

stik_Klinikohistopatologi_pada_ Diffuse_Large_B_Cell_Lymphom a.pdf *by*

Submission date: 10-May-2023 03:41PM (UTC+0700)

Submission ID: 2089332486

File name: stik_Klinikohistopatologi_pada_Diffuse_Large_B_Cell_Lymphoma.pdf (869.48K)

Word count: 3877

Character count: 22721

Hubungan Kepadatan Sel Plasma dengan Karakteristik Klinikohistopatologi pada *Diffuse Large B Cell Lymphoma*

Nyimas Chodijah¹, Krisna Murti², Riana Sari Puspita Rasyid³

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

² Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

³ Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

E-mail: nyimaschodijah17@gmail.com

ABSTRAK

Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) adalah kelompok keganasan heterogen yang berasal dari transformasi sel B dari *germinal center*. Jenis limfoma non-Hodgkin ini paling umum dan mewakili sekitar 30-40% dari semua kasus. Lingkungan mikro tumor pada limfoma sel B berperan penting dalam regulasi kelangsungan hidup dan proliferasi sel tumor. Sel plasma berada dalam infiltrasi tumor memiliki peran penting membentuk respon imun antitumor, bahkan dalam jumlah yang rendah, sel ini dapat menghasilkan sejumlah besar sitokin dan antibodi. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan kepadatan sel plasma dengan karakteristik klinikohistopatologi pada DLBCL. Penelitian ini menggunakan metode *cross-sectional*. Sampel penelitian ini yaitu blok parafin pasien DLBCL di Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Dari 50 kasus DLBCL selama periode 2018-2020, dipilih 32 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Identifikasi sel plasma dilakukan dengan melihat morfologinya pada slide HE. Analisis statistik menggunakan uji *chi-square*. Sebaran kasus DLBCL lebih banyak pada kelompok usia <60 tahun (56,3%), jenis kelamin laki-laki (68,8%), lokasi tumor di ektranodal (56,3%), varian terbanyak centroblastik (78,1%), serta subtype non-GCB (78,1%). Tidak terdapat hubungan bermakna antara kepadatan sel plasma dengan karakteristik klinikohistopatologi yang meliputi usia, jenis kelamin, lokasi tumor, varian dan subtype pada DLBCL.

Kata kunci: DLBCL, Klinikohistopatologi, Lingkungan Mikro, Tumor Sel Plasma

ABSTRACT

Relationship between Plasma Cell Density and Clinico-histopathological Characteristics of DLBCL. Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) is a malignancy derived from the malignant transformation of B cells from the germinal center. This type of non-Hodgkin's lymphoma is the most common and represents about 30-40% of all cases. The tumor microenvironment of B-cell lymphoma plays an important role in the regulation of tumor cell survival and proliferation. Plasma cells in the tumor microenvironment have an important role in the formation of the anti-tumor immune response, even in low numbers, these cells can produce large amounts of cytokines and antibodies. The purpose of this study was to determine the relationship between plasma cell density and clinico-histopathological characteristics of DLBCL patients. A cross-sectional study was conducted. The samples of this study were paraffin blocks of DLBCL patients referred to Anatomic Pathology Department Faculty of Medicine Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. From 50 cases during the 2018-2020 period, 32 samples were selected. Plasma cells were morphologically identified on HE slides. Statistical analysis was performed using the chi-square test. The distribution of DLBCL cases found more in the age group <60 years (56,3%), male gender (68,8%), extranodal tumor location (56,3%). Centroblastic variants were higher (78,1%) than others, and the non-GCB subtype (78,1%) was higher than the GCB. There is no significant relationship between plasma cell density and the clinico-histopathological characteristics of DLBCL age, sex, tumor location, variant, and subtype.

