

KARYA AKHIR

**KORELASI EKSPRESI PD-L1 DAN *CYCLIN* D1 DENGAN *GRADING*
HISTOPATOLOGI PADA ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL**



Eddie Saputra

**PROGRAM STUDI PATOLOGI ANATOMIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA /
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. SOETOMO SURABAYA
2022**

KARYA AKHIR

**KORELASI EKSPRESI PD-L1 DAN *CYCLIN* D1 DENGAN *GRADING*
HISTOPATOLOGI PADA ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL**



Eddie Saputra

NIM : 0118281146304

Pembimbing :

Anny Setijo Rahaju

Ridholia

**PROGRAM STUDI PATOLOGI ANATOMIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA /
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. SOETOMO SURABAYA**

2022

**KORELASI EKSPRESI PD-L1 DAN *CYCLIN* D1 DENGAN *GRADING*
HISTOPATOLOGI PADA ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL**

KARYA AKHIR

**Untuk memperoleh Gelar Dokter Spesialis
Dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga**

Oleh:

Eddie Saputra

NIM : 0118281146304

**PROGRAM STUDI PATOLOGI ANATOMIK
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA /
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH DR. SOETOMO SURABAYA
2022**

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Eddie Saputra, dr

NIM : 0118281146304

Judul Penelitian : KORELASI EKSPRESI PD-L1 DAN *CYCLIN* D1 DENGAN
GRADING HISTOPATOLOGI PADA ADENOKARSINOMA
KOLOREKTAL

Dengan ini menyatakan bahwa hasil penelitian ini merupakan hasil karya akhir sendiri dan benar keasliannya serta berasal dari data asli dan bukan hasil rekayasa.

Apabila dikemudian hari, penelitian ini mengandung plagiasi atau autoplajiasi atau penjiplakan atas karya orang lain, maka saya bersedia bertanggung jawab dan menerima sanksi.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tidak dipaksakan.

Dibuat di : Surabaya
Pada tanggal 25 Mei 2022

Yang membuat pernyataan


Eddie Saputra, dr

LEMBAR PERSETUJUAN

**KORELASI EKSPRESI PD-L1 DAN *CYCLIN D1* DENGAN *GRADING*
HISTOPATOLOGI PADA ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL**

Karya Akhir ini telah diujikan pada tanggal 25 Mei 2022 dan telah direvisi

Menyetujui

Pembimbing I



Dr. Anny Setijo Rahaju, dr., Sp.P.A(K)
NIP. 19700920 200812 2 001

Pembimbing II



Ridholia, dr., Sp.P.A(K)
NIP. 19820706 202012 2 001

Mengetahui:

Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis I Patologi Anatomi

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga



Dr. Anny Setijo Rahaju, dr., Sp.P.A(K)
NIP. 19700920 200812 2 001

PENETAPAN PANITIA PENGUJI

**KORELASI EKSPRESI PD-L1 DAN *CYCLIN* D1 DENGAN *GRADING*
HISTOPATOLOGI PADA ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL**

Karya akhir ini diujikan

Pada tanggal 25 Mei 2022

Panitia penguji :

Prof. Dr. I Ketut Suidiana, Drs., M.Si

Dr. Willy Sandhika, dr., M.Si., Sp.P.A(K)

Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes

Dr. Gondo Mastutik , drh., M.Kes

Dyah Fauziah, dr., Sp.P.A(K)

Nila Kurniasari, dr., Sp.P.A(K)

Dr. Anny Setijo Rahaju, dr., Sp.P.A(K)

Ridholia, dr., Sp.P.A (K)

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, puji syukur ke hadirat Allah SWT karena berkat rahmat dan tuntunanNya, karya akhir dengan judul “Korelasi Ekspresi PD-L1 dan *cyclin* D1 dengan *Grading* Histopatologi pada Adenokarsinoma Kolorektal” dapat diselesaikan sebagai salah satu persyaratan pendidikan spesialisasi bidang Patologi Anatomi di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

