

## **SKRIPSI**

# **HUBUNGAN *MICROVESSEL DENSITY* DENGAN KARAKTERISTIK KLINIKOHISTOPATOLOGI PADA *HODGKIN LYMPHOMA* DI BAGIAN PATOLOGI ANATOMI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**



**M. BIMA ZULFIKAR**

**04011181823011**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2021**

## **SKRIPSI**

# **HUBUNGAN MICROVESSEL DENSITY DENGAN KARAKTERISTIK KLINIKOHISTOPATOLOGI PADA HODGKIN LYMPHOMA DI BAGIAN PATOLOGI ANATOMI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh  
gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked)**



**OLEH**  
**M. BIMA ZULFIKAR**  
**NIM. 04011181823011**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2021**

**SKRIPSI**

**HUBUNGAN MICROVESSEL DENSITY DENGAN  
KARAKTERISTIK KLINIKOHISTOPATOLOGI  
PADA HODGKIN LYMPHOMA DI BAGIAN  
PATOLOGI ANATOMI RSUP DR. MOHAMMAD  
HOESIN PALEMBANG**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh  
gelar Sarjana Kedokteran**



**OLEH**  
**M. BIMA ZULFIKAR**  
**04011181823011**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2021**

## HALAMAN PENGESAHAN

Hubungan *Microvessel Density* Dengan Karakteristik Klinikohistopatologi Pada  
*Hodgkin Lymphoma* Di Bagian Patologi Anatomi Rsup Dr. Mohammad Hoesin  
Palembang

Oleh:

**M. BIMA ZULFIKAR**  
**04011181823011**

### SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran

Palembang, 23 Desember 2021  
**Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya**

**Pembimbing I**  
**dr. Krisna Murti, Sp.PA(K),M.Biotech.Stud.,Ph.D.**  
**NIP 196312101991032002**

**Pembimbing II**  
**Dr. Iche Andriyani Liberty, S.KM., M. Kes**  
**NIP199002072015104201**

**Pengaji I**  
**dr. Citra Dewi, Sp.PA(K)**  
**NIP 198012052010122001**

**Pengaji II**  
**dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M.Biomed.**  
**NIP 198509172019032013**

**Koordinator Program Studi**  
**Pendidikan Dokter**

**dr. Susilawati, M.Kes.**  
**NIP197802272010122001**

**Mengetahui,**  
**Wakil Dekan I**



**Dr. dr. Irfannuddin,Sp.KO.,M.Pd.Ked.**  
**NIP197306131999031001**

## HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul “Hubungan *Microvessel density* dengan Karakteristik Klinikohistopatologi pada *Hodgkin Lymphoma* di Bagian Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 23 Desember 2021

Palembang, 23 Desember 2021

Tim Penguji Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I

**dr. Krisna Murti, Sp.PA(K), M.Biotech.Stud., Ph.D.**

NIP. 196312101991032002

Pembimbing II

**Dr. Iche Andriyani Liberty, S.KM., M. Kes**

NIP. 199002072015104201

Pengaji I

**dr. Citra Dewi, Sp.PA(K)**

NIP. 198012052010122001

Pengaji II

**dr. Riana Sari Puspita Rasvid, M.Biomed.**

NIP. 198509172019032013

Mengetahui,

Koordinator Program Studi

dr. Susilawati, M. Kes

NIP. 197802272010122001



Wakil Dekan 1

Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked

NIP. 197207172008012007

## HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : M. Bima Zulfikar

NIM : 04011181823011

Judul : Hubungan *Microvessel Density* dengan Karakteristik  
Klinikohistopatologi pada *Hodgkin Lymphoma* di Bagian Patologi  
Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

Menyatakan bahwa skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam skripsi 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, 23 Desember 2021



M. Bima Zulfikar

## ABSTRAK

### **Hubungan *Microvessel Density* dengan Karakteristik Klinikohistopatologi pada *Hodgkin Lymphoma* di Bagian Patologi Anatomi RSUP**

**Dr. Mohammad Hoesin Palembang**

(M. Bima Zulfikar, Desember 2021, 110 halaman)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

**Latar Belakang:** Angiogenesis merupakan proses pertumbuhan pembuluh darah baru yang memiliki peranan penting dalam perkembangan tumor. Salah satu metode untuk menilai angiogenesis ialah dengan cara menghitung *Microvessel density* (MVD). Nilai MVD yang tinggi berkaitan dengan prognosis yang buruk pada berbagai jenis kanker. Tujuan dari penelitian ini ialah untuk mengetahui hubungan antara *Microvessel density* dengan karakteristik klinikohistopatologi pada pasien *Hodgkin lymphoma* di Bagian Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2016-2021.

**Metode:** Penelitian ini merupakan analitik observasional dengan metode potong lintang. Sampel menggunakan blok paraffin pasien yang didiagnosis sebagai HL dan dipulas imunohistokimia (IHK) dengan *marker* anti-CD34 di Bagian Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2016 – 2021 serta memiliki data klinikohistopatologi lengkap sesuai kriteria. Pengamatan *microvessel* dilakukan dengan mengamati morfologi sitoplasma dan/atau membran sel endotel yang berwarna coklat setelah dipulas oleh anti-CD34. Hasil perhitungan MVD akan dianalisis secara statistik dan dihubungkan dengan karakteristik klinikohistopatologi pada HL.

**Hasil:** Kejadian HL lebih banyak terdapat pada kelompok usia <45 tahun (71,00%) berjenis kelamin laki-laki (61,30%), Lokasi pada nodal (80,60%) dan subtipen LRCHL (51,60%). Distribusi MVD tinggi lebih banyak terdapat pada kategori usia <45 tahun, berjenis kelamin laki-laki, lokasi pada nodal, dan dengan subtipen LRCHL. Dari hasil analisis, didapatkan hubungan yang tidak signifikan antara *microvessel density* dengan karakteristik klinikohistopatologi HL.

**Kesimpulan:** Terdapat Hubungan yang tidak signifikan antara *Microvessel density* dengan karakteristik klinikhistopatologi *Hodgkin lymphoma*.

**Kata Kunci:** HL, *Hodgkin lymphoma*, MVD, Angiogenesis, CD34, Karakteristik Klinikohistopatologi

## ABSTRACT

### **Association of Microvessel Density with Clinicohistopathological Characteristics of Hodgkin Lymphoma at the Anatomical Pathology**

**Department, Dr. Mohammad Hoesin Palembang**

(M. Bima Zulfikar, December 2021, 110 pages)

Sriwijaya University School of Medicine

**Background:** Angiogenesis is the process of new blood vessel growth that has an important role in tumor development. One method to assess angiogenesis is to measure microvessel density (MVD). A high MVD is associated with a poor prognosis in various types of cancer. The aim of this study was to determine the association between microvessel density and clinicohistopathological characteristics in patients with Hodgkin Lymphoma at the Anatomical Pathology Department, Dr. Mohammad Hoesin Palembang period 2016-2021.

**Method:** The observational analytic study with a cross-sectional method was conducted. The samples were paraffin blocks of patients diagnosed as HL stained immunohistochemistry (IHC) with antibody anti-CD34 at the Anatomical Pathology Department, Dr. Mohammad Hoesin Palembang for the period 2016 – 2021 and has complete clinicohistopathology data according to the criteria in this study. Microvessel was determined by observing the morphology of endothelial and the expression of CD34 in the endothelial cytoplasm and/or cell membrane upon immunostained with anti-CD34 antibody. The result of the MVD calculation was statistically analyzed and associated with the clinicohistopathological characteristics of HL.