Keywords: Clinico-Histopathological, DLBCL, Plasma Cells, Tumor Microenvironment

1. Pendahuluan

Limfoma adalah kelompok tumor ganas heterogen dari sistem hematopoietik dan ditandai dengan proliferasi sel limfoid dewasa yang menyimpang.¹ Saat ini, *World Health Organisation* (WHO) mengklasifikasikan berbagai subtipe limfoma berdasarkan pada morfologi sel tumor, imunofenotipe dan perubahan genetik. Dua kelompok utama didefinisikan sebagai limfoma sel B, dan limfoma sel T.²

Dua jenis utama limfoma adalah limfoma Hodgkin dan limfoma non-Hodgkin (LNH). Limfoma non-Hodgkin menyumbang sekitar 90% dari semua limfoma dan sisanya 10% disebut sebagai limfoma Hodgkin.³ Subtipe LNH yang paling umum sejauh ini di negara maju dan merupakan neoplasma ganas limfosit B adalah *Diffuse Large B Cell Lymphoma* yakni sekitar 30%-40% dari semua limfoma di seluruh dunia.⁴

Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) adalah kelompok keganasan heterogen yang berasal dari transformasi sel B dari *germinal center*. DLBCL diklasifikasikan menjadi dua yaitu GCB (*Germinal Center B-like*) dan non-GCB/ABC (*Non-Germinal Center B-cell*) atau *Activated-B-like* DLBCL). Kedua subtipe berbeda ini yang dapat mempengaruhi kelangsungan hidup pasien.⁵

Data epidemiologi global tentang DLBCL terbatas, tetapi perkiraan kejadiannya adalah 7 per 100.000 di AS. Di Slovenia, kejadian tahunan limfoma non-Hodgkin adalah 374 pada tahun 2013, sekitar 36% dari kasus LNH ini diyakini adalah DLBCL.⁶ Menurut Badan SEER tahun 2017, angka kasus baru DLBCL adalah 5,6 per 100.000 pria dan wanita per tahun. Sedangkan, tingkat kematiannya adalah 1,8 per 100.000 pria dan wanita per tahun.

Bukti penelitian terbaru mengindikasikan pentingnya peran lingkungan mikro tumor untuk perkembangan tumor dan pembentukan fokus tumor di tempat yang baru. Pada limfoma sel B, lingkungan mikro

tumor ini menarik untuk dibahas karena memainkan beberapa peran penting dalam regulasi kelangsungan hidup dan proliferasi sel tumor, seperti mendorong sel tumor terhindar dari serangan sel-sel yang mendukung kekebalan tubuh serta membentuk resistensi pengobatan.⁷

Data terbaru menunjukkan bahwa sel B dan sel plasma yang terletak di tumor atau kelenjar getah bening dapat memiliki peran penting dalam membentuk respon imun antitumor.⁸ Sel-sel plasma berada dalam infiltrasi tumor, bahkan dalam jumlah yang rendah, sel-sel ini dapat menghasilkan sejumlah besar sitokin dan antibodi.⁹

Penelitian yang menggambarkan hubungan kepadatan sel plasma dengan karakteristik klinikohistopatologi pada *Diffuse Large B Cell Lymphoma* di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang sampai saat ini belum pernah dilakukan. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui kepadatan sel plasma serta mengetahui hubungannya dengan karakteristik klinikohistopatologi pada jaringan tumor DLBCL yang mungkin saja dapat menjadi penanda prognostik di masa mendatang.

2. Metode

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian analitik dengan desain penelitian *cross sectional*. Data yang masuk dalam penelitian ini adalah semua kasus yang telah didiagnosis secara histopatologis sebagai DLBCL di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode tahun 2018-2020. Teknik yang digunakan dalam pengambilan sampel adalah *purposive sampling*.