Saya menyampaikan rasa terima kasih sedalam-dalamnya kepada guru- guru saya dan berbagai pihak yang telah memberikan bantuan dan dukungan sehingga karya akhir ini dapat diselesaikan, dengan hormat saya sebutkan :

1. Dr. Anny Setijo Rahaju, dr., Sp.P.A(K), sebagai pembimbing I, sekaligus Koordinator Program Studi PPDS-1 Patologi Anatomi yang selalu mengarahkan dan mengingatkan saya selama pengerjaan penelitian dan penulisan karya akhir ini serta atas segala bentuk perhatian, semangat dan dukungan bagi saya selama menempuh proses pendidikan.
2. Ridholia, dr., Sp.P.A(K), sebagai pembimbing II, atas semua bimbingan, masukan, dukungan serta dengan sabar meluangkan waktunya bagi saya selama pengerjaan penelitian dan penulisan karya akhir ini.
3. Prof. Dr. Moh. Nasih, SE., MT., Ak., CMA. sebagai Rektor Universitas Airlangga beserta jajarannya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan Spesialisasi Patologi Anatomi di Universitas Airlangga.
4. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp. OG (K) sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga beserta jajarannya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan Spesialisasi Patologi Anatomi di Universitas Airlangga.

5. Dyah Fauziah, dr., Sp.P.A(K) selaku Ketua Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga periode sekarang dan Sjahjenny Mustokoweni, dr., Sp.P.A(K), MIAC, sebagai Ketua Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga periode sebelumnya atas segala perhatian, motivasi dan pengajarannya yang diberikan kepada saya dalam penulisan karya akhir ini maupun selama masa pendidikan.
6. Nila Kurniasari, dr., Sp.P.A(K) selaku Sekretaris Program Studi PPDS-1 Patologi Anatomi, atas segala perhatian, pengertian dan dorongan semangat bagi saya dalam penyelesaian tugas ilmiah selama masa pendidikan.
7. Alphania Rahniayu, dr., Sp.P.A(K) selaku Sekretaris Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga atas segala perhatian, motivasi dan pengajaran yang diberikan kepada saya dalam penulisan karya akhir ini maupun selama pendidikan.
8. Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes. selaku pembimbing statistik, atas segala bantuan, bimbingan dan arahan khususnya berkaitan dengan metodologi penelitian, penulisan naskah dan analisis statistik.
9. Dr. Willy Sandhika, dr., M.Si, Sp.P.A(K) selaku Koordinator bidang penelitian dan ilmiah PPDS-1 Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga atas segala masukan dan pertimbangan yang diberikan kepada saya, khususnya dalam pengerjaan karya ilmiah ini.
10. Prof. Dr. I Ketut Sudiana, Drs., M.Si atas segala bimbingan, arahan dan saran terutama yang berhubungan dengan mekanisme biologi molekuler.
11. Dr. Gondo Mastutik, drh., M.Kes atas segala bimbingan, arahan dan saran terutama yang berhubungan dengan mekanisme biologi molekuler.

