

TESIS

**HUBUNGAN KEPADATAN *TUMOR-INFILTRATING*
LYMPHOCYTES CD4 DENGAN KARAKTERISTIK
KLINIKOPATOLOGI KANKER SERVIKS DI RSUP DR.
MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**



**dr. Muhammad Al Farisi Sutrisno
04052782125004**

**PROGRAM STUDI SPESIALIS OBSTETRI DAN GINEKOLOGI 1
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
2024**

TESIS

HUBUNGAN KEPADATAN *TUMOR-INFILTRATING LYMPHOCYTES* CD4 DENGAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI KANKER SERVIKS DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Spesialis Obstetri dan Ginekologi



**dr. Muhammad Al Farisi Sutrisno
04052782125004**

**PROGRAM STUDI SPESIALIS OBSTETRI DAN GINEKOLOGI 1
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
2024**

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Tesis ini dengan judul “**Hubungan Kepadatan Tumor-Infiltrating Lymphocytes CD4 dengan Karakteristik Klinikopatologi Kanker Serviks di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang**” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Spesialis Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada 14 November 2024.

Palembang, 14 November 2024
Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah berupa Tesis

Ketua:

1. Dr. dr. Ferry Yusrizal, Sp. OG, Subsp. Obginsos, M. Kes
NIP 196002111987101001

(.....)

Sekretaris:

2. Dr. dr. Peby Maulina Lestari, Sp. OG, Subsp. K.Fm
NIP 197902222009122001

(.....)

Anggota:

3. dr. Hadrians Kesuma Putra, Sp. OG, Subsp. Urogin-RE
NIP 197705242005011008

(.....)

4. dr. Irawan Sastradinata, Sp. OG, Subsp. Onk, SH, MARS
NIP 196810181996031002

(.....)

5. dr. Fatimah Usman, Sp. OG, Subsp. FER
NIP 197207272002122006

(.....)

Mengetahui,
Ketua Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Koordinator Program Studi Sp1 Obgin
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya



dr. Irawan Sastradinata, Sp. OG, Subsp. Onk, SH, MARS
NIP. 19681018 199603 1002



Dr. dr. Peby Maulina Lestari, Sp. OG, Subsp. K.Fm
NIP. 19790222 200912 2001

HALAMAN PENGESAHAN

**HUBUNGAN KEPADATAN *TUMOR-INFILTRATING LYMPHOCYTES*
CD4 DENGAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI KANKER
SERVIKS DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

TESIS

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh
gelar Spesialis Obstetri dan Ginekologi**

Oleh :

**dr. Muhammad Al Farisi Sutrisno
04052782125004**

Palembang, 14 November 2024

Pembimbing I:

dr. Rizal Sanif, Sp. OG, Susbp. Onk, MARS, Ph.D
NIP 196210051989031006

(.....)

Pembimbing II:

Dr. dr. Pativus Agustiansyah, Sp. OG, Subsp. Onk, MARS
NIP 197208012001041002

(.....)

Pembimbing III:

dr. Theodorus, M. Med.Sc
NIP 196009151989031005

(.....)

Pembimbing IV:

dr. Citra Dewi, Sp. PA, Subsp. OGP (K)
NIP 198012052010122001

(.....)

Mengetahui,

Ketua Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya



dr. Irawan Sasradinata, Sp. OG, Subsp. Onk, S.H, MARS
NIP. 19681018 199603 1002

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

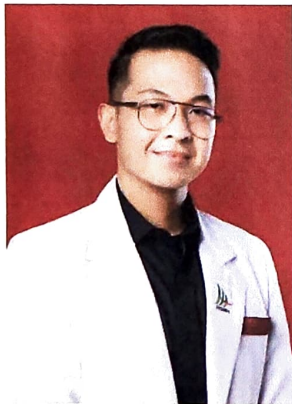
Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Muhammad Al Farisi Sutrisno

NIM : 04052782125004

Judul : **Hubungan Kepadatan *Tumor-Infiltrating Lymphocytes* CD4 dengan Karakteristik Klinikopatologi Kanker Serviks di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang**

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. Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 14 November 2024



dr. Muhammad Al Farisi Sutrisno

HALAMAN PERSEMBAHAN

بِاللَّهِ بِسْمِ اللَّهِ تَوَكَّلْتُ عَلَى اللَّهِ وَلَا حَوْلَ وَلَا قُوَّةَ إِلَّا بِاللَّهِ

“Dengan nama Allah, aku bertawakal kepada Allah. Tidak ada daya dan kekuatan kecuali dengan (pertolongan) Allah”
(H.R. Abu Daud no.5094 dan Tirmidzi no. 3426)

Untuk istri dan anakku yang selalu menemani, mendukung, membantu, berjuang, bertahan, dan selalu saling menguatkan.

Untuk orang tua dan kakak-kakakku yang selalu memberi dukungan dan doa kepada Allah SWT.

Jazakallah khairan.

KATA PENGANTAR



Puji syukur ke hadirat Allah SWT atas berkat rahmat, hidayah dan kasih sayang-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **"Hubungan Kepadatan *Tumor-Infiltrating Lymphocytes* CD4 dengan Karakteristik Klinikopatologi Kanker Serviks di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang"**. Tidak lupa shalawat serta salam ke hadirat Rasulullah Muhammad SAW yang menjadi lentera di hati manusia dari zaman jahiliyah menuju zaman terang benderang penuh dengan ilmu pengetahuan.