Sampel penelitian ini adalah semua kasus yang telah di diagnosis secara histopatologi sebagai DLBCL yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi adalah arsip

preparat hematoxilin-eosin (HE) kasus DLBCL yang telah dilakukan pemeriksaan imunohistokimia dengan penanda DLBCL yaitu BCL6, MUM1, Ki-67, BCL2, CD3 dan CD20 dan data rekam medis karakteristik klinikohistopatologi pasien DLBCL. Kriteria eksklusi adalah arsip preparat hematoxilin-eosin (HE) dengan tanda-tanda kerusakan sel oleh fiksasi yang tidak adekuat. Dari total 50 blok parafin yang terkumpul, 10 nya dipilih 32 blok parafin sebagai sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Perhitungan sel plasma dilakukan dengan melihat morfologinya yaitu inti sel plasma menunjukkan inti eksentrik, kecil, padat, sitoplasma tebal yang mengandung jumlah REK yang menonjol dan Golgi yang membesar pada pulasan HE. Pengamatan, penghitungan dan interpretasi kepadatan sel plasma menggunakan hasil pindai dengan mikroskop cahaya binokuler merk Olympus tipe BX51 yang dilengkapi kamera digital DP-21 dan dianalisis menggunakan *software image J*.

Penilaian distribusi sel plasma dengan cara memilih 5 area dengan sebaran sel plasma paling padat pada lapangan pandang kecil (100x), kemudian pada lapangan pandang besar (400x) dipilih kembali 5 area paling padat. Menentukan nilai mean/rerata: dijumlahkan dan dibagi 5 pada masing-masing sampel. Menentukan nilai titik potong (*cut off point*): hitung median dari seluruh rerata sampel. Penelitian ini dianalisis secara statistik untuk mengetahui distribusi karakteristik klinikohistopatologi yang meliputi usia, jenis kelamin, lokasi tumor, varian dan subtipe DLBCL. Selanjutnya, untuk mengetahui hubungan antara kepadatan sel plasma dengan karakteristik klinikohistopatologi dilakukan uji *chi-square* dengan hasil yang bermakna apabila $p < 0,05$.

3. Hasil

3.1 Karakteristik Klinikohistopatologi pada DLBCL

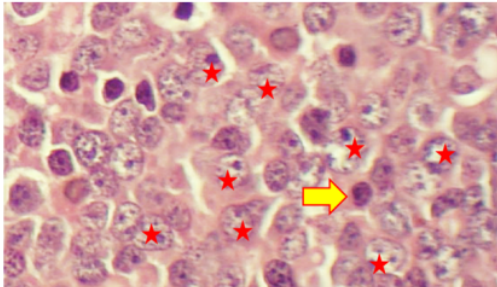
Karakteristik klinikohistopatologi pasien DLBCL ditunjukkan pada Tabel 1. Pada penelitian ini, didapatkan lebih banyak kelompok usia <60 tahun sebanyak 18 sampel (56,3%). Rentang usia adalah 6 – 79 tahun (rerata usia 55 tahun). Subjek penelitian berjenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan, berjumlah 22 sampel (68,8%). Lokasi tumor lebih banyak ditemukan ekstranodal sebanyak 18 sampel (56,3%). Varian yang paling banyak ditemukan adalah centroblastik sebesar 25 sampel (78,1%). Subtipe DLBCL lebih banyak ditemukan yaitu non-GCB sebanyak 25 sampel (78,1%).

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Karakteristik Klinikohistopatologi pada DLBCL

Karakteristik Klinikohistopatologi	Jumlah	Frekuensi
	n (32)	%
Usia		
< 60	18	56,3%
≥ 60	14	43,8%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	22	68,8%
Perempuan	10	31,3%
Lokasi Tumor		
Nodal	14	43,8%
Ekstranodal	18	56,3%
Varian		
Centroblastik	25	78,1%
Imunoblastik	7	21,9%
Anaplastik	0	0%
Subtipe		
GCB	7	21,9%
non-GCB	25	78,1%

3.2 Distribusi Kepadatan Sel Plasma

Pada sampel penelitian, infiltrasi sel-sel plasma tidak terlalu padat, hanya dijumpai paling banyak 8 sel plasma pada lingkungan mikrotumor beberapa sampel (Gambar 1). Sedangkan, pada beberapa sampel lain bahkan tidak dijumpai sel plasma sama sekali.



