

**KORELASI EKSPRESI PD-L1 DENGAN STADIUM *ANN ARBOR*  
PADA *EXTRANODAL NK/T-CELL LYMPHOMA, NASAL TYPE***

**TESIS**

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



Oleh :  
**dr. Esti Fitria Hatami**  
**NIM: 040627819230001**

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

LEMBAR PENGESAHAN

Nama : dr. Esti Fitria Hatami  
Bagian : Patologi Anatomi FK Universitas Sriwijaya Palembang  
NIM : 04062781923001  
Judul Tesis : **KORELASI EKSPRESI PD-L1 DENGAN STADIUM ANN ARBOR  
PADA EXTRANODAL NKT-CELL LYMPHOMA, NASAL TYPE**

Palembang, 15 Mei 2024

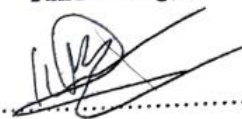
Disetujui oleh:

Tanda Tangan

Pembimbing I

dr. Krisna Murti, SpP.A., Subsp. H.L.E (K), M. biotech, Stud, PhD

NIP. 196312101991032002



Pembimbing II

dr. Susilawati, SpP.A., Subsp. Kv.R.M (K)

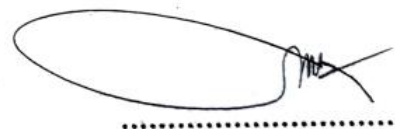
NIP. 197111072014122001



Pembimbing III

dr. Erial Bahar M.Sc

NIP. 19511114197701100



Mengetahui

Ketua Bagian Patologi Anatomi  
Rumah Sakit Umum Pusat,  
Dr. Mohammad Hoesin  
Palembang

Ketua Program Studi PPDS I  
Patologi Anatomi  
FK Universitas Sriwijaya  
Palembang

  
dr. Krisna Murti, SpPA (K), M. Biotech, Stud, PhD  
NIP: 196312101991032002

dr. Ika Kartika, SpPA(K)  
NIP: 196303101990022002

## SURAT KETERANGAN PENGECEKAN SIMILARITY

Saya yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : dr. Esti Fitria Hatami, SpPA  
Nim : 04062781923001  
Prodi : Patologi Anatomi

Menyatakan bahwa benar hasil pengecekan similarity Tesis yang berjudul KORELASI EKSPRESI PD-L1 DENGAN STADIUM ANN ARBOR PADA EXTRANODAL NK/T CELL LYMPHOMA adalah 15 %.

Dicek oleh operator \*:1. Dosen Pembimbing

2. UPT Perpustakaan

Demikianlah surat keterangan ini saya buat dengan sebenarnya dan dapat saya pertanggung jawabkan.

Indralaya, 22 Juli 2024

Menyetujui  
Dosen pembimbing,



dr. Krishna Murti, Sp.P.A., H.L.E(K), M. Biotech Stud., Ph.D  
NIP: 196312101991032002



dr. Esti Fitria Hatami, Sp.P.A  
NIM: 04062781923001

**\*Lingkari salah satu jawaban, tempat anda melakukan pengecekan Similarity**

## ABSTRAK

**Latar Belakang.** Limfoma Non Hodgkin (NHL), khususnya *Extranodal NK/T Cell Lymphoma* (ENKTL) merupakan keganasan yang jarang terjadi dengan angka kejadian sekitar 12% (168 dari 1.403 kasus) dari seluruh kasus NHL. Penelitian oleh Aozasa dkk frekuensi ENKTL diperkirakan 10 kali lipat lebih tinggi pada populasi Asia jika dibandingkan dengan Eropa. Menurut WHO 2022, ENKTL, *nasal type* sering ditemukan pada saluran pernapasan, nasofaring, sinus paranasal, dan palatum. Limfoma jenis ini berkaitan erat dengan infeksi *Epstein-Barr Virus* (EBV). Selama dekade terakhir, imunoterapi merupakan pendekatan yang menjanjikan untuk pengobatan kanker, karena efektivitas yang luar biasa dari *Immune-Checkpoint Inhibitor* (ICI) yang menargetkan *Programmed Cell Death-1* (PD-1) atau *Programmed Cell Death Ligand-1* (PD-L1). *Programmed Cell Death- Ligand 1* (PD-L1) adalah protein *immune check point* yang memanipulasi respons imun tubuh dengan mengatur fungsi sel T. *Programmed Cell Death- Ligand 1* diekspresikan secara berlebihan pada sel limfoma EBV+ terutama pada ENKTL dibandingkan dengan limfoma negatif EBV dan dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk. Stadium yang digunakan pada penelitian ini menggunakan sistem stadium *Ann Arbor*, terdapat 4 stadium pada metode ini. Pada penelitian ini bertujuan mengetahui korelasi ekspresi PD-L1 dengan stadium *Ann Arbor* pada ENKTL, *nasal type*. **Metode.** Uji *cross sectional* dilakukan pada kasus ENKTL, *nasal type* yang teregistrasi dari 1 Juli 2017 sampai 31 Desember 2023 dengan jumlah 25 sampel. Seluruh sampel dipulas menggunakan antibodi PD-L1, kemudian dilakukan penilaian mengenai ekspresi PD-L1 pada massa tumor pada area intratumoral. Penilaian terhadap ekspresi PD-L1 dan korelasi stadium *Ann Arbor* pada ENKTL, *nasal type* dianalisis secara statistik menggunakan SPSS versi 26. **Hasil.** Hanya subtype ENKTL, *nasal type* yang dijumpai pada penelitian ini. Sampel kelompok didominasi oleh usia <60 tahun (88,1%) dan jenis kelamin laki-laki (60%). Distribusi stadium *Ann Arbor* awal lebih banyak dibandingkan dengan stadium lanjut. Terdapat korelasi signifikan antara ekspresi PD-L1 dengan stadium *Ann Arbor* pada ENKTL, *nasal type* ( $p=0,006$ ). Tidak terdapat perbedaan ekspresi PD-L1 antara pasien dengan stadium *Ann Arbor* awal dan lanjut ( $p=0,642$ ). **Kesimpulan.** Ekspresi PD-L1 yang tinggi menunjukkan prognosis buruk pada pasien ENKTL, *nasal type*.

Kata Kunci : Ekspresi PD-L1, *extranodal NK/T cell lymphoma*, prognosis, stadium *Ann Arbor*

