

**KORELASI USIA DAN JENIS KELAMIN DENGAN *GRADING*
LIMFOMA NON HODGKIN SEL B DI RSUD PROF. DR. MARGONO
SOEKARJO PURWOKERTO**

**THE CORRELATIONS BETWEEN AGE AND GENDER WITH
GRADING OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMA B-CELL AT DR.
MARGONO SOEKARJO PURWOKERTO GENERAL HOSPITAL**

**Thomas Adi Pangestu^{1*}, Hidayat Sulisty², Wahyu Djatmiko³, Dody Novrial²,
Hajid Rahmadiano Mardhihusodo⁴**

¹*Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman*

²*Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman*

³*Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman*

⁴*Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman*

ABSTRAK

Latar Belakang: Limfoma non-Hodgkin (LNH) dibedakan menjadi dua kelompok utama, yaitu limfoma sel B dan limfoma sel T/NK. Tipe LNH paling banyak di dunia adalah LNH sel B. Salah satu cara mengelompokkan LNH sel B yaitu dengan menggunakan pemeriksaan histopatologi untuk membedakan *grading* menjadi *low grade* dan *high grade*. Tingkat kejadian LNH sel B meningkat bertahap berdasarkan usia dan lebih banyak terjadi pada laki-laki. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara usia dan jenis kelamin dengan *grading* LNH sel B.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional* yang dilakukan pada pasien limfoma non-Hodgkin sel B di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto pada tahun 2019-2021. Analisis data menggunakan uji *Chi-square*.

Hasil: Total sampel yang didapatkan adalah 75 pasien LNH sel B. Sebanyak 47 (62,7%) pasien berusia <60 tahun dan 28 (37,3%) pasien berusia ≥60 tahun. Pasien laki-laki berjumlah 40 (53,3%) pasien, lebih banyak daripada perempuan yang berjumlah 35%. Hasil analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara usia dengan *grading* ($p=0,617$), serta jenis kelamin dengan *grading* ($p=0,366$).

Kesimpulan: Tidak terdapat hubungan antara usia dengan *grading* LNH sel B. Tidak terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan *grading* LNH sel B.

Kata kunci: *grading*, jenis kelamin, limfoma non-Hodgkin sel B, usia

ABSTRACT

Background: Non-Hodgkin lymphoma (NHL) is divided into two main groups, B-cell lymphoma and T/NK cell lymphoma. The most common type of NHL worldwide is B-cell NHL. One way to classify B-cell NHL is by using histopathological examination to differentiate grading into low grade and high grade. The incidence rate of B-cell NHL increases gradually with age and occurs more frequently in males. This study aims to determine whether there is a relationship between age and gender with the histopathological grading of B-cell NHL.

Methods: This study is an observational analytical study with a cross-sectional approach conducted on B-cell non-Hodgkin lymphoma patients at Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto Regional Hospital from 2019 to 2021. Data analysis was performed using Chi-square tests.

Results: The total sample obtained was 75 B-cell NHL patients. A total of 47 (62.7%) patients were <60 years old, and 28 (37.3%) patients were ≥60 years old. Male patients accounted for 40 (53.3%) patients, which is more than the number of female patients at 35 (46.7%) patients. The analysis results showed that there was no relationship between age and grading ($p=0.617$), as well as gender and grading ($p=0.366$).

Conclusion: There is no relationship between age and grading of B-cell NHL. There is no relationship between gender and grading of B-cell NHL.

