	
Ya	20 (80%)
Tidak	5 (20%)
<b>Anemia</b>	
Ya	18 (72%)
Tidak	7 (28%)
<b>Keluhan Organ</b>	
Ya	13 (52%)
Tidak	12 (48%)

<i>Low-grade Mucosa-Associated Lymphoid Tissue</i>	3 (12%)
<i>Follicular Small Cell Cleared</i>	2 (8%)

**Tabel 2.** Gambaran Histopatologi

Gambaran Histopatologi	(n=25)
<i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i>	17 (68%)

<i>Diffuse Mixed Small and Large-Cell Lymphoma</i>	2 (8%)
<i>Anaplastic Large-Cell Lymphoma</i>	1 (4%)

**Tabel 3.** Regimen Kemoterapi Lini Pertama

Regimen Kemoterapi	(n=25)
CHOP	22 (88%)
R-CHOP	3 (12%)

Berdasarkan keterlibatan ekstrasnodul, dari 25 pasien dalam penelitian ini, didapatkan 21 pasien (84%) memiliki  $\geq$  dua keterlibatan ekstrasnodul dan empat pasien (16%) memiliki  $<$  dua keterlibatan ekstrasnodul.

**Tabel 4.** Stadium Penyakit Pasien

Stadium Penyakit (Ann Arbor)	(n=25)
I	4 (16%)
II	5 (20%)
III	8 (32%)
IV	8 (32%)

Berdasarkan status kinerja, dari 25 pasien dalam penelitian ini, didapatkan 12 pasien (48%) dengan skor ECOG  $\geq$  dua dan 13 pasien (52%) dengan skor ECOG  $<$  dua.

Berdasarkan akumulasi dari kelima komponen skor IPI yang ditunjukkan pada **Tabel 5**. Didapatkan skor IPI pasien LNH dibagi menjadi empat kategori, yaitu kategori satu (*low*), kategori dua (*low-intermediate*), kategori tiga (*high-intermediate*), dan kategori empat (*high*). Dari hasil studi, hampir keseluruhan kasus LNH di RSUP Sanglah Denpasar memiliki prognosis yang buruk (68%).

**Tabel 5.** Skor IPI Pasien LNH

Kategori Skor IPI	(n=25)
1 (0-1)	4 (16%)
2 (2)	2 (8%)
3 (3)	2 (8%)
4 (4-5)	17 (68%)

## DISKUSI

Dari 25 pasien yang sesuai dengan kriteria inklusi penelitian, terdapat 19 pasien laki-laki (76%) dan enam pasien perempuan (24%) dengan rasio laki-laki dan perempuan 3,2:1. Rentang umur pasien LNH di RSUP Sanglah Denpasar dalam penelitian ini, yaitu berkisar antara umur 61-76 tahun, dengan rerata umur  $65,68 \pm 4,7$  tahun dan median umur 65 tahun.

Penelitian ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Nurit Horesh (2014), dimana rasio laki-laki dan perempuan untuk keseluruhan kasus LNH adalah 2,7:1 dan lebih spesifik untuk kasus LNH agresif dengan gambaran histopatologi DLBCL dan *Burkitt Lymphoma* adalah 4,5:1.<sup>10</sup>

Angka kejadian LNH lebih rendah pada perempuan diperkirakan karena efek langsung estrogen terhadap proliferasi sel limfoma atau efek estrogen terhadap respon imun anti-tumor dalam tubuh.<sup>10</sup>

Umur  $>60$  tahun lebih rentan mengalami LNH diperkirakan karena peningkatan umur dapat menyebabkan penurunan imunitas tubuh yang sering dikaitkan dengan terdapat penyakit yang menjadi faktor komorbid penyakit LNH, perubahan farmakokinetik pada pasien umur tua.<sup>7</sup>

Penelitian ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Alison T. Stopeck (2012), dimana dari 73 pasien yang diamati selama penelitian dengan rentang umur lebih dari atau sama dengan 65 tahun, didapatkan 64 pasien yang memenuhi syarat dalam penelitian dengan median umur adalah 68 tahun.<sup>11</sup>

Penelitian ini juga serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Zheng Zhou (2014), dimana dari 1.138 data pasien yang diperoleh dari *British Columbia Cancer Agency (BCCA)*, didapatkan median umur pasien LNH dengan gambaran histopatologi DLBCL adalah  $63 \pm 15$  tahun.<sup>12</sup>

Dalam penelitian ini dapat dilihat bahwa setiap pasien yang menderita penyakit LNH akan mengalami beberapa gejala klinis, seperti terdapat benjolan, demam, penurunan berat badan, lemas, anemia, dan keluhan organ sesuai dengan stadium dan progresifitas penyakit.