## ABSTRACT

**Background.** Non Hodgkin Lymphoma (NHL), especially Extranodal NK/T cell Lymphoma (ENKTL) is a rare malignancy with an incidence rate of approximately 12% (168 out of 1,403 cases) of all NHL cases. Research by Aozasa et al., the frequency of ENKTL is estimated to be 10-fold higher in Asian populations when compared to Europeans. According to WHO 2022, extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type is often found in the respiratory tract, nasopharynx, paranasal sinuses, and palate. This type of lymphoma is closely associated with Epstein-Barr Virus (EBV) infection. Over the past decade, immunotherapy is, once again, a promising approach to cancer treatment, due to the remarkable salutary effectiveness of Immune-Checkpoint Inhibitors (ICIs) targeting Programmed Cell Death-1 (PD-1) or Programmed Cell Death Ligand-1 (PD-L1). Programmed Death- Ligand 1 (PD-L1) is an immune checkpoint protein that manipulates the host immune response by regulating T cell function. Programmed Death- Ligand 1 is overexpressed in EBV+ lymphoma cells especially in ENKTL compared to EBV negative lymphomas and is associated with worse prognosis. The staging in this research using Ann Arbor staging system, there are 4 stage from this methods. This study aims to determine the correlation of PD-L1 expression with Ann Arbor stage in ENKTL, nasal type. **Methods.** A cross sectional study was conducted on ENKTL, nasal type cases registered from 1 July 2017 to 31 December 2023 with a total of 25 samples. All samples were stained with PD-L1 antibody, and PD-L1 expression was assessed in the tumour mass in the intratumoral area. Assessment of PD-L1 expression and Ann Arbor staging correlation in ENKTL, nasal type were statistically analysed using SPSS version 26. **Results.** Only ENKTL, nasal type subtype was encountered in this study. The sample was predominantly <60 years (88,1%) and male (60%). The distribution of early Ann Arbor stage is more than that of advanced stage. There was significant correlation between PD-L1 expression and Ann Arbor staging in ENKTL, nasal type ( $p=0,006$ ). There was no difference in PD-L1 expression between patients with early and late stage tumours ( $p=0.642$ ). **Conclusion.** High grade expression of PD-L1 is a worse prognostic factor in ENKTL, nasal type.

Keyword: PD-L1 expression, extranodal NK/T cell lymphoma, prognosis, Ann Arbor staging.

## PRAKATA

Alhamdulillah Robbil ‘Alamin, segala puji bagi Allah SWT atas segala rahmat, karunia, hidayah, pertolongan dan izinNya, sehingga tesis yang berjudul korelasi ekspresi PD-L1 dengan stadium *Ann Arbor* pada *Extranodal NK/T cell Lymphoma*, akhirnya dapat diselesaikan oleh penulis.

Terima kasih penulis ucapkan kepada Direktur Rumah Sakit Umum Pusat dr. Mohammad Hoesin Palembang, Rektor Universitas Sriwijaya Palembang, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya beserta jajarannya atas kesempatan serta fasilitas yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan program pendidikan dokter spesialis I.

Terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada (Alm) dr. Rasjid H.S, SpPA, (Almh) dr. Tinawati, SpPA, dr. TB Aulia, SpPA, dr. Jusuf Fantoni, SpPA, M.Sc, Patklin, sebagai generasi awal dan pendiri program pendidikan dokter spesialis I Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya penulis berikan kepada dr. Ika Kartika, SpP.A., Subsp. K.A (K)., selaku Ketua Program Studi sekaligus sebagai Pembimbing Akademik penulis, dr. Krisna Murti, SpP.A., Subsp. H.L.E (K)., M.Biotech., Stud., PhD selaku Kepala Bagian atas arahan dan bimbingan selama penulis dalam masa pendidikan, juga kepada dr. Citra Dewi, SpP.A., Subsp. O.G.P (K)., selaku Ketua Kelompok Staf Medik Patologi Anatomi,

terimakasih atas segala ilmu, nasihat, kemudahan dan kesempatan yang diberikan kepada penulis dalam proses penyusunan tesis ini.

Secara khusus penulis mengucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada dr. Krisna Murti, SpP.A., Subsp. H.L.E (K)., M.Biotech., Stud., PhD dan dr. Susilawati, Sp.P.A., Subsp. Kv.R.M (K)., selaku pembimbing dalam penyusunan tesis ini, atas semua ilmu, wawasan, nasihat, motivasi, waktu, tenaga, kesabaran, dan kepercayaan yang diberikan kepada penulis dalam proses penyusunan tesis ini.

Terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada dr. Erial Bahar, M.Sc atas seluruh waktu, tenaga, ide, wawasan, ilmu, dan bimbingannya. Harapan penulis semoga semua bantuan dan bimbingan seluruh pembimbing menjadi amal jariah dan semoga Allah SWT membalas dengan kebaikan tak terhingga.

Terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada seluruh guru, dr. Mezfi Unita, SpPA(K), dr. Henny Sulastri, SpPA(K), dr. Heni Maulani, SpPA(K), dr. Zulkarnain Musa, SpPA, dr. Fifie Julianita, SpPA, dr. Krisna Murti, SpPA, M.Biotech., Stud., PhD, dr. Ika Kartika, SpPA(K), dr. Aida Farida, SpPA, dr. Nursanti Apriyani, SpPA, MARS, dr. Aspitriani, SpPA, dr. Wresnindyatsih, SpPA(K), M.Kes, dr. Suly Auline Rusminan, SpPA (K), dr.Citra Dewi, SpPA (K), dr. Susilawati, SpPA (K), dr. Maria Ulfa, Sp.PA, dr. Nyiayu Fauziah, SpPA, atas semua ilmu, arahan, dan bimbingan yang telah diberikan, semoga menjadi amal jariah bagi para guru dan semoga ilmu yang didapat dapat dimanfaatkan sebaik-baiknya oleh penulis.

Terima kasih yang tak terhingga penulis ucapkan untuk kedua orang tua tercinta, Bapak Hazairin Usman (Alm) dan Ibu Hartati, serta ayahanda dan ibu mertua dr. R.M Nawawi dan Ibu Nyimas Nurlela serta adik-adik saya Devi Kristianti, S.Pi., M.Si., dr. Sherli Tri Jayanti dan dr. Aprilia Kartini, serta ibu angkat saya Ersila juga ipar saya dr. R. Gilang Nala, Sp.OG., dr. R. Satria Candra, Robiansyah, A.Md.A.K., terima kasih atas kasih sayang, kesabaran, dukungan, doa, nasihat dan bantuan sehingga penulis dapat menyelesaikan masa pendidikan ini.

Teristimewa penulis ucapkan terima kasih kepada suami tercinta, dr. R.Yudistira Dwi Ananda, Sp.PD atas doa, kasih sayang, nasihat, dan dukungan yang luar biasa selama melewati masa pendidikan ini. Terima kasih yang tak terhingga untuk anakku Raden Ayu Faida Abrina Rasti atas kesabaran, pengorbanan, pengertian dan kedewasaan, semoga Allah SWT menjadikan anak yang sholehah dan tercapai semua harapan dan cita-cita serta bermanfaat untuk agama dan orang banyak.

Terima kasih juga penulis ucapkan kepada seluruh senior dan teman-teman residen, baik yang telah dan masih berjuang untuk mencapai cita, dr. Renny apliza, dr. Asprianto, dr. Herlina, dr. Erisca Ayu, dr. Neti, dr. Ria Yuniarti, dr. Dedy Kurniawan, dr. Soraya Sagita, dr. Eka Putra Pratama, dr. Adi Cahya, dr. Andi Seda, dr. Nora Ramkita, dr. Pratia Mega, dr. Dianli Fitriani, dr. Errine, dr. Zahra, dr. Sandria, dr. Nunung, dr. Fadly, dr. Eduwardo, dr. Vivin, dr. Yayuk Suzena, dr. Eka Fitri, dr. Hein Intan, dr. Yessy, dr. Indah F Nurdianthi, dr. Vaquita Fabella, dr. Lucky Tya atas segala bantuan dan kerjasamanya, segala



pengalaman, suka dan duka yang dialami bersama, semoga semua kenangan baik tetap terpatri di hati dan tetap terjalin silaturahmi yang baik antara kita. Terima kasih yang tak terhingga kepada seluruh staf dan teknisi di Departemen Patologi Anatomi RSUP dr. Mohammad Hoesin, atas ilmu, pengalaman, bantuan dan kerjasama yang baik selama penulis menjalani pendidikan.

