

**HUBUNGAN DENSITAS *REGULATORY T-CELL* DENGAN
PROGNOSIS *DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA***

TESIS

**Untuk memenuhi salah satu syarat ujian
Guna memperoleh gelar Spesialis Patologi Anatomi
Program Pendidikan Dokter Spesialis I
Bagian Patologi Anatomi**



**Oleh:
dr. Nora Ramkita
NIM: 04062722125001**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
BAGIAN PATOLOGI ANATOMI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA / RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG
2024**

LEMBAR PENGESAHAN

Nama : dr. Nora Ramkita
Bagian : Patologi Anatomi FK Universitas Sriwijaya Palembang
NIM : 04062722125001
Judul Tesis : **HUBUNGAN DENSITAS *REGULATORY T-CELL* DENGAN
PROGNOSIS *DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA***

Palembang, 13 Mei 2024

Disetujui Oleh :

Tanda Tangan

Pembimbing I

dr. Krisna Murti, Sp.P.A., Subsp. H.L.E.

(K)., M. Biotech, Stud., Ph.D

NIP. 196312101991032002



Pembimbing II

dr. Heni Maulani, Sp.P.A., Subsp. O.G.P. (K)

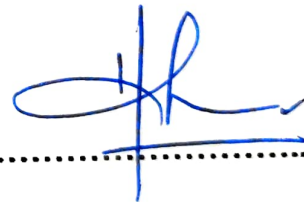
NIP. 195909141986012001



Pembimbing III

Dr. Iche Andriyani Liberty, SKM., M. Kes

NIP. 199002072015104201



Mengetahui,

Ketua Bagian Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran
Universitas Sriwijaya



dr. Krisna Murti, Sp.P.A., Subsp.

H.L.E. (K)., M. Biotech, Stud., Ph.D

NIP. 196312101991032002

Koordinator Program Studi
PPDS I Patologi Anatomi Fakultas
Kedokteran Universitas Sriwijaya



dr. Ika Kartika, Sp.P.A., Subsp.

K.A. (K)

NIP. 196303101990022002

HALAMAN PENYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nora Ramkita

NIM : 04062722125001

Judul : HUBUNGAN DENSITAS *REGULATORY T-CELL* DENGAN PROGNOSIS
DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

Menyatakan bahwa Tesis saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam Tesis ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.



Palembang, 10 Juni 2024



Nora Ramkita

ABSTRAK

Latar Belakang: *Diffuse large B-cell lymphoma* (DLBCL) merupakan subtype limfoma tersering, dengan insidensi 150.000 kasus baru setiap tahunnya. Sebanyak 40% pasien mengalami refrakter primer atau relaps setelah mendapat kemoterapi *rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone*. Stadium *Ann Arbor* merupakan salah satu faktor penentu prognosis DLBCL. Diperlukan biomarker baru untuk stratifikasi prognosis dengan lebih adekuat. Subset *regulatory T-cell* (Treg) pada lingkungan mikrotumor dengan fenotip CD25+ FOXP3+ diketahui berperan dalam modulasi imun, mempengaruhi progresi dan prognosis DLBCL, namun peranan Treg ini masih kontroversial. Penelitian ini bertujuan mengetahui densitas Treg dan hubungannya dengan gambaran klinikopatologi dan prognosis DLBCL.

Metode: Penelitian analitik observasional dengan studi kohort retrospektif ini menggunakan 44 sampel blok parafin DLBCL periode 1 Januari 2019-31 Desember 2022. Imunohistokimia *double staining* CD25/FOXP3 dilakukan pada seluruh sampel. Data klinikohistopatologi dan *overall survival* diperoleh melalui rekam medis dan kontak telpon. Dilakukan analisis bivariat dan multivariat *Cox's regression* dengan prinsip *Hierarchically Well Formulated* (HWF), *interaction assesment* dan *confounding assesment*.

Hasil: Analisis bivariat menunjukkan densitas Treg yang tinggi berhubungan dengan stadium awal (I dan II) DLBCL ($p=0,001$). Faktor prediktor prognosis yang secara independent berhubungan dengan *survival* adalah kadar LDH [$p<0,001$; HR (CI 95%) 6,396 (2,757-14,841)], lokasi [$p=0,038$; HR (CI 95%) 0,427 (0,191-0,954)], B-symptom [$p<0,001$; HR (CI 95%) 9,360 (2,763-31,705)], stadium klinis [$p<0,001$; HR (CI 95%) 13,718 (3,983-47,238)], dan densitas Treg [$p=0,043$; HR (CI 95%) 2,379 (1,027-5,509)]. Analisis multivariat menunjukkan bahwa faktor prognostik yang berhubungan dengan *survival* adalah B-symptom [$p=0,021$, HR (CI 95%) 12,619 (1,462-108,909)] dan stadium klinis [$p=0,001$, HR (CI 95%) 24,069 (4,004-144,656)].

Kesimpulan: Densitas Treg yang tinggi berhubungan dengan stadium awal DLBCL dan *survival* yang baik. Pasien DLBCL dengan densitas Treg yang rendah mempunyai kecenderungan memiliki *survival* yang buruk. Faktor prognostik yang secara independen berhubungan signifikan dengan *survival* DLBCL adalah kadar LDH, lokasi tumor, B-symptom, serta stadium. Faktor prognostik yang secara simultan berhubungan signifikan terhadap *survival* DLBCL adalah B-symptom dan stadium.

Kata Kunci: *Diffuse large B-cell lymphoma*; *regulatory T-cell* (Tregs); CD25; FOXP3; *survival*; prognosis.

ABSTRACT

Background: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common subtype, with 150,000 new cases yearly. Roughly 40% of patients who receive rituximab in addition to vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone treatment have primary refractory disease or recurrence. Although the Ann Arbor stage could determine DLBCL prognosis, new biomarkers are needed to stratify patient prognosis adequately. Regulatory T-cell (Treg) subsets in the microtumor environment characterized by CD25⁺ FOXP3⁺ phenotype are known to play a role in immune modulation, further affecting DLBCL progression and prognosis. However, the Treg role is still controversial. This study aims to determine the Treg density and its correlation with the clinicopathologic features and DLBCL prognosis.

Methods: An observational analytic study with a retrospective cohort study was conducted using 44 DLBCL samples period January 1st, 2019 to December 31st, 2022. All samples were immunostained with anti-CD25/anti-FOXP3 double-stained. Clinicohistopathology and overall survival data were obtained through medical records and telephone contact. Bivariate data and multivariate Cox's regression analysis were performed with the Hierarchically Well Formulated (HWF) principle, interaction assessment, and confounding assessment.

Results: Bivariate analysis showed high Treg density was associated with early stage (I and II) DLBCL ($p=0.001$). The prognosis predictors that were independently associated with survival were LDH level [$p<0.001$; HR (CI 95%) 6.396 (2.757-14.841)], location [$p=0.038$; HR (CI 95%) 0.427 (0.191-0.954)], B-symptoms [$p<0.001$; HR (CI 95%) 9.360 (2.763-31.705)], clinical stage [$p<0.001$; HR (CI 95%) 13.718 (3.983-47.238)], and Treg density [$p=0.043$; HR (CI 95%) 2.379 (1.027-5.509)]. Multivariate analysis showed that the prognostic factors associated with survival were B-symptoms [$p=0.021$, HR (CI 95%) 12.619 (1.462-108.909)] and clinical stage [$p=0.001$, HR (CI 95%) 24.069 (4.004=144.656)].