12. Dr. Etty Hary Kusumastuti, dr., Sp.P.A(K), MIAC, sebagai Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo atas segala perhatian dan dukungannya dalam penulisan karya akhir ini maupun selama pendidikan.
13. Prof. Dr. Endang Joewarini, dr., Sp.P.A(K), sebagai guru besar kami, yang di sela-sela kesibukannya berkenan memberikan bimbingan dan mengajarkan kemandirian selama masa pendidikan kami.
14. Prof. Dr. Soehartono Taat Putra, dr., M.S., sebagai guru besar kami, yang selalu mendorong kami untuk berpikir maju dan mengembangkan ilmu.
15. Prof. Dr. Juliati Hood Al Segaff, dr., M.S., Sp.P.A(K), FIAC, sebagai guru besar Patologi Anatomi yang meskipun telah purna tugas masih sering membagi pengalaman dan memberikan semangat untuk belajar.
16. Prof. J.H. Lunardi, dr., Sp.P.A(K), FIAC, sebagai guru besar Patologi Anatomi yang meskipun telah purna tugas tetap berkenan membimbing, membagi ilmu dan menerima konsultasi dari kami.
17. Dr. Joni Wahyudi, dr., Sp.BS(K) selaku Direktur Utama RSUD Dr. Soetomo beserta jajarannya, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk bekerja dan belajar di dalam lingkup RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
18. Koesoemowardojo dr., M.Sc, Sp.PA(K), yang meskipun telah purna tugas namun tetap mau memberikan waktu dan bimbingannya kepada kami di setiap jumat pagi.
19. Farook Hoesin, dr., Sp.P.A(K), selaku Ketua IAPI Cabang Surabaya, yang selalu membimbing dan meskipun sudah purna tugas tetap berkenan menemani kami diskusi *tumor board* di bagian ginekologi onkologi.
20. Dr. Imam Soesilo, dr., Sp.P.A(K), Heriyawati, dr Sp.PA, Grace Aryani, dr., Sp.PA,(K) dan Priangga dr., Sp.PA yang selalu membimbing kami sehari-

harinya, memberikan masukan dalam keseharian kami sebagai PPDS selama masa pendidikan.

21. Anisia Indiralia, dr., Sp.P.A, selaku Kepala Bagian Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Haji Surabaya, beserta seluruh staf. Terima kasih atas bimbingan, petunjuk dan kerja sama yang baik selama kami menjalani putaran di RSUD Haji Surabaya.
22. Semua rekan PPDS I Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah menjadi sahabat dan keluarga selama menempuh pendidikan dan menyelesaikan karya akhir ini.
23. Seluruh karyawan Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas telah membantu jalannya proses penelitian dan selama saya menempuh pendidikan.
24. Seluruh keluarga inti tersayang, istriku Riza Alfina SST.,S.KM.,M.Epid, anak-anakku Meutia dan Akifa, kedua orang tuaku bapak Ilyas Amin, SE dan ibu Nursidah serta kedua mertuaku ibu Muntiasih, S.Pd.,M.MPd dan Almarhum Dr.As'at Rizal.,MM yang tiada henti selalu memberikan semangat, doa dan dukungan selama masa pendidikan penulis.
25. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu, yang turut menyumbangkan tenaga dan saran dalam penyelesaian karya akhir ini.

Penulis menyadari bahwa tulisan ini memiliki banyak kekurangan. Oleh karena itu, masukan dan saran yang berguna untuk perbaikan sangat diharapkan. Semoga karya ini bermanfaat.

Surabaya, 30 Mei 2022

Penulis

KORELASI EKSPRESI PD-L1 DAN *CYCLIN* D1 DENGAN *GRADING* HISTOPATOLOGI PADA ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL

Eddie Saputra, Anny Setijo Rahaju, Ridholia

*Departemen / SMF Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas
Airlangga / RSUD Dr. Soetomo, Surabaya*

Latar Belakang: Adenokarsinoma kolorektal adalah kanker paling umum ketiga di dunia dengan insidensi semakin meningkat di Indonesia. Lebih dari 90% karsinoma kolorektal adalah jenis adenokarsinoma. Salah satu faktor prognosis adenokarsinoma kolorektal adalah *grading* histopatologi. Ekspresi *programmed death-ligand 1* (PD-L1) dan *cyclin* D1 berpotensi untuk digunakan sebagai salah satu faktor prediktif dan prognostik terhadap sel tumor pada kanker kolorektal.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara ekspresi PD-L1 dan *cyclin* D1 dengan *grading* histopatologi pada adenokarsinoma kolorektal.

Metode: Penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional* dengan menggunakan sampel 34 blok parafin sediaan adenokarsinoma kolorektal di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode Januari 2016 sampai Desember 2020. Parameter penilaian adalah persentase skoring antibodi PD-L1 dan *cyclin* D1 yang terpulas positif pada membrane dan inti sel tumor dan dilakukan penilaian *grading* histopatologi berdasarkan pewarnaan *hematoxylin-eosin* (HE).

