

BUKTI KORESPONDENSI ARTIKEL JURNAL NASIONAL TERAKREDITASI

Judul Artikel : Hubungan Kepadatan Sel Plasma pada Lingkungan Mikro Tumor dengan Stadium Classical Hodgkin Lymphoma

Nama Jurnal : Majalah Patologi Indonesia

No	Perihal	Tanggal
1	Bukti Konfirmasi Submit Artikel dan Hasil Review Pertama	24 Mei 2022
2	Bukti Konfirmasi Hasil Review Editor	9 November 2022
3	Bukti Submit Hasil Review Editor	15 November 2022
4	Bukti Hasil Review ke-2	27 Desember 2022
5	Bukti Submit Hasil Review ke-2	29 Desember 2022
5	Artikel Lengkap	

**Bukti Konfirmasi Submit
Artikel dan Hasil Review
Pertama (24 Mei 2022)**



Krisna Murti unsri <krisna.arinafril@unsri.ac.id>

Hasil Review Artikel

1 message

mpi iapi <mpi.iapi@gmail.com>

Tue, May 24, 2022 at 10:25 AM

To: faizairwan78@gmail.com

Cc: Krisna Murti unsri <krisna.arinafril@unsri.ac.id>

Kepada Yth.
dr. Neti Irwan
Departemen Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran Univ. Sriwijaya
Palembang.

Dengan hormat,
Berikut ini kami kirimkan hasil review artikel, namun oleh Redaksi Ahli masih perlu beberapa perbaikan/revisi. Arahan/koreksi perbaikan terdapat pada artikel yang kami kirim, oleh karena itu revisi agar dilakukan pada artikel tersebut, sehingga akan membantu kemudahan dalam proses editing selanjutnya. Atas perhatian dan bantuan, diucapkan terima kasih.

2 attachments

 **16HasilReview-HubunganKepadatanSelPlasmaPdLingkunganMikrotumorDgnStadiumCl
assicalHodgkinLymphoma-dr.Neti-Review-23Mei'22-KePenulis.pdf**
222K

 **16NetiIrwan-KrisnaM-HubunganKepadatanSelPlasmaPdLingkunganMikrotumorDgnStadiumCl
assicalHodgkinLymphoma-Terima12Mei'22-Review-23Mei'22-KePenulis.docx**
506K



FORMAT PENILAIAN NASKAH MPI HASIL PENELITIAN

(Untuk Penyunting Ahli)

Judul Naskah : **Hubungan Kepadatan Sel Plasma pada Lingkungan Mikrotumor dengan Stadium *Classical Hodgkin Lymphoma***

Tanggal Kirim : 13-5-22

Tanggal Kembali Ke Redaksi : **23 Mei 2022**

Komentar/Perbaikan : (Dapat ditulis tangan/diketik; gunakan lembar tambahan bila diperlukan).

1. Judul.

Terjemahan kata 'Tumor microenvironment' lebih sesuai menjadi 'Lingkungan mikro tumor' daripada 'lingkungan mikrotumor', karena kata 'micro' menerangkan kata 'environment/lingkungan', dan bukan menerangkan kata 'tumor'

2. Abstrak

Terjemahan inggris tidak sepenuhnya sama dengan bahas Indonesiannya, mohon disamakan. Metode kurang lengkap, al. cara mendapat angka kepadatan sel plasma. Mohon tambahkan secara singkat.

3. Pendahuluan.

Tidak ada koreksi/ saran

4. Metode Penelitian.

Untuk menjamin reproduibilitas metode, mohon di lengkapi cara menghitung sel plasma , saran selengkapanya dapat dilihat dalam naskah.

5. Hasil.

Narasi gambar hindarkan duplikasi dengan gb / table.

6. Diskusi.

Tulisan yg diberi warna merah, melemahkan validitas diagnosis pada sampel . kiranya dapat diperkuat dengan saran dalam huruf biru ... atau tidak perlu dimunculkan. Memang agak berbeda pada sampel riset ini , dengan variant LRCHL adalah yang tertinggi .

7. Kesimpulan.

Kesimpulan dapat diperkuat pernyataannya , sesuai saran dalam warna biru.

8. Daftar Pustaka.

Umumnya cukup mutakhir.

Nomor ref pada naskah tidak urut, mohon diperiksa kembali

Cara penulisan diserahkan kepada redaksi pelaksana

9. Cara Penulisan.

Diserahkan kepada redaksi pelaksana.

10. Lain2 : mohon perhatikan saran dengan warna biru pada sejumlah kata/istilah.

Koreksi dapat dilakukan langsung pada naskah.

FORMAT REKOMENDASI untuk REDAKSI/ Penyunting Pelaksana.

- (.....) 1. Naskah dapat dimuat tanpa perubahan.
(..✓..) 2. Naskah dapat dimuat dengan perbaikan sesuai dengan arahan.
(.....) 3. Naskah dapat dimuat dengan perbaikan **format dan bahasa**.
(.....) 4. Naskah tidak dapat dimuat.

Redaksi Ahli MPI,

**Bukti Konfirmasi Hasil Review
Editor (9 November 2022)**



Krisna Murti unsri <krisna.arinafril@unsri.ac.id>

Hasil Koreksi Makalah

3 messages

mpi iapi <mpi.iapi@gmail.com>
To: faizairwan78@gmail.com
Cc: Krisna Murti unsri <krisna.arinafril@unsri.ac.id>

Wed, Nov 9, 2022 at 3:26 PM

Kepada Yth.
dr. Neti Irwan
Departemen Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran Univ. Sriwijaya
Palembang.

Dengan hormat,
Berikut ini kami kirimkan hasil koreksi dari Editor. Mohon untuk direvisi sesuai dari catatan dari Editor yang bersangkutan dan direvisi pada file word yang kami kirimkan sehingga akan membantu kemudahan dalam proses editing selanjutnya.
Atas perhatian dan bantuan, diucapkan terima kasih.

2 attachments

 **16Neti-HubunganKepadatanSelPlasmaPadaLingkunganMikroTumordenganStadiumClassicalHodgkinLymphoma-Periksa09Nov22.pdf**
2908K

 **16NetiIrwan-KrisnaM-HubunganKepadatanSelPlasmaPdLingkunganMikrotumorDgnStadiumClassicalHodgkinLymphoma-Terima12Mei'22-Review-23Mei'22-Revisi-27Mei'22.docx**
511K

**Bukti Submit Hasil Review
Editor (15 November 2022)**

Krisna Murti unsri <krisna.arinafril@unsri.ac.id>
To: mpi iapi <mpi.iapi@gmail.com>
Cc: faizairwan78@gmail.com

Tue, Nov 15, 2022 at 10:25 PM

Kepada:

Yth Redaksi MPI,

Berikut ini kami kirimkan kembali artikel yang telah kami perbaiki.

Mohon arahannya.

Terimakasih.