Conclusion: Higher Treg infiltration is associated with early-stage DLBCL and better survival. Predictors of DLBCL survival were LDH level, tumor location, B-symptoms, and clinical stage. DLBCL patients with low Treg density tend to have low survival. The prognostic factors most associated with survival were B-symptoms and clinical stage.

Keywords: Diffuse large B-cell lymphoma; regulatory T-cell (Tregs); CD25; FOXP3; survival; prognosis.

PRAKATA

Bismillahirrohmanirrohim,

Puji dan syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat karunia serta hidayah-Nya jualah karya tulis akhir ini dapat diselesaikan. Karya tulis akhir merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang.

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dan Direksi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh Pendidikan.

Penulis secara khusus mengucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada dr. Krisna Murti, Sp.P.A., Subsp. H.L.E. (K)., M. Biotech, Stud., Ph.D sebagai Ketua Bagian Program Studi Patologi Anatomi, dan Pembimbing Akademik, serta sebagai pembimbing substansi I yang telah banyak memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan, serta mendorong, membimbing dan memberikan bekal ilmu, serta inspirasi selama penulis menjalani proses pendidikan. Wawasan dan sudut pandang yang luas yang dimiliki beliau telah membuka pola pikir penulis dalam proses pendidikan dan kehidupan sehari-hari.

Terima kasih yang mendalam dan penghargaan setinggi-tingginya kepada penulis berikan kepada dr. Ika Kartika, Sp.P.A., Subsp. K.A. (K) sebagai Koordinator Program Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Anatomi, yang tidak pernah bosan-bosannya memberikan petunjuk, dorongan, motivasi, dan pengarahan selama penulis menjalani pendidikan serta memberikan ide, inspirasi, teladan, dan bimbingan kepada penulis.

Hormat dan terima kasih yang mendalam penulis berikan kepada dr. Citra Dewi, Sp.P.A., Subsp. O.G.P. (K) sebagai Ketua KSM Patologi Anatomi, yang

telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan serta mendorong, membimbing dan memberikan motivasi, teladan, serta bekal ilmu selama penulis menjalani proses pendidikan.

Terima kasih yang tak terhingga penulis ucapkan kepada dr. Heni Maulani, Sp.P.A., Subsp. O.G.P. (K) sebagai pembimbing substansi II yang telah membantu melakukan pembacaan pemeriksaan imunohistokimia dan banyak sekali memberikan motivasi, bimbingan, arahan, serta koreksi pada penelitian ini. Terima kasih yang tak terhingga penulis berikan kepada Dr. Iche Andriyani Liberty, SKM., M. Kes sebagai Pembimbing Metodologi, yang telah banyak memberikan ilmu, teladan, motivasi, bimbingan dan koreksi dalam metode dan penghitungan statistik dalam penelitian ini. Terima kasih yang tak terhingga penulis berikan kepada dr. Kemas Ya'kub Rahadiyanto, Sp.PK, M. Kes sebagai pembimbing etik yang telah memberikan banyak masukan dan kepercayaan kepada peneliti untuk menyelesaikan penelitian ini dengan baik.

Terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada (Alm) dr. Rasjid H.S, Sp.PA, (Almh) dr. Tinawati, Sp.PA, (Alm) dr. TB Aulia, Sp.PA, dr. Jusuf Fantoni, Sp.PA, M.Sc, dr. Mezfi Unita, Sp.PA (K), sebagai generasi awal Program Pendidikan Dokter Spesialis I Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Penghargaan dan terima kasih yang tulus dan sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada para guru-guru di Bidang Patologi Anatomi, dr. Henny Sulastri, Sp.P.A., Subsp. O.G.P. (K), dr. Zulkarnain Musa, Sp.PA, dr. Fifie Julianita, Sp.PA, dr. Heni Maulani, Sp.P.A., Subsp. O.G.P. (K), dr. Krisna Murti, Sp.P.A., Subsp. H.L.E. (K), M. Biotech, Stud., Ph.D, dr. Aida Farida, Sp.PA, dr. Ika Kartika, Sp.P.A., Subsp. K.A. (K), dr. Wresnindyatsih, Sp.P.A., Subsp. O.G.P. (K), M.Kes, dr. Aspitriani, Sp.PA, dr. Nursanti Apriyani, Sp.PA, MARS, dr. Suly Auline Rusminan, Sp.P.A., Subsp. D.H.B. (K), dr. Citra Dewi, Sp.P.A., Subsp. O.G.P. (K), dan dr. Susilawati, Sp.P.A., Subsp. Kv.R.M. (K), dr. Maria Ulfa, Sp.P.A., dr. Nyiayu Fauziah, Sp.P.A., atas semua ilmu, arahan, motivasi, teladan, kesabaran dan kasih sayang, ketulusan hati, serta pengorbanan dan bimbingan yang telah diberikan, semoga menjadi amal jariyah bagi para guru dan semoga ilmu yang

didapat dapat dimanfaatkan sebaik-baiknya oleh penulis. Guru-guru tanpa tanda jasa yang tidak pernah lelah dan tanpa pamrih membimbing, mengajarkan, mendidik, memotivasi, dan mengarahkan penulis untuk menjadi seorang patolog yang baik dan berakhlak, sehingga dapat bermanfaat untuk umat.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada senior dan rekan sejawat sesama Sp1 Patologi Anatomi, dr. Neti, Sp.PA, dr. Ria Yuniarti, Sp.PA, dr. Eka Putra Pratama, Sp.PA, dr. Dedy Kurniawan, Sp.PA, dr. Soraya Sagita D, Sp.PA, dr. Esti Fitria Hatami, dr. Adi Cahya Kumara, dr. Andi Seda, dr. Pratia Mega Sari, dr. Erinne Defriani, dr. Dianli Fitriani, dr. Zahra Fitria, dr. Sandria dan dr. Nunung Noviyanti, dr. Vivin Noprianti, dr. Eduwardo Libel Septario, dr. Yayuk Suzena, dr. Fadly Septa Perdana, dr. Eka Fitria Lestari, dr. Hein Intan Wulandari, dr. Yessy Tiara, dr. Lucky Tiya, dr. Vaquita Fabellandari, dr. Indah Fitri Nurdianti atas bantuan, motivasi, kerjasama yang baik, dengan rasa kekeluargaan serta persaudaraan selama penulis menjalani pendidikan. Semoga hubungan yang baik dan silaturahmi bisa terus terjalin di antara kita.

Terima kasih tak terhingga juga penulis sampaikan kepada para staff, teknisi, karyawan Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang, atas kesempatan belajar yang diberikan, yang telah banyak membantu, mendorong, bekerjasama dengan baik, dengan rasa kekeluargaan serta persaudaraan selama penulis menjalani pendidikan di FK Unsri/RSMH Palembang.

Sembah sujud, terima kasih, dan kasih sayang yang tak terhingga kepada orang tua saya, Ayahanda Hamsumino Karim, Ibunda Nurbaiti, S.Pd, ayahanda mertua H. Imlan, SH., MH, dan ibunda mertua H. Aprilia Rose Merry, S.Pd yang dengan penuh kasih sayang dan keikhlasan tanpa henti membantu, mendorong, mendoakan, mendidik, memberi nasihat, motivasi, dan kesempatan yang luas kepada anak-anaknya untuk meraih pendidikan yang diinginkan.

Adik-adik saya, Romi Ramkita, Ryna Aulya Falamy, Abdullah Azzam Suyuthi, Ahmad Distady Falamy, Fitri Melan Handayani, keponakan Ghilman Iltizam Suyuthi, Ayya Sophia, yang juga merupakan sumber kekuatan, inspirasi, dan motivasi penulis. Terima kasih yang setulusnya atas segala keridhoan,

dukungan, pengertian, pengorbanan, kesabaran, keikhlasan, dan doa yang tidak putus-putusnya selama penulis menjalani pendidikan.