Akhir kata penulis memohon maaf atas segala kesalahan baik disengaja maupun tidak disengaja, tutur kata, dan sikap yang kurang berkenan selama penulis menjalani pendidikan, semoga persaudaraan tetap terjalin selamanya.

Palembang, 29 April 2024

dr. Esti Fitria Hatami

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>HALAMAN JUDUL.....</b>	<b>i</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>ii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>v</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR BAGAN.....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>	<b>ix</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Hipotesis Penelitian.....	4
1.4 Tujuan Penelitian.....	5
1.5 Manfaat Penelitian.....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>7</b>
2.1 Karakteristik umum ENKTL.....	7
2.2 Definisi ENKTL.....	9
2.3 Epidemiologi.....	9
2.4 Faktor Etiologi.....	11
2.5 Gejala Klinis.....	14
2.6 Histopatologi.....	16
2.7 Imunohistokimia.....	17
2.8 Patogenesis ENKTL.....	22
2.9 Tatalaksana.....	52

2.10	Stadium.....	56
2.11	Prognosis.....	60
2.12	<i>Program Death Ligand 1(PD-L1)</i> .....	61
2.12.1	Karakteristik umum PD-L1.....	61
2.12.2	Aktivasi dan transduksi sinyal PD-L1/PD-1.....	64
2.12.3	Ekspresi PD-L1 pada pemeriksaan imunohistokimia.....	67
2.12.4	<i>Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)</i> sebagai <i>immune checkpoint</i> .....	71
2.12.5	<i>Programmed Death Ligand 1 (PD-L1)</i> dan prognosis kanker....	74
2.13	Imunoterapi.....	75
2.13.1	Peran imunitas dalam kanker.....	75
2.13.2	Tahapan imunoterapi.....	77
2.13.3	<i>Programmed Death Ligand 1</i> pada imunoterapi.....	82
<b>BAB III</b>	<b>KERANGKA KONSEPTUAL.....</b>	<b>87</b>
<b>BAB IV</b>	<b>METODE PENELITIAN.....</b>	<b>91</b>
4.1	Rancangan Penelitian.....	91
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	91
4.3	Populasi dan Sampel Penelitian.....	91
4.3.1	Populasi penelitian.....	91
4.3.2	Sampel penelitian.....	92
4.4	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	92
4.4.1	Kriteria inklusi.....	92
4.5	Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	92
4.6	Variabel Penelitian.....	93

4.7	Definisi Operasional.....	93
4.8	Peralatan dan Bahan pada Pemeriksaan Imunohistokimia.....	94
4.8.1	Peralatan pulasan imunohistokimia.....	94
4.8.2	Bahan kimiawi.....	95
4.8.3	Mikroskop.....	95
4.8.4	Proses pulasan imunohistokimia antibodi PD-L1.....	96
4.9	Metode Pembacaan Hasil Ekspresi PD-L1.....	98
4.10	Alur Penelitian.....	99
4.11	Analisis Data.....	101
4.12	Personalia Penelitian.....	101
4.13	Pengolahan Data dan Analisis Statistik.....	102
4.13.1	Pengolahan data.....	102
4.13.2	Analisis statistik.....	102
<b>BAB V</b>	<b>ANALISA DAN HASIL.....</b>	<b>104</b>
5.1	Analisis deskriptif.....	106
5.2	Analisis inferential.....	109
<b>BAB VI</b>	<b>PEMBAHASAN.....</b>	<b>113</b>
<b>BAB VII</b>	<b>SIMPULAN dan SARAN.....</b>	<b>125</b>
	<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>126</b>

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1	Gejala klinis ENKTL..... 15
Gambar 2.2	<i>Nodal EBV positive T dan NK cell lymphoma</i> ..... 17
Gambar 2.3	Gambaran mikroskopis ENKTL, <i>nasal type</i> ..... 18
Gambar 2.4	<i>Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type</i> ..... 21
Gambar 2.5	Mekanisme utama patogenesis ENKTL..... 22
Gambar 2.6	Patogenesis molekuler NK/T cell lymphoma terkait EBV..... 48
Gambar 2.7	Gambaran skematis gen pada ENKTL..... 53
Gambar 2.8	Pilihan terapeutik yang di targetkan untuk penyakit limfoproliferatif sel NK/T terkait EBV..... 55
Gambar 2.9	Target terapi berdasarkan penjelasan biologis pada ENKTL. 56
Gambar 2.10	<i>Ann Arbor staging</i> ..... 58
Gambar 2.11	Skema PD-L1 ..... 63
Gambar 2.12	<i>Programmed death ligan 1 (PD-L1) dan programmed death 1 (PD-1) signaling pathways</i> ..... 66
Gambar 2.13	Contoh pewarnaan imunohistokimia PD-L1..... 69
Gambar 2.14	Variabilitas ekspresi PD-L1..... 70
Gambar 2.15	Pola ekspresi PD-L1 pada jaringan ENKTL..... 71
Gambar 2.16	<i>Immune checkpoint</i> untuk imunoterapi kanker..... 74
Gambar 2.17	Mekanisme respon terhadap imunoterapi anti PD-L1 ..... 81
Gambar 2.18	Mekanisme jalur PD dalam mendorong penghindaran sistem imun..... 84

## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Algoritme nilai prognostik pada ENKTL.....	61
Tabel 2.2 Metode evaluasi skoring PD-L1.....	70
Tabel 4.1 Definisi operasional.....	93
Tabel 5.1 Karakteristik klinikopatologi ENKTL, <i>nasal type</i> .....	106
Tabel 5.2 Karakteristik klinis ENKTL, <i>nasal type</i> .....	108
Tabel 5.3 Rata-rata ekspresi PD-L1 pasien ENKTL, <i>nasal type</i> .....	108
Tabel 5.4 Distribusi ekspresi PD-L1 pasien ENKTL, <i>nasal type</i> .....	109
Tabel 5.5 Perbandingan ekspresi PD-L1 berdasarkan stadium pada pasien ENKTL, <i>nasal type</i> .....	109
Tabel 5.6 Korelasi antara ekspresi PD-L1 dengan stadium pada pasien ENKTL, <i>nasal type</i> .....	110
Tabel 5.7 Distribusi ekspresi PD-L1 berdasarkan karakteristik klinikopatologi dan klinis pada pasien ENKTL, <i>nasal type</i> .....	111
Tabel 5.8 Distribusi stadium berdasarkan karakteristik klinikopatologi pada pasien ENKTL, <i>nasal type</i> .....	112

## DAFTAR BAGAN

	Halaman
Bagan 2.1 Kerangka teori.....	86
Bagan 3.1 Kerangka konseptual.....	90
Bagan 4.1 Alur kerja penelitian.....	100
Bagan 5.1 Alur pemilihan sampel.....	106