**Results:** Majority HLs were diagnosed more in the age group of <45 years (71%) male (61.3%), nodal location (80.6%) and LRCHL subtype (51.6%). The distributions of high MVD were more in the age category <45 years, male, nodal location, and LRCHL subtype. There was no significant association between microvessel density and the clinicohistopathological characteristics of HL.

**Conclusion:** There was no significant association between microvessel density and clinicohistopathological characteristics in Hodgkin lymphoma.

**Keywords:** HL, Hodgkin lymphoma, MVD, Angiogenesis, CD34, Clinicohistopathological characteristics

## RINGKASAN

PENDIDIKAN DOKTER UMUM, FAKULTAS KEDOKTERAN,  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, 23 Desember 2021

M. Bima Zulfikar; Dibimbing oleh dr. Krisna Murti, Sp.PA(K), M.Biotech.Stud., Ph.D. dan Dr. Iche Andriyani Liberty, S.KM., M.Kes.

Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya.  
xxii + 88 halaman, 5 tabel, 19 gambar, 10 lampiran

## RINGKASAN

Angiogenesis merupakan proses pertumbuhan pembuluh darah baru yang memiliki peranan penting dalam perkembangan tumor. Salah satu metode untuk menilai angiogenesis ialah dengan cara menghitung Microvessel density (MVD). Nilai MVD yang tinggi berkaitan dengan prognosis yang buruk pada berbagai jenis kanker. Tujuan dari penelitian ini ialah untuk mengetahui hubungan antara Microvessel density dengan karakteristik klinikohistopatologi pada pasien Hodgkin lymphoma di Bagian Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2016-2021.

Penelitian ini merupakan analitik observasional dengan metode potong lintang. Sampel menggunakan blok paraffin pasien yang didiagnosis sebagai HL dan dipulas imunohistokimia (IHK) dengan *marker* anti-CD34 di Bagian Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2016 – 2021 serta memiliki data klinikohistopatologi lengkap sesuai kriteria. Pengamatan microvessel dilakukan dengan mengamati morfologi sitoplasma dan/atau membran sel endotel yang berwarna coklat setelah dipulas oleh anti-CD34. Hasil perhitungan MVD akan dianalisis secara statistik dan dihubungkan dengan karakteristik klinikohistopatologi pada HL.

Kejadian HL lebih banyak terdapat pada kelompok usia <45 tahun (71,00%) berjenis kelamin laki-laki (61,30%), Lokasi pada nodal (80,60%) dan subtipen LRCHL (51,60%). Distribusi MVD tinggi lebih banyak terdapat pada kategori usia <45 tahun, berjenis kelamin laki-laki, lokasi pada nodal, dan dengan subtipen LRCHL. Dari hasil analisis, didapatkan hubungan yang tidak signifikan antara microvessel density dengan karakteristik klinikohistopatologi HL. Berdasarkan hasil penelitian disimpulkan terdapat Hubungan yang tidak signifikan antara *Microvessel density* dengan karakteristik klinikhistopatologi *Hodgkin lymphoma*.

**Kata Kunci:** HL, *Hodgkin lymphoma*, MVD, Angiogenesis, CD34, Karakteristik Klinikohistopatologi

## **SUMMARY**

STUDY PROGRAM OF MEDICAL EDUCATION, FACULTY OF MEDICINE,  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA

Scientific Paper in the form of Skripsi, 23 November 2021

M. Bima Zulfikar; supervised by dr. Krisna Murti, Sp.PA(K), M.Biotech.Stud., Ph.D. and Dr. Iche Andriyani Liberty, S.KM., M.Kes.

Study Program of Medical Education, Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya.  
xxii + 88 pages, 5 tables, 19 pictures, 10 Attachements

### **SUMMARY**

Angiogenesis is the process of new blood vessel growth that has an important role in tumor development. One method to assess angiogenesis is to measure microvessel density (MVD). A high MVD is associated with a poor prognosis in various types of cancer. The aim of this study was to determine the association between microvessel density and clinicohistopathological characteristics in patients with Hodgkin Lymphoma at the Anatomical Pathology Department, Dr. Mohammad Hoesin Palembang period 2016-2021.

The observational analytic study with a cross-sectional method was conducted. The samples were paraffin blocks of patients diagnosed as HL stained immunohistochemistry (IHC) with antibody anti-CD34 at the Anatomical Pathology Department, Dr. Mohammad Hoesin Palembang for the period 2016 – 2021 and has complete clinicohistopathology data according to the criteria in this study. Microvessel was determined by observing the morphology of endothelial and the expression of CD34 in the endothelial cytoplasm and/or cell membrane upon immunostained with anti-CD34 antibody. The result of the MVD calculation was statistically analyzed and associated with the clinicohistopathological characteristics of HL.

The results of the study show majority HLs were diagnosed more in the age group of <45 years (71%) male (61.3%), nodal location (80.6%) and LRCHL subtype (51.6%). The distributions of high MVD were more in the age category <45 years, male, nodal location, and LRCHL subtype. There was no significant association between microvessel density and the clinicohistopathological characteristics of HL. Based on the results of the study, there was no significant association between micovessel density and clinicohistopathological characteristics in Hodgkin lymphoma.

**Keywords:** HL, Hodgkin lymphoma, MVD, Angiogenesis, CD34, Clinicohistopathological characteristics

## KATA PENGANTAR

Syukur Alhamdulillah, penulis panjatkan kehadiran Allah Subhanahu Wa ta'ala karena atas berkat, rahmat, dan anugerah-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Hubungan *Microvessel density* dengan Karakteristik Klinikohistopatologi pada *Hodgkin Lymphoma* di Bagian Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang” dengan waktu yang sesuai harapan. Skripsi ini dilaksanakan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) pada Program Studi Pendidikan Dokter Umum di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Dalam penyusunan skripsi ini, penulis tidak lepas dari segala doa, bimbingan, saran serta semangat dari berbagai pihak. Maka dari itu, penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada:

1. Allah Subhanahu Wa ta'ala yang telah memberi nikmat kesehatan dan kelancaran dalam semua aspek kehidupan saya, khususnya dalam penyusunan skripsi ini.
2. Keluarga saya yang meliputi Bapak, Ibu, Mbak Dessy dan Mas Heri atas segala doa, dukungan, pengorbanan baik moral maupun materi, serta kasih sayang dan perhatian yang tak terhingga sehingga menjadi penyemangat saya dalam penyusunan skripsi ini.
3. dr. Krisna Murti, Sp.PA(K), M.Biotech.Stud., Ph.D. selaku dosen pembimbing 1 yang telah menyediakan waktunya untuk membimbing, memberikan arahan, saran serta semangat sehingga tersusunnya skripsi ini.
4. Dr. Iche Andriyani Liberty, S.KM., M.Kes selaku dosen pembimbing 2 yang telah menyediakan waktunya untuk membimbing, dukungan, masukan serta saran yang membangun sehingga tersusunnya skripsi ini.
5. Pengaji skripsi saya, dr. Citra Dewi, Sp.PA(K) dan dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M.Biomed. atas segala saran, koreksi, dan arahan sehingga penulisan skripsi ini dapat menjadi lebih baik lagi.