Hasil : Ekspresi PD-L1 berkorelasi positif dengan *grading* histopatologi pada adenokarsinoma kolorektal ($p=0,006$). Ekspresi *cyclin* D1 tidak berkorelasi dengan *grading* histopatologi pada adenokarsinoma kolorektal ($p=0,891$). Analisis statistik menunjukkan tidak ada korelasi yang signifikan antara ekspresi PD-L1 dengan *cyclin* D1 ($r = 0,188$; $p=0,286$).

Kesimpulan : Ekspresi PD-L1 positif maka akan sejalan dengan peningkatan *grading* histopatologi. Tidak terdapat korelasi ekspresi *cyclin* D1 dengan *grading* histopatologi. Tidak terdapat korelasi antara ekspresi PD-L1 dan *cyclin* D1 dengan *grading* histopatologi pada adenokarsinoma kolorektal.

Kata kunci: PD-L1, *Cyclin* D1, *Grading* Histopatologi, Kanker, Adenokarsinoma kolorektal

CORRELATION BETWEEN PD-L1 AND CYCLIN D1 WITH HISTOPATHOLOGICAL GRADING IN COLORECTAL ADENOCARCINOMA

Eddie Saputra, Anny Setijo Rahaju, Ridholia

Anatomical Pathology Department, Faculty of Medicine Universitas Airlangga /
Dr. Soetomo General Academic Hospital, Surabaya

Background: Colorectal adenocarcinoma is the third most common cancer in the world with increasing incidence in Indonesia. More than 90% of colorectal carcinomas are adenocarcinoma. One of its prognostic factor is histopathological grading. Expression of programmed death-ligand 1 (PD-L1) and cyclin D1 has the potential to be used as a predictive and prognostic factor for tumor cells in colorectal cancer.

Objective: This study aims to determine the correlation between the expression of PD-L1 and cyclin D1 with histopathological grading in colorectal adenocarcinoma

Method: An analytical observational study with a cross-sectional approach using a sample of 34 paraffin blocks of colorectal adenocarcinoma preparations at the Anatomical Pathology Laboratory Dr. Soetomo General Academic Hospital Surabaya for the period January 2016 to December 2020. The assessment parameters were the percentage of PD-L1 and cyclin D1 antibodies that were stained positively on the membrane and nucleus of tumor cells and histopathological grading was assessed based on hematoxylin-eosin (HE) staining.

Result : PD-L1 expression was positively correlated with histopathological grading ($p=0.006$). Cyclin D1 expression did not correlate with histopathological grading ($p=0.891$). Statistical analysis showed no significant correlation between PD-L1 expression and cyclin D1 ($r = 0.188$; $p = 0.286$).

Conclusion : Positive PD-L1 expression will be in line with the increase in histopathological grading. There was no correlation between cyclin D1 expression and histopathological grading. There was no correlation between the expression of PD-L1 and cyclin D1 with histopathological grading in colorectal adenocarcinoma.

Keywords: PD-L1, Cyclin D1, Grading Histopathology, Cancer, Adenocarcinoma colorectal

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL DALAM.....	i
HALAMAN PRASYARAT GELAR.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN.....	iii
LEMBAR PERSETUJUAN.....	iv
PENETEPAN PANITIA PENGUJI.....	v
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
ABSTRAK.....	x
<i>ABSTRACT</i>	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan umum.....	4
1.3.2 Tujuan khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat teoritis.....	5
1.4.2 Manfaat praktis.....	5
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	 6
2.1 Kanker Kolorektal.....	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Epidemiologi.....	6
2.1.3 Patogenesis.....	7
2.1.4 Faktor resiko kanker kolorektal.....	8
2.1.5 Gambaran klinis.....	9
2.1.6 Makroskopis	9
2.1.7 Mikroskopis.....	10
2.2 <i>Grading</i> Histopatologi Adenokarsinoma Kolorektal.....	12
2.2.1 Karsinogenesis dan siklus sel.....	12
2.3 <i>Cyclin D1</i>	15
2.3.1 Aspek imunologi tumor.....	17
2.4 <i>Programmed death-1 (PD-1) dan programmed death-ligand 1 (PD-L1)</i>	24
2.4.1 Regulasi PD-L1	25
2.5 Faktor Prognostik pada Kanker Kolorektal.....	25
2.5.1 Ekspresi <i>programmed death-ligand 1 (PD-L1)</i>	25
2.5.2 Ekspresi <i>cyclin D1</i>	26
2.6 Penanganan Kanker Kolorektal.....	27
 BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS	 30
3.1 Kerangka Konseptual.....	31