Penulis menyadari kesempurnaan hanyalah milik Allah SWT. Jika ada kesalahan dan kekurangan dalam tesis ini kiranya dapat dimaklumi dan kepada Allah SWT penulis mohon ampun. Dalam menyelesaikan tesis ini, penulis mendapatkan bimbingan serta bantuan. Teriring rasa hormat dan terimakasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada:

1. Kepada orang tua ku tersayang, Bapak Ir. H. Haviz Husaini, M.M dan Mama Prof. Dr. Ir. Hj. Anis Tatik Maryani, MP yang telah melahirkan, membesarkan, mendidik, membimbing, mendukung, mendoakan dan mencintai penulis dengan cinta kasih yang begitu besar. Juga kepada kedua mertua, Bapak (Alm) H. Elman dan Ibu Hj. Maliawati atas dukungan dan doanya.
2. Kepada istri dan anakku tercinta, dr. Rizki Febriyani (calon spesialis saraf) dan Belvania Inara Alfarisi, terimakasih atas bantuan, perhatian, kesabaran, keikhlasan, nasehat, dukungan, kasih dan sayang yang kalian berikan selama ini.
3. Kepada mas-masku terhebat Mohammad Darmawan Saputra, S.Kom, MM dan Ahmad Aribowo, SH, MH terimakasih banyak atas bantuan, semangat, dan doanya.
4. Yang terhormat Rektor Universitas Sriwijaya dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, yang telah memberikan kesempatan dan mengizinkan

kepada penulis untuk belajar menggali ilmu pengetahuan dan menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

5. Yang terhormat Direktur RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang beserta jajarannya dan Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, yang telah memberikan kesempatan dan memfasilitasi baik sarana dan prasarana di Rumah Sakit selama penulis menempuh pendidikan.
6. Yang terhormat Dr. dr. Patiyus Agustiansyah, Sp.OG, Subsp.Onk, MARS selaku Ketua KSM Obstetri dan Ginekologi, dr. Irawan Sastradinata, Sp.OG, Subsp.Onk, S.H, MARS selaku Ketua Bagian Obstetri dan Ginekologi dan Dr. dr. Peby Maulina Lestari, Sp.OG, Subsp. K.Fm selaku Koordinator Program Studi Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi 1 yang telah banyak memberikan kesempatan, waktu, dan pikiran dalam mendidik dan membimbing penulis.
7. Yang terhormat Dr. dr. Kms. Yusuf Effendi, Sp.OG, Subsp. FER selaku Ketua KSM Obstetri dan Ginekologi 2021-2023, Dr. dr. Ferry Yusrizal, Sp.OG, Subsp.Obginsos, M.Kes selaku Ketua Bagian Obstetri dan Ginekologi 2021-2023 dan dr. A. Abadi, Sp.OG, Subsp. FER 2021-2023 selaku Koordinator Program Studi Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi (PPDS-I) yang telah banyak memberikan kesempatan, waktu, dan pikiran dalam mendidik dan membimbing penulis.
8. Yang terhormat kepada para Guru dan Guru Besar Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang, yaitu: dr. Wim T. Pangemanan, Sp.OG, Subsp.K.Fm, Prof. dr. A. Kurdi Syamsuri, Sp.OG. Subsp. K.Fm, M.Sc.Ed, dan Prof. dr. Syakroni Daud Rusydi, Sp.OG, Subsp.Obginsos yang telah berdedikasi mendidik, membimbing, dan memberikan ilmu kepada penulis.
9. Yang terhormat para pembimbing tesis ini, yaitu: dr. Rizal Sanif, Sp.OG, Subsp. Onk, MARS, Ph.D (Pembimbing I), Dr. dr. Patiyus Agustiansyah, Sp.OG, Subsp. Onk, MARS (Pembimbing II), dan dr. Theodorus, M. Med.Sc (Pembimbing III), dr. Citra Dewi, Sp.PA, Subsp. OGP (K) (Pembimbing IV)

yang telah meluangkan waktu dan pikirannya untuk membimbing penulis dalam melakukan penelitian ini sampai selesai dalam bentuk sebuah Tesis.

10. Yang terhormat seluruh staf Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang yang telah membantu penulis dalam melakukan penelitian ini sampai selesai.
11. Yang terhormat Dr. dr. Putri Mirani, Sp. OG, Subsp. K.Fm, selaku koordinator penelitian dan kepada tim penguji tesis, yang telah memberikan masukan dan koreksi kepada penulis.
12. Yang terhormat seluruh staf pengajar Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang yang telah mendidik, membimbing, dan mengajarkan keahliannya kepada penulis serta nasehat yang bermanfaat. Semoga menjadi amal bagi guru-guru sekalian.
13. Kepada teman sejawat residen, dokter muda, paramedis, bidan serta seluruh karyawan dan karyawan di Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang, atas kerjasama dan bantuannya penulis ucapkan banyak terimakasih.
14. Kepada teman-teman seperjuangan dr. Ulfa Primadhani, dr. Siti Annisa Nur Fathia, dr. M. Bardan Hanif, dr. Tria Puji Kurnia Sunazki, dr. Hana Andrina, dr. Abi Rafdi, dr. Abdillah Husada, dr. Leonard Chandra Parasian, dr. Kms. M. Afif Rahman, dr. Ahmad Ramadhanu, dr. Nadia Khoirunnisa Pasaribu, penulis ucapkan banyak terimakasih atas bantuan dan waktunya selama ini.

Hanya syukur yang penulis dapat rasakan atas semua ilmu dan pengalaman yang telah dilewati dan akhirnya penulis berharap semoga tesis ini bermanfaat dan diridhoi oleh Allah SWT. Semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua.

Palembang, 14 November 2024



dr. Muhammad Al Farisi Sutrisno

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Sriwijaya, saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Muhammad Al Farisi Sutrisno
NIM : 04052782125004
Program Studi : Obstetri dan Ginekologi
Fakultas : Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
Jenis Karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya Hak Bebas Royalti Non-eksklusif (*Non-exclusive-Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul :

Hubungan Kepadatan *Tumor-Infiltrating Lymphocytes* CD4 Dengan Karakteristik Klinikopatologi Kanker Serviks di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Nonekklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta. Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Palembang, 14 November 2024



dr. Muhammad Al Farisi Sutrisno

ABSTRAK

HUBUNGAN KEPADATAN *TUMOR-INFILTRATING LYMPHOCYTES* CD4 DENGAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI KANKER SERVIKS DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Latar Belakang : Kanker serviks merupakan salah satu kanker paling umum pada wanita dan dikaitkan dengan infeksi *Human Papillomavirus* (HPV). Salah satu faktor imunologi yang berperan penting dalam respon imun antitumor adalah *tumor-infiltrating lymphocytes* CD4 (TILs CD4). Tingginya infiltrasi TILs CD4 pada jaringan tumor diduga memiliki hubungan dengan kontrol pertumbuhan tumor dan peningkatan prognosis pasien kanker serviks. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kepadatan TILs CD4 dengan karakteristik klinikopatologi kanker serviks di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Metode: Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan desain serial kasus. Sampel penelitian terdiri dari pasien kanker serviks di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Infiltrasi TILs CD4 pada jaringan kanker dievaluasi menggunakan metode imunohistokimia (IHK). Uji statistik dilakukan untuk menentukan nilai *cut-off* yang relevan untuk mencari korelasi TILs CD4 dengan stadium klinis dan klasifikasi histopatologis kanker serviks.