Salam hormat

dr. Krisna Murti

[Quoted text hidden]

 **16Netilrwan-KrisnaM-HubunganKepadatanSelPlasmaPdLingkunganMikrotumorDgnStadiumCl
assicalHodgkinLymphoma-Terima12Mei'22-Review-23Mei'22-Revisi-27Mei'22.docx**
504K

**Bukti Hasil Review ke-2 (27
Desember 2022)**

mpi iapi <mpi.iapi@gmail.com>
To: Krisna Murti unsri <krisna.arinafril@unsri.ac.id>
Cc: faizairwan78@gmail.com

Tue, Dec 27, 2022 at 3:20 PM

Kepada Yth.
dr. Neti Irwan / dr. Krisna Murti, M. Biotech. Stud., Ph.D., SpPA(K).
Departemen Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran Univ. Sriwijaya
Palembang.

Dengan hormat,
Berikut ini kami kirimkan kembali hasil koreksi dari Editor. Mohon untuk direvisi sesuai dari catatan dari Editor yang bersangkutan.
Atas perhatian dan bantuan, diucapkan terima kasih.

[Quoted text hidden]

2 attachments

 **16Netilwan-KrisnaM-HubunganKepadatanSelPlasmaPdLingkunganMikrotumorDgnStadiumClassicalHodgkinLymphoma-Terima12Mei'22-Review-23Mei'22-Revisi-27Mei'22.docx**
504K

 **16Netilwan-KrisnaM-HubunganKepadatanSelPlasmaPdLingkunganMikrotumorDgnStadiumClassicalHodgkinLymphoma-Terima12Mei'22-Review-23Mei'22-Revisi-27Mei'22-23Des22.pdf**
10700K

Bukti Submit Hasil Review ke- 2 (29 Desember 2022)



Krisna Murti unsri <krisna.arinafril@unsri.ac.id>

Perbaiki manuskrip ke 2_dr. Neti

1 message

Krisna Murti unsri <krisna.arinafril@unsri.ac.id>
To: mpi iapi <mpi.iapi@gmail.com>

Thu, Dec 29, 2022 at 7:40 PM

Kepada Yth. redaksi MPI,

Berikut ini kami kembali mengirimkan manuskrip yang telah kami perbaiki.
Mohon arahan dari Redaksi.

Terimakasih

dr. Krisna Murti

2 attachments

 **Perbaiki Netilwan-KrisnaM-CHL-sel Plasma.docx**
501K

 **Perbaikan baru Netilwan-KrisnaM-CHL-sel Plasma.pdf**
575K

Hubungan Kepadatan Sel Plasma pada Lingkungan Mikro Tumor dengan Stadium *Classical Hodgkin Lymphoma*

Neti, Krisna Murti, Ika Kartika

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Moehammad Hoesin
Palembang

Penulis korespondensi: dr. Krisna Murti, M. Biotech. Stud., Ph.D., SpPA(K).
Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Moehammad Hoesin
Jl. Jenderal Sudirman Km. 3½
Palembang 30126
email: krisna.arinafril@unsri.ac.id; _faizairwan78@gmail.com

Received : 12-05-2022
Accepted : 31-05-2022
Published: 30-09-2023

ABSTRAK

Latar belakang

Sel plasma merupakan faktor prognostik penting pada berbagai keganasan termasuk *Classical Hodgkin lymphoma* (CHL). Pada lingkungan mikrotumor CHL sel plasma merupakan faktor prognostik utama, namun penelitian mengenai hubungan kepadatan sel plasma pada lingkungan mikrotumor terhadap stadium CHL masih sangat terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kepadatan sel plasma pada lingkungan mikrotumor dengan stadium CHL.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode *case series*. Sampel penelitian yaitu pasien *Classical Hodgkin lymphoma* di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Didapatkan 47 kasus *Hodgkin lymphoma* selama periode 1 Januari 2018 sampai 30 November 2022, namun hanya 30 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Dilakukan pemeriksaan imunohistokimia menggunakan antibodi spesifik untuk sel plasma (anti-CD138). Jumlah sel plasma pada setiap sampel dihitung berdasarkan ekspresi CD138 pada membran dan sitoplasma sel dengan intensitas lemah-kuat. Kemudian ditentukan nilai *cut off point* berdasarkan kurva ROC untuk membagi kepadatan sel plasma tinggi dan rendah. Kepadatan sel plasma dihubungkan dengan faktor klinikopatologi berupa usia, jenis kelamin, lokasi tumor dan stadium dari CHL. Analisis statistik menggunakan uji Spearman dari SPSS versi 23.0, dianggap berhubungan bila $p < 0,05$.

Hasil

Kepadatan sel plasma tinggi ($>10,9$) pada lingkungan mikro tumor terdapat pada stadium lanjut CHL. Pada uji korelasi *Spearman* didapatkan hubungan korelasi kuat yang bermakna antara kepadatan sel plasma dengan stadium CHL ($r=0,667$; $p=0,000$).

Kesimpulan

Terdapat hubungan bermakna antara kepadatan sel plasma dengan stadium CHL.

Katakunci: CD 138, plasma cell, *Hodgkin lymphoma*, lingkungan mikro tumor

The Association of Plasma Cell Density of the Microenvironment with Classical Hodgkin Lymphoma Stage

ABSTRACT

Background

Plasma cells are important prognostic factors in various malignancies including Classical Hodgkin lymphoma (CHL). In the CHL microenvironment, plasma cells are the main prognostic factors, but research of relationship between plasma cell density in the microenvironment and CHL stage is still very limited. This study aims to determine the relationship between plasma cell density in the microenvironment and the CHL stage.

Methods

A case series procedure was conducted. The samples were paraffin blocks of CHL patients at Anatomic Pathology Department of Faculty of Medicine Universitas Sriwijaya/Mohammad Hoesin General Hospital. Among 47 cases of CHL diagnosed from 1st Januari 2018 to 30th November 2022, only 30 cases were included. Immunohistochemistry was performed by using specific antibody of plasma cells (anti-CD138 antibody). The number of plasma cells in each sample was calculated based on the expression of CD138 in the cell membrane and cytoplasm with weak-strong intensity. Then the cut-off point value was determined based on the ROC curve to classify the high and low plasma cell densities. The density of plasma cells was correlated to clinicopathological characteristics including age, sex, tumor location, CHL subtypes and stage. Statistical analysis was performed using Spearman test of SPSS with significant consideration if $p < 0.05$.

Results

A high proportion ($>10,9$) of tumour-associated plasma cells of the tumor microenvironment was found in CHL advanced stage. Spearman test resulted in a significant correlation between density of plasma cell with advanced stage classical Hodgkin lymphoma ($p=0.000$).

Conclusions

There is significant relationship between high density of plasma cells with CHL stage.

Keywords: CD138, plasma cells, Hodgkin lymphoma, tumour microenvironment.

