

Gambaran Klinis dan Histopatologis *Limfoma Non Hodgkin* Sistem Pencernaan di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung Tahun 2018-2020

Raina Maharani Tasyandita¹, Herry Yulianti², Bethy Suryawathy Hernowo²

¹Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

²Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran/
RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia

Received : 24-01-2022

Accepted : 22-02-2022

Published : 30-01-2023

Penulis korespondensi: Raina Maharani Tasyandita

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung-Sumedang Km.21, Jatinangor-Sumedang, Telp. (022) 7796373

email: herryulianti@gmail.com; raina18002@mail.unpad.ac.id HP: 08111162110

ABSTRAK

Pendahuluan

Limfoma non Hodgkin (LNH) adalah pertumbuhan abnormal limfosit yang bermanifestasi menjadi tumor atau pembesaran kelenjar getah bening (KGB). Jumlah kasus baru LNH di Indonesia pada tahun 2020 mencapai 16.125 kasus (4,1%) dengan 9.024 kematian (3,6%). Klasifikasi dari WHO mengkategorikan LNH menjadi dua, yaitu sel B serta sel T/NK. LNH juga dibedakan menjadi *low-grade* dan *high-grade* berdasarkan progresivitasnya.¹ Sistem pencernaan merupakan lokasi ektranodal yang paling sering terlibat dalam LNH. Manifestasi klinis LNH dapat bersifat non spesifik dan bervariasi tergantung lokasi anatominya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran klinis dan histopatologi pada pasien LNH sistem pencernaan.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif menggunakan data rekam medis pasien rawat inap RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung periode 2018-2020 yang terdiagnosis LNH sistem pencernaan.

Hasil

Karakteristik pasien didominasi oleh pasien berusia ≥ 40 tahun dan berjenis kelamin laki-laki (65,2%), dengan manifestasi klinis terbanyak adalah pembesaran KGB. LNH paling sering menyerang hepar (26,1%) dan kebanyakan pasien datang pada stadium IV (34,8%). Gambaran histopatologi yang paling banyak adalah sel B (52,5%) serta *high-grade* (43,5%).

Kesimpulan

Risiko LNH sistem pencernaan meningkat seiring dengan pertambahan usia dan mayoritas adalah pada laki-laki. Manifestasi klinis pada LNH sistem pencernaan bervariasi dan dapat menunjukkan gejala lokal maupun konstitusional. Pasien paling banyak ditemukan berada pada stadium akhir dan diantara seluruh sistem pencernaan, kebanyakan LNH menyerang hepar. Sebagian besar pasien tanpa pemeriksaan imunohistokimia lebih lanjut, namun gambaran histopatologi yang umum ditemukan adalah LNH yang berasal dari sel B serta dengan *high-grade*.

Kata kunci: limfoma non hodgkin, limfoma sistem pencernaan, gambaran klinis, histopatologi.

Clinical and Histopathological Features of Non-Hodgkin Lymphoma in Gastrointestinal System at RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung 2018-2020

ABSTRACT

Background

Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is an abnormal growth of lymphocytes that manifests as tumor or enlargement of lymph nodes (lymphadenopathy). New NHL cases in Indonesia in 2020 reached 16.125 cases (4.1%) with 9.024 deaths (3.6%). The WHO classification categorizes NHL into two, B cells and T/NK cells.² NHL is also divided into low-grade and high-grade based on its progression. The gastrointestinal tract is the most frequently involved extranodal site in NHL. The clinical manifestations of NHL can be non-specific and vary depending on anatomic location. This study aims to determine the clinical and histopathological features in patients with gastrointestinal NHL.

Methods

This research is a descriptive study using medical record data of inpatients at RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung period 2018-2020 diagnosed with gastrointestinal NHL.

Results

Patient characteristics were dominated by patients aged 40 years and male (65.2%), with the most clinical manifestations being enlarged lymph nodes. NHL most often attacks the liver (26.1%) and most patients present at stage IV (34.8%). The most histopathological features were B cells (52.5%) and high-grade (43.5%).