## DAFTAR SINGKATAN

ALCL	:	<i>Anaplastic large cell lymphoma</i>
AASS	:	<i>Ann Arbor staging system</i>
ANKL	:	<i>Aggressive NK cell leukemia</i>
APC	:	<i>Antigen-presenting cells</i>
BALT	:	<i>Bronchus associated lymphoid tissue</i>
CALT	:	<i>Conjunctiva-associated lymphoid tissue</i>
CASS	:	<i>Chinese southwest oncology group and Asia lymphoma study group (CA) staging system</i>
CTCL	:	<i>Cutaneous T-cell lymphoma</i>
CPS	:	<i>Combined proportion score</i>
DALT	:	<i>Duct-associated lymphoid tissue</i>
DC	:	<i>Dendritic cell</i>
DN	:	<i>Double negative</i>
DP	:	<i>Double positive</i>
EATCL	:	<i>Enteropathy-associated TCL</i>
EBV	:	<i>Epstein-Barr virus</i>
EMA	:	<i>European medicines agency</i>
ENKTL	:	<i>Extranodal NK/T cell lymphoma</i>
ETP	:	<i>Early thymic progenitor</i>
FAE	:	<i>Follicle-associated epithelium</i>
GALT	:	<i>Gut associated lymphoid tissue</i>



GC	:	<i>Germinal center</i>
HEV	:	<i>High endothelial venule</i>
HL	:	<i>Hodgkin's lymphoma</i>
HLA	:	<i>Human leukocyte antigen</i>
HSTCL	:	<i>Hepatosplenic TCL</i>
IDC	:	<i>Interdigitating cells</i>
ILF	:	<i>Isolated lymphoid follicle</i>
ISH	:	<i>In situ hybridization</i>
ISP	:	<i>Immature single positive</i>
LALT	:	<i>Larynx-associated lymphoid tissue</i>
LPD	:	<i>Lymphoproliferative disorder</i>
LPS	:	<i>Lymphomatoid papulosis</i>
MALT	:	<i>Mucosa-associated lymphoid tissues</i>
MF	:	<i>Mycosis fungoides</i>
MHC	:	<i>Major histocompatibility complex</i>
NALT	:	<i>Nasal associated lymphoid tissue</i>
NHL	:	<i>Non-Hodgkin lymphomas</i>
NOS	:	<i>Not otherwise specified</i>
PTCL	:	<i>Peripheral T-cell lymphoma</i>
SM-ILF	:	<i>Submucosal isolated lymphoid follicle</i>
SOCS	:	<i>Suppressor of cytokine signalling</i>
SP	:	<i>Single positive</i>
SPTCL	:	<i>Subcutaneous panniculitis-like TCL</i>

SS : *Sezary syndrome*

STAT : *Signal transducer dan activator of transcription*

TCL : *T cell lymphoma*

TCR : *T-cell receptor*

TPS : *Tumor proportion score*

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang Permasalahan

*T-cell non-Hodgkin lymphomas* (NHLs), khususnya *Extranodal NK/T cell Lymphoma* (ENKTL) merupakan keganasan yang jarang terjadi dengan angka kejadian sekitar 12% (168 dari 1.403 kasus) dari semua kasus NHL.<sup>1,2</sup> Sebuah studi menunjukkan limfoproliferasi ganas sel NK/T lebih tinggi pada populasi Asia yaitu dari 22,4 hingga 22,5% sedangkan 2 hingga 5,1% dari semua limfoma sel NK/T terjadi di Amerika Utara, 1 hingga 4,3% pada orang Eropa.<sup>3,4</sup> *Extranodal NK/T cell lymphoma* (ENKTL) menyumbang kurang dari 1% dari semua kasus NHL di negara barat; sedangkan di negara-negara Asia dan negara-negara Amerika Latin, insidennya lebih sering yaitu 2 hingga 15%.<sup>5,6</sup> Menurut penelitian Aozasa et al frekuensi ENKTL diperkirakan 10 kali lipat lebih tinggi pada populasi Asia jika dibandingkan dengan orang Eropa. Di Asia Timur, ENKTL lebih umum terjadi di Thailand (34%), diikuti oleh China (21%), Jepang (12%) dan Korea Selatan (9%). Dapat dilihat, ENKTL terkait dengan latar belakang genetik populasi; lebih sering terjadi pada keturunan Tionghoa dibandingkan dengan keturunan Melayu dan India.<sup>5,6</sup>

Menurut WHO 2022, *EBV-positive NK cell and T cell lymphoma* dibagi menjadi dua tipe yaitu *EBV-positive nodal NK cell and T cell lymphoma* dan *extranodal NK/T cell lymphoma*. *Extranodal NK/T cell lymphoma* dibagi menjadi dua sub tipe secara klinis yaitu *nasal* dan *non-nasal* (ekstranasal). *Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type* sering ditemukan pada saluran pernafasan,

nasofaring, sinus paranasal, dan *palatum*.<sup>7,8</sup> Limfoma jenis ini berhubungan erat dengan infeksi virus *Epstein-Barr* (EBV). Virus *Epstein-Barr* (EBV) adalah virus herpes DNA berantai ganda onkogenik yang mengkode sekitar 80-85 gen yang menginfeksi lebih dari 90% populasi di seluruh dunia. Virus ini merupakan virus *herpes gamma* yang terkait dengan patogenesis limfoproliferasi sel B, sel T dan sel NK. Mekanisme lain dari infeksi sel NK/T dapat terjadi ketika sel NK/T berusaha membunuh sel target yang terinfeksi oleh EBV. Ekspresi HLA kelas II oleh sel NK juga berinteraksi dengan glikoprotein virus gp42 dan gp85 yang diketahui memainkan peran penting dalam internalisasi EBV ke dalam sel positif HLA kelas II.<sup>5,6</sup>

Puncak insiden ENKTL, *nasal type* terjadi pada usia 40-50 tahun, dan rasio pria-wanita adalah sekitar 2:1. Gejala awal yang paling umum adalah hidung tersumbat dan keluarnya cairan. Selain itu, terdapat *B-symptom* yaitu demam berkepanjangan, keringat malam, penurunan berat badan > 10% selama 6 bulan sebagai gejala sistemik juga sering terjadi. Penelitian Miki et al dengan 62 pasien dengan ENKTL, *nasal type* dengan keluhan berupa obstruksi hidung, keluarnya cairan hidung berdarah, dan demam terus menerus. Gejala juga dapat bersifat lokal agresif yang sering menyebabkan perforasi *palatum* sehingga dapat mendestruksi struktur wajah, paling sering pada sinus paranasal dan nasofaring, yang dapat menyebabkan kerusakan tulang rawan dan tulang, disertai adanya deformitas dan kerusakan struktur *midline*.<sup>7,8</sup>

*Programmed cell death- ligand 1* (PD-L1) adalah protein imun *checkpoint* yang memanipulasi imun respon *host* dengan mengatur fungsi sel T. Protein PD-

L1 diekspresikan oleh sel tumor itu sendiri atau sel lain didalam lingkungan tumor tersebut. Penghambatan fungsi sel T oleh PD-L1 ini menyebabkan sel tumor tidak dikenali oleh sistem imun tubuh. *Programmed cell death- ligand 1* diekspresikan secara berlebihan pada sel-sel limfoma dengan EBV+ terutama pada ENKTL dibandingkan dengan limfoma EBV negatif dan dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk. Selain menentukan prognosis, PD-L1 inhibitor digunakan sebagai terapi kanker.<sup>7</sup> Protein PD-L1 yang di ekspresikan oleh sel-sel tumor ENKTL sebagai target terapi inhibitor PD-L1 (*pembrolizumab*). *Extranodal NK/T-cell lymphoma* merespon *pembrolizumab* dengan baik karena integrasi EBV dalam sel tumor dapat menginduksi ekspresi PD-L1.<sup>9,10</sup>

