

SKRIPSI

PERBANDINGAN INFILTRASI SEL PLASMA BERDASARKAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI KARSINOMA OVARIUM SEROSA DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

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



ISABELLA FRISCA

04011282025111

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2023**

HALAMAN PENGESAHAN

PERBANDINGAN INFILTRASI SEL PLASMA BERDASARKAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI KARSINOMA OVARIUM SEROSA DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

LAPORAN AKHIR SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran di Universitas Sriwijaya

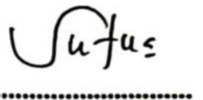
Oleh:
Isabella Frisca
04011282025111

Palembang, 13 Desember 2023
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I
dr. Wresnindvatsih, Sp. P.A. Subsp. O.G.P. (K), M. Kes.
NIP. 197108022002122001



Pembimbing II
dr. Soilia Fertilita, M. Imun
NIP. 198310082015042002



Penguji I
dr. Susilawati, Sp. P.A. Subsp. Kv.R.M (K), M.Kes
NIP. 197111072014122001



Penguji II
Dr. dr. Desi Oktariana, M. Biomed
NIP. 199010132015042004



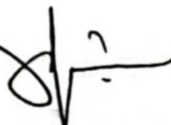
Koordinator Program Studi

dr. Susilawati, M. Kes
NIP.197802272010122001



Mengetahui.

Wakil Dekan I



Irfanuddin, Sp. KO., M.Pd. Ked
NIP. 197207172008012007

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul “Perbandingan Infiltrasi Sel Plasma berdasarkan Karakteristik Klinikopatologi Karsinoma Ovarium Serosa Di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 13 Desember 2023.

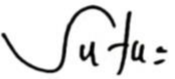
Palembang, 13 Desember 2023

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I
dr. Wresnindvatsih, Sp. P.A. Subsp. O.G.P. (K), M. Kes.
NIP. 197108022002122001


.....

Pembimbing II
dr. Soilia Fertilita, M. Imun
NIP. 198310082015042002


.....

Penguji I
dr. Susilawati, Sp. P.A. Subsp. Kv.R.M. (K), M.Kes
NIP. 197111072014122001


.....

Penguji II
Dr. dr. Desi Oktariana, M. Biomed
NIP. 199010132015042004


.....

Mengetahui.

Koordinator Program Studi

Wakil Dekan I


dr. Susilawati, M. Kes
NIP.197802272010122001




Prof. Dr. dr. Irfanuddin, Sp. KO., M.Pd. Ked
NIP.197207172008012007

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Isabella Frisca

NIM : 04011282025111

Judul : Perbandingan Infiltrasi Sel Plasma berdasarkan Karakteristik
Klinikopatologi Karsinoma Ovarium Serosa Di RSUP Dr.
Mohammad Hoesin Palembang

Menyatakan bahwa skripsi saya merupakan hasil karya saya 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, 13 Desember 2023



Isabella Frisca

04011282025111

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Isabella Frisca

NIM : 04011282025111

Judul : Perbandingan Infiltrasi Sel Plasma berdasarkan Karakteristik Klinikopatologi Karsinoma Ovarium Serosa Di 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, 7 Desember 2023



Isabella Frisca
04011282025111

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa karena berkat rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Perbandingan Infiltrasi Sel Plasma berdasarkan Karakteristik Klinikopatologi Karsinoma Ovarium Serosa Di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang”. Skripsi ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S. Ked.) pada Program Studi Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Dalam penyusunan skripsi ini melibatkan banyak pihak yang selalu senantiasa memberi bantuan, dukungan serta doa. Oleh sebab itu, ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis ucapkan kepada:

1. dr. Wresnindyatsih, Sp. P.A. Subsp. O.G.P. (K), M. Kes dan dr. Soilia Fertilita, M. Imun selaku dosen pembimbing yang telah memberikan banyak bantuan, masukan serta ilmu untuk membimbing dan mengarahkan penulis selama penulisan skripsi ini.
2. dr. Susilawati, Sp. P.A. Subsp. Kv.R.M. (K), M. Kes dan Dr. dr. Desi Oktariana, M. Biomed sebagai penguji yang telah memberikan kritik, saran, masukan, dan ilmu kepada saya dalam penyusunan skripsi ini.
3. Ibu Samiri selaku ibunda penulis dan Bapak Alexander Frankie Walandouw selaku ayah penulis, saudara, dan keluarga penulis yang senantiasa memberikan dukungan dan doa selama penulisan skripsi ini.
4. Teman dekat penulis, yaitu Yosef Christian, sahabat seperjuangan dari *offline* gamma, teman-teman gereja, dan *Amygdala* yang menjadi penyemangat bagi penulis.