Keywords: age, B-cell non-Hodgkin lymphoma, gender, grading

Penulis korespondensi:

Thomas Adi Pangestu,
Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Soedirman,
Jalan Dr. Gumbreg No.1, Mersi, Purwokerto Timur, Purwokerto, Jawa Tengah.
Email: Thomas.adi@mhs.unsoed.ac.id

PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit yang melibatkan pertumbuhan dan penyebaran sel-sel abnormal yang tidak terkendali, sering kali berakibat fatal (AICR, 2019). Di Indonesia, kanker menempati peringkat ketiga dalam penyebab kematian, setelah penyakit jantung dan stroke (Kemenkes RI, 2020). Limfoma adalah salah satu jenis kanker yang berbahaya, terjadi saat sel-sel limfosit abnormal berkembang tanpa kendali dan menyebar ke seluruh tubuh melalui sistem limfatik (Asmara, 2018). WHO (2016) mengklasifikasikan limfoma menjadi tiga kelompok utama: limfoma sel B, limfoma sel T/*natural killer* (NK), dan limfoma Hodgkin (LH) (Swerdlow et al., 2017).

Limfoma non-Hodgkin (LNH) adalah jenis kanker yang menduduki peringkat kedelapan dalam jumlah kasus di dunia pada 2020, dengan 1.544.488 kasus. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN, 2020) mencatat bahwa LNH juga menjadi penyebab kematian ke-11 di dunia pada tahun yang sama, dengan 544.352 kasus baru dan 259.793 kasus kematian. Di Indonesia, LNH menempati peringkat ketujuh dalam jumlah kasus baru (16.125 kasus) dan peringkat kesembilan dalam jumlah kasus kematian (9.024 kasus) pada tahun yang sama. Ini jauh lebih tinggi dibandingkan dengan limfoma Hodgkin (Jameson et al., 2018).

LNH dibagi menjadi dua kelompok utama: limfoma sel B dan limfoma sel T/NK. Kelompok paling umum adalah LNH sel B, seperti *diffuse large B-cell lymphoma* (22%), *small lymphocytic lymphoma* (18%), dan *follicular lymphoma* (11%) di Amerika Serikat (LRF, 2021). Pembedaan lebih lanjut dalam LNH sel B dapat dilakukan melalui analisis histopatologi untuk mengklasifikasikan ke dalam *low grade* (pertumbuhan lambat dan umumnya tidak dapat disembuhkan) atau *high grade* (pertumbuhan cepat dan bisa disembuhkan) (Ansell, 2015).

Faktor penyebab dan risiko LNH sel B masih menjadi fokus penelitian. Etiologi dan faktor risiko sebagian besar belum terungkap sepenuhnya (Ansell, 2015). Menurut Jameson et al. (2018), kejadian LNH sel B cenderung meningkat dengan usia, terutama di atas 60 tahun, dan lebih umum pada pria di AS pada tahun 2016 (GLOBOCAN, 2022). Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memahami hubungan usia dan jenis kelamin dengan tingkat keparahan limfoma non-Hodgkin sel B di Rumah Sakit Dr. Margono Soekarjo Purwokerto.

METODE PENELITIAN

Rancangan penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan desain *cross sectional*. Penelitian ini dilaksanakan selama bulan Juli 2022-Juni 2023.

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien dengan diagnosis limfoma non-Hodgkin sel B di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto tahun 2019-2021. Teknik pengambilan sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah total sampling. Kriteria inklusi sampel yaitu Pasien terdiagnosis limfoma non-Hodgkin sel B pada periode 1 Januari 2019 – 31 Desember 2021, sedangkan kriteria eksklusi sampel yaitu pasien yang memiliki rekam medis tidak lengkap.

Pengumpulan data menggunakan data sekunder, yaitu rekam medis pasien limfoma non-Hodgkin sel B di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto periode tahun 2019-2021.

Data yang telah didapat akan diolah dengan menggunakan aplikasi Statistical Product and Service Solutions (SPSS) versi 27.0.1. Analisis univariat digunakan untuk menjelaskan karakteristik deskriptif tiap variabel dan analisis distribusi, frekuensi, serta persentase data. Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui hubungan antara variabel

bebas (usia dan jenis kelamin) dengan variabel terikat (*grading* limfoma non-Hodgkin sel B). Analisis bivariat yang digunakan untuk adalah uji *Chi-square*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Total terdapat 116 sampel yang memenuhi kriteria inklusi, kemudian 41 sampel dieksklusi karena memiliki rekam medis yang tidak lengkap. Jumlah sampel akhir pada penelitian ini adalah 75 orang.