PENDAHULUAN

Limfoma merupakan neoplasma ganas yang berasal dari jaringan limfoid, yang terjadi akibat adanya pertumbuhan abnormal dan tidak terkontrol dari sel-sel limfoid.¹ Limfoma dikelompokkan menjadi *Hodgkin lymphoma* (HL) dan *non-Hodgkin lymphoma* (NHL) berdasarkan keberadaan sel-sel Hodgkin atau *HodgkinReed-Sternberg*.²

Hodgkin lymphoma merupakan neoplasma berasal dari sel-sel limfoid yang biasanya terjadi pada kelenjar getah bening, tersusun oleh sel-sel berinti tunggal atau lebih, berukuran besar dan displastik yang tersebar dengan latar belakang berbagai macam sel-sel radang padat.¹ Sel-sel berinti banyak disebut sel *Hodgkin Reed-Sternberg* (HRS) merupakan sel neoplastik yang menjadi karakteristik kelainan ini. Sel-sel radang padat yang menjadi latar belakang HL merupakan komponen non-neoplastik terdiri atas limfosit, eosinofil, neutrofil, histiosit dan sel plasma. Sel neoplastik biasanya dikelilingi oleh sel T yang tersusun sebagai roset.^{1,2}

Hodgkin lymphoma diklasifikasikan menjadi 2 tipe utama, yaitu *classical Hodgkin lymphoma* (CHL; 90%) dan *nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma* (NLPHL; 10%). *Classical* HL terbagi lagi menjadi empat subtype yaitu *nodular sclerosing classical Hodgkin lymphoma* (NSCHL), *mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma* (MCCHL), *lymphocyte depleted classical Hodgkin lymphoma* (LDCHL) dan *lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma* (LRCHL).^{1,2}

Data *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) menunjukkan bahwa tingkat kejadian HL spesifik terjadi pada dua puncak usia yaitu usia muda (usia 15 hingga 34 tahun) dan usia tua 55 tahun ke atas.^{3,4} Insiden HL pada 4 dekade terakhir di seluruh dunia mengalami peningkatan sebesar 3-4% dan terhitung sebesar 3,37% dari seluruh keganasan di dunia. Insiden HL pada laki-laki sebesar 1,1% dan pada wanita sebesar 0,7%, sedangkan pada anak-anak hanya didapati 2% dari total kejadian kasus *Hodgkin lymphoma*.^{4,5} Di Indonesia berdasarkan data dari Kementerian Kesehatan Indonesia pada tahun 2013, prevalensi kejadian HL sebesar 0,06% dengan estimasi 14.905 pasien.⁴ Penelitian epidemiologi GLOBOCAN pada tahun 2018

mencatat kasus baru HL di Indonesia yaitu sebesar 1047 orang.³⁻⁵

Gejala klinis dari HL tidak cukup spesifik. Pasien dengan HL sebagian besar datang dengan keluhan limfadenopati superfisial dan tidak menunjukkan gejala lainnya.⁶ Stadium merupakan faktor prognosis yang paling utama pada HL. Pemilihan modalitas terapi juga didasarkan pada stadium penyakit. Sistem penentuan stadium *Ann Arbor staging system* untuk HL berdasarkan lokasi limfadenopati, jumlah dan ukuran kelenjar getah bening, dan adanya keterlibatan kelenjar getah bening ekstranodal berdekatan atau telah terjadi penyebaran penyakit secara sistemik serta ada atau tidak adanya *B symptom* berupa demam di malam hari dengan suhu >38 derajat Celcius, penurunan 10% berat badan dalam 6 bulan terakhir, keringat malam hari yang menyebabkan tubuh pasien basah kuyup.^{7,8}

Lingkungan mikro tumor merupakan salah satu komponen penting dalam perkembangan HL yang mempengaruhi kelangsungan hidup sel Hodgkin (HRS) yang dalam hal ini ditentukan oleh interaksi antara sel tumor dengan sel non-neoplastik di sekitarnya. Sel HRS mengekspresikan kemokin yang kemudian berperan dalam pembentukan lingkungan mikro tumor yang mempengaruhi pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel tumor. Salah satu kemokin yang dihasilkan adalah CCL28. *Chemokine (C-C motif) ligand 28* diekspresikan lemah oleh sel HRS dan berperan dalam rekrutmen eosinofil, sel T dan sel plasma ke kelenjar getah bening yang dipengaruhi CHL.^{9,10}

Kepadatan sel plasma berpotensi mempengaruhi kesintasan dan gejala klinis CHL.⁹ Beberapa penelitian menunjukkan bahwa infiltrasi sel plasma yang tinggi dikaitkan dengan stadium lanjut dan kesintasan yang lebih rendah.^{10,11}

Syndecan 1 atau disebut juga CD 138 yang diekspresikan oleh sel plasma merupakan salah satu faktor prognosis pada HL, namun penelitian mengenai CD 138⁺ sel plasma pada HL masih sangat terbatas. Beberapa penelitian menyatakan bahwa infiltrasi kepadatan sel plasma tinggi yang ditandai dengan ekspresi CD 138 pada lingkungan mikrotumor HL berhubungan dengan stadium lanjut dan kesintasan yang lebih rendah.^{12,13}

Hodgkin lymphoma merupakan salah satu kasus yang jarang di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kepadatan sel plasma pada lingkungan mikro tumor dengan stadium pada pasien CHL yang diharapkan dapat menjadi salah satu faktor penentu prognosis dan membantu klinisi dalam pemilihan terapi.

METODE

Penelitian dengan desain *case series* (serial kasus), dilakukan di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Data yang dikumpulkan berupa kasus CHL yang telah didiagnosis secara histopatologi dan imunohistokimia di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Januari 2018 hingga 30 November 2021. Sampel penelitian adalah arsip preparat hematoksilin dan eosin serta blok parafin/formalin *fixed paraffin embedded* (FFPE). Sampel penelitian adalah bagian populasi yang sudah memenuhi kriteria inklusi.

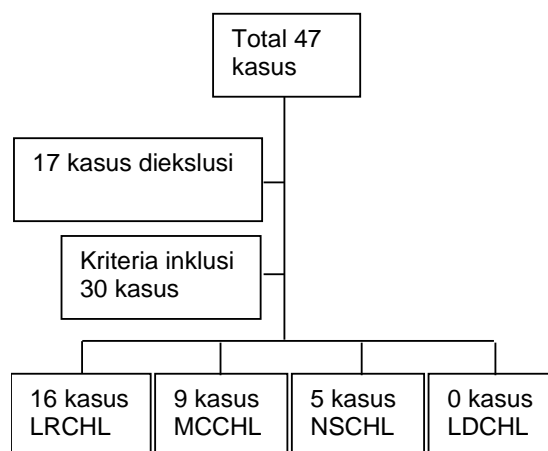
Penilaian kepadatan sel plasma dilakukan oleh peneliti dan dua orang dokter spesialis Patologi Anatomi selaku pembimbing I dan II. Perhitungan kepadatan sel plasma ditentukan berdasarkan penghitungan sel-sel plasma yang mengekspresikan CD138 pada membran dan sitoplasma sel dengan intensitas lemah-kuat. Area penilaian ditentukan dengan memilih 5 fokus pada area tumor dengan kepadatan sel plasma tertinggi pada pembesaran lemah (100x), kemudian dengan pembesaran kuat (400x) dipilih 5 fokus dengan kepadatan tertinggi masing-masing lapangan pengamatan mewakili luas 0,196 mm². Kriteria positif ditetapkan dengan pulasan coklat (baik intensitas lemah sampai kuat) pada membran dan sitoplasma sel.¹⁴ Kepadatan sel plasma menggunakan mikroskop cahaya binokuler merk Olympus tipe CX 33 yang dilengkapi dengan kamera digital indomikro. Jumlah sel plasma dihitung menggunakan *software image J, National Institute of Health (Produk Java based image processing 1.53c GPLv2)*. Hasil uji *Kappa* didapatkan angka 1 dengan nilai signifikansi 0,000 menandakan bahwa nilai koefisiennya menunjukkan adanya korelasi, ini berarti bahwa penilaian rerata kepadatan sel