Semoga segala bantuan, bimbingan, motivasi, serta doa yang telah diberikan kepada penulis dibalas oleh Tuhan dengan balasan yang lebih baik. Kritik dan saran yang bersifat membangun dari pembaca sangat diharapkan agar skripsi ini lebih bermanfaat.

Palembang, 13 Desember 2023



Isabella Frisca
04011282025111

ABSTRAK

**Perbandingan Infiltrasi Sel Plasma berdasarkan Karakteristik
Klinikopatologi Karsinoma Ovarium Serosa Di
RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang**
(*Isabella Frisca*, Desember 2023, 117 halaman)
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar belakang: Kanker ovarium merupakan salah satu penyebab utama kematian pada wanita di seluruh dunia. Sel plasma sebagai salah satu sel imun yang menginfiltrasi tumor memiliki peran penting membentuk respon imun protumor atau sebagai antitumor. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui perbandingan infiltrasi sel plasma berdasarkan karakteristik klinikopatologi karsinoma ovarium serosa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Metode Penelitian: Penelitian ini menggunakan metode *cross-sectional*. Sampel yang digunakan adalah preparat jaringan karsinoma ovarium serosa yang telah diberi pewarna HE serta memiliki data klinis pasien yang tercatat di Instalasi Rekam Medik. Pengamatan dilakukan dengan mengidentifikasi morfologi sel plasma yang menginfiltrasi lingkungan mikro tumor baik intratumor maupun stroma. Hasil perhitungan sel plasma pada intratumor dan stroma akan dianalisis secara statistik dan dilihat perbedaannya berdasarkan karakteristik klinikopatologi pasien kanker ovarium serosa.

Hasil: Hasil yang signifikan pada perbandingan infiltrasi sel plasma di intratumor ($p=0,005$) maupun stroma ($p=0,001$) terhadap usia pasien. Perbandingan infiltrasi sel plasma di intratumor maupun stroma berdasarkan stadium dan subtype menunjukkan hasil yang tidak signifikan ($p>0,05$).

Kesimpulan: Hasil dari analisis bivariat menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara infiltrasi sel plasma dengan usia.

Kata Kunci: Karsinoma Ovarium Serosa, Lingkungan Mikro Tumor, Sel Plasma, Klinikopatologi

Pembimbing I



dr. Wresnindyatsih, Sp. P.A. Subsp. O.G.P. (K), M. Kes.
NIP. 197108022002122001

Pembimbing II



dr. Soilia Fertilita, M. Imun
NIP. 198310082015042002

Mengetahui,
Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M. Kes
NIP.197802272010122001

ABSTRACT

Comparison of Plasma Cell Infiltration based on Clinicopathological Characteristics of Serous Ovarian Carcinoma at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang
(Isabella Frisca, December 2023, 117 pages)
Faculty of Medicine Sriwijaya University

Introduction: Ovarian cancer is one of the main causes of death in women throughout the world. Plasma cells as one of the immune cells that infiltrate tumors have an important role in forming a pro-tumor or anti-tumor immune response. The aim of this study was to determine the comparison of plasma cell infiltration based on the clinicopathological characteristics of serous ovarian carcinoma at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Method: This research uses a cross-sectional method. The samples used were serous ovarian carcinoma tissue preparations that had been treated with HE dye and had the patient's clinical data recorded in the Medical Records Installation. Observations were made by identifying the morphology of plasma cells that infiltrate the tumor microenvironment, both intratumor and stromal. The results of intratumor and stromal plasma cell counts will be analyzed statistically and the differences will be seen based on the clinicopathological characteristics of serous ovarian cancer patients.