Hasil

Tabel I. Karakteristik subyek

No	Variabel	Frekuensi (n)	Persentase (%)
1	Usia		
	<60 tahun	47	62,7%
	≥60 tahun	28	37,3%
2	Jenis Kelamin		
	Laki-laki	40	53,3%
	Perempuan	35	46,7%
3	Grading		
	<i>Low grade</i>	32	42,7%
	<i>High grade</i>	43	57,3%
	Jumlah	75	100%

Hasil penelitian pada Tabel I menunjukkan distribusi subyek dengan usia <60 tahun terdapat 47 orang (62,7%) dan usia >60 tahun sebanyak 28 orang (37,3%). Berdasarkan jenis kelamin, laki-laki berjumlah 40 orang (53,3%) dan perempuan berjumlah 35 orang (46,7%). Distribusi subyek berdasarkan *grading*, yaitu *low grade* sebanyak 32 orang (42,7%) dan *high grade* sebanyak 43 orang (57,3%).

Tabel 2. Hasil analisis *Chi-square*

Karakteristik		<i>Grading</i>		Nilai p
		<i>Low grade</i>	<i>High grade</i>	
Usia	<60 tahun	19	28	0,611
	≥60 tahun	13	15	
Jenis Kelamin	Laki-laki	19	21	0,366
	Perempuan	13	22	

Analisis data usia dan jenis dengan *grading* dilakukan menggunakan uji hipotesis *chi-square* dengan hasil pada Tabel II menunjukkan nilai p=0,616 dan 0,366. Kedua nilai tersebut memiliki kesimpulan bahwa tidak terdapat hubungan usia dan jenis kelamin dengan *grading* LNH sel B.

Pembahasan

a. Analisis Univariat

1) Usia

Hasil penelitian menunjukkan jumlah kasus LNH sel B terjadi pada kelompok usia <60 tahun (62,7%). Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilaporkan Swesis et al. (2014), bahwa usia rata-rata terdiagnosis LNH adalah 53 tahun dengan persentase pada kelompok usia < 55 tahun sebesar 54%. usia tidak berhubungan dengan *grading*. Temuan pada penelitian ini tidak konsisten dengan

data LNH di AS tahun 2016-2020 menurut SEER NCI (2020) bahwa 58,6% kasus baru LNH berasal dari kelompok usia >65 tahun.

Peningkatan usia dapat menyebabkan terjadinya *cellular senescence*, yaitu mekanisme penuaan seluler sebagai respons terhadap sinyal kerusakan DNA yang menginduksi *growth arrest* dan resistensi terhadap apoptosis. Melalui jalur otonom sel, sel *senescent* berhenti berproliferasi dan mengakhiri arrest siklus sel. Jalur non-otonom sel memicu peningkatan ekspresi protein yang disekresikan, termasuk sitokin proinflamasi dan *growth factor* (Bavik et al., 2006). Mekanisme ini dinamakan *senescent-associated secretory phenotype* (SASP) (Coppé et al., 2008). Fenotip ini menginduksi perubahan terhadap sel yang berdekatan meningkatkan proliferasi dan kerusakan degeneratif pada sel *non-senescent* (D. Liu & Hornsby, 2007). Semua fenomena ini menginduksi peran ganda pada onkogen dengan mempromosikan pembersihan tumor melalui aktivasi sistem imun bawaan melawan sel-sel kanker, tetapi juga fenotip proinflamasi yang mendukung perkembangan LNH dan invasivitas sel premalignan (Xue et al., 2007). Fenotip proinflamasi yang diinduksi *senescence* juga dapat memicu peningkatan penyakit inflamasi kronis dan gangguan autoimun, yang dianggap sebagai faktor risiko penting untuk LNH (Morton et al., 2014).