Hasil : Terdapat 27 sampel pasien kanker serviks yang memenuhi kriteria, didapati rerata usia pasien 47,44 tahun, dengan mayoritas kanker serviks stadium III (66,7%), dan tipe histopatologi *non-keratinizing squamous cell carcinoma* (77,8%). Terdapat korelasi negatif yang signifikan antara kepadatan TILs CD4 dan stadium kanker serviks ($r = -0,760$; $p = 0,000$), dimana nilai TILs CD4 yang lebih rendah berkorelasi dengan stadium lanjut. Sebaliknya, hubungan antara TILs CD4 dan klasifikasi histopatologi tidak menunjukkan signifikansi statistik ($r = 0,074$; $p = 0,712$).

Kesimpulan : Terdapat korelasi antara TILs CD4 dan perkembangan stadium kanker serviks sedangkan hubungan antara TILs CD4 dan tipe histopatologi tidak signifikan. Titik potong TILs CD4 dari penelitian ini adalah 21,9 dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi sebagai penanda stadium kanker. Hasil ini menunjukkan bahwa TILs CD4 dapat berperan dalam prediksi perkembangan stadium kanker serviks, tetapi tidak secara signifikan berkaitan dengan klasifikasi histopatologi. Penelitian ini mendukung penggunaan TILs CD4 sebagai indikator prognosis dalam manajemen kanker serviks.

Kata kunci : kanker serviks, TILs CD4, imunohistokimia, imun

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN TUMOR-INFILTRATING LYMPHOCYTES CD4 DENSITY AND CLINICOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CERVICAL CANCER IN DR. MOHAMMAD HOESIN HOSPITAL PALEMBANG

Background: Cervical cancer is one of the most common cancers in women and closely associated with Human Papillomavirus (HPV) infection. An essential immunological factor in the antitumor immune response is Tumor-Infiltrating Lymphocytes CD4 (TILs CD4). High infiltration of TILs CD4 in tumor tissue is believed to be linked to tumor growth control and improved prognosis in cervical cancer patients. This study aims to determine the relationship between TILs CD4 density and clinicopathological characteristics of cervical cancer at Dr. Mohammad Hoesin General Hospital, Palembang.

Methods: This study is an observational analytic study with a case-series design. The sample consisted of cervical cancer patients at Dr. Mohammad Hoesin General Hospital, Palembang. CD4 TILs infiltration in cancerous tissue was evaluated using immunohistochemistry (IHC) methods. Statistical analysis was performed to determine the relevant cut-off values to assess the correlation between TILs CD4 and the clinical stage and histopathological classification of cervical cancer.

Results: A total of 27 cervical cancer patient samples met the inclusion criteria, with a mean patient age of 47.44 years. The majority had stage III cervical cancer (66.7%) and a Non-Keratinizing Squamous Cell Carcinoma histopathological type (77.8%). There was significant negative correlation between TILs CD4 density and cervical cancer stage ($r = -0.760$; $p = 0.000$). In contrast, the correlation between TILs CD4 and histopathological classification was not statistically significant ($r = 0.074$; $p = 0.712$).

Conclusion: There is a correlation between TILs CD4 and the progression of cervical cancer stage, whereas the relationship between TILs CD4 and histopathological type is not significant. This study established a TILs CD4 cut-off point of 21.9, with high sensitivity and specificity as a marker for cancer staging. These findings suggest that TILs CD4 could serve as a predictor of cervical cancer stage progression but does not significantly correlate with histopathological classification. This research supports the use of TILs CD4 as a prognostic indicator in cervical cancer management.

Key word : cervical cancer, TILs CD4, immunohistochemistry, immune

RINGKASAN

HUBUNGAN KEPADATAN *TUMOR-INFILTRATING LYMPHOCYTES* CD4 DENGAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI KANKER SERVIKS DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Karya tulis ilmiah berupa Tesis, 14 November 2024

Muhammad Al Farisi Sutrisno; dibimbing oleh Rizal Sanif, Patiyus Agustiansyah, Theodorus, Citra Dewi

Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
xxi, 62 halaman, 8 tabel, 1 gambar, 5 bagan

Kanker serviks merupakan salah satu kanker paling umum pada wanita, terutama di negara berkembang, dan dikaitkan dengan infeksi *Human Papillomavirus* (HPV). Salah satu faktor imunologi yang berperan penting dalam respon imun antitumor adalah *tumor-infiltrating lymphocytes* CD4 (TILs CD4). Tingginya infiltrasi TILs CD4 pada jaringan tumor diduga memiliki hubungan dengan kontrol pertumbuhan tumor dan peningkatan prognosis pasien kanker serviks. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kepadatan TILs CD4 dengan karakteristik klinikopatologi kanker serviks di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan desain serial kasus. Sampel penelitian terdiri dari pasien kanker serviks di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Infiltrasi TILs CD4 pada jaringan kanker dievaluasi menggunakan metode imunohistokimia (IHK). Uji statistik dilakukan untuk menentukan nilai *cut-off* yang relevan untuk mencari korelasi TILs CD4 dengan stadium klinis dan klasifikasi histopatologis kanker serviks.