Conclusion

The risk of gastrointestinal LNH increases with age and the majority is in men. Clinical manifestations vary and can show local or constitutional symptoms. Most patients are found to be in the late stages and among all gastrointestinal system, most NHL attacks the liver. Many patients were not subjected to further immunohistochemical examination, but the most common histopathological features were B cells and high grade NHL.

Keywords: Non Hodgkin lymphoma, gastrointestinal lymphoma, clinical features, histopathology.

PENDAHULUAN

Limfoma non Hodgkin (LNH) adalah pertumbuhan abnormal sel-sel asal jaringan limfoid, yang bermanifestasi menjadi tumor atau pembesaran kelenjar getah bening (KGB) dan memiliki lebih dari 30 sub tipe.¹⁻⁴ Pada tahun 2018, LNH menempati peringkat ke-10 jenis kanker yang paling sering terjadi pada laki-laki dan ke-12 pada wanita dengan 33.050 kasus baru di Asia Tenggara.⁵ Jumlah kasus baru LNH di Indonesia pada tahun 2020 mencapai 16.125 kasus (4,1%) dan 9.024 kematian (3,6%).⁶

Klasifikasi neoplasma limfoid terbaru dari WHO tahun 2008 dengan revisi tahun 2016 mengkategorikan LNH berdasarkan tipe limfositnya menjadi dua, yaitu sel B serta sel T/NK.^{2,3} Sekitar 86% sub tipe LNH berasal dari sel B dan sebagian kecil (14%) berasal dari sel T/NK.⁵ LNH juga dibedakan menjadi *low-grade* (indolen) dan *high-grade* (agresif) berdasarkan progresivitasnya.¹ LNH *low-grade* diantaranya adalah *follicular lymphoma* (FL), *marginal zone lymphoma* (MZL), dan *mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT) *lymphoma*, sementara sub tipe yang termasuk ke dalam LNH *high-grade* di antaranya adalah *diffuse large B-cell lymphoma* (DLBCL), dan *Burkitt lymphoma*.⁷

Saluran pencernaan merupakan rute masuk berbagai macam antigen, sehingga untuk mempertahankan homeostasis imun diperlukan *barrier* berupa sel epitel, lamina propria, dan *gut-associated lymphoid tissue* (GALT) yang terdiri dari *Peyer's patches* (PP), *cecum patches*, *colonic patches*, *isolated lymphoid follicle* (ILF), dan KGB mesenterika.⁸ Sistem pencernaan merupakan lokasi ektranodal yang paling sering terlibat dalam LNH, meskipun LNH sistem pencernaan primer jarang terjadi dan hanya mencakup 10-15% dari semua kasus LNH.⁹

Manifestasi klinis LNH sistem pencernaan dapat bersifat non spesifik.¹⁰ Pasien LNH biasanya datang dengan limfadenopati atau splenomegali dan bisa melibatkan satu atau lebih KGB, di hampir semua jaringan atau organ.¹ Gejala klinis LNH bervariasi tergantung lokasi anatominya, mulai dari disfagia, dispepsia, pendarahan sistem pencernaan, nyeri abdomen, mual, muntah, demam, diare, penurunan berat badan, ataupun *jaundice*.¹¹

LNH dapat dibedakan menjadi nodal dan ektranodal, dengan LNH nodal mencakup LNH

yang terjadi di KGB, limpa, timus, dan cincin Waldeyer.¹² LNH ektranodal dapat menyerang hampir seluruh organ lainnya seperti pada organ-organ sistem pencernaan.^{12,13} Klasifikasi Ann Arbor sering digunakan untuk menentukan stadium LNH berdasarkan sejauh mana tumor yang terlibat.¹