plasma oleh penilai 1 dengan penilai 2 saling konsisten. Untuk mencari titik potong kepadatan sel plasma dilakukan analisis dengan kurva *receiver operating curve* (ROC) dengan membuat kurva antara sensitivitas, spesifisitas, dan kepadatan sel plasma berdasarkan stadium CHL. Uji korelasi dilakukan dengan uji korelasi *Spearman*, uji *Pearson's chi-squared* atau uji alternatif *Fisher's exact* dengan hasil yang bermakna jika *p-value* < 0,005. Penelitian ini sudah mendapat persetujuan layak etik di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang, sesuai tujuh standar WHO 2011.

HASIL

Karakteristik klinikohistopatologi subjek penelitian.

Dari sejumlah 47 kasus yang terkumpul, hanya dipilih 30 kasus yang memenuhi kriteria inklusi dan dipilih sebagai sampel (Gambar 1). Adapun kriteria inklusi meliputi sediaan yang dipulas dengan hematoksilin dan eosin (HE) dan telah dilakukan pemeriksaan imunohistokimia dengan penanda HL, jumlah jaringan pada blok parafin cukup untuk dilakukan pulasan imunohistokimia lanjutan dan data rekam medik yang dibutuhkan lengkap yaitu berupa data, umur, jenis kelamin, lokasi tumor dan stadium klinis dari HL.



Gambar 1. Alur pemilihan sampel. Terdapat 30 kasus yang memenuhi kriteria inklusi dari total 47 kasus yang terkumpul. (LRCHL: *Lymphocyte-Rich Classical Hodgkin Lymphoma*; MCCHL: *Mixed Cellularity Classical Hodgkin Lymphoma*; NSCHL: *nodular Sclerosing Classical Hodgkin Lymphoma*; LDCHL: *Lymphocyte Depleted Classical Hodgkin Lymphoma*).

Pasien dengan CHL lebih banyak terdiagnosis pada kategori usia 34-54 tahun yaitu sebanyak 15 sampel (50%), dibandingkan dengan kategori usia lainnya. Pada penelitian ini diperoleh CHL lebih banyak terdiagnosis pada kategori jenis kelamin laki-laki dengan jumlah 20 sampel (66,7%) daripada kategori jenis kelamin perempuan dengan jumlah 10 sampel (33,3%).

Tabel 1. Distribusi kasus berdasarkan subyek penelitian.

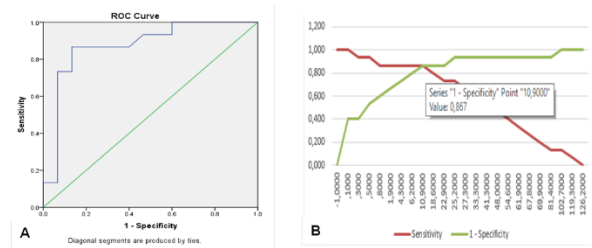
Karakteristik	Jumlah	Persentase
Umur, n (%)		
<15 tahun	3	10,0
15-34 tahun	9	30,0
34-54 tahun	15	50,0
≥55 tahun	3	10,0
Jenis kelamin, n(%)		
Laki-laki	20	66,7
Perempuan	10	33,3
Lokasi tumor, n(%)		
Nodal	28	93,3
Ekstra nodal	2	6,7
Subtipe, n(%)		
LRCHL	16	53,3
NSCHL	5	16,7
MCCHL	9	30,0
LDCHL	0	0
Kepadatan sel plasma, n(%)		
Tinggi	15	50,0
Rendah	15	50,0
Stadium, n(%)		
IA	6	20,0
IIA	3	10,0
IB	6	20,0
IIB	7	23,3
III	2	6,7
IIIA	4	13,3
IIIB	2	6,7
IVA	0	0

Berdasarkan lokasi, tumor lebih banyak terdiagnosis pada nodal dengan jumlah 28 sampel (93,3%) dari pada ekstranodal dengan jumlah 2 sampel (6,7%). Berdasarkan parameter subtype morfologis diperoleh subtype *lymphocyte rich* CHL sebagai subtype morfologis terbanyak dengan jumlah 16 sampel (53,3%) sementara *mixed cellularity* CHL dengan jumlah 9 sampel (30,0%) dan subtype *nodular sclerosing* CHL dengan jumlah 5 sampel (16,7%).

Kepadatan sel plasma tinggi sebanyak 15 sampel (50%) dan kepadatan sel plasma rendah sebanyak 15 sampel (50%), dan stadium terbanyak IIB sebanyak 7 sampel (23,3%), diikuti oleh stadium IA dan stadium IB masing-masing 6 sampel (20%). Distribusi kasus berdasarkan subyek penelitian ditunjukkan pada (Tabel 1).

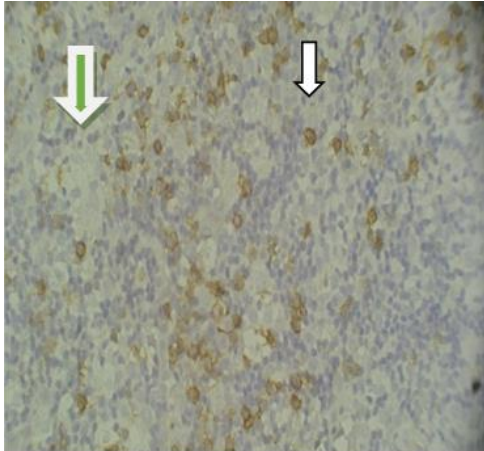
Hubungan kepadatan sel plasma pada lingkungan mikro tumor dengan stadium CHL

Penelitian ini membagi kepadatan sel plasma menjadi dua kategori yaitu kepadatan sel plasma tinggi dan kepadatan sel plasma rendah. Nilai titik potong (*cut off point*) kepadatan sel plasma diperoleh melalui analisis kurva ROC. Berdasarkan kurva tersebut nilai titik potong yang didapatkan adalah 10,9 dengan nilai spesifisitas sebesar 86,7% dan sensitivitas sebesar 86,7% dapat dilihat pada (Gambar 2).