Teristimewa untuk suamiku tercinta, dr. Ryan Falamy, yang dengan setia mendampingi dalam suka maupun duka selama penulis menjalani pendidikan, serta buah hati tersayang, Binar Rafa Farzani dan Kilau Fara Afiya yang merupakan sumber kekuatan, inspirasi, dan motivasi penulis. Terima kasih yang setulusnya atas segala keridhoan, dukungan, pengertian, pengorbanan, kesabaran, keikhlasan, dan doa yang tidak putus-putusnya selama penulis menjalani pendidikan, semoga ridho Allah SWT menjadi muara dari perjuangan kita dalam mengarungi kehidupan, menguatkan ikatan kasih sayang, melimpahkan keberkahan, hidayah, dan maghfirah-Nya kepada keluarga kita.

Akhirnya semoga Allah SWT memberikan balasan pahala yang lebih baik kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu atas semua kebaikan dan bantuan selama penulis menjalani pendidikan. Semoga karya tulis akhir ini bermanfaat bagi kita semua. Aamiin.

Palembang, April 2024

Penulis,

Nora Ramkita

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
ABSTRACT	iv
PRAKATA	v
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR BAGAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang permasalahan.....	1
1.2 Rumusan masalah.....	4
1.3 Hipotesis penelitian.....	4
1.4 Tujuan penelitian.....	4
1.4.1 Tujuan umum.....	4
1.4.2 Tujuan khusus.....	5
1.5 Manfaat penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 <i>Diffuse large B-cell lymphoma</i>	6

2.1.1	Pendahuluan.....	6
2.1.2	Lokasi	6
2.1.3	Gambaran klinis	7
2.1.4	Epidemiologi	8
2.1.5	Etiologi	8
2.1.6	Patogenesis	9
2.1.7	Patobiomolekular	15
2.1.8	Makroskopis	16
2.1.9	Gambaran histopatologi.....	17
2.1.10	Imunohistokimia	19
2.1.11	Tatalaksana	22
2.1.12	Stadium	24
2.1.13	Prognosis	26
2.2	Lingkungan mikrotumor.....	30
2.3	Karakteristik umum Treg.....	30
2.3.1	Perkembangan Treg dan perjalanan ke lokasi tumor.....	33
2.3.2	FOXP3 dan lingkungan mikrotumor.....	36
2.3.3	Treg pada keganasan limfoid.....	40
2.3.4	Densitas Treg pada DLBCL.....	41
BAB III	KERANGKA KONSEPTUAL.....	45
BAB IV	METODE PENELITIAN.....	48
4.1	Rancangan penelitian.....	48
4.2	Tempat dan waktu penelitian.....	48

4.3	Populasi dan sampel penelitian.....	48
4.3.1	Populasi penelitian.....	48
4.3.2	Sampel penelitian.....	49
4.4	Kriteria inklusi dan eksklusi.....	50
4.4.1	Kriteria inklusi.....	50
4.4.2	Kriteria eksklusi.....	50
4.5	Besar sampel dan cara pengambilan sampel.....	51
4.6	Variabel penelitian.....	51
4.7	Definisi operasional.....	52
4.8	Peralatan dan bahan pemeriksaan imunohistokimia.....	54
4.8.1	Peralatan pulasan imunohistokimia.....	54
4.8.2	Bahan kimiawi.....	55
4.8.3	Mikroskop.....	56
4.8.4	Proses pulasan imunohistokimia Treg (CD25 ⁺ dan FOXP3 ⁺).....	56
4.9	Metode pembacaan hasil interpretasi.....	58
4.10	Alur penelitian.....	59
4.11	Personalia penelitian.....	59
4.12	Pengolahan data dan analisis statistik.....	61
4.12.1	Pengolahan data	61
4.12.2	Analisis statistik.....	61
BAB V	HASIL PENELITIAN.....	63
5.1	Karakteristik klinikopatologi.....	65
5.2	Stadium klinis DLBCL.....	66

5.3	<i>Overall survival</i> pasien DLBCL.....	67
5.4	<i>Cut-off point</i> densitas Treg dengan pada pasien DLBCL.....	69
5.5	Hubungan karakteristik klinikopatologi dengan densitas Treg DLBCL.....	71
5.6	Hubungan stadium klinis DLBCL dengan densitas Treg.....	73
5.7	Hubungan karakteristik klinikopatologi, stadium, dan densitas Treg dengan <i>survival</i> DLBCL.....	74
BAB VI	PEMBAHASAN	79
6.1	Karakteristik klinikopatologi.....	79
6.2	Stadium klinis DLBCL.....	83
6.3	<i>Overall survival</i> pasien DLBCL.....	84
6.4	Densitas Treg pada pasien DLBCL.....	85
6.5	Hubungan karakteristik klinikopatologi dengan densitas Treg DLBCL.....	86
6.6	Hubungan stadium klinis DLBCL dengan densitas Treg.....	88
6.7	Hubungan karakteristik klinikopatologi, stadium, dan densitas Treg dengan <i>survival</i> DLBCL.....	90
6.8	Keterbatasan penelitian.....	97
BAB VII	KESIMPULAN DAN SARAN	98
7.1	Kesimpulan.....	98
7.2	Saran.....	99
	DAFTAR PUSTAKA	100
	LAMPIRAN	108

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Mekanisme molekular <i>germinal center</i>	11
Gambar 2.2 Mekanisme maturasi dan diferensiasi sel limfoma pada DLBCL.....	13
Gambar 2.3 Histopatologi DLBCL.....	19
Gambar 2.4 Klasifikasi DLBCL.....	20
Gambar 2.5 Proses perkembangan Treg dan perjalanan ke lokasi tumor.....	35
Gambar 2.6 Struktur lokus FOXP3 dan struktur FOXP3.....	37
Gambar 2.7 Mekanisme induksi Treg pada lingkungan mikrotumor B-NHL.....	39
Gambar 2.8 Pewarnaan FOXP3 ⁺ /CD25 ⁺	42
Gambar 5.1 Grafik <i>survival Kaplan-Meier</i>	68
Gambar 5.2 Kurva <i>cut-off point</i> Treg berdasarkan analisis ROC.....	70

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1 Definisi operasional.....	52
Tabel 5.1 Karakteristik klinikopatologi DLBCL periode 1 Januari 2019-31 Desember 2022.....	66
Tabel 5.2 Stadium pasien DLBCL periode 1 Januari 2019-31 Desember 2022.....	67
Tabel 5.3 Data survival pasien DLBCL periode 1 Januari 2019-31 Desember 2022.....	67
Tabel 5.4 Densitas Treg DLBCL periode 1 Januari 2019-31 Desember 2022.....	71
Tabel 5.5 Jumlah densitas Treg DLBCL periode 1 Januari 2019-31 Desember 2022.....	71
Tabel 5.6 Hubungan karakteristik klinikopatologi dengan densitas Treg DLBCL periode 1 Januari 2019-31 Desember 2022.....	72
Tabel 5.7 Hubungan stadium klinis DLBCL dengan densitas Treg periode 1 Januari 2019-31 Desember 2022.....	74
Tabel 5.8 Hubungan karakteristik klinikopatologi, stadium, dan densitas Treg dengan <i>survival</i> DLBCL periode 1 Januari 2019-31 Desember 2022.....	78