6. dr. Neti, dokter residen PPDS Sp-1 Patologi Anatomi yang telah meluangkan banyak waktu dan tidak kenal lelah membantu saya dalam melakukan penelitian. Beliau juga selalu memerhatikan saya selama penelitian berlangsung hingga skripsi ini dapat saya selesaikan.
7. Teman-teman yang sangat berjasa dalam hal akademik, Faradina Amelia, Sayyidah Ayyatullah Assharrima, dan keluarga penjahit, yang senantiasa membantu saya selama menjalani perkuliahan preklinik serta pula memberikan motivasi, doa, dan bantuan-bantuan lainnya kepada saya dalam penyusunan skripsi ini.

Akhir kata, penulis berharap agar hasil dari penelitian ini dapat digunakan dan bermanfaat bagi banyak orang.

Palembang, 23 Desember 2021



M. Bima Zulfikar  
040111181823011

## **HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI**

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : M. Bima Zulfikar

NIM : 04011181823011

Judul : Hubungan *Microvessel Density* dengan Karakteristik  
Klinikohistopatologi pada *Hodgkin Lymphoma* di Bagian Patologi  
Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

Memberikan izin kepada pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan pembimbing sebagai penulis korespondensi (corresponding author).

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

Palembang, 23 Desember 2021



M. Bima Zulfikar  
04011181823011

## DAFTAR ISI

Halaman Sampul Luar.....	i
Halaman Sampul Dalam .....	ii
Halaman Judul.....	iii
Halaman Pengesahan .....	iv
Halaman Persetujuan.....	v
Halaman Pernyataan Integritas .....	vi
Abstrak.....	vii
Abstract.....	viii
Ringkasan.....	ix
<i>Summary</i> .....	x
Kata Pengantar .....	xi
Halaman Pernyataan Persetujuan Publikasi .....	xiii
Daftar Isi.....	xiv
Daftar Tabel .....	xvii
Daftar Gambar.....	xviii
Daftar Lampiran.....	xix
Daftar Singkatan.....	xx
BAB 1 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.....	4
1.4 Hipotesis.....	4
1.5 Manfaat Penelitian .....	4
1.5.1 Manfaat Teoritis .....	4
1.5.2 Manfaat Praktis .....	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Sistem Limfatisik.....	5
2.2 Sel Limfosit B .....	10
2.3 <i>Hodgkin Lymphoma</i> .....	14
2.3.1 Definisi.....	14
2.3.2 Epidemiologi .....	14
2.3.3 Etiologi Dan Faktor Risiko .....	15
2.3.4 Morfologi .....	16
2.3.5 Klasifikasi.....	17
2.3.6 <i>Classical Hodgkin Lymphoma (CHL)</i> .....	17
2.3.7 Patogenesi .....	21

2.3.8 Manifestasi Klinis .....	27
2.3.9 Diagnosis Dan Staging .....	28
2.3.10 Prognosis.....	30
2.4 <i>Tumor Microenvironment</i> .....	32
2.4.1 Komposisi <i>tumor Microenvironment</i> .....	33
2.4.2 <i>Tumor Microenvironment</i> Pada <i>Hodgkin Lymphoma</i> .....	34
2.5 Angiogenesis.....	34
2.5.1 <i>Microvessel Density</i> (MVD) .....	37
2.6 Hubungan MVD Dengan Karakteristik Klinikohistopatologi PadaHL .....	38
2.6.1 Hubungan MVD Dengan Karakteristik Klinikopatologi (Usia Dan Jenis Kelamin) Pada HL .....	38
2.6.2 Hubungan MVD Dengan Karakteristik Histopatologi (Lokasi Tumor Dan Subtipe) Pada HL.....	40
2.7 Kerangka Teori .....	42
2.8 Kerangka Konsep .....	43
 BAB 3 METODE PENELITIAN .....	44
3.1 Jenis Penelitian.....	44
3.2 Waktu Dan Tempat Penelitian .....	44
3.3 Populasi Dan Sampel Penelitian .....	44
3.3.1 Populasi .....	44
3.3.2 Sampel.....	44
3.3.3 Kriteria Inklusi Dan Eksklusi .....	46
3.4 Variabel Penelitian.....	46
3.4.1 Variabel Dependen.....	46
3.4.2 Variabel Independen .....	47
3.5 Definisi Operasional .....	47
3.6 Cara Pengumpulan Data.....	48
3.6.1 Proses Pulasan Imunohistokimia Anti-CD34.....	48
3.6.2 Pembacaan Hasil Interpretasi .....	50
3.7 Cara Pengolahan Dan Analisis Data .....	50
3.8 Alur Kerja Penelitian .....	52
 BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN .....	53
4.1 Hasil Penelitian .....	53
4.1.1 Analisis Univariat.....	53
4.1.2 Analisis Bivariat.....	56
4.2 Pembahasan.....	57
4.2.1 Distribusi Karakteristik Klinikohistopatologi HL.....	57
4.2.2 Distribusi MVD Pada HL.....	59
4.2.3 Hubungan Karakteristik Klinikohistopatologi HL Dengan MVD ....	59
4.3 Keterbatasan Penelitian.....	62
 BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN.....	63
5.1 Kesimpulan .....	63

5.2 Saran.....	63
Daftar Pustaka .....	64
Lampiran - Lampiran .....	75
Riwayat Hidup .....	88

## **DAFTAR TABEL**

Tabel 2.1 Klasifikasi Ann-Arbor pada <i>Hodgkin lymphoma</i> .....	29
Tabel 2.2 <i>International Prognostic Factors Project score</i> pada HL .....	31
Tabel 4.1 Distribusi Karakteristik Klinikohistopatologi HL.....	54
Tabel 4.2 Distribusi MVD pada HL.....	56
Tabel 4.3 Hubungan Karakteristik Klinikohistopatolgi dengan MVD pada HL ..	57

## **DAFTAR GAMBAR**

Gambar 2.1 Peredaran pembuluh Limfe pada tubuh manusia .....	6
Gambar 2.2 <i>Nodus lymphaticus</i> . ....	8
Gambar 2.3 Anatomi lien.....	9
Gambar 2.4 Tahapan perkembangan sel B dan mekanisme <i>self-antigen</i> .....	11
Gambar 2.5 Aktivasi dan diferensiasi sel B. ....	13
Gambar 2.6 Gambaran Sel tumor <i>Hodgkin lymphoma</i> . ....	16
Gambar 2.7 Gambaran morfologi pada subtipe NSCHL.....	18
Gambar 2.8 Gambaran morfologi pada subtipe MCCHL.....	19
Gambar 2.9Gambaran morfologi pada subtipe LDCHL.....	20
Gambar 2.10 Gambaran morfologi pada subtipe LRCHL .....	21
Gambar 2.11 Patogenesis dari <i>Hodgkin lymphoma</i> . ....	22
Gambar 2.12 Jalur pensinyalan NF- $\kappa$ B dan JAK/STAT dalam sel HRS.....	24
Gambar 2.13 Faktor yang merangsang hilangnya fenotipe sel B dari sel HRS ....	26
Gambar 2.14 Stadium stratifikasi risiko menurut faktor risiko dan stadium ann- arbor .....	30
Gambar 2.15 <i>Tumor microenvironment</i> .....	32
Gambar 2.16 Morfologi TME pada subtipe <i>Hodgkin lymphoma</i> . ....	34
Gambar 2.17 Mekanisme Angiogenesis. ....	36
Gambar 2.18 <i>Microvessel</i> pada <i>lymphoma</i> .....	38
Gambar 4.1 <i>Microvessel</i> pada <i>Hodgkin Lymphoma</i> .....	55