Terdapat 27 sampel pasien kanker serviks yang memenuhi kriteria, didapati rerata usia pasien 47,44 tahun, dengan mayoritas kanker serviks stadium III (66,7%), dan tipe histopatologi *non-keratinizing squamous cell carcinoma* (77,8%). Terdapat korelasi negatif yang signifikan antara kepadatan TILs CD4 dan stadium kanker serviks ($r = -0,760$; $p = 0,000$), dimana nilai TILs CD4 yang lebih rendah berkorelasi dengan stadium lanjut. Sebaliknya, hubungan antara TILs CD4 dan klasifikasi histopatologi tidak menunjukkan signifikansi statistik ($r = 0,074$; $p = 0,712$).

Terdapat korelasi antara TILs CD4 dan perkembangan stadium kanker serviks sedangkan hubungan antara TILs CD4 dan tipe histopatologi tidak signifikan. Titik potong TILs CD4 dari penelitian ini adalah 21,9 dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi sebagai penanda stadium kanker. Hasil ini menunjukkan bahwa TILs CD4 dapat berperan dalam prediksi perkembangan stadium kanker serviks, tetapi tidak secara signifikan berkaitan dengan klasifikasi histopatologi. Penelitian ini mendukung penggunaan TILs CD4 sebagai indikator prognosis dalam manajemen kanker serviks.

Kata kunci : kanker serviks, TILs CD4, imunohistokimia, imun
Kepustakaan 62 (2010 – 2024)

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERSETUJUAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS	v
HALAMAN PERSEMBAHAN	vi
KATA PENGANTAR	vii
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	x
ABSTRAK	xi
RINGKASAN	xiii
DAFTAR ISI	xiv
DAFTAR GAMBAR	xvii
DAFTAR BAGAN	xviii
DAFTAR TABEL	xix
DAFTAR SINGKATAN	xx
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4. Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Manfaat Akademis	3
1.4.2 Manfaat Klinis	4
1.4.3 Manfaat Sosial	4
1.5. Hipotesis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Kanker Serviks	5
2.1.1 Definisi	5

2.1.2 Epidemiologi.....	5
2.1.3 Etiologi.....	5
2.1.4 Faktor Risiko.....	6
2.1.5 Patofisiologi.....	9
2.1.6 Manifestasi Klinis	10
2.1.7 Klasifikasi Histopatologi.....	10
2.1.8 Diagnosis	15
2.1.9 Stadium.....	15
2.1.10 Tatalaksana	16
2.2. <i>Tumor-Infiltrating Lymphocytes</i> CD4.....	16
2.2.1 Kluster Diferensiasi 4 (CD4).....	21
2.3 Hubungan antara Infiltrasi TILs CD4 dengan Kanker Serviks	26
2.4 Kerangka Teori.....	32
2.5 Kerangka Konsep.....	33
BAB III METODE PENELITIAN	34
3.1. Jenis Penelitian	34
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian.....	34
3.3. Populasi dan Sampel	34
3.3.1 Populasi	34
3.3.2 Sampel	34
3.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	34
3.3.4 Besar Sampel	35
3.3.5 Cara Pengambilan Sampel.....	35
3.4. Variabel Penelitian.....	36
3.4.1 Variabel Independen	36
3.4.2 Variabel Dependen.....	36
3.5. Definisi Operasional.....	37
3.6. Prosedur Kerja	41
3.6.1 Tahap Persiapan	41
3.6.2 Peralatan Pulasan Imunohistokimia	41
3.6.3 Bahan Kimiawi	42

3.6.4 Mikroskop.....	42
3.6.5 Proses Pulasan Imunohistokimia Antibodi CD4.....	42
3.6.6 Metode Pembacaan Hasil Kepadatan TILs CD4	45
3.6.7 Personalia Penelitian	46
3.7. Cara Pengumpulan Data dan Analisis Data.....	47
3.8. Alur Penelitian	48
BAB IV HASIL PENELITIAN	49
4.1. Karakteristik Umum Sampel Penelitian	49
4.2. Karakteristik Klinis Sampel Penelitian	50
4.3. <i>Tumor-infiltrating lymphocytes</i> CD4	50
4.4. Korelasi TILs CD4 dengan Stadium dan Tipe Histopatologi Kanker Serviks	52
BAB V PEMBAHASAN	54
5.1. Karakteristik Umum Sampel Penelitian	54
5.2. Korelasi TILs CD4 dengan Tipe Histopatologi Kanker Serviks	57
5.3. Korelasi TILs CD4 dengan Stadium Kanker Serviks	59
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	63
6.1. Simpulan.....	63
6.2. Saran	64
DAFTAR PUSTAKA.....	65

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 3.1. Hasil pewarnaan immunohistokimia Limfosit T CD4 pada kanker serviks	44
Gambar 3.2. Hasil pembacaan kepadatan TILs CD4 pada kanker serviks	46
Gambar 4.1. Kurva ROC Nilai TILs CD4	52

DAFTAR BAGAN

	Halaman
Bagan 2.1 Gambaran tentang penatalaksanaan dan pengobatan kanker serviks berdasarkan stadium penyakit	18
Bagan 2.2 Peran limfosit T CD4 dalam imunitas antitumor	29
Bagan 2.3 Kerangka teori.....	32
Bagan 2.4 Kerangka konsep.....	33
Bagan 3.1 Alur penelitian.....	48

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Klasifikasi histopatologi kanker serviks.....	11
Tabel 2.2 Stadium kanker serviks.....	17
Tabel 3.1 Definisi operasional.....	37
Tabel 4.1 Karakteristik umum sampel penelitian.....	49
Tabel 4.2 Karakteristik klinis sampel penelitian	50
Tabel 4.3 Nilai TILs CD4 sampel penelitian	51
Tabel 4.4 Perbandingan nilai TILs CD4 sampel penelitian	51
Tabel 4.5 Korelasi TILs CD4 dengan stadium dan tipe histopatologi kanker serviks.....	53