3.2	Hipotesis Penelitian.....	32
BAB 4	METODE PENELITIAN.....	33
4.1	Rancangan Penelitian.....	33
4.2	Populasi, Sampel, Teknik <i>Sampling</i>	33
4.2.1	Populasi	33
4.2.2	Sampel.....	33
4.2.3	Teknik <i>sampling</i>	34
4.3	Variabel Penelitian.....	35
4.4	Definisi Operasional.....	36
4.5	Cara Kerja.....	38
4.5.1	Prosedur pengumpulan data.....	38
4.5.2	Alokasi subyek.....	39
4.5.3	Prosedur pewarnaan <i>hematoxylin-eosin</i>	39
4.5.4	Prosedur pewarnaan <i>imunohistokimia</i>	40
4.5.5	Interpretasi hasil pewarnaan <i>imunohistokimia</i>	41
4.6	Tempat dan Waktu Penelitian.....	41
4.7	Analisis Data.....	41
4.8	Alur penelitian.....	43
BAB 5	HASIL PENELITIAN.....	44
5.1	Karakteristik Sampel Penelitian.....	44
5.1.1	Distribusi pasien adenokarsinoma kolorektal berdasarkan usia.....	44
5.1.2	Distribusi pasien adenokarsinoma kolorektal berdasarkan jenis kelamin.....	45
5.1.3	Distribusi pasien adenokarsinoma kolorektal berdasarkan grading histopatologi.....	46
5.1.4	Distribusi ekspresi PD-L1 pada pasien adenokarsinoma kolorektal.....	46
5.1.5	Distribusi ekspresi <i>cyclin</i> D1 pada pasien adenokarsinoma kolorektal	47
5.2	Korelasi antara Ekspresi PD-L1 dengan <i>Grading</i> Histopatologi pada Adenokarsinoma Kolorektal	48
5.3	Korelasi antara Ekspresi <i>cyclin</i> D1 dengan <i>Grading</i> Histopatologi pada Adenokarsinoma Kolorektal	49
5.4	Korelasi antara Ekspresi PD-L1 dengan <i>cyclin</i> D1 pada <i>Grading</i> Histopatologi pada Adenokarsinoma Kolorektal	51
BAB 6	PEMBAHASAN.....	53
6. 1	Karakteristik Sampel Penelitian.....	53
6. 2	Ekspresi PD-L1 dengan <i>Grading</i> Histopatologi pada Adenokarsinoma Kolorektal.....	56
6. 3	Ekspresi <i>cyclin</i> D1 dengan <i>Grading</i> Histopatologi pada Adenokarsinoma Kolorektal.....	58
6. 4	Korelasi antara Ekspresi PD-L1 dengan <i>cyclin</i> D1 pada <i>Grading</i> Histopatologi Adenokarsinoma Kolorektal	60

BAB 7	KESIMPULAN DAN SARAN.....	62
7.1	Kesimpulan.....	62
7.2	Saran.....	62
	DAFTAR PUSTAKA	63
	LAMPIRAN	67