Results: Significant results in the comparison of plasma cell infiltration in the intratumor ($p=0.005$) and stroma ($p=0.001$) to the patient's age. Comparison of plasma cell infiltration in the intratumor and stroma based on stage and subtype showed that the results were not significant ($p>0.05$).

Conclusion: The results of bivariate analysis show that there is a significant difference between plasma cell infiltration and age.

Keywords: Serous Ovarian Carcinoma, Tumor Microenvironment, Plasma Cells, Clinicopathology

Pembimbing I



dr. Wresnindyatsih, Sp. P.A. Subsp. O.G.P. (K), M. Kes.
NIP. 197108022002122001

Pembimbing II



dr. Soilia Fertilita, M. Imun
NIP. 198310082015042002

Mengetahui,
Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M. Kes
NIP.197802272010122001

RINGKASAN

PERBANDINGAN INFILTRASI SEL PLASMA BERDASARKAN KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI KARSINOMA OVARIVM SEROSA DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, 13 Desember 2023

Isabella Frisca; Dibimbing oleh dr. Wresnindyatsih, Sp. P.A. Subsp. O.G.P. (K),
M. Kes. dan dr. Soilia Fertilita, M. Imun
Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

xix + 98 halaman, 7 tabel, 26 gambar, 8 lampiran

RINGKASAN

Kanker ovarium merupakan salah satu penyebab utama kematian pada wanita di seluruh dunia. Sel plasma sebagai salah satu sel imun yang menginfiltrasi tumor memiliki peran penting membentuk respon imun protumor atau sebagai antitumor. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui perbandingan infiltrasi sel plasma berdasarkan karakteristik klinikopatologi karsinoma ovarium serosa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Penelitian ini menggunakan metode *cross-sectional*. Sampel yang digunakan adalah preparat jaringan karsinoma ovarium serosa yang telah diberi pewarna HE serta memiliki data klinis pasien yang tercatat di Instalasi Rekam Medik. Pengamatan dilakukan dengan mengidentifikasi morfologi sel plasma yang menginfiltrasi lingkungan mikro tumor baik intratumor maupun stroma. Hasil perhitungan sel plasma pada intratumor dan stroma akan dianalisis secara statistik dan dihubungkan dengan karakteristik klinikopatologi pasien kanker ovarium serosa. Hasil yang signifikan pada perbandingan infiltrasi sel plasma di intratumor ($p=0,005$) maupun stroma ($p=0,001$) terhadap usia pasien. Perbandingan infiltrasi sel plasma intratumor maupun stroma berdasarkan karakteristik klinikopatologi lainnya menunjukkan hasil yang tidak signifikan ($p>0,005$). Hasil dari analisis bivariat menunjukkan bahwa terdapat perbandingan yang bermakna antara infiltrasi sel plasma intratumor ($p=0,005$) dan stroma ($p=0,001$) dengan usia. Perbandingan infiltrasi sel plasma di intratumor dan stroma berdasarkan karakteristik klinikopatologi lainnya (stadium dan subtipe) tidak menunjukkan perbandingan yang bermakna.

Kata Kunci: Karsinoma Ovarium Serosa, Lingkungan Mikro Tumor, Sel Plasma, Klinikopatologi

Kepustakaan: 84, (1994–2023)

SUMMARY

COMPARISON OF PLASMA CELL INFILTRATION BASED ON CLINICOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF SEROUS OVARIAN CARCINOMA AT RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Scientific Paper in the form of Skripsi, December 13th 2023

*Isabella Frisca; supervised by dr. Wresnindyatsih, Sp. P.A. Subsp. O.G.P.(K),
M. Kes. and dr. Soilia Fertilita, M. Imun
Medical Education Study Program, Faculty of Medicine, Sriwijaya University*