## **DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1. Distibusi Karakteristik Klinikohistopatologi HL .....	75
Lampiran 2. <i>Cut Off Point</i> MVD .....	76
Lampiran 3. Hasil Analisis Bivariat Menggunakan Stata 15 .....	76
Lampiran 4. Analisis Regresi Logistik Biner ( <i>Odds Ratio</i> ).....	78
Lampiran 5. Data Sampel Karakteristik Klinikohistopatologi HL Dan MVD .....	81
Lampiran 6. Hasil Perhitungan MVD .....	82
Lampiran 7. Sertifikat Etik Penelitian.....	84
Lampiran 8. Surat Izin Penelitian.....	85
Lampiran 9. Surat Selesai Penelitian .....	86
Lampiran 10. Lembar Persetujuan Skripsi.....	87

## DAFTAR SINGKATAN

HL	: <i>Hodgkin Lymphoma/ limfoma Hodgkin</i>
NHL	: <i>Non Hodgkin Lymphoma</i>
CHL	: <i>Classical Hodgkin Lymphoma</i>
NLPHL	: <i>Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma</i>
MCCHL	: <i>Mixed Cellularity Classical Hodgkin Lymphoma</i>
NSCHL	: <i>Nodular Sclerosing Classical Hodgkin Lymphoma</i>
LRCHL	: <i>Lymphocyte-Rich Classical Hodgkin Lymphoma</i>
LDCHL	: <i>Lymphocyte Depleted Classical Hodgkin Lymphoma</i>
MVD	: <i>Microvessel Density</i>
TME	: <i>Tumor Microenvironment</i>
CLP	: <i>commonlymphoid progenitor</i>
E2A	: <i>E-box binding protein 2A</i>
EBF1	: <i>early B cell factor-1</i>
PU.1	: <i>purine box factor 1</i>
PAX5	: <i>Paired box protein-5</i>
IL-7	: <i>Interleukin 7</i>
CXCL12	: C-X-C motif <i>chemokine 12</i>
BM	: <i>Bone Marrow</i>
BCR	: <i>B-cell receptor</i>
BAFF	: <i>B cell-activating factor</i>
FO B	: <i>sel B follicular</i>
MZ B	: <i>sel B marginal zone</i>
GC	: <i>Germinal Center</i>
SHM	: <i>Somatic Hypermutation</i>
FDC	: <i>Follicular Dendritic Cells</i>
TLR	: <i>Toll-like Receptor</i>
NK	: <i>sel natural killer</i>
RS	: <i>sel Reed-Strenberg</i>

HRS	: sel Hodgkin dan <i>Reed-Strenberg</i>
LP	: sel limfosit predominan
AYA	: <i>Adolescents and Younger Adults</i>
EBV	: Virus Epstein–Barr
LMP	: <i>latent membrane protein</i>
EBER	: <i>EBV-encoded ribonucleic acid</i>
Ig	: Imunoglobulin
NF-κB	: <i>nuclear factor kappa B</i>
NFKBIA	: NF-κB inhibitor
NIK	: <i>NF-κB inducing kinase</i>
JAK	: <i>Janus Kinase</i>
STAT	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription Protein</i>
RIP	: <i>Receptor-interacting Protein</i>
TNF	: <i>Tumor necrosis factor</i>
TRAFs	: <i>TNFreceptor- associated factors</i>
SOCS1	: <i>Suppressor OfCytokine Signaling1</i>
PD-L1	: <i>Programmed death- Ligan 2</i>
EBF-1	: <i>early B-cell factor 1</i>
RTK	: <i>Reseptor tirosin kinase</i>
ERK	: <i>extracellular regulated kinase</i>
PI3K	: <i>phosphatidylinositol 3-kinase</i>
FADD	: <i>Fas associated death domain protein</i>
cFLIP	: <i>cellular FADD-like interleukin 1<math>\beta</math>-converting enzyme-inhibitory protein</i>
MSCs	: <i>mesenchymal stem cells</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>
TRAIL	: <i>TNF- related apoptosis-inducing ligand</i>
CAFs	: <i>Cancer associated fibroblasts</i>
ECM	: <i>extracellular matrix</i>
MDSCs	: <i>myeloid-derived suppressor cells</i>
TAMs	: <i>tumor-associated macrophages</i>

DC	: <i>Dendritic Cells</i>
<i>TILs</i>	: <i>tumor-infiltrating lymphocytes</i>
ECs	: <i>endothelial cells</i>
HIF	: <i>Hypoxia-inducible factor</i>
PGF	: <i>placenta growth factor</i>
ANGPT-1,2	: <i>angiopoietin-1,dan 2</i>
FGF	: <i>fibroblast growth factor</i>
SDF-1	: <i>stromal-derived factor-1</i>
PDGF	: <i>platelet-derived growth factor-B</i>
MT-MMP	: <i>membrane type matrix metalloproteinase</i>
EPC	: <i>endothelial progenitor cell</i>

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Limfoma merupakan kelompok neoplasma ganas heterogen dari sistem *hematopoietic* dan berasal dari sel pada organ limfoid yaitu limfosit B, limfosit T, dan sel *natural killer* yang matang.<sup>1</sup> Limfoma dibagi menjadi dua, yaitu *Hodgkin lymphoma* (HL) dan *non-Hodgkin Lymphoma* (NHL). Kasus HL menyumbang 10-15% sedangkan NHL menyumbang 80-85% dari semua jenis limfoma.<sup>2</sup> Data GLOBOCAN 2020 mencatat penambahan jumlah kasus baru HL di eropa yang menyentuh angka 19.858 orang dan di Indonesia penambahan jumlah kasus baru HL sebesar 1.188 orang. Saat ini, HL mendapat peringkat ke 27 sebagai jenis kanker terbanyak di dunia dengan jumlah kasus baru sebesar 83.087 orang dan jumlah kematian yang diakibatkan oleh HL di dunia mencapai 23.376 jiwa.<sup>3</sup> Tingkat insidensi HL lebih tinggi di negara-negara industri dan maju daripada di negara-negara Asia dan negara berkembang. Sebaliknya, tingkat kematian yang disebabkan HL lebih tinggi di negara berkembang.<sup>4</sup> Varian utama pada HL ialah *Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma* (NLPHL) dan *Classical Hodgkin Lymphoma* (CHL). Varian CHL lebih sering ditemukan dibandingkan varian NLPHL yang hanya menyumbang 10% dari kasus HL.<sup>5</sup> Penelitian ini lebih berfokus pada varian CHL, karena data kasus varian NLPHL yang ditemukan sangat sedikit.