DAFTAR SINGKATAN

APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
C/EBP	: <i>CCAAT/Enhancer-Binding Protein</i>
CAMP	: <i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i>
CD4	: <i>Cluster of Differentiation 4</i>
CD8	: <i>Cluster of Differentiation 8</i>
CDK2	: <i>Cyclic-Dependent Kinase 2</i>
CDKI	: <i>Cyclic-Dependent Kinase Inhibitor</i>
CIN	: <i>Cervical Intraepithelial Neoplasma</i>
DBD	: <i>DNA Binding Domain</i>
DC	: <i>Dendritic Cell</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EGFR	: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
FIGO	: <i>International Federation of Gynecologists and Obstetricians</i>
GC	: <i>Kromatografi Gas</i>
HCCR	: <i>Human Cervical Cancer Oncogene</i>
HDAC	: <i>Histone Deacetylase</i>
HIV	: <i>Human Immuno Deficiency Virus</i>
HPV	: <i>Human Papilloma Virus</i>
HSIL	: <i>High-Grade Squamous Intra Epithelial Lesions</i>
HSV	: <i>Herpes Simplex Virus</i>
IFRD1	: <i>Interferon Regulator Development</i>
IARC	: <i>International Association of Research In Cancer</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
IPAQ	: <i>International Physical Activity Quesionaire</i>
IRF	: <i>IFN-Regulary Factor</i>
ISPA	: <i>Infeksi Saluran Nafas Atas</i>
JNK	: <i>Jun-N-Terminal Kinase</i>

KLT	: Kormatografi Lapis Tipis
LBD	: <i>Ligand Binding Domain</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
LSIL	: <i>Low Grade S+H1:I5Iquamous Intra Epithelial Lesions</i>
MAP	: <i>Mitogen-Activated Protein</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
MMP	: <i>Matrix Metallo-Proteinase</i>
NFκB	: <i>Nuclear Factor Kappa B</i>
PA	: <i>Plasminogen Activator</i>
PAH	: <i>Polycyclic Aromatic Hydrocarbons</i>
PTH	: <i>Parathyroid Hormones</i>
RXR	: <i>Retinoid X Receptor</i>
SCC	: <i>Karsinoma Sel Skuamosa</i>
TCR	: <i>T-Cell Receptor</i>
TGF	: <i>Tumor Growth Factor</i>
Th	: <i>T Helper</i>
TILs	: <i>Tumor-infiltrating lymphocytes</i>
TLR	: <i>Toll-Like Receptor</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TPX2	: <i>Microtubule Nucleation Factor</i>
UV	: <i>Ultraviolet</i>
VDR	: <i>Vitamin D Receptor</i>
VDRE	: <i>VDR Element</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Kanker serviks adalah kanker paling umum keempat yang terjadi pada wanita di seluruh dunia dengan jumlah kasus kejadian dan kematian sebesar 569.847 orang dan 311.365 orang pada tahun 2018. Data GLOBOCAN 2020 melaporkan bahwa kasus baru kanker serviks berkontribusi sebesar 9,2% dari keseluruhan kasus baru kanker.¹ Infeksi serviks kronik yang disebabkan oleh *Human Papillomavirus* (HPV) penting dalam perkembangan displasia sel serviks dari lesi prakanker menjadi kanker serviks. Kanker serviks dapat diklasifikasikan berdasarkan stadium dan histopatologi. Klasifikasi stadium yang digunakan untuk kanker serviks invasif adalah pedoman dari *International Federation of Gynaecology and Obstetrics* (FIGO), yang dibagi menjadi stadium I, II, III, dan IV. Jenis histopatologi kanker serviks yang paling banyak ditemukan adalah karsinoma sel skuamosa (75%), diikuti oleh adenokarsinoma dan karsinoma adenoskuamosa campuran (20%) serta karsinoma sel kecil neuroendokrin (<5%).²

Hampir sebagian besar infeksi oleh HPV mengalami regresi secara spontan, diperkirakan karena adanya kontribusi faktor imunologi dalam patogenesisnya. Faktor imunologi yang diduga berperan dalam patofisiologi kanker serviks adalah sitokin proinflamasi interleukin-6 (IL-6) dan *tumor-infiltrating lymphocytes* (TILs) yaitu limfosit T *Cluster of Differentiation* 4 (CD4) *Cluster of Differentiation* 8 (CD8). CD4 adalah molekul permukaan sel yang ditemukan pada sel T *helper* yang berinteraksi dengan molekul MHC kelas II pada sel *antigen-presenting* (seperti sel dendritik, makrofag, dan sel B) untuk membantu mengaktifkan sel T *helper*, sedangkan CD8 adalah molekul permukaan sel yang ditemukan pada sel T sitotoksik (Tc) atau juga dikenal sebagai sel T *killers*.³

CD4 yang terdapat pada permukaan sel T *helper* memiliki peran penting dalam respons kekebalan tubuh. Mekanisme kerja CD4 melibatkan interaksi

dan keterlibatan dalam beberapa proses imunologi, termasuk pengaturan dan koordinasi respons kekebalan tubuh. CD4 berfungsi sebagai reseptor permukaan sel T *helper* untuk mengenali dan berinteraksi dengan antigen yang diekspresikan oleh sel pembentuk kompleks histokompatibilitas kelas II (MHC class II). MHC II menghadirkan antigen ekstraseluler yang diambil dari patogen, seperti bakteri atau virus, kepada sel T *helper*. Setelah pengenalan antigen oleh CD4, sel T *helper* akan diaktifkan. Aktivasi ini melibatkan berbagai sinyal dengan mengeluarkan berbagai jenis sitokin. Sitokin adalah molekul sinyal yang mempengaruhi fungsi dan aktivitas sel-sel kekebalan lainnya. Sel T *helper* CD4 dapat menghasilkan sitokin seperti interleukin-2 (IL-2), interleukin-4 (IL-4), interleukin-17 (IL-17), dan faktor pertumbuhan tumor-beta (TGF- β), yang memiliki peran penting dalam regulasi respons imun. Sel T *helper* CD4 juga berinteraksi dengan limfosit B dan memberikan sinyal yang menstimulus proliferasi limfosit B, produksi antibodi yang lebih efektif, dan pengembangan respons imun humoral yang kuat. Selain itu sel T *helper* CD4 juga dapat memberikan bantuan kepada sel T sitotoksik CD8 dalam membunuh sel yang terinfeksi atau sel kanker dengan meningkatkan kemampuan sel T sitotoksik CD8 dalam mengenali dan menghancurkan sel yang abnormal.²