Diagnosis LNH ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorik, dan patologi anatomi baik secara rutin melalui histopatologi maupun secara khusus melalui imunohistokimia.¹⁰ Dalam pemeriksaan imunohistokimia, beberapa panel marker digunakan untuk menentukan diagnosis LNH, di antaranya marker sel B (CD20 dan CD79a), marker sel T (CD3 dan CD5), dan marker lainnya seperti CD23, bcl-2, CD10, cyclinD1, CD15, CD30, ALK-1, CD138, dan sebagainya yang dapat menentukan sub tipe LNH lebih spesifik.¹⁵ Selain marker-marker tersebut, indeks Ki-67 dapat menentukan tingkat proliferasi sel dan membedakan LNH menjadi *low-grade* atau *high-grade*.¹⁶ LNH dengan indeks Ki-67 $\geq 40\%$ menandakan tingkat proliferasi yang tinggi yang mengindikasikan suatu LNH *high-grade* dengan prognosis yang lebih buruk.^{17,18}

Menurut Panduan Penatalaksanaan Limfoma Non Hodgkin yang dikeluarkan oleh Kemenkes RI tahun 2016, tatalaksana LNH bergantung pada sub tipe, stadium, *grade*, usia, dan keadaan umum pasien.¹⁰ Pilihan terapi terdiri dari iradiasi, kemoterapi, kombinasi kemoterapi dan iradiasi, serta observasi.^{1,10} Tatalaksana awal pada pasien LNH *low-grade* adalah observasi, sedangkan pada LNH *high-grade* regimen imunokemoterapi yang sering diberikan adalah R-CHOP (*rituximab*, *cyclophosphamide*, *doxorubicin*, *vincristine*, dan *prednisolone*).¹

METODE

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif yang menggunakan data rekam medis pasien rawat inap RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung periode tanggal 1 Januari 2018-31 Desember 2020 yang terdiagnosis LNH sistem pencernaan. Data diolah menggunakan Microsoft® Excel 2019. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Universitas Padjadjaran No. 705/UN6.KEP/EC/2021 dan Izin Penelitian RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung.

HASIL

Tabel 1. Gambaran klinis pasien.

Gambaran klinis	LNH sistem pencernaan (n=23)	
	n	%
Usia		
<16 tahun	1	4,3
16-39 tahun	8	34,8
≥40 tahun	14	60,9
Rata-rata	43,35	
Jenis Kelamin		
Laki-laki	15	65,2
Perempuan	8	34,8
Lokasi Limfoma		
Sistem pencernaan atas	1	4,3
Mulut	3	13
Orofaring	2	8,7
Esofagus	0	0
Lambung	0	0
Duodenum	1	4,3
Jejunum	0	0
Ileum	4	17,4
Caecum	1	4,3
Kolon	3	13
Rektum	0	0
Hepar	6	26,1
Pankreas	2	8,7
Manifestasi klinis		
Pembesaran KGB	8	34,8
Demam	6	26,1
Lemah badan	8	34,8
Nyeri abdomen	7	30,4
Penurunan berat badan	6	26,1
Malnutrisi	5	21,7
Sesak napas	9	39,1
Mual	4	17,4
Muntah	2	8,7
Ileus	3	13
Keringat malam	1	4,3
Odinofagia	1	4,3
Disfagia	2	8,7
Diare	3	13
Hematochezia	3	13
Konstipasi	1	4,3
Hepatomegali	5	21,7
Splenomegali	3	13
Konjungtiva anemik	3	13
Pucat	2	8,7
Ascites	6	26,1
Anemia	2	8,7
Neutropenia	2	8,7
Dehidrasi	3	13
Jaundice	3	13
Gangguan elektrolit	2	8,7
Stadium		
I _E	6	26,1
II _E	7	30,4
III _E	2	8,7
IV _E	8	34,8
Sufiks		
A	13	56,5
B	10	43,5

Tabel 2. Gambaran histopatologi pasien.

Gambaran histopatologi	LNH sistem pencernaan (n=23)	
	n	%
Sel asal		
Sel B	12	52,5
Sel T/NK	0	0
Tidak diketahui	11	47,8
Grade limfoma		
Low-grade	2	8,7
High-grade	10	43,5
Tidak diketahui	11	47,8

Jumlah rekam medis pasien rawat inap RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung tahun 2018-2020 yang terdiagnosis LNH adalah 301, namun terdapat beberapa rekam medis yang tidak tersedia di instalasi rekam medis pada saat pengambilan data, sehingga dari 301 rekam medis didapatkan 214 rekam medis. Dari 214 rekam medis tersebut, 23 rekam medis (10,75%) pasien terdiagnosis LNH pada sistem pencernaan.