Pada perkembangan tumor sering dijumpai angiogenesis yang merupakan proses pembentukan pembuluh darah baru yang berperan dalam mengantarkan nutrisi dari sistem sirkulasi menuju sel-sel tumor agar dapat berkembang.<sup>6</sup> Pada tahun 1971, Folkman berhipotesis bahwa mayoritas tumor tidak akan berkembang lebih dari 2-3 mm<sup>3</sup> tanpa angiogenesis.<sup>7</sup> Salah satu metode kuantifikasi jumlah angiogenesis ialah dengan menghitung *microvessel density* (MVD). Penilaian MVD ini dapat digunakan sebagai pertimbangan dalam memprediksi prognosis, sebab MVD yang tinggi dikaitkan dengan prognosis yang buruk pada berbagai

kanker.<sup>8</sup> Penelitian sebelumnya menerangkan bahwa terdapat peranan penting dari angiogenesis dan peningkatan MVD terhadap HL khususnya CHL dalam berkorelasi menjadi prognosis yang buruk.<sup>9</sup>

Karakteristik klinikopatologi (usia dan jenis kelamin) dan histopatologi (lokasi tumor dan subtipe) atau disebut juga klinikohistopatologi merupakan salah satu dari penanda prognostik pada pasien HL.<sup>10,11</sup> Penelitian yang dilakukan Korkolopoulu, dkk didapatkan hasil korelasi yang signifikan antara MVD dengan karakteristik klinikohistopatologi yaitu usia ( $p=0,035$ ), jumlah nodul tumor ( $p=0,003$ ), dan rasio LDH ( $p=0,029$ ) pada HL.<sup>12</sup> Penelitian yang serupa yang dilakukan oleh Makboul, dkk, juga didapatkan hubungan yang signifikan antara peningkatan MVD dengan subtipe *Mixed Cellularity Classical Hodgkin Lymphoma* ( $p=0,001$ ).<sup>13</sup> Penelitian yang dilakukan pada *lymph node-negative colon cancer* mengenai peningkatan MVD dengan karakteristik klinikohistopatologi yaitu  $>60$  tahun, ukuran tumor  $>4\text{cm}$ , dan diferensiasi tumor yang buruk juga didapatkan hubungan yang signifikan ( $p<0,001$ ).<sup>14</sup>

Beberapa penelitian yang membahas tentang hubungan MVD dan karakteristik klinikohistopatologi pada HL yang dilakukan oleh Koh, dkk, Makboul, dkk, Panico, dkk, didapatkan hasil yang sama bahwa terdapat hubungan yang tidak signifikan antara klinikopatologi (termasuk usia dan jenis kelamin) terhadap MVD pada pasien HL.<sup>13,15,16</sup> Hasil penelitian oleh Koh dkk, secara statistik tidak terdapat hubungan, namun dijumpai kecenderungan yaitu nilai MVD tinggi sering dijumpai pada usia  $<45$  tahun dan nilai MVD tinggi banyak dijumpai pada jenis kelamin laki-laki.<sup>16</sup>

Di Indonesia, penelitian yang membahas tentang *microvessel density* telah dilakukan. Salah satu penelitian didapatkan hasil korelasi yang signifikan antara MVD dan faktor risiko histopatologi pada retinoblastoma ( $p <0,001$ ).<sup>17</sup> Namun, belum ada penelitian mengenai MVD pada HL di Indonesia. Perbedaan etnis yang dimiliki Indonesia dengan negara lain dan adanya hubungan antara kejadian HL dengan etnis bangsa<sup>18</sup>, serta beberapa penelitian memiliki perbedaan dalam hasil yang didapatkan, menjadi alasan peneliti untuk meneliti hubungan antara *Microvessel density* dengan Karakteristik Klinikohistopatologi pada *Hodgkin*

*Lymphoma* di Bagian Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan menilai *microvessel density* serta hubungannya terhadap karakteristik klinikohistopatologi pada pasien *Hodgkin lymphoma* yang mungkin saja dapat menjadi penanda prognostik di masa mendatang dan untuk membantu penilaian terapi antiangiogenik sebagai pilihan terapi tambahan yang efektif pada *Hodgkin lymphoma*.

## 1.2 Rumusan Masalah

Tingkat insidensi *Hodgkin lymphoma* lebih sedikit pada negara berkembang namun sebaliknya angka kematian HL lebih tinggi pada negara berkembang termasuk Indonesia dibanding negara maju. Karakteristik Klinikohistopatologi dari pasien merupakan salah satu penanda prognostik dari HL. Angiogenesis berperan penting dalam progresivitas kanker, termasuk HL, yang dapat diukur dengan menggunakan MVD. Penelitian mengenai hubungan MVD dengan karakteristik klinikohistopatologi HL belum ada di Indonesia dan beberapa penelitian terdahulu memiliki perbedaan dalam hasil yang didapatkan, sehingga hal ini menjadi dasar penelitian ini dilakukan.

Bagaimana hubungan antara *microvessel density* dengan karakteristik klinikohistopatologi pada *Hodgkin lymphoma* di Bagian Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara *microvessel density* dengan karakteristik klinikohistopatologi pada pasien *Hodgkin Lymphoma* di Bagian Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui dan menilai *microvessel density* pada jaringan tumor *Hodgkin lymphoma* di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Mengetahui distribusi karakteristik klinikohistopatologi meliputi usia, jenis kelamin, lokasi tumor, dan subtipe *Hodgkin lymphoma* di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
3. Mengetahui hubungan *microvessel density* dengan usia.
4. Mengetahui hubungan *microvessel density* dengan jenis kelamin.
5. Mengetahui hubungan *microvessel density* dengan lokasi tumor.
6. Mengetahui hubungan *microvessel density* dengan subtipe *Hodgkin lymphoma*.

### **1.4 Hipotesis**

Hipotesis penelitian ini adalah terdapat hubungan yang signifikan antara *microvessel density* dengan karakteristik klinikohistopatologi pada *Hodgkin Lymphoma*.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Manfaat Teoritis**

Hasil penelitian diharapkan dapat dijadikan sebagai referensi di bidang kedokteran dan selanjutnya dapat menjadi data awal untuk penelitian – penelitian mendatang mengenai *microvessel density* pada Hodgkin Lymphoma.

### **1.5.2 Manfaat praktis**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi tambahan bagi klinisi dalam memprediksi prognosis dan menentukan *targeting therapy* bagi pasien *Hodgkin lymphoma*.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Verburgh E, Antel K. Approach to lymphoma diagnosis and management in South Africa. *South African Med J.* 2019;109(10):715.
2. Wang L, Qin W, Huo YJ, Li X, Shi Q, Rasko JEJ, et al. Advances in targeted therapy for malignant lymphoma. *Signal Transduct Target Ther [Internet].* 2020;5(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-020-0113-2>
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
4. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. *Int Agency Res Cancer [Internet].* 2020;68(6):3–4. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2017. 423–441 p.
6. Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes , consequences , challenges and opportunities. *Cell Mol Life Sci [Internet].* 2020;77(9):1745–70. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03351-7>
7. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med.* 1971;285(21):1182–6.
8. Zhang Q, Wu J, Bai X, Liang T. Evaluation of Intra-Tumoral Vascularization in Hepatocellular Carcinomas. *Front Med.* 2020;7:1–9.
9. Menzel L, Höpken UE, Rehm A. Angiogenesis in Lymph Nodes Is a Critical Regulator of Immune Response and Lymphoma Growth. *Front Immunol.* 2020;11(December):1–25.
10. Kılıçkap S, Barışta İ, Ülger Ş, Çelik İ, Selek U, Yıldız F, et al. Clinical Features and Prognostic Factors of Hodgkin ’ s Lymphoma : A Single Center Experience. *Balkan Med J.* 2013;30:178–5.