Migrasi sel limfosit Th1 di sekitar tumor, yang dikenal sebagai *Tumor-Infiltrating Lymphocytes* (TILs), telah menjadi topik penting sebagai penanda biologis pada kanker, termasuk kanker serviks. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa tingkat TILs pada kanker serviks terkait dengan prognosis. Peningkatan jumlah TILs pada jaringan tumor dikaitkan dengan respons imun yang lebih kuat terhadap tumor dan kemampuan pasien untuk mengontrol pertumbuhan sel tumor. *Tumor-infiltrating lymphocytes* (TILs) terutama TILs CD4 diketahui berperan dalam mengontrol pertumbuhan tumor dengan mengenali antigen kanker dan melepaskan sitokin makrofag, sel dendritik, dan sel B, sehingga meningkatkan kerja sistem imun dalam menghambat pertumbuhan dan penyebaran tumor.^{3,4}

Pemeriksaan imunohistokimia (IHK) dapat secara akurat menentukan jumlah TILs CD4 pada serviks sehingga dapat diketahui peningkatan progresivitas infiltrasi sel T CD4. Namun, penelitian yang menjelaskan mengenai hubungan dan nilai *cut-off* infiltrasi TILs CD4 pada kanker serviks di Indonesia masih minim.^{4,5} Dengan mempertimbangkan hal tersebut, peneliti bermaksud untuk mendalami lebih lanjut mengenai hubungan antara kepadatan *tumor-infiltrating lymphocytes* CD4 dengan karakteristik klinikopatologi kanker serviks di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.2 Rumusan masalah

Apakah terdapat hubungan kepadatan TILs CD4 dengan karakteristik klinikopatologi kanker serviks di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang?

1.3 Tujuan penelitian

1.1.1. Tujuan umum

Mengetahui hubungan kepadatan TILs CD4 dengan karakteristik klinikopatologi kanker serviks di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.1.2. Tujuan khusus

1. Mengetahui karakteristik klinikopatologi pasien kanker serviks di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Mengetahui nilai *cut-off* kepadatan TILs CD4 pada kanker serviks di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
3. Mengetahui korelasi kepadatan TILs CD4 dengan stadium kanker serviks di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
4. Mengetahui korelasi kepadatan TILs CD4 dengan klasifikasi histopatologi kanker serviks di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat akademis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi ilmu pengetahuan khususnya di bidang obstetri dan ginekologi mengenai hubungan kepadatan

TILs CD4 dengan karakteristik klinikopatologi kanker serviks di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.4.2 Manfaat klinis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan bagi klinisi untuk menggunakan TILs CD4 sebagai bagian dari pemeriksaan imunohistokimia kanker serviks dalam menilai risiko dan prognosis kanker serviks.

1.4.3 Manfaat sosial

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah akan pentingnya TILs CD4 sebagai faktor prognostik kanker serviks sehingga meningkatkan efektivitas tatalaksana dan menurunkan angka morbiditas dan mortalitas pada penderita kanker serviks.

1.5 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

- H0 : Tidak terdapat hubungan antara kepadatan TILs CD4 dengan karakteristik klinikopatologi kanker serviks.
- H1 : Terdapat hubungan antara kepadatan TILs CD4 dengan karakteristik klinikopatologi kanker serviks.

DAFTAR PUSTAKA

1. Johnson CA, James D, Marzan A, Armaos M. Cervical Cancer: An Overview of Pathophysiology and Management. *Oncol J.* 2019;35(2):166-174.
2. Burmeister CA, Khan SF, Schäfer G, Mbatani N, Adams T, Moodley J, Prince S. Cervical cancer therapies: Current challenges and future perspectives. *Tumour Virus Res.* 2022;13(2):1-8.
3. Balasubramaniam SD, Balakrishnan V, Oon CE, Kaur G. Key molecular events in cervical cancer development. *Medicina (B Aires).* 2019;55(7):1-4.
4. Yeo-Teh N, Ito Y, Jha S. High-risk human papillomaviral oncogenes E6 and E7 target key cellular pathways to achieve oncogenesis. *Int J Mol Sci.* 2018;19(6):1-6.
5. Gupta S, Kumar P, Das BC. HPV: Molecular pathways and targets. *Curr Probl Cancer.* 2018;42(2):161-174.
6. McBride AA, Warburton A. The role of integration in oncogenic progression of HPV-associated cancers. *PLoS Pathog.* 2017;13(4):1-6.
7. Samarawardana P, Dehn DL, Singh M, Franquemont D, Thompson C, Gaido L, et al. p16(INK4a) is superior to high-risk human papillomavirus testing in cervical cytology for the prediction of underlying high-grade dysplasia. *Cancer Cytopathol.* 2010;118(3):146-156.
8. Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N. Cervical cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2017;28(4):1-7.
9. Pal A, Kundu R. Human Papillomavirus E6 and E7: The cervical cancer hallmarks and targets for therapy. *Front Microbiol.* 2020;10(2):1-5.
10. Nelson JA, Krishnamurthy J, Menezes P, Liu Y, Hudgens MG, Sharpless NE, Eron JJ Jr. Expression of p16(INK4a) as a biomarker of T-cell aging in HIV-