DAFTAR BAGAN

	Halaman
Bagan 2.1 Kerangka teori.....	44
Bagan 3.1 Kerangka konseptual.....	47
Bagan 4.1 Alur kerja penelitian.....	60
Bagan 5.1 Alur pemilihan sampel.....	64

DAFTAR SINGKATAN

ABC	: <i>Activated B-cell</i>
AID	: <i>Activation-induced cytidine deaminase</i>
AIDS	: <i>Acquired immunodeficiency syndrome</i>
APC	: <i>Antigen-presenting cell</i>
AUC	: <i>Area under the ROC curve</i>
Bcl11b	: <i>BAF chromatin remodelling complex subunit BCL11B</i>
BCR	: <i>B-cell receptor</i>
B-NHL	: <i>B-cell non-Hodgkin's lymphoma</i>
CAF	: <i>Cancer-associated fibroblast</i>
CCL	: <i>The C-C class chemokines</i>
CD	: <i>Cluster of differentiation</i>
CHL	: <i>Classic Hodgkin lymphoma</i>
CI	: <i>Confidence interval</i>
CLL	: <i>Chronic lymphocytic leukemia</i>
CNS	: <i>Central nervous system</i>
CNS	: <i>Conserved noncoding sequence</i>
COO	: <i>Cell of origin</i>
CSR	: <i>Class switch recombination</i>
CT	: <i>Computed tomography</i>
DAB	: <i>Diaminobenzidine tetrahydrochloride</i>
DC	: <i>Dendritic cell</i>

DLBCL	: <i>Diffuse large B-cell lymphoma</i>
DZ	: <i>Dark zone</i>
EBER	: <i>Epstein-Barr virus-encoded small RNA</i>
EBV	: <i>Epstein-Barr virus</i>
ECOG	: <i>Eastern cooperative oncology group</i>
eTreg	: <i>Effector regulatory T-cell</i>
FCI	: <i>Flow cytometry immunophenotype</i>
FDC	: <i>Follicular dendritic cells</i>
FISH	: <i>Fluorescence in situ hybridization</i>
FOXP3	: <i>Forkhead box protein 3</i>
GC	: <i>Germinal center</i>
GEP	: <i>Gene expression profiling</i>
HBV	: <i>Hepatitis B virus</i>
HCC	: <i>Hepatocellular carcinoma</i>
HCV	: <i>Hepatitis C virus</i>
HE	: <i>Hematoxylin eosin</i>
HHV8	: <i>Human herpes virus 8</i>
HIV	: <i>Human immunodeficiency virus</i>
HPV	: <i>High power field</i>
HR	: <i>Hazard ratio</i>
HRP	: <i>Horseradish peroxidase</i>
HWF	: <i>Hierarchically well formulated</i>
IDD	: <i>Immunodeficiency/dysregulation</i>

IL	: <i>Interleukin</i>
IPI	: <i>International prognostic index</i>
iTreg	: <i>Induced regulatory T-cell</i>
KSHV	: <i>Kaposi's sarcoma-associated herpes virus</i>
LiCO ₃	: <i>Lithium carbonate</i>
LS	: <i>Limited-stage DLBCL</i>
LZ	: <i>Light zone</i>
mRNA	: <i>Messenger ribonucleic acid</i>
MRI	: <i>Magnetic resonance imaging</i>
NFAT	: <i>Nuclear factor activating T</i>
NHL	: <i>Non-Hodgkin lymphoma</i>
NK cell	: <i>Natural killer cell</i>
NLK	: <i>Nemo-like kinase</i>
NSCLC	: <i>Non-small cell lung cancer</i>
nTreg	: <i>Natural regulatory T-cell</i>
nTreg	: <i>Naive regulatory T-cell</i>
OS	: <i>Overall survival</i>
PB	: <i>Peripheral blood</i>
PBS	: <i>Phosphatase buffer saline</i>
pDC	: <i>Plasmacytoid dendritic cell</i>
PET	: <i>Positron emission tomography</i>
PFS	: <i>Progressive free survival</i>
PMBL	: <i>Primary mediastinal large B-cell lymphoma</i>

PR	: <i>Prevalence Ratio</i>
pTreg	: <i>Peripheral Treg</i>
R-CHOP	: <i>Rituximab-cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone</i>
RECIST	: <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>
ROC	: <i>Receiver operating characteristic</i>
ROI	: <i>Regions of interest</i>
SEER	: <i>Surveillance, epidemiology, and end results</i>
SHM	: <i>Somatic hypermutation</i>
SPSS	: <i>Statistical programme for social sciences</i>
SWOG	: <i>Southwest Oncology Group (SWOG)</i>
TAM	: <i>Tumor-associated macrophage</i>
TB	: <i>Tumor burden</i>
TCR	: <i>T-cell receptor</i>
tDC	: <i>Tolerogenic dendritic cell</i>
TF	: <i>Transcription factor</i>
TFR	: <i>T follicular regulatory</i>
TFH	: <i>T follicular helper cell</i>
TGF- β	: <i>Transforming growth factor-β</i>
Th3	: <i>T helper 3</i>
Th17	: <i>T helper 17</i>
TILs	: <i>Tumor-infiltrating lymphocytes</i>

TME : *Tumour microenvironment*
tTreg : *Thymus-derived Treg*
Treg : *Regulatory T-cell*
Tr1 : *T regulatory type 1*
TRS : *Target retrieval solution*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Permasalahan

Non-Hodgkin lymphoma (NHL) merupakan keganasan hematologi terbanyak di dunia dan menempati urutan keganasan tersering ketujuh di Indonesia. *Diffuse large B-cell lymphoma* (DLBCL) merupakan subtipe invasif NHL tersering, dengan peningkatan insidensi sebanyak 150.000 kasus baru di dunia setiap tahunnya, terutama pada negara berpenghasilan rendah/sedang.¹ Puncak insidensi DLBCL di Indonesia ditemukan pada usia 45-64 tahun sebesar 42,3%, kemudian insidensinya menurun saat usia ≥ 65 tahun, umumnya lebih sering mengenai laki-laki dibandingkan perempuan.²

Terapi standar pasien DLBCL lini pertama adalah menggunakan *rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone* (R-CHOP). Sebanyak 75-80% pasien remisi komplit dengan kemoterapi R-CHOP, namun sekitar 40% pasien mengalami refrakter primer atau relaps setelah mendapatkan kemoterapi lengkap.³ Berbagai penelitian dilakukan untuk memahami heterogenitas genetik DLBCL dan mengaitkannya dengan derajat keparahan pasien.^{4,5}

Pemeriksaan laboratorium kadar serum *lactate dehydrogenase* (LDH) dapat memberikan gambaran informasi mengenai status imun pasien, respon inflamasi, dan banyaknya tumor yang ada pada tubuh. Semakin tinggi laju proliferasi sel

kanker, maka semakin tinggi juga enzim LDH intraselular yang ada pada sirkulasi darah dan merupakan indikator prognostik DLBCL.^{6,7}

Faktor prognosis klinis yang lain berhubungan dengan luaran yang buruk adalah adanya *tumour bulk*. Ukuran tumor $\geq 7,5$ cm merupakan diameter *cut-off* dari massa tumor *bulky* berdasarkan era pengobatan *rituximab*. Pasien DLBCL dapat menunjukkan *B-symptoms*, yaitu keringat malam hari yang parah, kehilangan berat badan lebih dari 10% dari total berat badan selama enam bulan terakhir, serta demam di atas 38°C yang tidak diketahui sebabnya.⁸ Studi retrospektif lain juga menunjukkan prognosis yang buruk pada penyakit DLBCL ektranodal, dibandingkan dengan DLBCL nodal pada populasi DLBCL secara keseluruhan.⁹ Beberapa penelitian menjelaskan bahwa tumor *bulky*, adanya *B-symptom*, lokasi ektranodal berkaitan dengan prognosis DLBCL yang buruk.^{10,11}