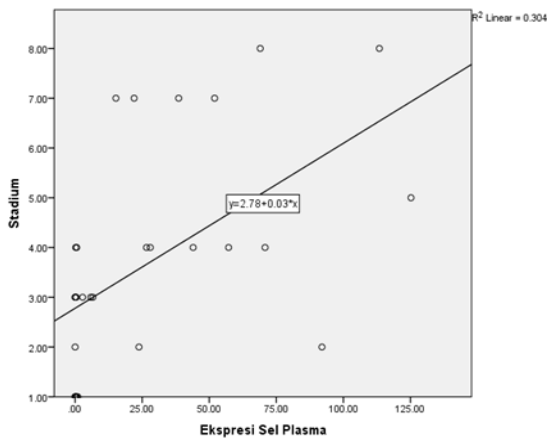
Gambar 2. Kurva *cut of point* berdasarkan analisis ROC (*Receiver Operating Curve*). A. Nilai area AUC (*Area under the Curve*) 0,873 (IK95% 0,737-1,000). B. Nilai titik potong yang didapatkan adalah 10,9 dengan nilai spesifisitas sebesar 86,7% (garis hijau) dan sensitivitas sebesar 86,7% (garis merah).

Untuk menilai kepadatan sel plasma pada lingkungan mikro tumor CHL dapat digunakan pemeriksaan imunohistokimia dengan antibodi spesifik yaitu anti-CD138 yang memulas membran dan sitoplasma sel (Gambar 3).



Gambar 3. Kepadatan sel plasma tinggi pada lingkungan mikro tumor CHL (*Classical Hodgkin Lymphoma*). Ekspresi CD 138 positif lemah-kuat terpulas pada membran dan sitoplasma. Panah putih sel plasma, panah hijau sel HRS. (Pembesaran 400 kali).

Sebelum dilakukan uji statistik, dilakukan terlebih dahulu uji normalitas data dengan *Shapiro-Wilk test* (sampel < 50) dan didapatkan data tidak terdistribusi normal $p < 0,05$. Lalu dilanjutkan dengan uji korelasi *Spearman* untuk menilai hubungan antara kepadatan sel plasma pada lingkungan mikro tumor dengan stadium CHL. Setelah analisis statistik dimulai, akan ditentukan kemaknaan korelasi, kekuatan korelasi, dan arah korelasi. Bila $p < 0,05$ maka terdapat korelasi bermakna antara dua variabel (Gambar 4).



Gambar 4. Uji korelasi *Spearman*. Kepadatan sel plasma dengan stadium CHL (*Classical Hodgkin Lymphoma*) didapatkan nilai $r = 0,667$ dan nilai $p = 0,000$.

Pada penelitian ini terdapat korelasi dengan kekuatan kuat ($r = 0,667$) positif dan bermakna ($p = 0,000$) antara kepadatan sel plasma pada lingkungan mikro tumor dengan stadium CHL.

Untuk mengetahui hubungan subyek penelitian dengan stadium CHL maka dilakukan uji *Pearson's chi-squared* atau uji alternatif *Fisher's exact*, dengan hasil yang tidak signifikan $p > 0,005$ (Tabel 2).

Tabel 2. Hubungan karakteristik subyek penelitian dengan stadium CHL.

Variabel	Stadium CHL		P-value
	IIB-IVB (n=15)	IA-IIA (n=15)	
Umur, n (%)			
<15 tahun	1 (6,7)	2 (13,3)	0,343 ^a
15-34 tahun	3 (20,0)	6 (40,0)	
34-54 tahun	10 (66,7)	5 (33,3)	
≥55 tahun	1 (6,7)	2 (13,3)	
Umur, rerata±SD	40,07±14,45	34,80±18,71	0,395 ^b
Jenis kelamin, n(%)			
Laki-laki	10 (66,7)	10 (66,7)	1,000 ^c
Perempuan	5 (33,3)	5 (33,3)	
Lokasi, n(%)			
Nodal	14 (93,3)	12 (80,0)	0,598 ^d
Ekstra Nodal	1 (6,7)	3 (20,0)	
Subtipe, n(%)			
LRCHL	10 (66,7)	6 (40,0)	0,137 ^a
NSCHL	3 (20,0)	2 (13,3)	
MCCHL	2 (13,3)	7 (46,7)	
LDCHL	0 (0,0)	0 (0,0)	

^aPearson Chi-Square, $p = 0,05$, ^bIndependent T test, $p = 0,05$, ^cchi-square, $p = 0,05$, ^dFisher exact test, $p = 0,05$, ^eMann Whitney, $p = < 0,05$.

DISKUSI

Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) menyatakan bahwa tingkat kejadian HL spesifik terjadi pada dua puncak usia yaitu usia muda (usia 15 hingga 34 tahun) dan usia tua 55 tahun ke atas.^{3,4} Pada penelitian ini didapatkan mayoritas subyek berusia 34 hingga 54 tahun (50%) dengan rerata usia 37 tahun, (rentang usia 7 hingga 77 tahun). Hasil ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan Straus *et al* pada tahun 2020 yang melaporkan rerata usia subyek dengan CHL sebesar 36 tahun dengan rentang 18 hingga 83 tahun. Penelitian Gholiha *et al* pada tahun 2018 melaporkan

median usia pasien CHL adalah 34 tahun dengan rentang 18 hingga 74 tahun, sedangkan kasus HL paling sedikit terdapat pada kelompok usia <15 tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian Tonbary tahun 2011 yang menyatakan bahwa HL sangat jarang terjadi pada usia anak.¹³

Penuaan diduga memiliki hubungan yang kompleks dengan insidensi berbagai jenis keganasan, termasuk HL. Hal ini didasarkan atas hipotesis: 1. Dampak dari penuaan itu sendiri, semakin tua usia seseorang maka semakin lama juga waktu kemungkinan terjadinya berbagai perubahan genetik pada orang tersebut. Onkogenesis merupakan fenomena multistap, diperkirakan kejadian keganasan akan meningkat seiring bertambahnya usia; 2. Berbagai kerusakan yang terjadi pada tubuh manusia khususnya pada fungsi seluler yang berperan dalam sistem imunitas, respons terhadap kerusakan DNA, yang disebabkan karena terjadinya penuaan, sehingga penuaan dikaitkan dengan insidensi terjadinya keganasan.¹⁴

Pada studi yang dilakukan oleh Abid *et al* di empat provinsi di Pakistan juga diperoleh usia yang lebih muda, diduga hal ini mungkin disebabkan oleh beberapa hal: (1) Kebiasaan sosial tertentu seperti perkawinan sedarah yang masih banyak dilakukan menyebabkan terjadinya pewarisan lesi genetik berkelanjutan yang dapat menstimulasi terjadinya limfomagenesis. Namun, hal ini masih perlu dipelajari dan diselidiki secara lebih mendalam; (2) Agen lingkungan yang berkontribusi dalam tumorigenesis dan menyebabkan banyak mutagen lingkungan baru, seperti herbisida dan pestisida. Hal ini dikarenakan bahwa Pakistan merupakan negara agraris dan sebagian besar ekonominya bergantung pada produk berbasis pertanian sehingga penggunaan herbisida dan pestisida secara ekstensif hampir tidak dapat dihindari.¹⁵