- infected patients prior to and during antiretroviral therapy. *Aging Cell*. 2012;11(5):916-918.
11. Kurman RJ, Carcangiu ML, Harrington CS, Young RH. WHO classification of tumours of female reproductive organs. Lyon : International Agency for Research on Cancer; 2017.
 12. Tsikouras P, Zervoudis S, Manav B. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. *J BUON*. 2016;21(2):320-325.
 13. Helbig M, Andl T, Kahn T. Onkogene humane papillomaviren. *HNO*. 2019;47(9):796-803.
 14. Trunk MJ, Dallenbach-Hellweg G, Ridder R. Morphologic characteristics of p16&INK-Positive cells in cervical cytology samples. *Acta Cytol*. 2004;48(6):771-782.
 15. Guo M, Baruch AC, Silva EG. Efficacy of p16 and ProExC immunostaining in the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cervical carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2011;135(2):212-220.
 16. Zhong P, Li J, Gu Y. P16 and Ki-67 expression improves the diagnostic accuracy of cervical lesions but not predict persistent high risk human papillomavirus infection with CIN1. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(3):2979-2986.
 17. Zhang G, Yang B, Abdul-Karim FW. p16 Immunohistochemistry is useful in confirming high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) in women with negative HPV testing. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2015;34(2):180-186.
 18. Lagresle C, Gardie B, Eyquem S. Transgenic Expression of the p16 INK4a cyclin-dependent kinase inhibitor leads to enhanced apoptosis and differentiation arrest of CD4-CD8- immature thymocytes. *The Journal of Immunology*. 2022;168(5):2325-2331.

19. McGrath CJ, Garcia R, Trinh TT, Richardson BA, John-Stewart GC, Nyongesa-Malava E, Mugo NR, Glynn EH, Sakr SR, De Vuyst H, Chung MH. Role of p16 testing in cervical cancer screening among HIV-infected women. *PLoS One*. 2017;12(10):1-7.
20. Paijens ST, Vledder A, de Bruyn M, Nijman HW. Tumor-infiltrating lymphocytes in the immunotherapy era. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(4):842-859.
21. Zhang L, Mao Z, Lai Y, Wan T, Zhang K, Zhou B. A review of the research progress in T-lymphocyte immunity and cervical cancer. *Transl Cancer Res*. 2020;9(3):2026-2036.
22. Man Y gao, Stojadinovic A, Mason J. Tumor-infiltrating immune cells promoting tumor invasion and metastasis: Existing Theories. *J Cancer*. 2013;4(1):84-95.
23. Boissonnas A, Licata F, Poupel L. CD8+ Tumor-infiltrating T cells are trapped in the tumor-dendritic cell network. *Neoplasia*. 2013;15(1):1-5
24. Sasada T, Suekane S. Variation of tumor-infiltrating lymphocytes in human cancers: controversy on clinical significance. *Immunotherapy*. 2011;3(10):1235-1251.
25. Das D, Sarkar B, Mukhopadhyay S, Banerjee C, Biswas Mondal S. An altered ratio of CD4+ And CD8+ T lymphocytes in cervical cancer tissues and peripheral blood – a prognostic clue? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(2):471-478.
26. Peghini BC, Abdalla DR, Barcelos ACM, Teodoro L das GVL, Murta EFC, Michelin MA. Local cytokine profiles of patients with cervical intraepithelial and invasive neoplasia. *Hum Immunol*. 2012;73(9):920-926.
27. Sasagawa T, Takagi H, Makinoda S. Immune responses against human papillomavirus (HPV) infection and evasion of host defense in cervical cancer. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2012;18(6):807-815.

28. Rohaan MW, Wilgenhof S, Haanen JBAG. Adoptive cellular therapies: the current landscape. *Virchows Archiv*. 2019;474(4):449-461.
29. Li R, Duffee D, Gbadamosi-Akindele MF. CD4 count. *Handbook of disease burdens and quality of life measures*. Published online May 8, 2022:4164-4164.
30. Tekalegn Y, Sahiledengle B, Woldeyohannes D, Atlaw D, Degno S, Desta F, Bekele K, Aseffa T, Gezahegn H, Kene C. High parity is associated with increased risk of cervical cancer: Systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Womens Health J*. 2022;18(2):1-7.
31. Rafael TS, Rotman J, Brouwer OR, van der Poel HG, Mom CH, Kenter GG, et al. Immunotherapeutic approaches for the treatment of HPV-associated cancer of the cervix, vulva and penis. *J Clin Med* 2022;11(4):11-18.
32. Sharma A, Rajappa M, Saxena A, Sharma M. Cytokine profile in Indian women with cervical intraepithelial neoplasia and cancer cervix. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2007;17(4):879-885.
33. Maskey N, Thapa N, Maharjan M. Infiltrating CD4 and CD8 lymphocytes in HPV infected uterine cervical milieu. *Cancer Manag Res*. 2019;11(1):47-55.
34. Chen G, Iwata T, Sugawara M. Evaluation of CD4⁺ cells infiltration as a prognostic factor in cervical intraepithelial neoplasia 2. *J Gynecol Oncol*. 2023;34(1):1-6.
35. Silverberg MJ, Leyden WA, Chi A. Human Immunodeficiency Virus (HIV)– and Non-HIV–associated immunosuppression and risk of cervical neoplasia. *Obstetrics & Gynecology*. 2018;131(1):47-55.
36. Bhatla N, Singhal S, Dhamija E, Mathur S, Natarajan J, Maheshwari A. Implications of the revised cervical cancer FIGO staging system. *Indian J Med Res*. 2021;154(2):273-283.