2) Jenis Kelamin

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa sebanyak 53,3% subyek merupakan laki-laki. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian (Nolan et al., 2021) yang menunjukkan bahwa 58,2% dari subyek penelitiannya merupakan laki-laki. Studi lain yang dilakukan (J. Liu et al., 2011) juga menunjukkan bahwa 61,1% kasus LNH terdiri dari laki-laki.

Salah satu penjelasan terkait perbedaan jenis kelamin dalam insidensi LNH sel B adalah pengaruh hormon seks. Studi oleh Lee et al. (2008) menunjukkan bahwa terjadinya kehamilan dan kelahiran hidup bayi diasosiasikan dengan turunnya risiko DLBCL. Dilaporkan juga bahwa penggunaan kontrasepsi oral menurunkan risiko dari semua subtype LNH. Hasil yang berbeda didapatkan pada terapi penggantian hormon saat mencapai usia menopause, yaitu tidak menghasilkan penurunan risiko keseluruhan yang sama. Mekanisme molekuler hormon seks mempengaruhi perkembangan NHL belum sepenuhnya dipahami. Salah satu mekanismenya mungkin terkait dengan efek estrogen pada respons imun pasien. Penelitian yang dilakukan Rachon et al. (2002) menunjukkan bahwa 17β -estradiol mengurangi produksi spontan interleukin 6 (IL6) oleh sel mononuklear, sehingga mengakibatkan penurunan kadar IL6 dalam serum. Kadar IL6 yang tinggi dalam serum berkaitan dengan penurunan respons lengkap dan kelangsungan hidup keseluruhan yang berkurang di antara pasien dengan DLBCL, sehingga bisa disarankan bahwa estrogen memberikan efek perlindungan dengan menurunkan kadar IL6.

Faktor lingkungan dan gaya hidup juga dapat berperan dalam disparitas risiko limfoma non-Hodgkin sel B antara pria dan wanita. Paparan pekerjaan, infeksi, dan pilihan gaya hidup seperti merokok atau konsumsi alkohol dapat berbeda antara pria dan wanita dan dapat berkontribusi pada variasi risiko limfoma (Sergentanis et al., 2013).

b. Analisis Bivariat

1) Hubungan Usia dan *Grading*

Dalam penelitian ini, hubungan antara usia pasien dengan *grading* limfoma sel B dianalisis menggunakan uji *chi-square*. Hasil analisis menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara usia pasien dengan tingkat *grading* LNH sel B ($r = -0,059$, $p = 0,617$). Ini mengindikasikan bahwa variabel usia tidak memiliki pengaruh yang kuat terhadap tingkat keganasan tumor pada pasien dengan LNH sel B. Menurut Martelli et al. (2013), subtipe memengaruhi hubungan usia dengan *grading*. Pada subtipe DLBCL, median usia pasien adalah 50-69 tahun dan menurut Song et al. (2015) subtipe BL memiliki angka kejadian terbanyak pada usia di bawah 20 tahun.

Penuaan berhubungan dengan akumulasi spesies oksigen reaktif (ROS) yang mungkin memicu mutasi dan kerusakan DNA. Akumulasi ROS yang diasosiasikan dengan langkah rekombinasi *B cell receptor* (BCR) selama perkembangan sel B normal dapat menyebabkan kelainan DNA yang mengarah pada limfomagenesis (Gosselin et al., 2009). Setelah terjadi kerusakan DNA, perbaikan DNA dan kromatin rentan terhadap kesalahan, menyebabkan terjadinya mutasi dan epimutasi. Beban (epi)mutasi yang meningkat pada jaringan yang menua mendukung terjadinya degenerasi seluler dan proliferasi sel yang tidak terkontrol, dan akhirnya menginduksi penurunan progresif dalam fungsi organ serta peningkatan risiko kanker (Campisi, 2003).