Analisis imunohistokimia juga digunakan untuk membedakan dua sub tipe molekular DLBCL menjadi *germinal center B-cell like* (GCB) dan *activated B-cell-like* (ABC-like). *Survival rate* lima tahun pada DLBCL sub tipe GCB sebesar 60% dan 40% pada sub tipe ABC.⁴

Stadium DLBCL juga dapat menggambarkan derajat keparahan DLBCL yang dinilai berdasarkan kriteria *Ann Arbor*. Penentuan stadium dilakukan sebelum pemberian terapi melalui hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang, seperti pemeriksaan radiologi.⁷ Pasien dengan stadium *Ann Arbor* I dan II atau stadium dini yang diberikan terapi R-CHOP memberikan perbaikan *outcome* DLBCL yang signifikan, dibandingkan pasien DLBCL dengan stadium lanjut.¹² Meskipun prognosis DLBCL dapat diperkirakan menggunakan parameter-

parameter tersebut, namun biomarker baru dibutuhkan untuk menilai prognosis pasien dengan lebih baik.¹³

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa lingkungan mikrotumor memiliki peranan dalam perkembangan dan progresi tumor, menentukan prognosis pasien, serta penting dalam strategi pengembangan *novel* terapi.¹⁴ Diketahui bahwa sel T intratumoral berperan dalam pengaturan pertumbuhan sel tumor melalui proses modulasi imun yang diperantarai oleh *regulatory T-cell* (Treg). *Subset* Treg pada lingkungan mikrotumor ditandai dengan fenotip CD25⁺ FOXP3⁺ (Treg) dan diketahui berkaitan dengan prognosis DLBCL.¹⁵

Reseptor CD25⁺ juga dikenal sebagai rantai α dari reseptor interleukin-2 (IL-2), berperan dalam mengikat IL-2 yang penting untuk fungsi dan kelangsungan hidup Treg. Peranan FOXP3 adalah sebagai faktor transkripsi dalam pengaturan ekspresi gen pada sel T dan dianggap sebagai penanda molekuler khas untuk Treg. Marker CD25 dan FOXP3 sering digunakan bersama-sama untuk mengidentifikasi dan karakterisasi Treg dalam penelitian imunologi dan lingkungan mikrotumor. Keberadaan keduanya pada sel T dapat menjadi indikator penting dari keberadaan Treg yang fungsional dan berperan dalam mengatur respon imun.¹⁶

Peranan Treg dalam modulasi imun dan juga sebagai progresi tumor masih cukup kontroversial. Densitas Treg yang tinggi diketahui berhubungan dengan prognosis baik pasien DLBCL yang mendapatkan terapi R-CHOP.¹⁷ Sedangkan hasil penelitian lainnya, ditemukan adanya infiltrasi Treg yang tinggi pada pasien DLBCL berhubungan dengan prognosis yang buruk.¹⁸ Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui densitas Treg dan hubungannya dengan gambaran

klinikopatologi dan prognosis DLBCL di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah penelitian adalah bagaimana hubungan densitas Treg dengan prognosis DLBCL di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Januari 2019-31 Desember 2022.

1.3 Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini adalah terdapat hubungan densitas Treg dengan prognosis DLBCL di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Januari 2019-31 Desember 2022.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan umum

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan densitas Treg dengan prognosis DLBCL di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Januari 2019-31 Desember 2022.

1.4.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui karakteristik klinikopatologi pada pasien DLBCL, terdiri dari usia, jenis kelamin, kadar LDH, lokasi, ukuran tumor, *B-symptom*, dan subtipe DLBCL.
2. Mengetahui stadium klinis pada pasien DLBCL.
3. Mengetahui *overall survival* pada pasien DLBCL.
4. Mengetahui densitas Treg pada pasien DLBCL.
5. Mengetahui hubungan karakteristik klinikopatologi dengan densitas Treg pada pasien DLBCL.
6. Mengetahui hubungan stadium klinis dengan densitas Treg pada pasien DLBCL.
7. Mengetahui hubungan karakteristik klinikopatologi, stadium, dan densitas Treg dengan *survival* pasien DLBCL.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan dan pengetahuan tentang densitas Treg dan hubungannya dengan prognosis pasien DLBCL.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi tambahan bagi klinisi dalam memperkirakan prognosis DLBCL.

DAFTAR PUSTAKA

1. Istiadi H, Sadhana U, Puspasari D, Miranti IP, Karlowee V, Listiana D, et al. Prognostic significance of double expressor lymphoma subtype in patient with diffuse large b-cell lymphoma. *Bali Med J* 2021;10(1):366–72.
2. Wang S. Epidemiology and etiology of diffuse large B-Cell lymphoma (DLBCL). *Semin Hematol* 2023;1(11):1–40.
3. Murti K. Diffuse large B-cell lymphoma. *Maj Kedokt Sriwij* 2021;3(53):92–101.
4. Alduaij W, Collinge B, Ben S, Jiang A, Hilton L, Boyle M, et al. Molecular determinants of clinical outcomes in a real-world diffuse large B-cell lymphoma population. *Blood* 2023;141(20):2493–507.
5. McCurry D, Flowers C, Bermack C. Immune-based therapies in diffuse large B-cell lymphoma. *Expert Opin Investig Drugs* 2023;32(6):479–93.
6. Wu W, Miao L, Zhao L, Zhu Y, Mao J, Cai Z, et al. Prognostic value of lactate dehydrogenase, serum albumin, and the lactate dehydrogenase/albumin ratio in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol (United Kingdom)* 2024;29(1):305–11.
7. Hamidah H, Prenggono MD, Heriyani F. Perbedaan kadar LDH serum total sebelum dan sesudah kemoterapi pada berbagai kelompok stadium kanker LNH. *Berk Kedokt* 2016;2(5):12:49.
8. Michi Y, Harada H, Oikawa Y, Okuyama K, Kugimoto T, Kuroshima T, et al. Clinical manifestations of diffuse large B-cell lymphoma that exhibits initial symptoms in the maxilla and mandible: a single-center retrospective study. *BMC Oral Health* 2022;22(1):1–20.
9. Ting C, Gan G, Bee D, Tan S. Extranodal site of diffuse large B-cell lymphoma and the risk of R-Chop chemotherapy resistance and early relapse. *Int J Clin Pr* 2020;10(74):1–13.
10. Tokola S, Kuitunen H, Turpeenniemi T, Kuittinen O. Significance of bulky mass and residual tumor-Treated with or without consolidative radiotherapy-To the risk of relapse in DLBCL patients. *Cancer Med* 2020;9(6):1966–77.
11. Ruppert A, Dixon J, Salles G, Wall A, Cunningham D, Poeschel V, et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood* 2020;135(23):2041–8.
12. Xia Y, Huang S, Wang Y, Lei D, Wang Y, Yang H, et al. Prognostication of primary tumor location in early-stage nodal diffuse large B-cell lymphoma: An Analysis of the SEER Database. *Cancers* 2021;13(16):1–17.
13. Weber T, Schmitz R. Molecular subgroups of diffuse large B cell lymphoma: Biology and implications for clinical practice. *Curr Oncol Rep* 2022;24(1):13–21.
14. Wang Q, Shao X, Zhang Y, Zhu M, Wang F, Mu J, et al. Role of tumor microenvironment in cancer progression and therapeutic strategy. *Cancer Med* 2023;12(10):11149–65.
15. Chang C, Chen Y, Medeiros L, Chen T, Chang K. Higher infiltration of intratumoral