Gambar 1. Sel plasma pada lingkungan mikrotumor jaringan DLBCL. Sel plasma (tanda panah) diantara sel-sel neoplastik (tanda bintang) pada sampel penelitian (No. 9) dengan pulasan HE, perbesaran 400x.

Berdasarkan hasil uji normalitas (Tabel 2), didapatkan nilai $p=0,000$ yang menunjukkan bahwa sebaran data kepadatan sel plasma berdistribusi tidak normal ($p<0,05$). Nilai median dari kepadatan sel plasma adalah 1,000. Nilai 1 inilah yang dijadikan *cut off point* dalam menentukan tinggi rendahnya kepadatan sel plasma. Jika nilai kepadatan sel plasma diatas 1 maka dikategorikan sebagai kepadatan tinggi, sedangkan apabila nilai kepadatan sel plasma dibawah 1 maka dikategorikan sebagai kepadatan rendah.

Tabel 2. Distribusi Kepadatan Sel Plasma

	Median	Std. Deviasi	Min	Max	<i>p</i>
Kepadatan Sel Plasma	1,000	1,635	0	8	0.000

3.3 Hubungan Kepadatan Sel Plasma dengan Karakteristik Klinikohistopatologi pada DLBCL

Meskipun secara statistik tidak ditemukan hubungan bermakna antara kepadatan sel plasma dengan karakteristik

klinikohistopatologi yaitu usia, jenis kelamin, lokasi tumor, varian, dan sub tipe DLBCL, namun dijumpai kecenderungan yang tidak bisa dinafikan yaitu kepadatan tinggi sel plasma lebih sering dijumpai pada beberapa kondisi klinikohistopatologi. Pada kategori usia, kepadatan tinggi sel plasma lebih banyak dijumpai pada usia <60 tahun ($p=0,093$). Kepadatan tinggi sel plasma lebih banyak dijumpai pada jenis kelamin laki-laki, ($p=0,699$). Pada kategori lokasi tumor, kepadatan tinggi sel plasma lebih banyak pada DLBCL lokasi ektranodal, dengan nilai $p=0,341$. Pada kategori varian DLBCL, sel plasma dengan kepadatan tinggi lebih banyak dijumpai pada varian centroblastik ($p=0,671$). Pada kategori sub tipe, kepadatan sel plasma tinggi lebih banyak pada DLBCL sub tipe non-GCB dengan nilai $p=0,671$ (Tabel 3).

Tabel 3. Hubungan Kepadatan Sel Plasma dengan Karakteristik Klinikohistopatologi pada DLBCL

Karakteristik Klinikohistopatologi	Kepadatan Sel Plasma		<i>*p</i>
	Rendah	Tinggi	
Usia			
< 60	5	13	0,093
≥ 60	8	6	
Total	13	19	
Jenis Kelamin			
Laki-laki	8	14	0,699
Perempuan	5	5	
Total	13	19	
Lokasi Tumor			
Nodal	7	7	0,341
Ekstranodal	6	12	
Total	13	19	
Varian			
Centroblastik	11	14	
Imunoblastik	2	5	0,671
Anaplastik	0	0	
Total	13	19	
Subtipe			
GCB	2	5	0,671
Non-GCB	11	14	
Total	13	19	

4. Pembahasan

Lingkungan mikro tumor berperan besar dalam menstimulasi aktivasi stroma di jaringan sekitar tumor, termasuk untuk mendukung pertumbuhan tumor sebagai respons terhadap pengobatan, imunomodulasi, dan juga mendukung pembentukan fokus tumor di tempat yang baru dan metastasis jauh.⁷

Sel plasma adalah limfosit B yang berdiferensiasi akhir dengan memberikan perlindungan kekebalan melalui sekresi antibodi secara terus menerus.¹⁰ Data terbaru menunjukkan bahwa sel B dan sel plasma yang terletak di tumor atau kelenjar getah bening dapat memiliki peran penting dalam membentuk respons imun antitumor.⁸ Sel-sel plasma hadir dalam infiltrasi tumor, bahkan meskipun dalam jumlah yang rendah dari sel-sel ini dapat menghasilkan sejumlah besar sitokin dan antibodi.⁹