Pada penelitian ini kasus *Classical Hodgkin lymphoma* biasanya lebih banyak terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan, dengan presentasi jenis kelamin laki-laki sebanyak 66,7% dan perempuan sebanyak 33,3%. Hal ini sesuai dengan penelitian Shanbag *et al* pada tahun 2017 yang menyebutkan bahwa angka kejadian HL pada laki-laki lebih tinggi sekitar 56% dibanding perempuan.¹² Begitu juga dengan penelitian lain yang mendukung hasil penelitian ini adalah penelitian Gholiha *et al* pada tahun

2018 yang melaporkan mayoritas pasien CHL adalah laki-laki sekitar 62%.¹³ Penelitian lain yang dilakukan Straus *et al* pada tahun 2020 dan Ulu *et al* pada tahun 2021 juga mendapatkan data mayoritas pasien CHL berjenis kelamin laki dengan persentase masing-masing sebesar 58% dan 56,9%.¹⁶ Kepustakaan lain yang menyebutkan hal serupa seperti penelitian yang dilakukan oleh Siegel (2017), Miller (2017) dan Mohammed Zaki (2021).^{17,18}

Kejadian HL lebih banyak terjadi pada laki-laki kemungkinan disebabkan oleh pengaruh kebiasaan seperti adanya pola hidup tidak sehat yaitu kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol yang lebih sering dilakukan oleh laki-laki dibandingkan perempuan di Indonesia yang mekanisme terjadinya belum diketahui dengan pasti.^{16,19} Kemungkinan lain dapat juga dikarenakan oleh sistem kekebalan tubuh, dimana perempuan memiliki sistem imun bawaan yaitu APC yang lebih efektif dalam menyajikan peptida dari sel tumor dibandingkan laki-laki. Sel-sel APC berperan dalam menginduksi agen-agen molekuler anti-tumor dan sel Treg di dalam tubuh untuk menghancurkan dan menghambat pertumbuhan sel-sel tumor.¹⁹ Perempuan juga memiliki hormon estrogen yang berperan dalam menurunkan IL-6, dengan cara menghambat pengikatan DNA oleh faktor transkripsi NF-IL6 dan NF-KB, serta mengganggu transaktivasi dari NF-kB. *Interleukin-6* merupakan sitokin yang banyak ditemukan di lingkungan mikrotumor dengan berkaitan positif sebagai faktor pertumbuhan sel tumor dan prognosis yang buruk pada keganasan.^{20,21}

Hampir semua kasus CHL ditemukan pada kelenjar getah bening, sehingga HL sering disebut juga dengan *nodal diseases*. Namun CHL juga dapat berkembang hingga menginfiltrasi lien, hati dan lokasi ektranodal lainnya.²² Pada penelitian ini CHL lebih banyak dijumpai pada lokasi nodal (28/30; 93,3%) dibandingkan pada ektranodal (2/30; 6,7%). Kasus pertama CHL ektranodal berasal dari palpebra sinistra superior berdasarkan data rekam medis. Kasus kedua berasal dari ileum, berdasarkan data dari rekam medis dan hasil CT scan, usg dan rontgen foto yang menyatakan tidak ada keterlibatan kelenjar getah bening yang berdekatan. Konkay *et al*, dalam penelitiannya menyatakan hal yang serupa yakni kelenjar getah bening leher adalah

kelompok kelenjar getah bening yang paling umum menjadi lokasi tumor primer dibandingkan dengan semua kelenjar getah bening yang terlibat baik secara tunggal atau bersama dengan kelompok kelenjar getah bening lain.²³ CHL yang berlokasi ektranodal merupakan kasus yang jarang.²³ Pada penelitian ini lokasi tumor murni primer ektranodal tidak melibatkan kelenjar getah bening.²⁴

Hasil penelitian ini selaras dengan studi yang dilakukan oleh Alkhayat *et al* di Saudi Arabia dimana 80 pasien HL anak-anak dan dewasa muda terdapat 63,80% pada lokasi nodal dan 36,20% pada lokasi ektranodal.²⁴ Namun pada hasil analisis korelasi pada penelitian ini, tidak didapatkan hubungan bermakna antara lokasi tumor dengan stadium CHL. Hal ini dapat disebabkan karena distribusi kasus yang tidak merata, dimana dari 30 kasus CHL lokasi primer ektranodal hanya ada sebanyak 2 sampel (6,7%), jauh lebih kecil dibandingkan sampel yang berlokasi pada nodal dengan jumlah 28 sampel (93,3%).

Pada penelitian ini subtipe histopatologis KHL yang ditemukan terbanyak adalah subtipe LRCHL yaitu sebanyak 16 kasus (53,3%), diikuti subtipe MCCHL sebanyak 9 kasus (30%) dan subtipe NSCHL sebanyak 5 kasus (16,7%), tidak dijumpai adanya kasus subtipe LDCHL. Penelitian Ulu *et al* mendapatkan mayoritas subtipe MCCHL (45%) sedangkan penelitian Gholiha *et al* melaporkan subtipe NSCHL ditemukan paling banyak pada pasien CHL. *Nodular sclerosing* CHL adalah subtipe yang paling umum, terhitung sekitar 70% dari kasus CHL di negara maju. Hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Mozaheb *et al* dengan subjek populasi Asia, dan studi yang dipelopori oleh Konkay *et al* di India yaitu didapatkan bahwa sub type HL yang paling sering ditemukan adalah MCCHL.²³ Hasil penelitian ini berbeda pula dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa subtipe yang paling banyak ditemukan pada negara-negara berkembang adalah subtipe MCCHL.¹² Subtipe MCCHL yang tinggi berhubungan dengan penyakit HIV dan sering dikaitkan dengan prognosis yang buruk.²⁵ Subtipe LRCHL yang paling banyak ditemukan di sini kemungkinan dapat disebabkan karena sampel yang dimiliki pada penelitian ini masih sedikit sehingga menyebabkan hasil yang berbeda dengan

penelitian sebelumnya. Pada penelitian ini dilakukan penentuan subtipe histopatologi CHL oleh seorang ahli Patologi Anatomi (pembimbing 1) sesuai kriteria standar WHO tahun 2017.² Penelitian yang dilakukan oleh Huang *et al* tahun 2011 pada 157 kasus CHL terdapat review diagnosis dari kasus LRCHL menjadi NSCHL, serta dari LRCHL menjadi MCCHL. Hal yang sebaliknya juga terjadi.²⁶ Sedangkan analisis data karakteristik yang meliputi umur, jenis kelamin, lokasi tumor dan subtipe CHL tidak didapatkan hubungan bermakna dengan CHL stadium IA-IIA (*limited stage*) dan stadium IIB-IVB (*advance stage*). Hal ini berarti variabel-variabel tersebut tidak mempengaruhi stadium CHL pada penelitian ini.