Penilaian stadium yang digunakan pada pasien ENKTL menggunakan stadium *Ann Arbor*, ada 4 stadium pada metode ini. Stadium I yaitu satu regio KGB (I) ataupun terlibatnya satu organ ekstralimfatik lokal (IE). Stadium II yaitu dua atau lebih regio kelenjar getah bening pada sisi diafragma yang sama terlibat (II) atau keterlibatan lokal satu organ ekstralimfatik dengan kelenjar getah bening di sekitarnya dengan atau tanpa keterlibatan kelenjar getah bening lain di sisi diafragma yang sama (IIE). Stadium III yaitu keterlibatan regio kelenjar getah bening di kedua sisi diafragma terlibat (III), dapat disertai juga perluasan ekstralimfatik dengan kelenjar getah bening disekitarnya (IIIE) atau keterlibatan limpa (IIIS) atau keduanya (IIIE,S). Stadium IV yaitu keterlibatan satu atau lebih organ ekstralimfatik dengan atau tanpa keterlibatan regio kelenjar getah bening atau keterlibatan organ ekstralimfatik. Stadium *Ann Arbor* ini dibagi lagi menjadi stadium awal (I/II) dan stadium lanjut (III/IV) dengan jumlah kasus stadium awal

leibh banyak dibandingkan dengan stadium lanjut. Namun, masih ditemukan data dari penelitian sebelumnya berlawanan mengenai ekspresi PD-L1 dengan stadium *Ann Arbor* pasien ENKTL, *nasal type*. Penelitian Kim et al menemukan bahwa ekspresi PD-L1 berhubungan dengan *overall survival* (OS) yang lebih lama pada pasien dengan stadium lanjut (III/IV) ENKTL.<sup>9,10</sup> Sebaliknya, beberapa penelitian lain menemukan ekspresi PD-L1 menunjukkan prognosis buruk.<sup>9,10</sup>

Sejauh ini belum ada publikasi dan data penelitian mengenai kasus ENKTL, *nasal type* di RSMH Palembang, karena itu penulis tertarik untuk mengetahui korelasi ekspresi PD-L1 dengan stadium *Ann Arbor* pada ENKTL, *nasal type* di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi ekspresi PD-L1 dengan stadium *Ann Arbor* pada ENKTL, *nasal type* di Instalasi Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang/Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Rumusan masalah penelitian adalah bagaimana korelasi ekspresi PD-L1 dengan stadium *Ann Arbor* pada ENKTL, *nasal type* di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Juli 2017–31 Desember 2023.

## **1.3 Hipotesis Penelitian**

Hipotesis penelitian ini adalah ekspresi PD-L1 berkorelasi dengan stadium *Ann Arbor* pasien dengan ENKTL, *nasal type* di Bagian Patologi Anatomi

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Juli 2017–31 Desember 2023.

## **1.4 Tujuan Penelitian**

### **1.4.1 Tujuan umum**

Penelitian ini secara umum bertujuan untuk mengetahui korelasi ekspresi PD-L1 dengan stadium *Ann Arbor* pada ENKTL, *nasal type* di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Juli 2017–31 Desember 2023.

### **1.4.2 Tujuan khusus**

1. Mengetahui distribusi karakteristik klinis dan histopatologi pada ENKTL, *nasal type* di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Mengidentifikasi distribusi ekspresi PD-L1 pada ENKTL, *nasal type* di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
3. Mengetahui distribusi stadium *Ann Arbor* pasien ENKTL, *nasal type* di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
4. Mengetahui korelasi ekspresi PD-L1 dengan stadium *Ann Arbor* pada ENKTL, *nasal type* di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

### **1.5 Manfaat Penelitian**

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan dan pengetahuan tentang korelasi ekspresi PD-L1 dengan stadium *Ann Arbor* pada ENKTL, *nasal type* di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Hasil penelitian ini diharapkan di kemudian hari dapat digunakan sebagai informasi tambahan bagi klinisi dalam memperkirakan progresifitas ENKTL terkait penatalaksanaan pasien ENKTL, *nasal type* di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Storck K , Markus B, Ulrich K, Andreas K. Clinical presentation and characteristics of lymphoma in the head and neck region. *Head Face Med* 2019;15(1):1.
2. Park HS, Lacey M, Marta BA, Atul BS, Katherine MK. T-cell non-hodgkin lymphomas: spectrum of disease and the role of imaging in the management of common subtypes. *Korean J Radiol* 2017;18(1):71–83.
3. Zhang N, Dalal MR. Incidence and prevalence of T cell lymphoma in the EMA member states: methodology for estimation in rare malignancies of CTCL an PTCL. *Value* 2019; 22(3):853.
4. Liu S, Weiping L, Huichao L, Lei Y, Yuqin S, Xi Z, et al. Epidemiological characteristics of peripheral T-cell lymphoma: a population-based study. *Front Oncol* 2022;12:863-69.
5. Lee YP, Sang EY, Yuqin S, Seok JK, Dok HY, Tsai YC, et al. Cutaneous T-cell lymphoma in Asian patients: a multinational, multicenter, prospective registry study in Asia. *Int J Hematol* 2021;114(3):355-62.
6. Takahara M, Takumi K, Kan K, Toshihiro N, Yasuaki H. Extranodal NK/T-Cell lymphoma, nasal type: genetic, biologic, and clinical aspects with a central focus on Epstein–Barr Virus relation. *Microorganisms* 2021;9:1381.
7. Wook Y, Ho Y, Soo J, Tae M, Dae S, Chul-W, Yoon K. Expression of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) in advanced stage EBV-associated extranodal NK/T cell lymphoma is associated with better prognosis. *Virchows Arch* 2016;469(2):581–90
8. Shih S. Extranodal NK/T cell lymphoma. In: WHO classification of Tumours of hematopoietic and lymphoid tissue. 5<sup>th</sup> ed. Lyon: International agency for research on cancer 2022. p368-70.
9. Kim S, Ryu K, Park B, Yoon S, Cho J, Park Y, Kim W. Exosomal and soluble programmed death-ligand 1 (PD-L1) predicts responses pembrolizumab in patients with extranodal NK/T-cell lymphoma. *Cancers* 2022;14(1):56-61.
10. Randolph GJ, Stoyan I, Bernd HZ, Joshua PS. The lymphatic system: integral roles in immunity. *Annu Rev Immunol* 2017; 35:31–52.
11. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Hematopoietic and lymphoid systems. In: Robin basic pathology. 10<sup>th</sup> rev. ed. Philadelphia: Elsevier 2018. p442-93.
12. Wallentine JC. Hematopoietic and immune systems. In: Lindberg MR, Laura WL, editors. Diagnostic pathology normal histology. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p118-47.
13. Valk PV. Hematopoietic system. In: Mills SE, editor. Histology for pathologists. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2020. p1795-954.
14. Kuper CF, Marcel VW, Serge AL. Mucosa associated lymphoid tissues. In: Parker GA, editor. Immunopathology in toxicology and drug development. 2<sup>nd</sup> ed. Durham: Springer; 2017. p81-122.
15. Huang Y, De L, Gaulard P. Mole 126 winning of extranodal NK/Tcell lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2013;26:5
16. Costa R, Pereira J, Lage L, Baiocchi O. Extranodal NK-/Tcell lymphoma, nasal type: what advances have been made in the last decade?. *Front Oncol* 2023;13(11):75-95.

17. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al. Extranodal NK/T cell lymphoma. In: World health organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4<sup>th</sup> ed. Lyon: IARC 2017.p536-54.
18. Takada H, Imadome KI, Shibayama H, Yoshimori M, Wang L, Saitoh Y, et al. EBV induces persistent *NF- $\kappa$ B* activation and contributes to survival of EBV positive neoplastic T-or NK-cells. *PloS One* 2017;12:174-86.
19. Tang T, Tay K, Tao M, Quek R, Farid M, Lim ST. A phase II study of bortezomib-GIFOX (gemcitabine, ifosfamide, oxaliplatin) in patients with newly diagnosed natural-killer/T-Cell lymphoma. *Blood* 2016;128:53.
20. Tomoka T, Powers E, Van G, Amuquandoh A, Dhungel, BM, Kampani C, et al. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma in Malawi: a report of three cases. *BMC Cancer* 2017;17:633.
21. Kimura H, Karube K, Ito Y, Hirano K, Suzuki M, Iwata S, et al. Rare occurrence of JAK3 mutations in natural killer cell neoplasms in Japan. *Leuk Lymphoma* 2014;55:962–3.
22. Lee S, Park HY, Kang SY, Kim SJ, Hwang J, Lee S, et al. Genetic alterations of JAK/STAT cascade and histone modification in extranodal NK/T-cell lymphoma nasal type. *Oncotarget* 2015;6:17764–76.
23. Diallo M, Diop A, Diatta BA, Ndiaye M, Ortonne N, Dieng MT. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, in Senegal. *Int J Dermatol* 2018;57:401–5.
24. Bhatkule Ma, Dhawle MS, Kumbhakarna NR, Bindu RS. Nasal natural Killer/T cell lymphoma. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2014;30:292–3.
25. Su YJ, Wang PN, Chang H, Shih LY, Lin TL, Kuo M, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: clinical features, outcome, and prognostic factors in 101 cases. *Eur J Haematol* 2018;101:379–88.
26. Suzuki R. NK/T cell lymphoma: updates in therapy. *Curr Hematol Malig Rep* 2018;13:7–12.
27. Pizzi M, Elizabeth M, Giorgio I. Pathogenesis of peripheral T cell lymphoma. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2018; 13:293–320.
28. Gong Q, Chao W, Weiwei Z, Javeed I, Yang H, Timothy CG, et al. Assessment of T-cell receptor repertoire and clonal expansion in peripheral T-cell lymphoma using RNA-seq data. *Sci Rep* 2017; 7(1):113-21.
29. Zheng R, Menglin L, Shujuan W, Yanfang L. Advances of target therapy on NOTCH1 signaling pathway in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Exp Hematol Oncol* 2020; 9:31.
30. Syrykh C, Sarah P, Claire L, Frederic E, Pierre Brousset, Camille L. Epstein-Barr Virus associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases: a review of clinical and pathological features. *Cancers (Basel)* 2021;13(13):3315
31. Sanjay M, Susan S, Anand D, Wee JC, Siok B. Molecular pathogenic pathways in extranodal NK/T cell lymphoma. *J Hematol Oncol* 2019;12:33.
32. Gotthardt D, Jana T, Veronika S, Eva MP. JAK/STAT cytokine signaling at the crossroad of NK cell development and maturation. *Front Immunol* 2019; 10:2590.

33. Zheng R, Menglin L, Shujuan W, Yanfang L. Advances of target therapy on NOTCH1 signaling pathway in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Exp Hematol Oncol* 2020;9:31.
34. Gotthardt D, Jana T, Veronika S, Eva MP. JAK/STAT cytokine signaling at the crossroad of NK cell development and maturation. *Front Immunol* 2019;10:25-90.
35. Stabile H, Gianluca S, Cinzia F, Angela G, Angela S, Massimo G, et al. JAK/STAT signaling in regulation of innate lymphoid cells: the gods before the guardians. *Immunol Rev* 2018; 286(1):148–59.
36. Bustelo XR. RHO GTPases in cancer: known facts, open questions, and therapeutic challenges. *Biochem Soc Trans* 2018; 46(3):741-60.
37. Voena C, Roberto C. RHO family GTPases in the biology of lymphoma. *Cells* 2019; 8(7):646.
38. Harro CM, Jairo PS, Tara LC, Kyle KP, Carmen MA, Ricardo AC, et al. Methyltransferase inhibitors restore SATB1 protective activity against cutaneous T cell lymphoma in mice. *J Clin Invest* 2021; 131(3):135-51.
39. Lai P, Yang W. Epigenetics of cutaneous T-cell lymphoma: biomarkers and therapeutic potentials. *Cancer Biol Med* 2021;18(1):34-51.
40. Izykowska K. Methylation patterns of cutaneous T-cell lymphomas. *Exp Dermatol* 2021;30(8):1135-40.
41. Poglio S, Jean PM. SATB1 is a pivotal epigenetic biomarker in cutaneous T-cell lymphomas. *J Invest Dermatol* 2018; 138(8):1694-6.
42. Li Y, Jin W, Minghang Y, Yang W, Huilai Z, Jie Y, Zexing L, et al. SNF5 deficiency induces apoptosis resistance by repressing SATB1 expression in Sezary syndrome. *Leuk Lymphoma* 2018; 59(10):2405-13.
43. Atsaves V, Vasiliki L, George ZR, Francois XC. AP-1 transcription factors as regulators of immune responses in cancer. *Cancers (Basel)* 2019;11(7):1037.
44. Katagiri T, Hideto K, Hiroyasu N, Soh Y. Regulation of T cell differentiation by the AP-1 transcription factor JunB. *Immunol Med* 2021;44(3):197-203.
45. Kim WY, Ivonne AMM, Falko F, Leticia QM. Epstein-Barr virus associated T and NK-cell lymphoproliferative diseases. *Front Pediatr* 2019; 7:71.
46. Zeng M, Yuhua C, Xintao J, Yan L. The anti-apoptotic role of EBV-LMP1 in lymphoma cells. *Cancer Manag Res* 2020; 12:8801–11.
47. Tan BJ, Kenji S, Omnia R, Misaki M, Kyosuke U, Paola M, et al. HTLV-1 infection promotes excessive T cell activation and transformation into adult T cell leukemia/lymphoma. *J Clin Invest* 2021; 131(24):1554-72.
48. Alaggio R, Catalina A, Loannis A, Ayoma DA, Iguaracyra B, Emilio B, et al. The 5th edition of the world health organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. *Leukemia* 2022; 36(7):1720-48.
49. Chen J, Junming F, Hualiang X, Qiang M, Zihang C. Indolent T-lymphoblastic proliferation associated with castleman disease and low grade follicular dendric cell sarcoma: report of a case and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2019; 12(4):1497-505.