Usia merupakan faktor prognostik yang sangat penting dalam menentukan prognosis penyakit DLBCL.¹¹ Pembagian kelompok usia pada penelitian ini berdasarkan pembagian kelompok usia yang digunakan pada Indeks Prognostik Internasional.¹² Berdasarkan kelompok usia, didapatkan pasien DLBCL lebih banyak pada kelompok usia <60 tahun yaitu sebanyak 18 kasus (56,3%) dan usia ≥60 tahun sebanyak 14 kasus (43,8%). Sebaran usia pada penelitian ini adalah 6 sampai 79 tahun, dengan usia rata-rata 55 tahun. Hasil penelitian ini sesuai dengan studi sebelumnya di Irak Utara, yang menemukan bahwa usia rata-rata DLBCL adalah 53 tahun.¹³ Penderita LNH terutama DLBCL di Asia umumnya diderita oleh kelompok usia yang lebih muda.¹⁴ Hal ini mungkin dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti genetik, pekerjaan, dan pola makan.¹⁵

Pada penelitian ini, didapatkan bahwa pasien DLBCL lebih banyak pada laki-laki (68,8%) dibandingkan perempuan (31,3%) dengan rasio 2,1:1. Perbandingan rasio yang didapatkan mendekati hasil pada penelitian

lain.^{13,16} Laki-laki mungkin rentan terhadap paparan polutan terkait dengan pekerjaan mereka yang menggunakan perlindungan tidak tepat. Kemungkinan lain adalah kebiasaan merokok menambah risiko limfoma jenis ini, ditambah lagi di Indonesia kebiasaan merokok jauh lebih tinggi di kalangan pria daripada wanita juga di kalangan orang muda.^{17,18} Meskipun data lain menunjukkan kebiasaan merokok berkorelasi dengan risiko limfoma folikuler, hal ini mungkin saja terjadi pada DLBCL. Penelitian lebih lanjut harus dilakukan untuk membuktikan hipotesis ini.¹⁹

Lokasi tumor DLBCL pada penelitian ini ditemukan lebih banyak pada ekstranodal sebanyak 18 kasus (56,3%), sedikit lebih banyak dibanding di nodal yaitu sebanyak 14 kasus (43,8%). Hal ini berbeda dengan temuan Gascoyne et al. (2017) dan Martelli et al. (2013) yang menemukan 60% DLBCL di nodal.²⁰ Pada penelitian ini, 12 dari 18 kasus DLBCL di ekstranodal lebih banyak pada kelompok usia < 60 tahun yakni sebesar 66,7%. Hal ini bertolak belakang dengan penelitian Shi et al. tahun 2019 yang menyatakan bahwa pasien DLBCL dengan keterlibatan ekstranodal berusia lebih tua jika dibandingkan dengan nodal. DLBCL dengan lokasi nodal juga memiliki prognosis yang lebih baik dibanding ekstranodal.²¹

Varian DLBCL pada penelitian ini terdiri dari varian centroblastik yang merupakan varian terbanyak yaitu 25 kasus (78,1%), diikuti varian imunoblastik pada 7 kasus (21,9%) dan tidak dijumpai varian anaplastik. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang mengatakan bahwa morfologi paling umum yang mewakili sekitar 80% dari semua kasus adalah varian centroblastik.^{22,23}