Penelitian terbaru menunjukkan lingkungan mikro tumor merupakan salah satu komponen penting dalam perkembangan HL termasuk stadium CHL, karena kelangsungan hidup sel HRS ditentukan oleh interaksi antar sel tumor dengan sel non-neoplastik tersebut. Hal tersebut menyebabkan banyaknya sel-sel radang campuran di sekitar sel tumor, adanya fibrosis, serta predominasi sel Th2. Sel-sel radang tersebut kemudian memproduksi molekul yang selanjutnya mempengaruhi pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel tumor.^{12,13}

Pada penelitian ini mayoritas pasien CHL (73,3%) memiliki stadium IIB (23,3%), IA (20%), IB (20%) dan IIA (10%). Pada penelitian Gholiha *et al* dilaporkan mayoritas subyek CHL memiliki stadium IIB-IVB (58%) sedangkan pada penelitian Ulu *et al* mayoritas subyek CHL dengan stadium IV (37,3%). Perbedaan tersebut dapat disebabkan adanya perbedaan waktu pengambilan sampel dan karakteristik pasien. Penelitian yang dilakukan oleh Gholiha *et al* menggunakan sampel kasus penelitian dari tahun 1999 hingga 2002. Pada tahun tersebut fasilitas kesehatan masih terbatas sehingga sebagian besar kasus ditemukan pada stadium lanjut. Saat ini fasilitas kesehatan sudah sangat baik sehingga kasus CHL ditemukan pada stadium dini.²²

Jumlah sel plasma dievaluasi menggunakan pemeriksaan immunohistokimia dengan antibodi anti-CD 138, yang merupakan penanda spesifik untuk sel plasma. Kriteria positif ditetapkan dengan pulasan coklat (intensitas lemah sampai kuat) pada membran sel dan sitoplasma.^{27,28} Berdasarkan kurva ROC tersebut

nilai titik potong yang didapatkan adalah 10,9, nilai AUC 0,873 (IK95% 0,737-1,000) dengan nilai spesifisitas sebesar 86,7% dan sensitivitas sebesar 86,7%.

Cut off point yang didapatkan pada penelitian ini berbeda dengan yang didapatkan pada penelitian oleh Gholiha *et al* (2018). Hal ini kemungkinan disebabkan perbedaan metode dalam penentuan *cut off point*.

Hubungan kepadatan sel plasma dengan stadium CHL pada lingkungan mikro tumor dengan uji korelasi analisis *Spearman* menunjukkan hubungan bermakna antara kepadatan sel plasma dengan stadium IIB-IVB (*advanced stage*). Stadium IIB-IVB (*advance stage*) memiliki kepadatan sel plasma yang lebih tinggi dibandingkan stadium IA-IIA (*limited stage*). Berdasarkan analisis uji korelasi *Spearman* didapatkan hasil $r=0,667$ artinya terdapat korelasi positif kuat antara ekspresi kepadatan sel plasma dengan stadium CHL. Terdapat korelasi bermakna antara dua variabel yang diuji ($p=0,000$). Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi kepadatan sel plasma maka semakin tinggi stadium penyakit.

Lingkungan mikro tumor merupakan salah satu komponen penting dalam perkembangan HL, kelangsungan hidup sel HRS ditentukan oleh interaksi antara sel tumor dengan sel non-neoplastik di sekitarnya.^{28,30} Sel plasma berperan dalam lingkungan mikro CHL di samping makrofag, eosinofil, dan *helper T cell*.^{3,31} Komposisi seluler dalam lingkungan mikro CHL berperan penting pada progresivitas penyakit. Kepadatan sel plasma yang tinggi di lingkungan mikro dikaitkan dengan stadium lanjut dan menunjukkan kelangsungan hidup yang lebih rendah.¹³ Pada penelitian ini terbukti adanya hubungan signifikan antara kepadatan sel plasma dan stadium lanjut ($p=0,000$).

Stadium penyakit merupakan faktor prognosis buruk dari CHL. Data SEER melaporkan tingkat kesintasan 5 tahun secara keseluruhan dari 2006-2012 sebesar 86%. Semakin tinggi stadium maka akan semakin rendah tingkat kesintasan 5 tahun.³² Oleh karena itu kepadatan sel plasma yang tinggi secara tidak langsung berhubungan dengan tingkat kesintasan selama 5 tahun. Hal tersebut dapat menjadi bahan untuk penelitian selanjutnya, yaitu untuk meneliti hubungan antara kepadatan sel plasma dengan

tingkat kesintasan selama 5 tahun. Bukti terbaru mengatakan bahwa komponen seluler dari lingkungan mikrotumor secara signifikan dapat bermanfaat untuk menentukan prognosis pasien terutama pada keganasan hematologi.^{13,22,31}

Sel plasma merupakan salah satu pemeran penting dalam respons antitumor dan protumor. Terdapat beberapa mekanisme respons protumoral yang melibatkan sel-sel plasma seperti berikut ini:^{12,13,22}

1. Sel plasma yang berada di lingkungan mikro tumor melepaskan TGF β untuk menstimulasi perkembangan sel T CD 4 untuk mengaktifkan sel T reg, mengakibatkan proliferasi sel plasma sehingga sel plasma melepaskan TGF β dan IL-10 untuk menstimulasi perkembangan sel makrofag menjadi *M2-like macrophage*.
2. Sel plasma melepaskan TGF β dan IL-10 yang akan menyebabkan *tumour-associated neutrophil* menjadi *Neutrophils and polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells (PMN MDSC)*.
3. Aktivasi sistem *immune check point*. Sel plasma melepaskan IL-10 dan IL-35 yang akan menekan *effector T cell*, selain itu pengikatan reseptor PD-1 yang diekspresikan pada permukaan sel T sitotoksik dan ligan reseptor PD-L1 yang diekspresikan pada sel tumor berperan menghambat fungsi dari *effector T cell*, sehingga menyebabkan gangguan *immunosurveillans*.
4. Sel plasma yang memproduksi IgE dapat menginduksi IL-4 sehingga terjadi polarisasi sel T_H ke arah T_{H2} yang menyebabkan ketidakmampuan sistem imun mengontrol pertumbuhan tumor akibat dari penekanan terhadap sel T_{H1} dan respons sel T sitotoksik.
5. Sel plasma yang memproduksi IgD dapat berikatan dengan basofil dan meningkatkan produksi komponen imun seperti IL-4, IL-5, IL-13, BAFF dan APRIL sehingga menyebabkan peningkatan produksi sel T_{H2} yang selanjutnya menyebabkan sistem imun tidak mampu menekan pertumbuhan tumor.

Semua mekanisme tersebut dapat mengacaukan respons imun sehingga justru membantu tumor menjadi progresif. Selanjutnya menyebabkan stadium semakin tinggi dan membuat prognosis menjadi lebih buruk.^{12,33}

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian mengenai hubungan kepadatan sel plasma pada lingkungan mikro tumor dengan stadium CHL di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode tahun 2018-2022 maka dapat disimpulkan bahwa:

1. Berdasarkan hasil uji korelasi *Spearman* terdapat hubungan kuat bermakna antara kepadatan sel plasma dengan stadium CHL. Semakin tinggi kepadatan sel plasma dengan nilai titik potong >10,9 maka semakin tinggi stadium CHL.
2. Distribusi kepadatan sel plasma yang tinggi dimiliki oleh subjek penelitian dengan kategori: kelompok usia 34-54 tahun, berjenis kelamin laki-laki, lokasi tumor CHL pada daerah nodal, dan subtipe LRCHL. Secara statistik, tidak terdapat hubungan yang bermakna ($p > 0,05$) antara kepadatan sel plasma dengan usia, jenis kelamin, lokasi tumor dan subtipe.