50. Bardelli V, Silvia A, Valentina P, Danika DG, Tiziana P, Paolo G, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia: biomarkers and their clinical usefulness. *Genes (Basel)* 2021; 12(8):1118.
51. Weinberg OK, Karen MC, Chi YO, Yuri F, Bartosz G, Jason HK, et al. Clinical, immunophenotypic and genomic findings of NK lymphoblastic leukemia: a study from the bone marrow pathology group. *Mod Pathol* 2021; 34(7):1358-66.
52. Staber PB, Marco H, Mar B, Eric DJ, Matthew SD, Tapan MK, et al. Consensus criteria for diagnosis, staging, and treatment response assessment of T-cell prolymphocytic leukemia. *Blood* 2019; 134(14):1132-43.
53. Jaap A, Van D, Anne G, Niezink H, Gerwin A. Huls, Max B, et al. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: diagnosis and treatment. *Euro Heme Associate* 2021;5(2):523.
54. Teramo A, Gregorio B, Giulia C, Cristina V, Vanessa RG, Gianpietro S, et al. Insights into genetic landscape of large granular lymphocyte leukemia. *Front Oncol* 2020;10:152.
55. Kogure Y, Takuro K, Junji K, Makoto Y, Kisato N, Jun IY, et al. Whole-genome landscape of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood* 2022;139(7):967-82.
56. Jones CL, Andrea D, Vieri G, Tauanne DA, Tracey JM, Serena NZ, et al. Spectrum of mutational signatures in T-cell lymphoma reveals a key role for UV radiation in cutaneous T-cell lymphoma. *Sci Rep* 2021;11(1):3962.
57. Dufva O, Matti K, Tiina K, Nodoka S, Shady AA, Samuli E, et al. Aggressive natural killer-cell leukemia mutational landscape and drug profiling highlight JAK-STAT signaling as therapeutic target. *Nat Commun* 2018; 9(1):1567.
58. Kempf W, Christina M. Cutaneous T-cell lymphomas-An update 2021. *Hematol Oncol* 2021; 39(1):46-51.
59. Perry AM, Nathanael GB, Michelle B, Elaine SJ, Wing CC. Disease progression in a patient with indolent T-cell lymphoproliferative disease of the gastrointestinal tract. *Int J Surg Pathol* 2019; 27(1):102-7.
60. Soderquist CR, Nupam P, Vundavalli VM, Shane B, Nidhi A, Ken HY, et al. Genetic and phenotypic characterization of indolent T-cell lymphoproliferative disorders of the gastrointestinal tract. *Haematologica* 2020; 105(7):1895-906.
61. Xiao W, Gaurav KG, Jinjuan Y, Yoon JJ, Liqiang X, Jeeyeon B, et al. Recurrent somatic JAK3 mutations in NK-cell enteropathy. *Blood* 2019;134(12):986-91.
62. Dargent JL, Nicolas T, Mounir T, Laurence DL. Lymph node involvement by enteropathy-like indolent NK-cell proliferation. *Virchows Arch* 2021;478(6):1197-202.
63. Foss FM, Steven MH, Monica C, Monica B, Luigi M, Won SK, et al. Incidence and outcomes of rare T cell lymphomas from the T Cell Project: hepatosplenic, enteropathy associated and peripheral gamma delta T cell lymphomas. *Am J Hematol* 2020; 95(2):151-5.
64. Irshaid L, Mina LX. ALCL by any other name: the many facets of anaplastic large cell lymphoma. *Pathol* 2020; 52(1):100-10.

65. Oviedo SP, Carlos OH, Adrian ACZ, Alejandra ZO. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma: current concepts and molecular pathogenesis of a heterogeneous group of large T-cell lymphomas. *Cancers (Basel)* 2021;13(18):4667.
66. Fitzpatrick MJ, Lucas RM, Chelsea M, Jo AV, Eric S, Daniel D, et al. JAK2 rearrangements are a recurrent alteration in CD30+ systemic T-cell lymphomas with anaplastic morphology. *Am J Surg Pathol* 2021;45(7):895-904.
67. Lobello C, Tichy B, Bystry V, Radova L, Filip D, Mraz M, et al. STAT3 and TP53 associate with poor prognosis in anaplastic large cell lymphoma. *Leukemia* 2021;35:1500–5.
68. Richardson AI, Yin CC, Cui W, Li N, Medeiros LJ, Li L, et al. P53 and  $\beta$ -catenin expression predict poorer prognosis in patients with anaplastic large-cell lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019;19:385–92.
69. Quesada AE, Zhang Y, Ptashkin R, Ho C, Horwitz S, Benayed R, et al. Next generation sequencing of breast implant-associated anaplastic large cell lymphomas reveals a novel STAT3-JAK2 fusion among other activating genetic alterations within the JAK-STAT pathway. *Breast J* 2021;27:314–21.
70. Los GT, Boer M, Van E, Stathi P, Hijmering NJ, Roemer MGM, et al. Chromosome 20 loss is characteristic of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2020;136:2927–32.
71. El-Sharkawy A, Lobna AZ, Ahmed M. Epstein-Barr Virus-associated malignancies: roles of viral oncoproteins in carcinogenesis. *Front Oncol* 2018;8:265.
72. Wook Y, Ho Y, Soo J, Dae S, Chul K, Yoon K. Expression of programmed cell death in advanced stage EBV-associated extranodal NK/T cell lymphoma is associated with better prognosis. *Virchow arch* 2016;469(5):581-90.
73. Jiao W, Ji JF, Xu W, Bu W, Zheng Y, Ma A, et al. Distinct downstream signaling and the roles of VEGF and PlGF in high glucose-mediated injuries of human retinal endothelial cells in culture. *Sci Rep* 2019; 9:153-89.
74. Cai Q, Jun C, Yu F, Ken HY. Epstein-Barr virus-positive natural killer/T-cell lymphoma. *Front Oncol* 2019;9:386.
75. Tse E, Au-Yeung R, Kwong YL. Recent advances in the diagnosis and treatment of natural killer/T-cell lymphomas. *Expert Rev Hematol* 2019;12:927–35.
76. Wen H, Ma H, Cai Q, Lin S, Lei X, He B, et al. Recurrent ECSIT mutation encoding V140A triggers hyperinflammation and promotes hemophagocytic syndrome in extranodal NK/T cell lymphoma. *Nat Med* 2018;24(2):154–64.
77. Eladl AE, Kazuyuki S, Yuka S, Taishi T, Seiichi K, Kei K, et al. EBV status has prognostic implication among young patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Cancer Med* 2020;9(2):678-88.
78. Glover A, Claire SL. From pathobiology to targeted treatment in Epstein Barr virus related T cell and natural killer cell lymphoproliferative diseases. *Ann Lymphoma* 2021; 5:31.
79. Wai CMM, Chen S, Phyu T, Fan S, Leong SM, Zheng W, et al. Immune pathway upregulation and lower genomic instability distinguish EBV-positive nodal T/NKcell lymphoma from ENKTL and PTCL-NOS. *Haematologica* 2022;107(8):1864-79.