Berdasarkan usia, rata-rata pasien yaitu berusia 43,35 tahun dengan sebagian besar pasien berusia ≥40 tahun (60,9%). Dari 23 pasien, 15 di antaranya berjenis kelamin laki-laki (65,2%) (Tabel 1).

Penelitian ini memperlihatkan bahwa sebaran lokasi LNH didominasi oleh hepar (26,1%). Manifestasi klinis yang paling sering ditemui adalah sesak napas (39,1%), diikuti pembesaran KGB (34,8%) dan nyeri abdomen (30,4%). Kebanyakan pasien terdiagnosis LNH yang datang ke RSHS berada pada stadium IV (34,8%) (Tabel 1).

Berdasarkan hasil penelitian ini (Tabel 2), tidak ditemukan pasien LNH yang berasal dari sel T, namun terdapat 11 rekam medis yang tidak mencantumkan keterangan sel asal LNH. Sementara itu untuk grade limfoma, 10 rekam medis menunjukkan *high-grade* (43,5%) dan 2 rekam medis *low-grade* (8,7%).

DISKUSI

Temuan jumlah pasien LNH sistem pencernaan pada penelitian ini sesuai dengan literatur sebelumnya yang mengatakan bahwa jumlah kasus LNH pada sistem pencernaan atau ektranodal yaitu sekitar 10%-15% dari keseluruhan LNH.⁹

Dari seluruh pasien, sebagian besar terdiagnosis pada usia ≥ 40 tahun dan paling sedikit pada usia < 16 tahun. Hal ini sesuai dengan studi sebelumnya oleh Sandlund dan Martin bahwa terdapat peningkatan risiko LNH seiring dengan pertambahan usia.²⁰ Namun, terdapat perbedaan dalam hal rata-rata usia dibanding literatur sebelumnya, di mana menurut penelitian yang dilakukan oleh Perry *et al*, usia rata-rata pasien LNH di negara berkembang adalah 61 tahun (LNH *low-grade*) dan 53 tahun (LNH *high-grade*).²¹ Kemudian, pada penelitian ini ditemukan bahwa LNH lebih sering terjadi pada laki-laki.

Lokasi LNH yang paling sering ditemukan pada pasien adalah hepar, diikuti ileum, mulut, kolon, orofaring, pankreas, duodenum, dan caecum. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian sebelumnya oleh Ghimire *et al* yang menyebutkan bahwa LNH sistem pencernaan paling banyak terjadi pada lambung.²² Lima dari 6 kasus LNH pada hepar berada pada stadium IV yang berarti telah ada keterlibatan difus dari organ. Data penelitian ini diambil dari rekam medis saat pasien datang ke RSHS dan pertama didiagnosis, sehingga tidak menyingkirkan kemungkinan kasus-kasus LNH yang ditemukan merupakan LNH sekunder yang berasal dari organ lain selain organ pencernaan.

Manifestasi klinis yang ditemukan pada ke-23 pasien bermacam-macam dan dapat bersifat tidak spesifik, sejalan dengan studi-studi sebelumnya.^{1,2,10} Pada pasien umumnya dapat ditemukan pembesaran KGB sesuai lokasi limfoma yang diderita, seperti di dalam rongga mulut maupun abdomen. Pembesaran KGB juga dapat ditemukan di regio lain seperti di leher dan lipatan paha. Beberapa pasien juga mengeluhkan adanya sesak napas akibat pembesaran KGB yang menekan sistem pernapasan. Keluhan pada sistem pencernaan yang paling banyak dialami pasien adalah nyeri abdomen, diikuti mual, ileus, diare, dan hematochezia. Dalam penelitiannya, Thomas *et al*. (2019) menunjukkan bahwa 45%-65% pasien limfoma sistem pencernaan mengeluhkan nyeri pada bagian abdomen¹¹. Kemungkinan seluruh gambaran klinis di atas dapat disebabkan oleh massa tumor maupun terapi.^{10,11}