11. Cuccaro A, Bartolomei F, Cupelli E, Galli E, Giachelia M, Hohaus S. Prognostic Factors in Hodgkin Lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014;6(1):e2014053.
12. Korkolopoulou P, Thymara I, Kavantzas N, Vassilakopoulos T, Angelopoulou M, Kokoris S, et al. Angiogenesis in Hodgkin's lymphoma: a morphometric approach in 286 patients with prognostic implications. *Leukemia.* 2005;19:894–900.
13. Makboul R, Refaiy A, Mohamed R, Attia A, Osama D, Emary AN, et al. Impact of Cox2, CD163, and Microvessel Density Expression on the Prediction of Relapse and Patients' Outcome in Classical Hodgkin Lymphoma. *Middle East J Cancer.* 2021;
14. Zeljko S, Snjezana T, Stanko A, Alfirevic S, Vesna C, Zeljko N, et al. Prognostic value of MVD, LVD and vascular invasion in lymph node-negative colon cancer. *Hepatogastroenterology [Internet].* 2013 May [cited 2021 Aug 31];60(123):432–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23321007/>
15. Panico L, Ronconi F, Lepore M, Tenneriello V, Cantore N, Carmela A, et al. Prognostic role of tumor-associated macrophages and angiogenesis in classical Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(11):2418–25.
16. Koh YW, Park C, Yoon DH, Suh C, Huh J. CD163 Expression Was Associated with Angiogenesis and Shortened Survival in Patients with Uniformly Treated Classical Hodgkin Lymphoma. *PLoS One.* 2014;9(1):e87066.
17. Bitticaca VI, Siregar NC, ... Hubungan antara Microvessel Vessel Density (MVD) dengan Faktor Risiko Histopathologik Retinoblastoma. Maj Patol [Internet]. 2013;22(3):15–23. Available from: <http://majalahpatologiindonesia.com/p/index.php/patologi/article/view/100>
18. Pahwa P, Karunananayake CP, Spinelli JJ, Dosman JA, McDuffie HH. Ethnicity and incidence of Hodgkin lymphoma in Canadian population. *BMC Cancer.* 2009;9:1–9.
19. Sherwood L. HUMAN PHYSIOLOGY : From Cells to Systems. 9th ed. USA: CENGAGE Learning; 2016. 960 p.
20. Silverthorn DU. Human Physiology : An integrated Approach. 8th ed.

- Education P, editor. USA: Pearson; 2019. 499–500 p.
21. Hall JE, Hall ME. Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology 14th Edition. 14th ed. Elsevier. canada: Elsevier; 2020. 1028 p.
  22. Snell RS. Anatomi Klinis Berdasarkan Sistem. Jakarta: Penerbit Buku kedokteran EGC; 2012. 264–275 p.
  23. Pan W-R. Atlas of Lymphatic Anatomy in the Head, Neck, Chest and Limbs. Atlas of Lymphatic Anatomy in the Head, Neck, Chest and Limbs. Singapore: Springer Nature; 2017.
  24. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM. Gray's Anatomy for students. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2020.
  25. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Moore Clinically Oriented Anatomy. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2018.
  26. Marti LC, Bacal NS, Bento LC, Correia RP, Rocha FA. Lymphoid Hematopoiesis and Lymphocytes Differentiation and Maturation. In: Lymphocyte Updates - Cancer, Autoimmunity and Infection. IntechOpen; 2017. p. 1–31.
  27. Rodriguez ME, Dorshkind K. B-1 B Cell Development in the Fetus and Adult Encarnacion. Immunity. 2012;36(1):13–21.
  28. Thomas MD, Srivastava B, Allman D. Regulation of peripheral B cell maturation. Cell Immunol. 2006;239:92–102.
  29. Hoffman W, Lakkis FG, Chalasani G. B cells, antibodies, and more. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(1):137–54.
  30. Nutt SL, Hodgkin PD, Tarlinton DM, Corcoran LM. The generation of antibody-secreting plasma cells. Nat Rev Immunol [Internet]. 2015;15(3):160–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nri3795>
  31. Cerutti A, Cols M, Puga I. Activation of B cells by non-canonical helper signals. EMBO Rep [Internet]. 2012;13(9):798–810. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/embor.2012.111>
  32. Piris MIA, Medeiros LJE, Chang KUNGHAO. Hodgkin lymphoma : a review of pathological features and recent advances in pathogenesis. Pathology. 2020;52(1):154–65.
  33. Shanbhag S. Hodgkin Lymphoma: A Review and Update on Recent

- Progress. CA Cancer J Clin. 2018;68(2):116–32.
34. Kumar V, Abbas A k., Aster JC. Robbins Basic Phatology. 10th ed. Elsevier. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018. 474–476 p.
  35. Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. Br J Haematol. 2019;184(1):45–59.
  36. Crombie JL, LaCasce AS. Current considerations in AYA Hodgkin lymphoma. Br J Haematol. 2019;184(1):72–81.
  37. Youssef A. Epidemiology of Hodgkin ’ s Lymphoma. In: Rezaei N, editor. Hodgkin’s Lymphoma [Internet]. Shanghai China: IntechOpen; 2012. p. 49–60. Available from: <http://www.intechopen.com/books/hodgkin-slymphoma/%0Aepidemiology-of-hodgkin-s-lymphoma>
  38. Hjalgrim H, Jarrett RF. Epidemiology of Hodgkin Lymphoma. In: Engert A, Younes A, editors. Hematologic Malignancies: Hodgkin Lymphoma A Comprehensive Update on Diagnostics and Clinics. 3rd ed. Switzerland, AG: Springer Nature; 2020. p. 4–18.
  39. Portlock CS, Kumar A, Armitage J. Hodgkin lymphoma. In: Kufe D, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast RC, Gansler TS, Holland JF, editors. Holland-Frei Cancer Medicine. 9th ed. USA: Wiley-Blackwell; 2017. p. 1605–14.
  40. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Lee Harris N, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375–90.
  41. Hudnall SD, Kuppers R. Precision Molecular Pathology of Hodgkin Lymphoma [Internet]. Cagle PT, editor. Switzerland, AG: Springer Nature; 2018. 14–49 p. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-68094-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-68094-1_2)
  42. Connors JM, Cozen W, Steidl C, Carbone A, Hoppe RT, Flechtner HH, et al. Hodgkin lymphoma. Nat Rev Dis Prim [Internet]. 2020;6(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-020-0189-6>
  43. Rosenwald A, Kuppers R. Pathology and Molecular Patholgy of Hodgkin Lymphoma. In: Engert A, Younes A, editors. Hematologic Malignancies: Hodgkin Lymphoma A Comprehensive Update on Diagnostics and Clinics. 3rd ed. Switzerland, AG: Springer Nature; 2020. p. 92–101.