Mekanisme lainnya menjelaskan bahwa setelah sejumlah pembelahan tertentu, sel-sel pada tubuh kehilangan kemampuan untuk berproliferasi secara permanen, menghasilkan fenotipe *senescent* di mana terjadi perubahan besar dalam berbagai fenotipe seluler dan epigenom. Fenomena ini terkait dengan pemendekan DNA yang membentuk ujung kromosom, yaitu telomer, pada setiap pembelahan sel (Fagagna et al., 2003). Telomer adalah struktur nukleoprotein yang mengandung urutan DNA berulang yang dilipat menjadi struktur kromatin tertentu. Setiap pembelahan sel disertai oleh hilangnya sebagian struktur nukleoprotein ini karena masalah replikasi akhir. Ketika pemendekan telomer mencapai batas kritis, terjadi serangkaian perubahan yang mengarah pada penghambatan proliferasi melalui *senescent* replikatif atau apoptosis. Telomer yang pendek dan tidak berfungsi akan memudahkan terjadinya ketidaknormalan kromosom dan mendorong munculnya kanker (Gilson & Géli, 2007).

Selain usia, terdapat beberapa penyebab lain yang dapat memengaruhi kejadian LNH sel B yang mungkin juga dapat menyebabkan adanya perbedaan *grading*, seperti paparan dari lingkungan dan zat berbahaya yang berakumulasi dalam tubuh, sehingga dapat meningkatkan risiko mutasi genetik pada kasus LNH (Sergentanis et al., 2013).

2) Hubungan Jenis Kelamin dengan *Grading*

Analisis untuk mengevaluasi hubungan antara jenis kelamin dengan *grading* menggunakan metode *Chi-square*. Namun, hasil analisis statistik tidak menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara jenis kelamin dan *grading* dengan nilai p sebesar 0,366.

Penemuan ini menunjukkan bahwa jenis kelamin mungkin bukan faktor risiko utama yang berkontribusi terhadap tingkat *grading* LNH sel B. Meskipun penelitian sebelumnya menunjukkan adanya hubungan potensial antara jenis kelamin dan *grading* limfoma sel B, temuan pada penelitian ini tidak mendukung hubungan tersebut (Kaushansky, 2016).

Menurut Pierdominici et al. (2010), jenis kelamin dapat memengaruhi *grading* melalui efek langsung estrogen pada semua tipe limfosit yang

mengekspresikan reseptor estrogen. Penelitian Yakimchuk et al. (2011) membuktikan efek antiproliferasi dari estrogen pada sel limfoid melalui sinyal estrogen receptor β (ER β). Eksposur dari limfoma sel T dan sel BL untuk agonis ER β selektif in vitro menghambat proliferasinya. Sebagai tambahan, pertumbuhan tumor lebih cepat terjadi pada tikus jantan yang diimplan dengan sel limfoma daripada tikus betina. Setelah tikus betina diovariectomi, pertumbuhan tumor menjadi identik pada tikus jantan dan betina.

KESIMPULAN

Penderita LNH sel B paling banyak ditemukan pada kelompok usia <60 tahun, jenis kelamin laki-laki, dan high grade. Tidak terdapat hubungan bermakna antara usia dengan *grading* LNH sel B. Tidak terdapat hubungan bermakna antara jenis kelamin dengan *grading* LNH sel B.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan melihat faktor-faktor lainnya, seperti riwayat keluarga, status imun, riwayat penyakit, jenis subtype limfoma, faktor genetik, dan faktor lingkungan.