Seluruh LNH sistem pencernaan merupakan LNH ekstranodal. Sebagian besar pasien

LNH yang datang ke RSHS didiagnosis LNH pada stadium IV atau stadium akhir di mana sudah ada keterlibatan diseminata dari LNH. Hasil ini berbeda dari penelitian yang dilakukan oleh Anggorowati *et al* di RS. Dr. Sardjito Yogyakarta, di mana 45,1% pasien limfoma berada pada stadium I, 29,8% stadium II, 15,3% stadium III, dan 9,9% stadium IV.²³ Sebagian besar pasien pada penelitian ini tidak mengalami *B symptoms* seperti demam, keringat malam, atau penurunan berat badan.

Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa pada umumnya pasien yang terdiagnosis LNH sistem pencernaan yang dirawat di RSHS tidak diketahui subtipe. Hal ini disebabkan pemeriksaan imunohistokimia dasar atau *basic immunohistochemistry panel* yang dilakukan di RSUP Dr. Hasan Sadikin yang terdiri dari marker CD20, CD3, dan Ki-67 hanya membedakan sel asal limfoma (sel B atau T) serta grade limfoma (*high-grade* atau *low-grade*). Panel marker spesifik yang digunakan untuk menentukan subtipe sangat jarang dilakukan. Seringkali pula diagnosis hanya dilakukan sampai pemeriksaan histopatologi dan tidak dilakukan pemeriksaan imunohistokimia. Namun, pada penelitian ini sebagian besar pasien dapat diketahui sel asal limfoma. Sebagian besar kasus berasal dari sel B, sesuai dengan literatur-literatur sebelumnya yang menunjukkan bahwa kebanyakan subtipe LNH berasal dari sel B dan hanya sebagian kecil yang berasal dari sel T/NK.^{1,2,5} Dalam hal *grade* limfoma, pada pasien lebih banyak ditemukan LNH *high-grade* atau agresif. Hal ini sejalan dengan hasil studi yang dilakukan oleh Perry *et al*, dimana mayoritas penderita LNH di Indonesia memiliki LNH *high-grade*.²⁴

KESIMPULAN

LNH sistem pencernaan lebih sering menyerang pasien laki-laki dan pasien dengan usia ≥ 40 tahun, dan terdapat peningkatan risiko terserang LNH seiring dengan pertambahan usia. Di antara seluruh sistem pencernaan, kebanyakan LNH menyerang organ hepar. Manifestasi klinis pada LNH sistem pencernaan bervariasi dan dapat menunjukkan gejala lokal pada organ pencernaan maupun gejala konstitusional. Pasien yang datang ke rumah sakit paling banyak ditemukan berada pada stadium akhir atau keterlibatan organ ekstra-