xix + 98 pages, 7 tables, 26 pictures, 8 attachments

SUMMARY

Ovarian cancer is one of the main causes of death in women throughout the world. Plasma cells as one of the immune cells that infiltrate tumors have an important role in forming a pro-tumor or anti-tumor immune response. The aim of this study was to determine the comparison of plasma cell infiltration based on the clinicopathological characteristics of serous ovarian carcinoma at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. This research uses a cross-sectional method. The samples used were serous ovarian carcinoma tissue preparations that had been treated with HE dye and had the patient's clinical data recorded in the Medical Records Installation. Observations were made by identifying the morphology of plasma cells that infiltrate the tumor microenvironment, both intratumor and stromal. The results of intratumor and stromal plasma cell counts will be analyzed statistically and linked to the clinicopathological characteristics of serous ovarian cancer patients. Significant results in the comparison of plasma cell infiltration in the intratumor ($p=0.005$) and stroma ($p=0.001$) to the patient's age. Comparison of intratumor and stromal plasma cell infiltration based on other clinicopathological characteristics showed insignificant results. The results of bivariate analysis showed that there was a significant comparison between intratumor plasma cell infiltration ($p=0.005$) and stroma ($p=0.001$) with age. Comparison of intratumor and stromal plasma cell infiltration based on other clinicopathological characteristics (stadium and subtype) did not show a significant comparison.

Keywords: *Serous Ovarian Carcinoma, Tumor Microenvironment, Plasma Cells, Clinicopathology*

Citations: *84, (1994–2023)*

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN	II
HALAMAN PERSETUJUAN	III
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS	IV
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	V
KATA PENGANTAR	VI
ABSTRAK	VII
<i>ABSTRACT</i>	VIII
RINGKASAN	IX
<i>SUMMARY</i>	X
DAFTAR ISI	XI
DAFTAR TABEL	XV
DAFTAR GAMBAR	XVI
DAFTAR LAMPIRAN	XVIII
DAFTAR SINGKATAN	XIX
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
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 Klinis	4
1.5.3.	Manfaat Sosial	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA		6
2.1.	Karsinoma Ovarium.....	6
2.1.1.	Definisi.....	6
2.1.2.	Epidemiologi.....	7
2.1.3.	Etiologi.....	8
2.1.4.	Patogenesis.....	10
2.1.5.	Faktor Risiko	11
2.1.6.	Klasifikasi	12
2.1.7.	Stadium	26
2.1.8.	Penegakkan Diagnosis	28
2.1.9.	Tatalaksana	29
2.1.10.	Karakteristik Klinikopatologi Karsinoma Ovarium Serosa	30
2.2.	Lingkungan Mikro Tumor	32
2.2.1.	Komposisi Lingkungan Mikro Tumor	32
2.2.2.	Infiltrasi Sel Plasma pada Lingkungan Mikro Tumor.....	40
2.2.3.	Infiltrasi Sel Plasma pada Karsinoma Ovarium Serosa	43
2.2.4.	Faktor yang Mempengaruhi Infiltrasi Sel Plasma.....	44
2.3.	Sel Plasma.....	48
2.4.	Kerangka Teori.....	49
2.5.	Kerangka Konsep.....	50

BAB 3 METODE PENELITIAN	51
3.1. Jenis Penelitian	51
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian	51
3.3. Populasi dan Sampel Penelitian.....	51
3.3.1. Populasi.....	51
3.3.2. Sampel	51
3.3.2.1. Cara Pengambilan Sampel	51
3.3.3. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	52
3.3.3.1. Kriteria Inklusi	52
3.3.3.2. Kriteria Eksklusi.....	53
3.4. Variabel Penelitian	53
3.4.1. Variabel Dependen	53
3.4.2. Variabel Independen	53
3.5. Definisi operasional	54
3.6. Cara Pengumpulan Data	56
3.7. Cara Pengolahan dan Analisis Data	56
3.7.1. Analisis Data Univariat.....	56
3.7.2. Analisis Data Bivariat.....	57
3.8. Alur Kerja Penelitian	58
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	59
4.1. Hasil Penelitian	59
4.1.1. Analisis Univariat	60
4.1.1.1. Penilaian Sel Plasma pada Jaringan Karsinoma Ovarium Serosa	60
4.1.1.2. Distribusi Infiltrasi Sel Plasma.....	62