44. Cajaiba MM, Kahwash SB. Interfollicular Hodgkin lymphoma in children : an uncommon mimicker of reactive lymphadenopathy. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(9):1814–6.
45. Karube K, Niino D, Kimura Y, Ohshima K. Pathology – Research and Practice Classical Hodgkin lymphoma , lymphocyte depleted type : Clinicopathological analysis and prognostic comparison with other types of classical Hodgkin lymphoma. *Pathol -- Res Pract* [Internet]. 2013;209(4):201–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prp.2012.11.003>
46. Nam-Cha SH, Montes-Moreno S, Salcedo MT, Sanjuan J, Garcia JF, Piris MA. Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: distinctive tumor and microenvironment markers. *Mod Pathol* 2009 228 [Internet]. 2009 May 22 [cited 2021 Jul 16];22(8):1006–15. Available from: <https://www.nature.com/articles/modpathol200954>
47. Shimabukuro-Vornhagen A, Haverkamp H, Engert A, Balleisen L, Majunke P, Heil G, et al. Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: Clinical presentation and treatment outcome in 100 patients treated within German Hodgkin's Study Group Trials. *J Clin Oncol*. 2005;23(24):5739–45.
48. Küppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(1):15–27.
49. Weniger MA, Küppers R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Leukemia* [Internet]. 2021;35(4):968–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-021-01204-6>
50. Thomas RK, Re D, Wolf J, Diehl V. Part I: Hodgkin's lymphoma - Molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Lancet Oncol*. 2004;5:11–8.
51. Gunawardana J, Chan FC, Telenius A, Woolcock B, Kridel R, Tan KL, et al. Recurrent somatic mutations of PTPN1 in primary mediastinal B cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. *Nat Genet* [Internet]. 2014;46(4):329–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2900>
52. Van Roosbroeck K, Cox L, Tousseyen T, Lahortiga I, Gielen O, Cauwelier B, et al. JAK2 rearrangements, including the novel SEC31A-JAK2 fusion, are recurrent in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* [Internet]. 2011;117(15):4056–64. Available

- from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-06-291310>
53. Jundt F, Acikgo O, Kwon SH, Schwarzer R, Anagnostopoulos I, Wiesner B, et al. Aberrant expression of Notch1 interferes with the B-lymphoid phenotype of neoplastic B cells in classical Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. 2008;22:1587–94.
  54. Kreher S, Bouhlel MA, Cauchy P, Lamprecht B, Li S, Grau M, et al. Mapping of transcription factor motifs in active chromatin identifies IRF5 as key regulator in classical Hodgkin lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(42):4513–22.
  55. Wein F, Otto T, Lambertz P, Fandrey J, Hansmann ML, Küppers R. Potential role of hypoxia in early stages of Hodgkin lymphoma pathogenesis. *Haematologica*. 2015;100(10):1320–6.
  56. Laurent C, Do C, Gourraud P-A, Paiva GR de, Valmary S, Brousset P. Prevalence of Common Non-Hodgkin Lymphomas and Subtypes of Hodgkin Lymphoma by Nodal Site of Involvement A Systematic Retrospective Review of 938 Cases. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(25):1–8.
  57. Klimm B, Franklin J, Stein H, Eichenauer DA, Haverkamp H, Diehl V, et al. Lymphocyte-Depleted Classical Hodgkin ’ s Lymphoma : A Comprehensive Analysis From the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2011;29(29):3914–20.
  58. Matasar MJ, Zelenetz AD. Overview of Lymphoma Diagnosis and Management. *Radiol Clin North Am*. 2008;46(2):175–98.
  59. Armitage J, Gisselbrecht C. Clinical Evaluation. In: Engert A, Younes A, editors. *Hematologic Malignancies: Hodgkin Lymphoma A Comprehensive Update on Diagnostics and Clinics*. 3rd ed. Switzerland, AG: Springer Nature; 2020. p. 95–106.
  60. Momotow J, Borchmann S, Eichenauer DA, Engert A, Sasse S. Hodgkin Lymphoma—Review on Pathogenesis, Diagnosis, Current and Future Treatment Approaches for Adult Patients. *J Clin Med*. 2021;10(5):1–17.
  61. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis , risk-stratification , and management. *Am J hematol*. 2018;93:704–15.
  62. Hasenclever dirk, Diehl V. A Prognostic Score for Advanced Hodgkin’ S Disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin’s

- Disease. *N Engl J Med.* 1998;339:1506–1514.
63. Chang KC, Chen PC, Chang Y, Wu Y, Chen Y-P, Lai C. Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 upregulates cytokines and correlates with older age and poorer prognosis in Hodgkin lymphoma. *Histopathology.* 2017;70.
  64. Anderson NM, Simon MC. The tumor microenvironment. *Curr Biol* [Internet]. 2020;30(16):R921–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2020.06.081>
  65. Alsibai KD, Meseure D. Significance of Tumor Microenvironment Scoring and Immune Biomarkers in Patient Stratification and Cancer Outcomes. In: Srivastava S, editor. *Histopathology - An Update.* IntechOpen; 2018. p. 11–37.
  66. Labani-Motlagh A, Ashja-Mahdavi M, Loskog A. The Tumor Microenvironment: A Milieu Hindering and Obstructing Antitumor Immune Responses. *Front Immunol.* 2020;11:1–22.
  67. Alsibai K, Meseure D. Tumor microenvironment and noncoding RNAs as co-drivers of epithelial-mesenchymal transition and cancer metastasis. *Dev Dyn* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2021 Jul 22];247(3):405–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28691356/>
  68. Steidl C, Connors JM, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of hodgkin's lymphoma: Increasing evidence of the importance of the microenvironment. *J Clin Oncol.* 2011;29(14):1812–26.
  69. Filipiak J, Boińska J, Rość D. Angiogenesis in Hodgkin's lymphoma. *Med Res J.* 2018;2(3):83–8.
  70. Aldinucci D, Gloghini A, Pinto A, Filippi R De, Carbone A. The classical Hodgkin ' s lymphoma microenvironment and its role. *J Pathol.* 2010;221(April):248–63.
  71. Lopes-coelho F, Martins F, Pereira SA. Anti-Angiogenic Therapy : Current Challenges and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3765.
  72. Lv X, Li J, Zhang C, Hu T, Li S, He S, et al. The role of hypoxia-inducible factors in tumor angiogenesis and cell metabolism. *Genes Dis* [Internet]. 2017;4(1):19–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gendis.2016.11.003>
  73. Abou Khuzam R, Brodaczevska K, Filipiak A, Zeinelabdin NA, Buart S,

- Szczylik C, et al. Tumor Hypoxia Regulates Immune Escape/Invasion: Influence on Angiogenesis and Potential Impact of Hypoxic Biomarkers on Cancer Therapies. *Front Immunol.* 2021;11.
74. Zhu H, Zhang Y, Zhong Y, Ye Y, Hu X, Gu L, et al. Inflammation-Mediated Angiogenesis in Ischemic Stroke. *Front Cell Neurosci.* 2021;15.
  75. Zhao Y, Adjei AA. Targeting Angiogenesis in Cancer Therapy: Moving Beyond Vascular Endothelial Growth Factor. *Oncologist.* 2015;20(6):660–73.
  76. Berretta M, Cobellis G, Franco R, Panarese I, Rinaldi B. Features of microvessel density ( MVD ) and angiogenesis inhibitors in therapeutic approach of hepatocellular carcinoma ( HCC ). *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(22):10139–50.
  77. Magaki S, Hojat SA, Wei B, So A, Yong WH, Angeles L, et al. An Introduction to the Performance of Immunohistochemistry. *Methods Mol Biol.* 2020;289–98.
  78. Agnani B, Solanki R, Ansari M, Agnani S. Prognostic Significance of Microvessel Density as Assessed by anti CD34 Monoclonal Antibody in Invasive Ductal Carcinoma of Breast. *Asian Pacific J Cancer Biol.* 2020;5(3):75–9.
  79. Kulmann-Leal B, Ellwanger JH, Chies JAB. A functional interaction between the CCR5 and CD34 molecules expressed in hematopoietic cells can support (or even promote) the development of cancer. *Hematol Transfus Cell Ther [Internet].* 2020;42(1):70–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.htct.2019.10.001>
  80. Sidney LE, Branch MJ, Dunphy SE, Dua HS, Hopkinson A. Concise review: Evidence for CD34 as a common marker for diverse progenitors. *Stem Cells.* 2014;32(6):1380–9.
  81. NordiQC. CD34 [Internet]. NordiQC - Immunohistochemical Quality Control. 2016 [cited 2021 Aug 27]. Available from: <https://www.nordiqc.org/epitope.php?id=30>
  82. Sucheta, Kataria SP, Malik S, Yadav R, Kapil R, Sen R. Histomorphological and Morphometric Evaluation of Microvessel Density in Nodal Non-Hodgkin Lymphoma Using CD34 and CD105. *J Lab*