Gejala klinis dalam penelitian ini sama seperti yang disebutkan oleh Bakta, IM. (2007) dan Setiyoahadi, B. (2009), yaitu gejala klinis yang dialami oleh penderita LNH berupa terdapat benjolan, demam, penurunan berat badan, lemas, anemia, dan terdapat keluhan organ.<sup>5,9</sup> Hasil penelitian dari Bradley W. Lash (2014) ditemukan gejala berupa penurunan berat badan, demam, keringat malam, lemas, nyeri



dada, sesak, gatal, serta terdapat hepatosplenomegali.<sup>4</sup>

Gambaran histopatologi pasien LNH yang dirawat di RSUP Sanglah Denpasar lebih sering menunjukkan gambaran *Diffuse Large B-Cell Lymphoma* (DLBCL) (68%) dibandingkan dengan gambaran histopatologi lainnya.

Penelitian ini juga serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Huseyin Mertsoylu (2014), dimana dari 802 pasien dalam penelitian tersebut, diobservasi 53% pasien menunjukkan gambaran histopatologi DLBCL.<sup>13</sup> Gambaran serupa juga ditemukan dalam penelitian Sare Hosseini (2014), di mana gambaran histopatologis tersering adalah DLBCL dengan persentase 63,3% dan diikuti oleh MALT *lymphoma* sebanyak 23,3%.<sup>14</sup> Penelitian ini juga serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Nurit Horesh (2014), di mana gambaran histopatologis tersering adalah DLBCL dengan persentase 48% dan diikuti oleh *Burkitt Lymphoma* sebanyak 47%.<sup>10</sup>

Dari 25 pasien LNH di RSUP Sanglah Denpasar, diantaranya empat pasien (16%) termasuk kategori satu, dua pasien (8%) termasuk kategori dua, dua pasien (8%) termasuk kategori tiga, dan 17 pasien (68%) termasuk kategori empat. Dari hasil studi, hampir keseluruhan kasus LNH di RSUP Sanglah Denpasar memiliki prognosis yang buruk (68%).

Menurut teori, dari kategori satu memiliki tingkat harapan hidup sebesar 84% dalam dua tahun dan 73% dalam lima tahun, kategori dua memiliki tingkat harapan hidup sebesar 66% dalam dua tahun dan 51% dalam lima tahun, kategori tiga memiliki tingkat harapan hidup sebesar 54% dalam dua tahun dan 43% dalam lima tahun, dan kategori empat memiliki tingkat harapan hidup sebesar 34% dalam dua tahun dan 26% dalam lima tahun.<sup>5</sup>

Dalam penelitian ini, dari kelima komponen skor IPI tersebut, memiliki pengaruh besar dalam menentukan prognosis buruk terhadap pasien LNH di RSUP Sanglah Denpasar, karena komponen-komponen tersebut sangat erat kaitannya terhadap peningkatan progresifitas penyakit LNH.

Berdasarkan penelitian dari Alison T. Stopeck (2012), didapatkan juga hasil penelitian yang serupa, yaitu kriteria umur pasien yang digunakan berada dalam rentang lebih dari atau sama dengan 65 tahun, selain itu mayoritas pasien dalam penelitian tersebut juga berada pada stadium III dan IV, sekitar 79% pasien memiliki resiko *intermediate risk* (kategori 2 dan 3) berdasarkan skor IPI.<sup>11</sup> Hasil kategori skor IPI dalam penelitian Alison T. Stopeck, yaitu 79%

pada kategori *intermediate risk* (2 dan 3), di mana hasilnya berbeda dalam penelitian ini, yaitu 68% termasuk dalam kategori *high risk* (4), dapat diperkirakan karena perbedaan dalam waktu observasi pasien LNH, yaitu hanya 12 bulan dalam penelitian ini dan 24 bulan dalam penelitian Alison T. Stopeck. Perbedaan ini juga diperkirakan karena perbedaan tempat penelitian, di mana penelitian ini dilakukan di Indonesia dan penelitian Alison T. Stopeck dilakukan di Amerika. Perbedaan tempat penelitian diperkirakan mempengaruhi kepatuhan pasien terhadap penyakit dan pengobatannya, ketersediaan obat kemoterapi, dan higienitas dari pasien.