Subtipe DLBCL terbanyak pada penelitian ini adalah subtipe non-GCB yaitu 25 kasus (78,1%). Sesuai dengan penelitian Kim et al, tahun 2017 yang mengatakan bahwa 67,2% pasien DLBCL adalah subtipe non-GCB, sedangkan subtipe GCB hanya 32,8%.²⁴ Pada

penelitian ini, 14 dari 25 kasus subtipe non-GCB lebih banyak pada kelompok usia <60 tahun yakni sebesar 56%. Hal ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan di negara maju seperti di Eropa dan Amerika, subtipe non-GCB paling banyak ditemukan pada pasien yang lebih tua dengan median usia pasien pada dekade keenam-ketujuh kehidupan.^{20,25} Penelitian lain menunjukkan usia diatas 60 tahun berkorelasi dengan insiden yang lebih tinggi pada subtipe non-GCB DLBCL.²⁶ Temuan ini serupa dengan penelitian di negara-negara Asia lainnya.²⁷ Di Indonesia subtipe non-GCB lebih tinggi dibandingkan GCB. Kemungkinan besar pasien memiliki gaya hidup yang tidak sehat sejak awal kehidupan mereka dan berlanjut sampai mereka sakit. Kemungkinan lain berhubungan dengan makanan tidak sehat yang dikonsumsi oleh pasien. Lingkungan mereka mungkin telah tercemar parah oleh polutan.⁵ Namun, pada penelitian ini, informasi terkait kebiasaan dan pekerjaan pasien tidak tersedia.

Pada penelitian ini, telah dilakukan analisis hubungan antara kepadatan sel plasma dengan karakteristik klinikohistopatologi yang meliputi usia, jenis kelamin, lokasi tumor, varian, dan subtipe pada DLBCL. Hasilnya adalah kepadatan sel plasma yang tinggi banyak terdapat pada kelompok usia <60 tahun, mayoritas pasien laki-laki, lokasi pada ektranodal, varian centroblastik dan subtipe non-GCB pada pasien DLBCL. Akan tetapi, setelah dilakukan analisis statistik, tidak ditemukan hubungan bermakna antara kepadatan sel plasma dengan usia, jenis kelamin, lokasi tumor, varian, dan subtipe. Kemungkinan terjadi bias saat perhitungan sel plasma secara morfologi dengan pulasan Hematoksin-Eosin. Berhubung morfologi sel *apoptotic body* mirip dengan sel plasma, maka sel yang mirip sekali dengan sel *apoptotic body* tidak dihitung. Padahal kemungkinan sel ini adalah sel plasma. Perlu disertakan marker spesifik sel

plasma,²⁸ seperti anti-CD138 atau anti-CD38 supaya dapat secara spesifik mengidentifikasi sel plasma serta membedakannya dengan sel-sel lain dengan morfologi yang hampir sama.

Penelitian mengenai hubungan kepadatan sel plasma dengan karakteristik klinikohistopatologi pada *Diffuse Large B Cell Lymphoma* belum pernah dilakukan. Hingga saat ini, masih diperlukan lebih banyak lagi penelitian dan data tentang hubungan kepadatan sel plasma terhadap karakteristik klinikohistopatologi DLBCL yang meliputi usia, jenis kelamin, lokasi tumor, varian dan subtipe. Mengingat adanya variasi jumlah sel plasma yang didapat pada penelitian ini, ada kemungkinan kepadatan sel plasma ini berhubungan dengan prognosis pasien seperti pada keganasan lainnya yaitu limfoma Hodgkin, melanoma dan kanker payudara.²⁹⁻³¹ Namun, kami tidak mendapatkan data pengobatan maupun survival pasien, sehingga tidak dapat dibuktikan kemungkinan tersebut. Diperlukan penelitian lanjutan dengan sampel yang lebih besar serta data klinikopatologi yang lengkap untuk membuktikan kemungkinan diatas.

5. Kesimpulan

Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kepadatan sel plasma dengan usia, jenis kelamin, lokasi tumor, varian, dan subtipe. Infiltrasi sel-sel plasma tidak terlalu padat, hanya dijumpai paling banyak 8 sel plasma pada lingkungan mikrotumor beberapa sampel. Sedangkan, pada beberapa sampel lain bahkan tidak dijumpai sel plasma sama sekali. Distribusi frekuensi karakteristik klinikohistopatologi pada subjek penelitian ini dijumpai lebih banyak kelompok usia <60 tahun (56,3%), berjenis kelamin laki-laki (68,8%), lokasi tumor di ektranodal (56,3%), varian centroblastik (78,1%), dan subtipe non-GCB (78,1%).