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Kriteria <i>grading</i> histopatologi adenokarsinoma kolorektal	12
Tabel 4.1	Definisi operasional.....	36
Tabel 5.1	Hasil uji korelasi <i>spearman</i> antara ekspresi PD-L1 dengan <i>grading</i> histopatologi pada adenokarsinoma kolorektal.....	49
Tabel 5.2	Ekspresi PD-L1 dengan <i>grading</i> histopatologi pada adenokarsinoma kolorektal.....	49
Tabel 5.3	Hasil uji korelasi <i>spearman</i> antara ekspresi <i>cyclin</i> D1 dengan <i>grading</i> histopatologi pada adenokarsinoma kolorektal.....	51
Tabel 5.4	Ekspresi <i>cyclin</i> D1 dengan <i>grading</i> histopatologi pada adenokarsinoma kolorektal.....	51
Tabel 5.5	Hasil uji korelasi <i>spearman</i> antara ekspresi PD-L1 dengan <i>cyclin</i> D1 pada <i>grading</i> histopatologi adenokarsinoma kolorektal.....	52

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Karsinoma kolorektal.....	10
Gambar 2.2	Keragaman histopatologi.....	12
Gambar 2.3	Siklus dan proliferasi sel.....	14
Gambar 2.4	Jenis-jenis cyclin dan CDK pada siklus sel.....	16
Gambar 2.5	Fase <i>cancer immunoediting</i>	21
Gambar 3.1	Kerangka konseptual.....	31
Gambar 4.1	Rancangan penelitian.....	34
Gambar 4.2	Alur penelitian.....	43
Gambar 5.1	Distribusi berdasarkan usia.....	45
Gambar 5.2	Distribusi berdasarkan jenis kelamin.....	45
Gambar 5.3	Distribusi berdasarkan <i>grading</i> histopatologi.....	46
Gambar 5.4	Distribusi ekspresi PD-L1.....	47
Gambar 5.5	Distribusi ekspresi <i>cyclin</i> D1.....	47
Gambar 5.6	Pulasan hematoksilin-eosin dan ekspresi PD-L1 pada sel tumor adenokarsinoma kolorektal pada membrane sel tumor.....	48
Gambar 5.7	Pulasan hematoksilin-eosin dan <i>cyclin</i> D1 pada sel tumor adenokarsinoma kolorektal pada inti sel tumor.....	50

DAFTAR SINGKATAN

AFP	= <i>A-fetoprotein</i>
AJCC	= <i>American Joint Committee on Cancer</i>
APC	= <i>Antigen Presenting Cell</i>
Bcl-xl	= <i>B-cell lymphoma-extra large</i>
BRAF	= <i>B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase</i>
CD	= <i>Cluster of Differentiation</i>
CEA	= <i>Carcinoembryogenic antigen</i>
CTL	= <i>Cytotoxic T-Lymphocytes</i>
CTLA-4	= <i>Cytotoxic T-Lymphocytes Associated Protein-4</i>
CDK	= <i>Cyclin-dependent kinases</i>
CKI	= <i>Cyclin-dependent kinase inhibitor</i>
DNA	= <i>Deoxyribose-nucleic acid</i>
EBV	= <i>Epstein-Barr virus</i>
HE	= <i>Hematoxylin-eosin</i>
HTLV-1	= <i>Human T-lymphotropic virus type 1</i>
IFN- γ	= <i>Interferon-gamma</i>
IL	= <i>Interleukin</i>
ITIM	= <i>Immune receptor tyrosine-based inhibitory motif</i>
ITSM	= <i>Immunoreceptor tyrosine-based switch motif</i>
KRAS	= <i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i>
MAPK	= <i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MHC	= <i>Major histocompatibility complex</i>
MMR	= <i>Mismatch repair</i>
MSI-h	= <i>Microsatellite instability-high</i>
NK	= <i>Natural killer</i>
PD-1	= <i>Programmed death-1</i>
PD-L1	= <i>Programmed death-ligand 1</i>
PI3K	= <i>Phosphoinositide 3-kinase</i>
RNA	= <i>Ribose-nucleic acid</i>
STAT-3	= <i>Signal transducer and activation of transcription-3</i>
TCR	= <i>T-cell receptor</i>
Treg	= <i>Regulatory T cell</i>
WHO	= <i>World Health Organization</i>