Berdasarkan penelitian dari Nurit Horesh (2014), didapatkan juga hasil penelitian yang serupa, yaitu sekitar 58% pasien LNH yang diteliti berada pada stadium IV. *Low-rate response* pada pasien tersebut disebabkan hanya empat pasien yang menjalani kemoterapi R-CHOP. Kriteria umur pada penelitian tersebut yaitu 62% pasien di atas umur 60 tahun, selain itu didapatkan lelaki lebih dominan daripada perempuan dengan perbandingan 2,7:1 dan kejadian LNH pada perempuan lebih rendah dibanding lelaki.

## SIMPULAN

Hasil studi menunjukkan hampir keseluruhan kasus LNH di RSUP Sanglah Denpasar memiliki prognosis yang buruk (68%), dan memiliki tingkat harapan hidup sebesar 34% dalam dua tahun dan 26% dalam lima tahun.

Tingkat harapan hidup pasien LNH di RSUP Sanglah Denpasar yang rendah diperkirakan karena kurangnya kepatuhan pasien terhadap penyakit dan pengobatannya, ketersediaan obat kemoterapi yang kurang, higienitas buruk, serta waktu observasi penelitian yang kurang memadai.

Penelitian ini sangat membutuhkan penelitian lanjutan dengan waktu observasi yang lebih panjang, sehingga dapat membahas lebih dalam mengenai tingkat harapan hidup pasien LNH di RSUP Sanglah Denpasar.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Pat Ansell, et al. 2010. *Non-Hodgkin Lymphoma and Autoimmunity: Does Gender Matter?*. International Journal of Cancer.
2. Anonim. *Cancer Facts and Figure*. Atlanta: American Cancer Society; 2013. [http://www.cancer.org/research/cancerfactsfigures/cancer-facts-figures-2013](http://www.cancer.org/research/cancerfactsfigures/cancerfactsfigures/cancer-facts-figures-2013) (diakses tanggal 9 Desember 2014).
3. R. Vaidya and T.E. Witzig. 2014. *Prognostic Factors for Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the R(X)CHOP era*. Annals of Oncology 25:2124-2133.
4. Bradley W Lash, et al. 2014. *Hodgkin Lymphoma*. [serial online]. Tersedia di <http://emedicine.medscape.com/article/201886-overview>. (diakses tanggal 9 Desember 2014).
5. Bakta IM. *Limfoma Maligna*. Hematologi Klinik Ringkas. Cetakan I. Jakarta: EGC; 2007.p. 192-219.
6. Thoraya Abdelhamid, et al. 2011. *Clinical Prognostic Factors of Diffuse Large B Cell non-Hodgkin Lymphoma: A Retrospective Study*. Journal of the Egyptian National Cancer Institute.
7. Laurie H. Sehn. 2012. *Paramount Prognostic Factors that Guide Therapeutic Strategies in Diffuse Large B-Cell Lymphoma*. American Society of Hematology.
8. Hoffbrand A.V., Moss P.A.H. 2011. *Limfoma non-Hodgkin*. Kapita Selektta Hematologi edisi 6. Jakarta: EGC; 238-251.
9. Setioyohadi, B. 2009. *Limfoma Non-Hodgkin*. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid II. Edisi V. Jakarta: Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam; 1251-1260.
10. Nurit Hores, et al. 2014. *Does Gender Matter in Non-Hodgkin Lymphoma? Differences in Epidemiology, Clinical Behaviour, and Therapy*. Rambam Maimonides Med J. Vol 5.
11. Alison T.Stopeck, et al. 2012. *A Phase 2 Trial of Standard Dose CHOP and Rituximab Plus Bevacizumab for Patients with Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: SWOG 0515*. The American Society of Hematology.
12. Zheng Zhou, et al. 2013. *An Enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated in the Rituximab Era*. The American Society of Hematology.
13. Huseyin Mertsoylu, et al. 2014. *Primary Ekstranodal Non-Hodgkin's Lymphoma: Clinicopathological Feature, Survival and Treatment Outcome in Two Cancer Centers of Southern Turkey*. Asian Pac J Cancer Prev, 15 (17), 7207-7211.
14. Sare Hosseini, et al. 2014. *Primary Non-Hodgkin Lymphoma of the Stomach: Clinicopathological Characteristic and Prognostic Factors in Iranian Patients*. Iran J Cancer Prev. 2014: 4: 219-24.