37. Gnade CM, Hill EK, Botkin HE, Hefel AR, Hansen HE, Sheets KA, Mott SL, Hardy-Fairbanks AJ, Stockdale CK. Is the age of cervical cancer diagnosis changing over time? *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(7):1-5
38. Pratiwi SE, Trianto HF, Fatinah NN, Ilmiawan MI, Fitrianingrum L, Lestari D. The profile of cervical cancer patients at Soedarso Hospital. *Ind J of Cancer.* 2022;16(1):33-37
39. Phaiphichit J, Paboriboune P, Kunnavong S, Chanthavilay P. Factors associated with cervical cancer screening among women aged 25-60 years in Lao People's Democratic Republic. *PLoS One.* 2022;17(4):1-6
40. Huiyun J, Huixia Y, Xiaomao L, Yu Z. Time trends assessment of cervical cancer characteristics in Guangzhou, 2010-2021: Is the age at diagnosis increasing over time? *J Geriatr Oncol.* 2023;14(1):1-5.
41. Pham, H. V., Phan, V. M., Bui, C. V., Nguyen, T. A., Luu, H. T., Tran, T. H., & Tang, H. X. Significant associations between age, menstrual status, and histopathological types of cervical carcinoma in vietnamese patients: insights from a retrospective and prospective analysis. *Biomed Research n Therapy.* 2024;11(6):11-19.
42. Putri, A., Khaerunnisa, S., Yuliati, I. Cervical cancer risk factors association in patients at the gynecologic-oncology clinic of Dr. Soetomo Hospital Surabaya. *Ind J of Cancer.* 2019;13(4):1-5.
43. Guo C, Zhan B, Li MY, Yue L, Zhang C. Association between oral contraceptives and cervical cancer: A retrospective case-control study based on the National Health and Nutrition Examination Survey. *Front Pharmacol.* 2024;15(1):1-8
44. Nolan TS, Tan A, Williams KP. The ties that bind: Cancer history, communication, and screening intention associations among diverse families. *J Med Screen.* 2021 ;28(2):108-113.

45. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Arend R, Barber E, Bradley K, Brooks R, *et al.* NCCN guidelines® insights: Cervical cancer, version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024;21(12):24-33.
46. Wild CM, Garrido F, Dannecker C, Köpke MB, Chateau MC, Boissière-Michot F, Heidegger HH, Vattai A, Kessler M, Jeschke U, Cavaillès V. Prognostic relevance of tumor-infiltrating immune cells in cervix squamous cell carcinoma. *Cancers J.* 2023;15(20):1-7.
47. Sanif, R. Nurwany, R. Prognostic significance of CD4/CD8 ratio in patients with advanced cervical cancer. *J of Physics.* 2019;12(1):1-6
48. Lubis, H. Rafa, NH. Rizky, Y. Zikri, A R. CD4+ and CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) biomarkers: role in predicting the stadium and prognosis of cervical cancer. *Indo J of Cancer.* 2022;16(4): 276-284.
49. Fleischmann M, Chatzikonstantinou G, Fokas E, Wichmann J, Christiansen H, Strebhardt K, Rödel C, Tselis N, Rödel F. Molecular markers to predict prognosis and treatment response in uterine cervical cancer. *Canc J* 2021;13(22):11-18.
50. Kazemi MH, Sadri M, Najafi A. Tumorinfiltrating lymphocytes for treatment of solid tumors: It takes two to tango? *Front Immunol.* 2022;13(2):1–23.
51. Miyasaka Y, Yoshimoto Y, Murata K, Noda SE, Ando K, Ebara T, Okonogi N, Kaminuma T, Yamada S, Ikota H, Yokoo H, Ohno T, Nakano T. Treatment outcomes of patients with adenocarcinoma of the uterine cervix after definitive radiotherapy and the prognostic impact of tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes in pre-treatment biopsy specimens: a multi-institutional retrospective study. *J Radiat Res.* 2020;10(2):600–6.
52. Miyasaka Y, Yoshimoto Y, Murata K. Treatment outcomes of patients with adenocarcinoma of the uterine cervix after definitive radiotherapy and the prognostic impact of tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes in pre-treatment

- biopsy specimens: A multi-institutional retrospective study. *J Radiat Res.* 2020;61(2):275–84.
53. Rohaan MW, Wilgenhof S, Haanen JBAG. Adoptive cellular therapies: the current landscape. *Virchows Arch.* 2019;474(4):449–61.
 54. Stevanović S, Pasetto A, Helman SR, Gartner JJ, Prickett TD, Howie B, Robins HS, Robbins PF, Klebanoff CA, Rosenberg SA, Hinrichs CS. Landscape of immunogenic tumor antigens in successful immunotherapy of virally induced epithelial cancer. *Science.* 2017;356(6334):200–5
 55. Rossetti RAM, Lorenzi NPC, Yokochi K. B lymphocytes can be activated to act as antigen presenting cells to promote anti-tumor responses. *PLoS One.* 2018 Jul 5;13(7):e0199034. *PLoS One.* 2018;7(5):1–18.
 56. Chen R, Gong Y, Zou D, Wang L, Yuan L, Zhou Q. Correlation between subsets of tumor-infiltrating immune cells and risk stratification in patients with cervical cancer. *PeerJ.* 2019;6(9):1–14.
 57. Shah W, Yan X, Jing L, Zhou Y, Chen H, Wang Y. A reversed CD4/CD8 ratio of tumor-infiltrating lymphocytes and a high percentage of CD4(+)FOXP3(+) regulatory T cells are significantly associated with clinical outcome in squamous cell carcinoma of the cervix. *Cell Mol Immunol.* 2011;25(5):1486–93.
 58. Ohno A, Iwata T, Katoh Y. Tumor-infiltrating lymphocytes predict survival outcomes in patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol.* 2020;159(2): 329–34.
 59. Amador-Molina A, Hernández-Valencia JF, Lamoyi E, Contreras-Paredes A, Lizano M. Role of innate immunity against human papillomavirus (HPV) infections and effect of adjuvants in promoting specific immune response. *Viruses.* 2013;5(11):2624–42.

60. Peghini BC, Abdalla DR, Barcelos ACM. Local cytokine profiles of patients with cervical intraepithelial and invasive neoplasia. *Hum Immunol.* 2012;73(9):920–6.
61. Golonko A, Pienkowski T, Swislocka R, Orzechowska S, Marszalek K, Szczerbinski L, et al. Dietary factors and their influence on immunotherapy strategies in oncology: a comprehensive review. *Cell Death Dis.* 2024;15(4):248-254.
62. Barreira J, Barreira P, Amaral M, Mendes J, Ribeiro C. The role of nutritional modulation of immune function in cancer. *Medic Res Arch.* 2023;11(6)1-7.