- Physicians. 2021;13(1):22–8.
83. Pili R, Guo Y, Chang J, Nakanishi H, Martin GR, Passaniti A. Altered Angiogenesis Underlying Age-Dependent Changes in Tumor Growth. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(17):1303–14.
  84. Moriya J, Minamino T. Angiogenesis , Cancer , and vascular Aging. *Front Cardiovasc Med.* 2017;4:1–7.
  85. Klimm B, Reineke T, Haverkamp H, Behringer K, Eich HT, Josting A. Role of Hematotoxicity and Sex in Patients With Hodgkin ' s Lymphoma : An Analysis From the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):8003–11.
  86. Porporato PE, Filigheddu N, Pedro JMBS, Kroemer G, Galluzzi L. Mitochondrial metabolism and cancer. *Cell Res [Internet].* 2018;28(3):265–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/cr.2017.155>
  87. Reczek CR, Chandel NS. The two faces of reactive oxygen species in cancer. *Annu Rev Cancer Biol.* 2017;1:79–98.
  88. Rubin JB, Lagas JS, Broestl L, Sponagel J, Rockwell N, Rhee G, et al. Sex differences in cancer mechanisms. *Biol Sex Differ.* 2020;11(1):1–29.
  89. Sieveking DP, Lim P, Chow RWY, Dunn LL, Bao S, McGrath KCY, et al. A sex-specific role for androgens in angiogenesis. *J Exp Med.* 2010;207(2):345–52.
  90. Herrmann JL, Abarbanell AM, Weil BR, Manukyan MC, Poynter A, Wang Y, et al. Nihms161856.Pdf. *J Cardiovasc Transl Res.* 2011;3(2):103–13.
  91. Guermazi A, Brice P, De Kerviler E, Fermé C, Hennequin C, Meignin V, et al. Extranodal Hodgkin disease: Spectrum of disease. *Radiographics.* 2001;21(1):161–79.
  92. Ribatti D, Nico B, Ranieri G, Specchia G, Vacca A. The role of angiogenesis in human non-Hodgkin lymphomas. *Neoplasia (United States).* 2013;15(3):231–8.
  93. Szydlowski M, Pawlak M, Garbicz F, Górnjak P, Żurańska J, Król M, et al. Hodgkin Lymphoma Reed-Sternberg Cells Induce Immunosuppressive and Pro-Angiogenic Phenotype of Tumor-Associated Macrophages in a

- Paracrine Manner. *Blood*. 2020 Nov 5;136(1).
94. M. Sopiyudin D. Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Edisi 3 Seri Evidence Based Medicine 2. Epidemiologi Indonesia. 2013.
  95. Hewamana S, Kandabadage L, Skandarajah T, Peiris N. EClinicalMedicine Applicability of protocols from high-income countries in a resource limited setting ; real world data of histopathology , clinical features and long-term outcome of Hodgkin Lymphoma in Sri Lanka. EClinicalMedicine [Internet]. 2021;38:100998. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100998>
  96. YU W-Y, Geng M, Hao J, Chan M, SU-Jiang Zhang. Clinical features and prognosis analysis of Hodgkin ' s lymphoma : A multicenter retrospective study over a decade of patients in China. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(5):274–82.
  97. Rahmatia AY, Ernawati R. Hubungan Riwayat Keluarga Dan Riwayat Merokok Dengan Jenis Kanker Di. *Borneo Student Res*. 2020;1(3):1604–9.
  98. Martinez-Bernabe T, Sastre-Serra J, Ciobu N, Oliver J, Pons DG, Roca P. Estrogen receptor beta (Er $\beta$ ) maintains mitochondrial network regulating invasiveness in an obesity-related inflammation condition in breast cancer. *Antioxidants*. 2021;10(9).
  99. Luo Y, Zheng SG. Hall of fame among pro-inflammatory cytokines: Interleukin-6 gene and its transcriptional regulation mechanisms. *Front Immunol*. 2016;7.
  100. Alkhayat N, Alshahrani M, Elyamany G, Sedick Q, Ibrahim W, Hamzi H, et al. Clinicopathologic features and therapy outcome in childhood Hodgkin's lymphoma: a report from tertiary care center in Saudi Arabia. *J Egypt Natl Canc Inst* [Internet]. 2021;33(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s43046-021-00078-0>
  101. Mozahab Z, Dkk. Epidemiology of Lymphoid Malignancy in Asia. In: Cunha DMDLRDS Da, editor. *Epidemiology Insights*. IntechOpen; 2012. p. 325–54.
  102. Konkay K, Paul TR, Uppin SG, Rao DR. Hodgkin lymphoma: A clinicopathological and immunophenotypic study. *Indian J Med Paediatr Oncol*.

- 2016;37(1):59–65.
103. Adam M, Bekueretsion Y, Abubeker A, Tadesse F, Kwiecinska A, Howe R, et al. Clinical Characteristics and Histopathological Patterns of Hodgkin Lymphoma and Treatment Outcomes at a Tertiary Cancer Center in Ethiopia. *JCO Glob Oncol.* 2021;(7):277–88.
  104. Wulandari G, D P, S. H. Correlation Between Microvessel Density with Clinicopathology Profile in Patients with Colorectal Cancer. 2016;
  105. Tsubata Y, Sutani A, Okimoto T, Murakami I, Usuda R. Comparative Analysis of Tumor Angiogenesis and Clinical Features of 55 Cases of Pleomorphic Carcinoma and Adenocarcinoma of the Lung. *Anticancer Res.* 2015;35:389–94.
  106. Lam YT, Lecce L, Yuen SC, Wise SG, Handelsman DJ, Karas RH, et al. Androgens Ameliorate Impaired Ischemia-Induced Neovascularization Due to Aging in Male Mice. *Endocrinology.* 2019;160(5):1137–49.
  107. Abi-ghanem C, Robison LS, Zuloaga KL. Androgens ' effects on cerebrovascular function in health and disease. *Biol Sex Differ.* 2020;11(35).
  108. Veselá P, Tonar Z, Šálek D, Vokurka S, Trněný M, Kodet R, et al. Microvessel density of mantle cell lymphoma. A retrospective study of its prognostic role and the correlation with the Ki-67 and the mantle cell lymphoma international prognostic index in 177 cases. *Virchows Arch.* 2014;465(5):587–97.
  109. Ioannidou E, Moschetta M, Shah S, Parker JS, Ozturk MA, Pappas-Gogos G, et al. Angiogenesis and anti-angiogenic treatment in prostate cancer: Mechanisms of action and molecular targets. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18).