- CD25+ FOXP3+ lymphocytes correlates with a favorable prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2021;62(1):76–85.
16. Honaker Y, Hubbard N, Xiang Y, Fisher L, Hagin D, Sommer K, et al. Gene editing to induce FOXP3 expression in human CD4+ T cells leads to a stable regulatory phenotype and function. *Sci Transl Med* 2020;12(546):1–18.
 17. Coutinho R, Clear A, Mazzola E, Owen A, Greaves P, Wilson A, et al. Revisiting the immune microenvironment of diffuse large B-cell lymphoma using a tissue microarray and immunohistochemistry: robust semi-automated analysis reveals CD3 and FoxP3 as potential predictors of response to R-CHOP. *Haematologica* 2015;100(3):363–9.
 18. Nakayama S, Yokote T, Akioka T, Hiraoka N, Nishiwaki U, Miyoshi T, et al. Infiltration of effector regulatory T cells predicts poor prognosis of diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified. *Blood Adv* 2017;1(8):486–93.
 19. Alsaadi M, Khan M, Dalhat M, Bahashwan S, Khan M, Albar A, et al. Dysregulation of miRNAs in DLBCL: Causative factor for pathogenesis, diagnosis and prognosis. *Diagnostics* 2021;11(10):1-17.
 20. Bobillo S, Joffe E, Lavery J, Sermer D, Ghione P, Noy A, et al. Clinical characteristics and outcomes of extranodal stage I diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Blood* 2021;137(1):39–48
 21. Thandra K, Barsouk A, Saginala K, Padala S, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Med Sci* 2021;9(1):1-14.
 22. Huang D, Berglund M, Damdimopoulos A, Antonson P, Lindskog C, Enblad G, et al. Sex- and female age-dependent differences in gene expression in diffuse large B-cell lymphoma-possible estrogen effects. *Cancers* 2023;15(4):1-14.
 23. Kurz K, Ott M, Kalmbach S, Steinlein S, Kalla C, Horn H, et al. Large B-cell lymphomas in the 5th Edition of the WHO-Classification of haematolymphoid neoplasms-updated classification and new concepts. *Cancers* 2023;15(8):1-8.
 24. Victora G, Nussenzweig M. Germinal centers. *Annu Rev Immunol* 2022;40(1):413–42.
 25. Frauenfeld L, Castrejon N, Ramis J, Streich S, Salmerón J, Otto F, et al. Diffuse large B-cell lymphomas in adults with aberrant coexpression of CD10, BCL6, and MUM1 are enriched in IRF4 rearrangements. *Blood Adv* 2022;6(7):2361–72.
 26. Roschewski M, Phelan J, Wilson W. Molecular classification and treatment of diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal B-cell lymphoma. *Cancer J* 2020;26(3):195–205.
 27. Chen R, Zhou D, Wang L, Zhu L, Ye X. MYD88 (L265P) and CD79B double mutations type (MCD type) of diffuse large B-cell lymphoma: mechanism, clinical characteristics, and targeted therapy. *Ther Adv Hematol* 2022;13(1):1-24.
 28. Li S, Wang Z, Lin L, Wu Z, Yu Q, Gao F, et al. BCL6 rearrangement indicates poor prognosis in diffuse large B-cell Lymphoma Patients: A meta-analysis of cohort studies. *J Cancer* 2019;10(2):530–8.
 29. Johnson S, Umakanthan J, Yuan J, Fedoriw Y, Bociek R, Kaiser K, et al. Lymphomas with pseudo-double-hit BCL6-MYC translocations due to t(3;8)(q27;q24) are associated with a

- germinal center immunophenotype, extranodal involvement, and frequent BCL2 translocations. *Hum Pathol* 2018;80(1):192–200.
30. Yan W, Jiang X, Wang W, Sun Y, Wo Y, Luo Z, et al. Cell-of-origin subtyping of diffuse large B-cell lymphoma by using a qPCR-based gene expression assay on formalin-fixed paraffin-embedded tissues. *Front Oncol* 2020;10(1):1-8.
 31. Fan Z, Pei R, Sha K, Chen L, Wang T, Lu Y. Comprehensive characterization of driver genes in diffuse large B cell lymphoma. *Oncol Lett* 2020;20(1):382–90.
 32. Balikó A, Szakács Z, Kajtár B, Ritter Z, Gyenesei A, Farkas N, et al. Clinicopathological analysis of diffuse large B-cell lymphoma using molecular biomarkers: a retrospective analysis from 7 Hungarian centers. *Front Oncol* 2023;13(1):1–13.
 33. Jiang X, Yu F, Xue T, Xia Q, Bai Q, Yu B, et al. IRF4 rearrangement may predict favorable prognosis in children and young adults with primary head and neck large B-cell lymphoma. *Cancer Med* 2023;12(9):10684–93.
 34. Abdulla M, Hollander P, Pandzic T, Mansouri L, Ednersson S, Andersson P, et al. Cell-of-origin determined by both gene expression profiling and immunohistochemistry is the strongest predictor of survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Hematol* 2020;95(1):57–67.
 35. Shen R, Fu D, Dong L, Zhang M, Shi Q, Shi Z, et al. Simplified algorithm for genetic subtyping in diffuse large B-cell lymphoma. *Signal Transduct Target Ther* 2023;8(1):1-14.
 36. Falini B, Martino G, Lazzi S. A comparison of the International Consensus and 5th World Health Organization classifications of mature B-cell lymphomas. *Leukemia* 2023;37(1):18–34.
 37. Xie Y, Pittaluga S, Jaffe E. The histological classification of diffuse large B-cell lymphomas. *Semin Hematol* 2015;52(2):57–66.
 38. Horn H, Staiger A, Vöhringer M, Hay U, Campo E, Rosenwald A, et al. Diffuse large B-cell lymphomas of immunoblastic type are a major reservoir for MYC-IGH translocations. *Am J Surg Pathol* 2015;39(1):61–6.
 39. Sakakibara A, Kohno K, Kuroda N, Yorita K, Megahed NA, Eladl AE, et al. Anaplastic variant of diffuse large B-cell lymphoma with hallmark cell appearance: Two cases highlighting a broad diversity in the diagnostics. *Pathol Int* 2018;68(4):251–5.
 40. Susanibar-Adaniya S, Barta SK. 2021 Update on diffuse large B cell lymphoma: A review of current data and potential applications on risk stratification and management. *Am J Hematol* 2021;96(5):617–29.
 41. Ott G, Rosenwald A. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Haematolymphoid tumours [Internet]. 5th ed. 2023. The International Agency for Research on Cancer (“IARC”); 2023 [cited 2023 Nov 9]. Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63>
 42. Nakaya Y, Sakaida M, Yoshida M, Shimizu K, Yagi N, Tsutsumi M, et al. Clinicopathological analysis of diffuse large B-cell lymphoma lacking surface immunoglobulin light chain restriction on flow cytometry. *J Clin Exp Hematop* 2022;62(1):9–17.