80. Yamashita D, Shimada K, Takata K, Miyata-Takata T, Kohno K, Satou A, et al. Reappraisal of nodal Epstein-Barr Virus-negative cytotoxic T-cell lymphoma: identification of indolent CD5(+) diseases. *Cancer Sci* 2018;109:2599–610.
81. Lim JQ, Huang D, Tang T, Tan D, Laurensia Y, Peng RJ, et al. Whole-genome sequencing identifies responders to pembrolizumab in relapse/refractory natural- killer/T cell lymphoma. *Leukemia* 2020;34:3413–29.
82. Kim SJ, Lim JQ, Laurensia Y, Cho J, Yoon SE, Lee JY, et al. Avelumab for the treatment of relapsed or refractory extranodal NK/T-cell lymphoma: an openlabel phase 2 study. *Blood* 2020;136:2754–63.
83. Klairmont MM, Cheng J, Martin MG, Gradowski JF. Recurrent cytogenetic abnormalities in intravascular large B-cell lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2018;150:18–26.
84. Cohen JI, Iwatsuki K, Ko YH, Kimura H, Manoli I, Ohshima K, et al. Epstein-Barr virus NK and T cell lymphoproliferative disease: report of a 2018 international meeting. *Leuk Lymphoma* 2020;61:808–19.
85. Liu Y, Ma C, Wang G, Wang L. Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder: clinicopathologic study of 41 cases. *J Am Acad Dermatol* 2019;81:534–40.
86. Hai X, Yan G, Jian C, Qiang-H, Xiao-X, Bing B, et al. VISTA and PD-L1 synergistically predict poor prognosis in patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma. *Onco Immunol* 2021;1(10):11-21.
87. Yonese I, Sakashita C, Imadome KI, Kobayashi T, Yamamoto M, Sawada A, et al. Nationwide survey of systemic chronic active EBV infection in Japan in accordance with the new WHO classification. *Blood Adv* 2020; 4:2918–26.
88. Montes-Mojarro IA, Kim WY, Fend F, Quintanilla-Martinez L, Epstein-Barr virus positive T and NK-cell lymphoproliferations: morphological features and differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 2020;37:32–46.
89. Harada Y, Kei S, Shiho A, Kazutaka N. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma associated with IgA nephropathy. *Intern Med* 2017;56(1):85–9.
90. Cristescu R, Robin M, Mark A, Andrew A, Erin M, Jennifer Y, et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy. *Science* 2018; 362(64):35-63.
91. Song TL, Nairismagi ML, Laurensia Y, Lim JQ, Tan J, Li ZM, et al. Oncogenic activation of the STAT3 pathway drives PD-L1 expression in natural killer/T-cell lymphoma. *Blood* 2018;132:1146–58.
92. Wang L, Bi XW, Zhu YJ, He YZ, Lai QY, Xia ZJ, et al. IL-2Ralpha up-regulation is mediated by latent membrane protein 1 and promotes lymphomagenesis and chemotherapy resistance in natural killer/T-cell lymphoma. *Cancer Commun* 2018; 38(1):62.
93. De MP, Leal LF, Duval SV, Eduardo C, Vladmir C, Rui R, et al. PD-L1 expression by tumor proportion score (TPS) and combined positive score (CPS) are similar in nonsmall cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Pathol* 2021;74:735–40.
94. Nakatsuka S, Keiichirou H, Katsuyuki A. When to use in situ hybridization for the detection of Epstein-Barr virus: a review of Epstein-Barr virus-associated lymphomas. *J Hematopathol* 2015;8:61–70.

95. Harabuchi Y, Miki T, Kan K, Toshihiro N, Takumi K. Extranodal natural Killer/T-cell lymphoma, nasal type: basic science and clinical progress. *Front Pediatr* 2019;7:141.
96. Anthousa K, Abdul S, Francesco AM, Mark B, David JP. PD-L1. *J Clin Pathol* 2018;71:189–194.
97. Mojarro IAN, Bo JC, Ana FR, Carmen MQF, Wendy BP, Daniela D, et al. Mutational profile and EBV strains of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type in Latin America. *Mod Pathol* 2020;33:781–91.
98. Anthousa K, Abdul S, Francesco A, Mark B, David J. H PD-L1. *J Clin Pathol* 2018; 71:189–194.
99. Tang Q, Chen Y, Li X, Long S, Shi Y, Yu Y, Wu W, Han L and Wang S. The role of PD-1/PD-L1 and application of immune-checkpoint inhibitors in human cancers. *Front Immunol* 2022 13:964-82.
100. Wang J, Noemi N, Maria GM. The Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 upregulates the cellular antioxidant defense to enable B-cell growth transformation and immortalization. *Oncogene* 2020;39(3):603-16.
101. Julio C, Daniela V, Annelisse G, Maria L. An unusual extranodal natural killer/T-cell lymphoma presenting as chronic laryngitis: a case report. *Medicine* 2021;100:25.
102. Ni Z, Jingyao T, Xue W, Qian C. Programmed cell death-1/programmed cell death ligand-1 checkpoint inhibitors: Differences in mechanism of action. *Immunotherapy* 2019;11(5):429–41
103. Christopher D. Nishimura, Marc C. Pulanco, Wei C, Liming L, et al. PD-L1 and B7–1 cis-interaction: New mechanisms in immune checkpoints and immunotherapies. *Trends Mol Med* 2021; 27(3):207–19.
104. Bradley M, Haverkos M, Carrie C, Alejandro A, Gru, Zenggang P, et al. Emerging insights on the pathogenesis and treatment of extranodal NK/T cell lymphomas (ENKTL). *Discov Med* 2017;23(126):189–99.
105. Ling N, Cheng D. New B7 family checkpoints in human cancers. *Mol Cancer Ther* 2017;16(7):1203-11.
106. Siok B, Tae H, Chung, Seiichi K, Shigeo N, Emiko T, Young H, et al. Epstein-Barr virus-associated primary nodal T/NK-cell lymphoma shows a distinct molecular signature and copy number changes. *Haematologica* 2018;103(2):278-87.
107. Haris H, Devi S, Gaurav G. Immune checkpoint inhibitors in lymphoma: challenges and opportunities. *Ann Transl Med* 2021;9(12):1037.
108. Jeemin Y, Jiwon K, Sehui K, Seung G, Jeong M, Hongseok Y, et al. Clinicopathologic and genetic features of primary T-cell lymphomas of the central nervous system an analysis of 11 cases using targeted gene sequencing. *Am J Surg Pathol* 2022;4(46):486-97.
109. Costa R, Pereira J, Lage L, Baiocchi O. Extranodal NK-/Tcell lymphoma, nasal type: what advances have been made in the last decade? *Front Oncol* 2023;13:1-17.
110. Jun W, Ruirong Y, Wenru S, Jingwei S, Delong L, Zihai L. PD-1, PD-L1 (B7-H1) and tumor-site immune modulation therapy: the historical perspective. *J of Hematol Oncol* 2017;10:34

111. Nasrin A, Chen Y, Muhammad A, Hajra Z, Ana C, Qin Z, et al. Understanding of immune escape mechanisms and advances in cancer immunotherapy. *J of Oncol* 2022;3(2):1-13.

112. John C, Polina S, Zachary B, Youssef Y, Miguel R, Saira F, et al. Extranodal natural killer/T-cell lymphomas: Current approaches and future direction. *J Clin Med* 2022; 10(11):3-13.

Huangming H, Yexiong L, Soon T, Chaoyong L, He H, Jinghua W, et al • A proposal for a new staging system for extranodal natural killer T-cell lymphoma: a multicenter study from China and Asia Lymphoma Study Group. *Leukemia* 2020;34:2243–224