DAFTAR PUSTAKA

- AICR. (2019). Cancer Facts & Figures. *American Cancer Society*, 1–76.
- Ansell, S. M. (2015). Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, 90(8), 1152–1163. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.04.025>
- Asmara, I. G. Y. (2018). Penanda Biologis Limfoma Maligna. *Jurnal Kedokteran*, 7(4), 40–48.
- Bavik, C., Coleman, I., Dean, J. P., Knudsen, B., Plymate, S., & Nelson, P. S. (2006). The Gene Expression Program of Prostate Fibroblast Senescence Modulates Neoplastic Epithelial Cell Proliferation through Paracrine Mechanisms. *Cancer Research*, 66(2), 794–802. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-1716>
- Campisi, J. (2003). Cancer and ageing: Rival demons? *Nature Reviews Cancer*, 3(5), 339–349. <https://doi.org/10.1038/nrc1073>
- Coppé, J.-P., Patil, C. K., Rodier, F., Sun, Y., Muñoz, D. P., Goldstein, J., Nelson, P. S., Desprez, P.-Y., & Campisi, J. (2008). Senescence-Associated Secretory Phenotypes Reveal Cell-Nonautonomous Functions of Oncogenic RAS and the p53 Tumor Suppressor. *PLoS Biology*, 6(12), e301. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060301>
- Fagagna, F. d'Adda D., Reaper, P. M., Clay-Farrace, L., Fiegler, H., Carr, P., Von Zglinicki, T., Saretzki, G., Carter, N. P., & Jackson, S. P. (2003). A DNA damage checkpoint response in telomere-initiated senescence. *Nature*, 426(6963), 194–198. <https://doi.org/10.1038/nature02118>
- Gilson, E., & Géli, V. (2007). How telomeres are replicated. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 8(10), 825–838. <https://doi.org/10.1038/nrm2259>
- GLOBOCAN. (2020). *Cancer Today*. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=360&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=1
- GLOBOCAN. (2022). *Cancer Over Time*. https://gco.iarc.fr/overtime/en/dataviz/age_specific?populations=84000&sexes=1_2&cancers=26&multiple_populations=0&mode=cancer&group_populations=0&multiple_cancers=1&group_cancers=0&years=2016&key=age_specific_rate&age_end

- =16&types=0_1&scale=log&min_zero=
- Gosselin, K., Martien, S., Pourtier, A., Vercamer, C., Ostoich, P., Morat, L., Sabatier, L., Duprez, L., T'Kint De Roodenbeke, C., Gilson, E., Malaquin, N., Wernert, N., Slijepcevic, P., Ashtari, M., Chelli, F., Deruy, E., Vandenbunder, B., De Launoit, Y., & Abbadie, C. (2009). Senescence-Associated Oxidative DNA Damage Promotes the Generation of Neoplastic Cells. *Cancer Research*, 69(20), 7917–7925. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-2510>
- Jameson, J. L., Kasper, D. L., Longo, D. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., & Loscalzo, J. (Eds.). (2018). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill Education.
- Kaushansky, K. (Ed.). (2016). *Williams hematology (Ninth edition)*. McGraw-Hill.
- Kemenkes RI. (2020). *Jenis Kanker ini Rentan Menyerang Manusia*. <https://www.kemkes.go.id/article/view/20011400002/jenis-kanker-ini-rentan-menyering-manusia.html>
- Lee, J. S., Bracci, P. M., & Holly, E. A. (2008). Non-Hodgkin Lymphoma in Women: Reproductive Factors and Exogenous Hormone Use. *American Journal of Epidemiology*, 168(3), 278–288. <https://doi.org/10.1093/aje/kwn119>
- Liu, D., & Hornsby, P. J. (2007). Senescent Human Fibroblasts Increase the Early Growth of Xenograft Tumors via Matrix Metalloproteinase Secretion. *Cancer Research*, 67(7), 3117–3126. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-3452>
- Liu, J., Song, B., Fan, T., Huang, C., Xie, C., Li, J., Zhong, W., Li, S., & Yu, J. (2011). Pathological and clinical characteristics of 1,248 non-Hodgkin's lymphomas from a regional cancer hospital in Shandong, China. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 12(11), 3055–3061.
- LRF. (2021). *Non-Hodgkin Lymphoma*. <https://lymphoma.org/aboutlymphoma/nhl/>
- Martelli, M., Ferreri, A. J. M., Agostinelli, C., Di Rocco, A., Pfreundschuh, M., & Pileri, S. A. (2013). Diffuse large B-cell lymphoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 87(2), 146–171. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2012.12.009>
- Morton, L. M., Slager, S. L., Cerhan, J. R., Wang, S. S., Vajdic, C. M., Skibola, C. F., Bracci, P. M., De Sanjose, S., Smedby, K. E., Chiu, B. C. H., Zhang, Y., Mbulaiteye, S. M., Monnereau, A., Turner, J. J., Clavel, J., Adami, H.-O., Chang, E. T., Glimelius, B., Hjalgrim, H., ... Sampson, J. N. (2014). Etiologic Heterogeneity Among Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes: The InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *JNCI Monographs*, 2014(48), 130–144. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgu013>
- Nolan, J., Saputra, H., Susraini, A. A. A. N., & Sumadi, I. W. J. (2021). PROFIL GAMBARAN LIMFOMA MALIGNUM NON-HODGKIN MENURUT KLASIFIKASI WHO DAN WORKING FORMULATION DI LABORATORIUM PATOLOGI ANATOMI RSUP SANGLAH DENPASAR PERIODE TAHUN 2016 – 2018. *JURNAL MEDIKA UDAYANA*, 10(9), 38–43.
- Pierdominici, M., Maselli, A., Colasanti, T., Giammarioli, A. M., Delunardo, F., Vacirca, D., Sanchez, M., Giovannetti, A., Malorni, W., & Ortona, E. (2010). Estrogen receptor profiles in human peripheral blood lymphocytes. *Immunology Letters*, 132(1–2), 79–85. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2010.06.003>
- Rachon, D., Mysliwska, J., Suchecka-Rachon, K., Wieckiewicz, J., & Mysliwski, A. (2002). Effects of oestrogen deprivation on interleukin-6 production by peripheral blood mononuclear cells of postmenopausal women. *Journal of Endocrinology*, 172(2), 387–395. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1720387>
- Sapkota, S., & Shaikh, H. (2022). Non-Hodgkin Lymphoma. In *Non-Hodgkin Lymphoma*.

- StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559328/>
- SEER NCI. (2020). *Non-Hodgkin Lymphoma—Cancer Stat Facts*. SEER. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>
- Sergentanis, T. N., Kanavidis, P., Michelakos, T., & Petridou, E. T. (2013). Cigarette smoking and risk of lymphoma in adults. *European Journal of Cancer Prevention*, 22(2), 131–150. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e328355ed08>
- Song, S., Grody, W. W., & Naeim, F. (2015). Non-Hodgkin Lymphoma. In A. M. Evens & K. A. Blum (Eds.), *Hematopathology: Morphology, Immunophenotype, Cytogenetics, and Molecular Approaches* (Vol. 165). *Springer International Publishing*. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-13150-4>
- Swerdlow, S. H., Campo, E., Harris, N. L., Jaffe, E. S., Pileri, S. A., Stein, H., & Thiele, J. (2017). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC.
- Swesis, I. A. C., Suega, K., & Rena, N. M. R. A. (2014). *Kaitan Faktor Usia dan Jenis Kelamin terhadap Kejadian Limfoma Non Hodgkin di Rumah Sakit Sanglah Tahun 2014*.
- Xue, W., Zender, L., Miething, C., Dickins, R. A., Hernando, E., Krizhanovsky, V., Cordon-Cardo, C., & Lowe, S. W. (2007). Senescence and tumour clearance is triggered by p53 restoration in murine liver carcinomas. *Nature*, 445(7128), 656–660. <https://doi.org/10.1038/nature05529>
- Yakimchuk, K., Iravani, M., Hasni, M. S., Rhönnstad, P., Nilsson, S., Jondal, M., & Okret, S. (2011). Effect of ligand-activated estrogen receptor β on lymphoma growth in vitro and in vivo. *Leukemia*, 25(7), 1103–1110. <https://doi.org/10.1038/leu.2011.68>