43. Cozzolino I, Varone V, Picardi M, Baldi C, Memoli D, Ciancia G, et al. CD10, BCL6, and MUM1 expression in diffuse large B-cell lymphoma on FNA samples. *Cancer Cytopathol* 2016;124(2):135–43.
44. Punnoose E, Peale F, Szafer E, Lei G, Bourgon R, Do AD, et al. BCL2 Expression in first-line diffuse large B-cell lymphoma identifies a patient population with poor prognosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021;21(4):267-78.
45. Damania B, Kenney S, Raab N. Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease. *Cell*. 2022;185(20):3652–70.
46. Winoto J. Ekspresi CD30 pada pasien diffuse large B-cell lymphoma di RSUP Dr. Kariadi Semarang. *J Kedokt Raflesia* 2020;6(1):19–29.
47. Qin Y, Jiang S, Liu P, Yang J, Yang S, He X, et al. Characteristics and management of TP53-mutated diffuse large B-cell lymphoma patients. *Cancer Manag Res* 2020;12 (1):1–22.
48. Candelaria M, Dueñas A. Rituximab in combination with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) in diffuse large B-cell lymphoma. *Ther Adv Hematol* 2021;12(1):1–14.
49. Melchardt T, Egle A, Greil R. How I treat diffuse large B-cell lymphoma. *ESMO Open* 2023;8(1):1–4.
50. Schmitz N, Stelljes M, Bazarbachi A. The EBMT Handbook: Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies*. 7th ed. Springer; 2019. p. 1–702.
51. Cheson B, Meignan M. Current role of functional imaging in the management of lymphoma. *Curr Oncol Rep* 2021;23(12):1-14.
52. Tawfik M, Monib A, Yassin A, Ali S. Comparison between RECIST and PERCIST criteria in therapeutic response assessment in cases of lymphoma. *Egypt J Radiol Nucl Med* 2020;51(1):1–10.
53. Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W, et al. International working group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol* 2017;28(7):1436–47.
54. Jing X, Yu J, Luo Y, Zhang S, Liu J, Li L, et al. Clinical characteristics and prognosis of primary Waldeyer's ring and lymph node diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Leuk Res* 2017;60(7):89–93.
55. Mamgain G, Singh P, Patra P, Naithani M, Nath U. Diffuse large B-cell lymphoma and new insights into its pathobiology and implication in treatment. *J Fam Med Prim Care* 2022;11(8):4151–8.
56. Medeiros L. *IOACHIM'S Lymph Node Pathology*. 5th ed. Medeiros LJ, Ioachim HL, editors. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2021. p.369–530.
57. Hawkes E, Barraclough A, Sehn L. Limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2022;139(6):822–34.

58. Gao L, Chen X, Zhao J, Xu A, Liu M, Yu H, et al. Advanced Ann Arbor stage and age over 60 years as prognostic predictors in patients with primary cervical lymphoma: a retrospective cohort study and systematic review. *BMC Cancer* 2023;23(1):1–10.
59. Tanaka H, Mori E, Akutsu T, Saito S, Tei M, Otori N. Characteristics of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, compared with nasal diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Med Insights Oncol* 2023;17(1):1–7.
60. He J, Xi Y, Gao N, Xu E, Chang J, Liu J. Identification of miRNA-34a and miRNA-155 as prognostic markers for mantle cell lymphoma. *J Int Med Res* 2021;49(5):1-10.
61. Bedewy A, Elmaghraby S, Shehata A, Kandil N. B hücreli hodgkin dışı lenfomada miRNA-155 ifadesinin prognostik değeri. *Turkish J Hematol* 2017;34(3):207–12.
62. Abu A, Mörrth C, Hasselblom S, Hedström G, Flogegård M, Stern M, et al. Age is the most important predictor of survival in diffuse large B-cell lymphoma patients achieving event-free survival at 24 months: a Swedish population-based study. *Br J Haematol* 2021;193(5):906–14.
63. Hounsome L, Eyre T, Ireland R, Hodson A, Walewska R, Ardeshtna K, et al. Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) in patients older than 65 years: analysis of 3-year real world data of practice patterns and outcomes in England. *Br J Cancer* 2022;126(1):134–43.
64. Jeong H, Cho H, Hong J, Lee D, Kim S. Modified stage grouping of diffuse large B-Cell lymphoma involving the same side of the diaphragm in the rituximab era. *Front Oncol* 2022;12(5):1–8.
65. Greenbaum U, Levi I, Madmoni O, Lior Y, Al-Athamen K, Perry Z, et al. The prognostic significance of bone marrow involvement in diffuse large B cell lymphoma according to the flow cytometry. *Leuk Lymphoma* 2019;60(10):2477–82.
66. Shen R, Xu P-P, Wang N, Yi H-M, Dong L, Fu D, et al. Influence of oncogenic mutations and tumor microenvironment alterations on extranodal invasion in diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Transl Med* 2020;10(7):1–17.
67. Chodijah N, Murti K, Rasyid RSP. Relationship between plasma cell density and clinico-histopathological characteristics of DLBCL. *Sriwij J Med* 2021;4(2):92–9.
68. Ennishi D. The biology of the tumor microenvironment in DLBCL: Targeting the ‘don’t eat me’ signal. *J Clin Exp Hematop* 2021;61(4):210–5.
69. Yunalda I, Murti K, Farida A, Kartika I, Bahar E, Anatomik D, et al. Kepadatan CD8 di lingkungan mikrotumor pada subtype diffuse large B Cell lymphoma density of CD8 in tumor microenvironment of diffuse large B cell lymphoma. *Maj Patol Indones* 2021;30(2):227–33.
70. Maharaj K, Uriepero A, Sahakian E, Pinilla J. Regulatory T cells (Tregs) in lymphoid malignancies and the impact of novel therapies. *Front Immunol* 2022;13(8):1–13.
71. Mezgebu E, Aliy A, Worku T. Autoimmunity and immune tolerance: A review. *Microbiol Res Int* 2023;11(2):23–35.
72. Bayati F, Mohammadi M, Valadi M, Jamshidi S, Foma A, Sharif E. The therapeutic potential of regulatory T cells: Challenges and opportunities. *Front Immunol* 2021;11(1):1–25.

73. Saleh R, Elkord E. FoxP3+ T regulatory cells in cancer: Prognostic biomarkers and therapeutic targets. *Cancer Lett* 2020;490(7):174–85.
74. Gong Z, Jia H, Yu J, Liu Y, Ren J, Yang S, et al. Nuclear FOXP3 inhibits tumor growth and induced apoptosis in hepatocellular carcinoma by targeting c-Myc. *Oncogenesis* 2020;9(10):1–11.
75. Wang J, Gong R, Zhao C, Lei K, Sun X, Ren H. Human FOXP3, and tumour microenvironment. *Immunology* 2023;168(2):248–55.
76. Downs S, Berkey S, Delgoffe G, Edwards R, Curiel T, Odunsi K, et al. Suppressive IL-17A(+)Foxp3(+) and ex-Th17 IL-17A(neg)Foxp3(+) T(reg) cells are a source of tumour-associated T(reg) cells. *Nat Commun* 2017;8(3):248–55.
77. Shevryev D, Tereshchenko V. Treg Heterogeneity, function, and homeostasis. *Front Immunol* 2020;10(1):1–13.
78. Li S, Chen D, Guo H, Liu D, Yang C, Zhang R, et al. The novel high-affinity humanized antibody IMM40H targets CD70, eliminates tumors via Fc-mediated effector functions, and interrupts CD70/CD27 signaling. *Front Oncol* 2023;13(1):1-12.
79. Hariyanto A, Permata T, Gondhowiardjo S. Role of CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) T(Reg) cells on tumor immunity. *Immunol Med* 2022;45(2):94–107.
80. Liu X, Wang X, Ding J, Gao Y, Zhao Y, Zhao R, et al. FOXP3 and CD25 double staining antibody cocktails identify regulatory T cells in different types of tumor tissues using tissue microarrays. *Ann Diagn Pathol* 2019;38(1):67–70.
81. Mohamed G, Abulkheir I, Mourad M. FOXP3-positive regulatory T cells are correlated with improved survival in diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Egypt J Pathol* 2017;37(1):1–9.
82. Dwianingsih E, Indrawati, Hardianti M, Malueka R, Iswar R, Sutapa S, et al. Histopathological features of lymphoma in Yogyakarta, Indonesia. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2016;17(9):4213–6.
83. Lemeshow S, Jr D, Klar J, Lwanga S. 1st ed. New York, NY: World Health Organization; 1990. p. 1–61.
84. Ahmed A, Abdel S, Amine M, Yassin E, Badary F. High density of FOXP3 predicts better prognosis in germinal and non-germinal centre diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Exp Pathol* 2023;104(3):128–39.
85. Mu S, Ai L, Fan F, Qin Y, Sun C, Hu Y. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diffuse large B cell lymphoma patients: an updated dose-response meta-analysis. *Cancer Cell Int* 2018;18:119.
86. Khan S, Muhammad A, Soomar S, Shoaib D, Arshad A, Muhammad T, et al. No difference in treatment outcome between patients with nodal versus extranodal diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Transl Res* 2023;9(1):37–49.
87. Ma'koseh M, Farfoura H, Khatib Y, Omari Z, Ababneh H, Fayoumi BA, et al. Definition of bulky disease in early stage diffuse large B-cell lymphoma in computed tomography on coronal and transverse planes. *Front Oncol* 2023;13(1):1-8.