6. Saran

1. Perlu ditetapkan standar penilaian kepadatan sel plasma pada DLBCL.
2. Penelitian lanjutan dapat menggunakan pulasan imunohistokimia dalam hal ini memakai marker anti-CD 138 atau CD38 sebagai penanda sel plasma yang spesifik.
3. Penelitian lanjutan untuk mengetahui peranan sel plasma dalam memprediksi prognosis dan temuan *targeting therapy* sebaiknya dilakukan dan bekerjasama dengan klinisi.

Daftar Pustaka

1. Storck K, Brandstetter M, Keller U, Knopf A. Clinical presentation and characteristics of lymphoma in the head and neck region. *Head Face Med*. 2019;
2. Mulder TA, Wahlin BE, Österborg A, Palma M. Targeting the immune microenvironment in lymphomas of B-cell origin: From biology to clinical application. *Cancers*. 2019.
3. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* [Internet]. 2012;380(9844):848–57. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60605-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60605-9)
4. Singh R, Shaik S, Negi B, Rajguru J, Patil P, Parihar A, et al. Non-Hodgkin's lymphoma: A review. *J Fam Med Prim Care*. 2020;
5. Snak Y, Indrawati, Widayati K, Arfian N, Anggorowati N. Molecular subtypes, apoptosis and proliferation status in Indonesian diffuse large B-cell lymphoma cases. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2018;
6. Horvat M, Zadnik V, Šetina TJ, Boltežar L, Goličnik JP, Novaković S, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: 10 years' real-world clinical experience with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone. *Oncol Lett*. 2018;
7. Fowler NH, Cheah CY, Gascoyne RD, Gribben J, Neelapu SS, Ghia P, et al. Role of the tumor microenvironment in mature B-cell lymphoid malignancies. *Haematologica*. 2016.
8. Sharonov G V., Serebrovskaya EO, Yuzhakova D V., Britanova O V., Chudakov DM. B cells, plasma cells and antibody repertoires in the tumour microenvironment. *Nature Reviews Immunology*. 2020.
9. Dang VD, Hilgenberg E, Ries S, Shen P, Fillatreau S. From the regulatory functions of B cells to the identification of cytokine-producing plasma cell subsets. *Current Opinion in Immunology*. 2014.
10. Minges Wols HA. Plasma Cells. In: eLS. 2015.
11. Hatem J, Bogusz AM. An Unusual Case of Extranodal Diffuse Large B-Cell Lymphoma Infiltrating Skeletal Muscle: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Pathol*. 2016;
12. Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, Gordon LI, LaCasce AS, Crosby-Thompson A, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era. *Blood*. 2014;
13. Yaqo RT, Hughson MD, Sulayvani FK, Al-Allawi NA. Malignant lymphoma in northern Iraq: A retrospective analysis of 270 cases according to the World Health Organization classification. *Indian J Cancer*. 2011;
14. Perry AM, Diebold J, Nathwani BN, Maclennan KA, Müller-Hermelink HK, Bast M, et al. Non-hodgkin lymphoma in the developing world: Review of 4539 cases from the international Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. *Haematologica*. 2016;
15. Gouveia GR, Siqueira SAC, Pereira J. Pathophysiology and molecular aspects of diffuse large B-cell lymphoma. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012;

16. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase. No. 11 [Internet]. Lyon, France: IARC. 2013.
17. WHO. Country profiles on implementation of WHO Framework Convention on Tobacco Control in WHO South-East Asia Region. International Review of National Competitiveness. 2014.
18. Nurwidya F, Takahashi F, Baskoro H, Hidayat M, Yunus F, Takahashi K. Strategies for an effective tobacco harm reduction policy in Indonesia. *Epidemiol Health*. 2014;
19. Morton LM, Hartge P, Holford TR, Holly EA, Chiu BCH, Vincis P, et al. Cigarette smoking and risk of non-Hodgkin lymphoma: A pooled analysis from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;
20. Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;
21. Shi Y, Han Y, Yang J, Liu P, He X, Zhang C, et al. Clinical features and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma based on nodal or extranodal primary sites of origin: Analysis of 1,085 WHO classified cases in a single institution in China. *Chinese J Cancer Res*. 2019;31(1):152–61.
22. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France. World Heal Organ Classification Tumours Haematop Lymphoid Tissue. 2017;
23. Gong QX, Lu TX, Liu C, Wang Z, Liang JH, Xu W, et al. Prevalence and clinicopathologic features of CD30-positive de novo diffuse large B-cell lymphoma in Chinese patients: A retrospective study of 232 cases. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;
24. Kim M, Suh C, KIM J, Hong JY. Difference of Clinical Parameters between GCB and Non-GCB Subtype DLBCL. *Blood*. 2017;
25. Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: Distributions of the major subtypes differ by geographic locations. *Ann Oncol*. 1998;
26. Shia AKH, Gan GG, Jairaman S, Peh SC. High frequency of germinal centre derivation in diffuse large B cell lymphoma from Asian patients. *J Clin Pathol*. 2005;
27. Shiozawa E, Yamochi-Onizuka T, Takimoto M, Ota H. The GCB subtype of diffuse large B-cell lymphoma is less frequent in Asian countries. *Leuk Res*. 2007;
28. Boy S, van Heerden M, Pool R, Willem P, Slavik T. Plasmablastic lymphoma versus diffuse large B cell lymphoma with plasmablastic differentiation: proposal for a novel diagnostic scoring system. *J Hematop*. 2015;
29. Visser L. Plasma cells in classical Hodgkin lymphoma: a new player in the microenvironment? *British Journal of Haematology*. 2019.
30. Verma R, Kumar L. Plasma Cells in the Melanoma Tumor Microenvironment— Mechanistic Roles for IgA. *Front Immunol*. 2020;
31. Yeong J, Lim JCT, Lee B, Li H, Chia N, Ong CCH, et al. High densities of tumor-associated plasma cells predict improved prognosis in triple negative breast cancer. *Front Immunol*. 2018;

ORIGINALITY REPORT

9%

SIMILARITY INDEX

8%

INTERNET SOURCES

8%

PUBLICATIONS

%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

www.nafiriz.com

Internet Source

2%

2

Tia Sabrina, MT Kamaluddin, Theodorus Theodorus, Salni Salni. "The Effectiveness of Karamunting Leaf's Fraction (*Rhodomyrtus tomentosa* (Aiton) Hassk) as Antimicrobials in Carbapenemase Resistant *Klebsiella pneumoniae*", *Sriwijaya Journal of Medicine*, 2021

Publication

2%

3

Vindy Cesariana, Citra Dewi, Dalilah Dalilah. "Prevalensi, Insidensi, dan Karakteristik Klinikohistopatologi Fibrocystic Change", *SRIWIJAYA JOURNAL OF MEDICINE*, 2019

Publication

1%

4

Vienna Alodia Lesmana. "THE EXPRESSION OF HER-2 AND GALECTIN-3 IN COLORECTAL ADENOCARCINOMA AND THEIR RELATIONSHIP WITH CLINICOPATHOLOGICAL PARAMETERS", *Jurnal Kedokteran RAFLESIA*, 2020

Publication

1%

5	ejournal.unsri.ac.id Internet Source	1 %
6	repository.usu.ac.id Internet Source	1 %
7	jikm.upnvj.ac.id Internet Source	1 %
8	www.ark21.co Internet Source	1 %
9	docplayer.info Internet Source	1 %
10	id.123dok.com Internet Source	1 %

Exclude quotes On

Exclude bibliography On

Exclude matches < 1%