limfatik yang difus atau diseminata. Gambaran histopatologi yang umum ditemukan pada pasien LNH sistem pencernaan adalah LNH yang berasal dari sel B serta dengan tingkat *high-grade*. Namun, pemeriksaan diagnostik untuk LNH yang rutin dilakukan di RSUP Dr. Hasan Sadikin belum sampai pada tahap penentuan subtype LNH, sehingga diharapkan ke depannya kebijakan prosedur diagnostik dapat ditingkatkan untuk menentukan diagnosis yang paling tepat serta memberikan terapi atau tata laksana dengan lebih baik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dosen Pembimbing, RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, staf instalasi rekam medis, staf laboratorium patologi anatomik, dan pihak lainnya yang telah membantu dalam pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bowzyk Al-Naeeb A, Ajithkumar T, Behan S, Hodson DJ. Non-Hodgkin lymphoma. *BMJ*. 2018;362:1-7.
2. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2017;390(10091):298-310.
3. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: Evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117(19):5019-32.
4. Kementerian Kesehatan RI. Data dan Kondisi Penyakit Limfoma di Indonesia. 2015. p. 1-8.
5. Miranda-Filho A, Piñeros M, Znaor A, Marcos-Gragera R, Steliarova-Foucher E, Bray F. Global patterns and trends in the incidence of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control*. 2019;30(5):489-99.
6. Observatory TGC. Indonesia Population Fact Sheet. IARC WHO [Internet]. 2020; Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>
7. Ryan RJH, Wilcox RA. Ontogeny, Genetics, Molecular Biology, and Classification of B- and T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019;33(4):553-74.
8. Ahluwalia B, Magnusson MK, Öhman L. Mucosal immune system of the gastrointestinal tract: maintaining balance between the good and the bad. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(11):1185-93.
9. Olszewska-Szopa M, Wróbel T. Gastrointestinal non-Hodgkin lymphomas. *Adv Clin Exp Med*. 2019;28(8):1119-24.
10. Komite Penanggulangan Kanker Nasional. Panduan Penatalaksanaan LIMFOMA non Hodgkin's. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2016;1-38.
11. Thomas AS, Schwartz M, Quigley E. Gastrointestinal lymphoma: The New mimic. *BMJ Open Gastroenterol*. 2019;6(1).
12. Kashyapa R, Mittala BR, Manohara K, Harisankara CNB, Bhattacharyya A, Singha B, et al. Extranodal manifestations of lymphoma on [18F]FDG-PET/CT: A pictorial essay. *Cancer Imaging*. 2011;11(1):166-74.
13. Newton R, Ferlay J, Beral V, Devesa SS. The epidemiology of Non-Hodgkin's lymphoma: Comparison of nodal and extra-nodal sites. *Int J Cancer*. 1997;72(6):923-30.
14. Alevizos L, Gomatos IP, Smparounis S, Konstadoulakis MM, Zografos G. Review of the molecular profile and modern prognostic markers for gastric lymphoma: How do they affect clinical practice? *Can J Surg*. 2012;55(2):117-24.
15. Rao IS. Role of immunohistochemistry in lymphoma. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2010;31(4):145-7.
16. Bryant RJ, Banks PM, O'Malley DP. Ki67 staining pattern as a diagnostic tool in the evaluation of lymphoproliferative disorders. *Histopathology*. 2006;48(5):505-15.
17. Zeggai S, Harir N, Tou A, Sellam F, Mrabent MN, Salah R. Immunohistochemistry and scoring of Ki-67 proliferative index and p53 expression in gastric B cell lymphoma from Northern African population: A pilot study. *J Gastrointest Oncol*. 2016;7(3):462-8.
18. He X, Chen Z, Fu T, Jin X, Yu T, Liang Y, et al. Ki-67 is a valuable prognostic predictor of lymphoma but its utility varies in lymphoma subtypes: Evidence from a systematic meta-analysis. *BMC Cancer* [Internet]. 2014;14(1):1-13. Available from: [BMC Cancer](https://doi.org/10.1186/s12959-014-0156-2)
19. Sun R, Medeiros LJ, Young KH. Diagnostic and predictive biomarkers for lymphoma diagnosis and treatment in the era of

- precision medicine. *Mod Pathol.* 2016;29(10):1118-42.
20. Sandlund JT, Martin MG. Non-Hodgkin lymphoma across the pediatric and adolescent and young adult age spectrum. *Hematol (United States)*. 2016;2016(1):589-97.
 21. Perry AM, Diebold J, Nathwani BN, MacLennan KA, Müller-Hermelink HK, Bast M, *et al.* Non-hodgkin lymphoma in the developing world: Review of 4539 cases from the international Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. *Haematologica*. 2016;101(10):1244-50.
 22. Ghimire P, Wu GY, Zhu L. Primary gastrointestinal lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2011;17(6):697-707.
 23. Anggorowati N, Dhyanti AL, Arkananda H, Rizki SH, Setiawan SA, Bagaskoro MR, *et al.* Sociodemographic and Clinicopathological Features of Lymphoma Patients in Indonesia : A report from Special Region of Yogyakarta Province. *Asian Pacific J Environ Cancer*. 2021;4(1):33-8.
 24. Perry AM, Diebold J, Nathwani BN, MacLennan KA, Müller-Hermelink HK, Bast M, *et al.* Non-Hodgkin lymphoma in the Far East: review of 730 cases from the international non-Hodgkin lymphoma classification project. *Ann Hematol*. 2016;95(2):245-51.