88. Liu Y, Barta S. Diffuse large B-cell lymphoma: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol* 2019;94(5):604–16.
89. Istiadi H, Sadhana U, Puspasari D, Miranti I, Karlowee V, Listiana D, et al. Prognostic significance of double expressor lymphoma subtype in patient with diffuse large B-cell lymphoma. *Bali Med J* 2021;10(1):366–72.
90. Yu J, Jung SU, Choi JH, Jun S, Lee HS, Kim D. Clinical outcomes in patients with DLBCL treated with R-CHOP according to radiotherapy and interim PET response. *Cancer Diagnosis Progn* 2024;4(2):172–81.
91. Shi Y, Han Y, Yang J, Liu P, He X, Zhang C, et al. Clinical features and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma based on nodal or extranodal primary sites of origin: Analysis of 1,085 WHO classified cases in a single institution in China. *Chin J Cancer Res* 2019;31(1):152–61.
92. Castillo J, Winer E, Olszewski A. Sites of extranodal involvement are prognostic in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: an analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *Am J Hematol* 2014;89(3):310–4.
93. Rajabato W, Chandika V, Harahap A. Unilateral tonsillar swelling as a manifestation of diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): Case report. Vol. 16, *Maedica. Romania*; 2021. p. 750–2.
94. Zhao H, Liu R, Tao Y, Bertero L, Feng L, Liu B, et al. Construction and validation of prognostic scoring models to risk stratify patients with acquired immune deficiency syndrome-related diffuse large B cell lymphoma. *J Med Virol* 2023;95(5):1–19.
95. Xu J, Liu J-L, Medeiros LJ, Huang W, Khoury JD, McDonnell TJ, et al. MYC rearrangement and MYC/BCL2 double expression but not cell-of-origin predict prognosis in R-CHOP treated diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2020;104(4):336–43.
96. Wasifuddin M, Ilerhunmwuwa N, Becerra H, Hakobyan N, Uche I, Yadav R, et al. Survival trends in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in the CAR-T cell therapy era vs pre-CAR-T cell therapy era in the United States: A Population-Based Study. *Blood* 2023;142(1):1–9.
97. Han Y, Qin Y, He X, Yang J, Liu P, Zhang C, et al. Retrospective analysis of the clinical features and prognostic factors of 370 patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2018;40(6):456–61.
98. Tiu A, Jorge V, Moussa P, Djibo D, Gupta S, Alpdogan O, et al. Survival disparities of diffuse large B-cell lymphoma in a community-based inner-city cancer center. *Myeloma Leuk* 2021;21(4):205–15.
99. Su X, Sun T, Li M, Xia Y, Li M, Wang D, et al. Lkb1 aggravates diffuse large B-cell lymphoma by promoting the function of Treg cells and immune escape. *J Transl Med* 2022;20(1):1–20.
100. Tzankov A, Meier C, Hirschmann P, Went P, Pileri S, Dirnhofer S. Correlation of high numbers of intratumoral FOXP3+ regulatory T cells with improved survival in germinal center-like diffuse large B-cell lymphoma, follicular lymphoma and classical Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2008;93(2):193–200.

101. Grygorowicz M, Biernacka M, Bujko M, Nowak E, Rymkiewicz G, Paszkiewicz-Kozik E, et al. Human regulatory T cells suppress proliferation of B lymphoma cells. *Leuk Lymphoma* 2016;57(8):1903–20.
102. Peng F, Qin Y, Mu S, Li J, Ai L, Hu Y. Prognostic role of regulatory T cells in lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020;146(12):3123–35.
103. Tan D, Yin W, Guan F, Zeng W, Lee P, Candotti F, et al. B cell-T cell interplay in immune regulation: A focus on follicular regulatory T and regulatory B cell functions. *Front Cell Dev Biol* 2022;10(9):1–23.
104. Roehle A, Hoefig K, Repsilber D, Thorns C, Ziepert M, Wesche, et al. MicroRNA signatures characterize diffuse large B-cell lymphomas and follicular lymphomas. *Br J Haematol* 2008;142(5):732–44.
105. Wang J, Ke X. The Four types of Tregs in malignant lymphomas. *J Hematol Oncol* 2011;4(1):1-8.
106. Nishida N. Role of oncogenic pathways on the cancer immunosuppressive microenvironment and its clinical implications in hepatocellular carcinoma. *Cancers* 2021;13(15):1–15.
107. Lam J, Hong M, Koo S, Chua C, Lim K, Wee F, et al. CD30+OX40+ Treg is associated with improved overall survival in colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2021;70(8):2353–65.
108. Jiang Z, Zhu H, Wang P, Que W, Zhong L, Li XK, et al. Different subpopulations of regulatory T cells in human autoimmune disease, transplantation, and tumor immunity. *MedComm* 2022;3(2):1–28.
109. Gomez-Gelvez JC, Salama ME, Perkins SL, Leavitt M, Inamdar K V. Prognostic impact of tumor microenvironment in diffuse large B-cell lymphoma uniformly treated with R-CHOP chemotherapy. *Am J Clin Pathol* 2016;145(4):514–23.
110. Yu B, Wang B, Wu Z, Wu C, Ling J, Gao X, et al. LncRNA SNHG8 promotes proliferation and inhibits apoptosis of diffuse large B-cell lymphoma via sponging miR-335-5p. *Front Oncol* 2021;11(3):1–8.
111. Deng J, Mi L, Wang X, Zhu J, Zhang C, Song Y. Clinical prognostic risk analysis and progression factor exploration of primary breast lymphoma. *Hematol (United Kingdom)* 2022;27(1):1272–81.
112. Bai Y, He T, Zhang L, Liu Q, Yang J, Zhao Z, et al. Prognostic value of FOXP3 + regulatory T cells in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2022;12(9):1–8.
113. Chang C, Wu S, Kang Y, Lin K, Chen T, Medeiros L, et al. High levels of regulatory T cells in blood are a poor prognostic factor in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2015;144(6):935–44.
114. Zhao M, Wang L, Wang X, He J, Yu K, Li D. Non-neoplastic cells as prognostic biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma: A system review and meta-analysis. *Tumori J* 2024 5;1(1):1–8.