SARAN

Penelitian selanjutnya yang melibatkan sel plasma disarankan dapat dikaitkan juga dengan data dari luaran pasien seperti *progression-free survival* dan *overall survival* sehingga dapat menunjukkan kemungkinan bahwa sel plasma merupakan salah satu penanda prognostik dari CHL.

DAFTAR PUSAKA

1. Mathas S, Hartmann S, Küppers R. Hodgkin lymphoma: Pathology and biology. *J Semin Hematol.* 2016; p.139-47.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, *et al.* Hodgkin lymphoma. In: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Fourth ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2017. p. 424-8.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, *et al.* Global

cancer statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Ca Cancer J Clin.*2021;71:209-249

5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7-30.
6. Brockelmann PJ, Angelopoulou MK, Vassilakopoulos TP. Prognostic factors in Hodgkin lymphoma. *J Semin Hematol.* 2016;53(3):155-64.
7. Bartlett NL, Triska G. Hodgkin lymphoma. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Dorshoff JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloff's Clinical Oncology.* 6th ed. Philadelphia: Pa. Elsevier;2020.p102
8. Amraee A, Evazi MR, Shakeri M, Roozbeh N, Ghazanfarpour M, Ghorbani M, *et al.* Efficacy of nivolumab as checkpoint inhibitor drug on survival rate of patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of prospective clinical study. *Clin Transl Oncol.* 2019;21(8):1093-1103.
9. Razak FRA, Diepstra A, Visser L, van den Berg A. CD58 mutations are common in Hodgkin lymphoma cell lines and loss of CD58 expression in tumor cells occurs in Hodgkin lymphoma patients who relapse. *Genes Immun.* 2016;17(6):363-366.
10. Belli C, Trapani D, Viale G, D'Amico P, Duso BA, Vigna PD, *et al.* Targeting the microenvironment in solid tumors. *Cancer Treat Review.* 2018;65:22-32.
11. Galdiero MR, Marone G, Mantovani A. Cancer inflammation and cytokines. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2018;10(8):1-17
12. Sharonov GV, Serebrovskaya EO, Yuzhakova DV, Britanova OV, Chudakov DM. B cells, plasma cells and antibody repertoires in the tumour microenvironment. *Nature Reviews Immunol.* 2020;20(5):294-307.
13. Gholiha AR, Hollander P, Hedstrom G, Sundstrom C, Molin D, Smedby KE, *et al.* High tumour plasma cell infiltration reflects an important microenvironmental component in classic Hodgkin lymphoma linked to presence of B-symptoms. *Br J Haematol.* 2019;184(2):192-201.
14. Martina T, Maurizio M, Massimo L, Rossamaria T, Anna C, Maria G, *et al.* The

- dose-response relationship between tobacco smoking and the risk of lymphomas: a case-control study. *BMC Cancer*. 2017;421(2):1-9.
15. Abid MB, Nasim F, Anwar K, Pervez S. Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) in Pakistan: An Emerging Epidemic. *Asian Pac J Cancer Prev*.2015;6:531-534.
 16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *Ca Cancer J Clin*. 2017;67(1):7-30.
 17. Mohammedzaki LB, Hasan KM, Polus RK, Yassin AK. Clinicopathological, immunohistochemical characteristic and the outcome of Hodgkin lymphoma patients in Erbil city Iraqi. *Iraqi J Hematol*. 2019;8(1):14-20.
 18. Straus DJ, Danecka MD, Alekseev S, Illes A, Picardi M, Maranda EL, *et al*. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III/IV classical Hodgkin lymphoma: 3-year update of the ECHELON-1 study. *Blood*. 2020;135(10):735-742.
 19. Rubin JB, Lagas JS, Broestl L, Sponagel J, Rockwell N, Rhee G, *et al*. Sex differences in cancer mechanisms. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):1-29.
 20. Bernabe TM, Serra JS, Ciobu N, Oliver J, Pons DG, Roca P. Estrogen receptor beta (Er β) maintains mitochondrial network regulating invasiveness in an obesity-related inflammation condition in breast cancer. *J Antioxidants*. 2021;10(9):1-22.
 21. Luo Y, Zheng SG. Hall of fame among pro-inflammatory cytokines: Interleukin-6 gene and its transcriptional regulation mechanism. *Front Immunol*. 2016;(7):1-7.
 22. Piris MA, Medeiros LJ, Chang KH. Hodgkin lymphoma : a review of pathological features and recent advances in pathogenesis. *Pathology*. 2020;52(1):154-165.
 23. Konkay K, Paul TR, Uppin SG, Rao DR. Hodgkin lymphoma: A clinicopathological and Immunophenotypic study. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2016;37(1):59-65.
 24. Alkhayat N, Alshahrani M, Elyamany G, Sedick Q, Ibrahim W, Hamzi H, *et al*. Clinicopathological features and therapy outcome in childhood Hodgkin's lymphoma. *J Egypt Natl Canc*. 2021;33(21):1-9.
 25. Adam M, Bekueretsion Y, Abubeker A, Tadesse F, Kwiecinska A, Howe R, *et al*. Clinical characteristics and histopathological patterns of Hodgkin lymphoma and treatment outcomes at a tertiary cancer center in Ethiopia. *JCO Glob Oncol*. 2021;(7):277-88.
 26. Huang X, Nolte I, Gao Z, Vos H, Hepkema B, Poppema S, *et al*. Epidemiology of classical Hodgkin lymphoma and its association with Epstein Barr virus in Northern China. *Plos One*. 2011;6(6)1-6.
 27. O'Connell FP, Pinkus JL, Pinkus GS. CD138 (Syndecan-1), A plasma cell marker: immunohistochemical profile in hematopoietic and non hematopoietic neoplasms. *Am J Clin Pathol*. 2004;121(2):254-263.
 28. Liu Y, Sattarzadeh A, Diepstra A, Visser L, van den Berg A. The microenvironment in classical Hodgkin lymphoma: An actively shaped and essential tumor component. *Semin Cancer Biol*.2014;24:15-22.
 29. Kind S, Jaretzke A, Buscheck F, Moller K, Dum D, Hoflmayer D, *et al*. A shift from membranous and stromal syndecan-1 (CD138) expression to cytoplasmic CD138 expression is associated with poor prognosis in breast cancer. *Mol Carcinog*. 2019;58(12):2306-2315.
 30. Sarkozy C, Salles G, Falandry C. The biology of aging and lymphoma: a complex interplay. *Curr Oncol*. 2015;17(7):32.
 31. Wu R, Sattarzadeh A, Rutgers B, Diepstra A, van den Berg A, Visser L. The microenvironment of classical Hodgkin lymphoma: heterogeneity by Epstein-Barr virus presence and location within the tumor. *Blood Cancer J*. 2016;6(e417):1-3.
 32. Huh J. Epidemiologic overview of malignant lymphoma. *Korean J Hematol* 2012;47(2):92–104.
 33. Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol* 2019;184(1):45-59.