4.1.1.3. Distribusi Karakteristik Klinikopatologi pada Pasien Karsinoma Ovarium Serosa	63
4.1.2. Analisis Bivariat	63
4.1.2.1. Perbandingan Infiltrasi Sel Plasma berdasarkan Usia.....	64
4.1.2.2. Perbandingan Infiltrasi Sel Plasma berdasarkan Stadium	64
4.1.2.3. Perbandingan Infiltrasi Sel Plasma berdasarkan Subtipe	65
4.2. Pembahasan	66
4.2.1. Pembahasan Distribusi Karakteristik Klinikopatologi pada Pasien Karsinoma Ovarium Serosa	66
4.2.2. Pembahasan Hasil Uji Beda Rata-rata Perbandingan antara Infiltrasi Sel Plasma dengan Karakteristik Klinikopatologi pada Pasien Karsinoma Ovarium Serosa	66
4.3. Keterbatasan Penelitian.....	69
BAB 5 SIMPULAN DAN SARAN.....	70
5.1. Simpulan	70
5.2. Saran	70
DAFTAR PUSTAKA.....	71
LAMPIRAN.....	81
BIODATA.....	98

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Klasifikasi stadium kanker ovarium menurut FIGO dan AJCC ²	26
Tabel 3.1 Definisi Operasional.....	54
Tabel 4. 1 Distribusi Infiltrasi Sel Plasma.....	62
Tabel 4. 2 Distribusi Karakteristik Klinikopatologi Pasien Karsinoma Ovarium Serosa	63
Tabel 4. 3 Hasil Analisis Bivariat Perbandingan Infiltrasi Sel Plasma Intratumor dan Stroma berdasarkan Usia Pasien	64
Tabel 4. 4 Hasil Analisis Bivariat Perbandingan Infiltrasi Sel Plasma Intratumor dan Stroma berdasarkan Stadium Pasien	65
Tabel 4. 5 Hasil Analisis Bivariat Perbandingan Infiltrasi Sel Plasma Intratumor dan Stroma berdasarkan Subtipe Histologis Pasien	65

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Tingkat kejadian kanker ovarium, menurut standar usia untuk populasi dunia, di negara-negara tertentu dari waktu ke waktu ²²	7
Gambar 2. 2 <i>Low-grade Serous Ovarian Carcinoma</i> ²	14
Gambar 2. 3 Karsinoma ovarium serosa derajat rendah invasif. ²	15
Gambar 2. 4 Gambaran makroskopik High Grade Serous Ovarian Carcinoma ² ..	18
Gambar 2. 5 Gambaran mikroskopik <i>High Grade Serous Ovarian Carcinoma</i> invasif. ²	19
Gambar 2. 6 High Grade Serous Cancer ²	20
Gambar 2. 7 Gambaran histopatologis <i>Serous Cystadenoma</i> ²	22
Gambar 2. 8 Gambaran histopatologis <i>Serous borderline tumour/Atypical proliferative serous tumour</i> ²	24
Gambar 2. 9 Gambaran histopatologi <i>Serous borderline tumour-micropapillary varian / Non-invasive low-grade serous carcinoma</i> ²	25
Gambar 2. 10 Tahapan maturasi sel limfosit B ⁶⁷	34
Gambar 2. 11 Kemungkinan yang terjadi dalam proses seleksi negatif pada sel limfosit B ⁶⁷	36
Gambar 2. 12 Tahapan diferensiasi limfosit B menjadi sel plasma yang mensekresikan antibodi ⁶⁷	37
Gambar 2. 13 Proses maturasi sel limfosit B ⁶⁷	37
Gambar 2. 14 Gambaran TILs yang menginfiltrasi jaringan kanker payudara ⁶⁶ ..	42
Gambar 2. 15 Gambaran bagian stroma pada lingkungan mikro tumor kanker payudara ⁶⁶	42
Gambar 2. 16 Gambaran bagian intratumor pada lingkungan mikro tumor kanker payudara ⁶⁶	43
Gambar 2. 17 Peran antitumor dari sel B yang menginfiltrasi tumor dan antibodi yang diproduksi secara intratumor. ⁵⁶	46
Gambar 2. 18 Peran protumor dari sel B yang menginfiltrasi tumor dan antibodi yang diproduksi secara intratumoral ⁵⁶	47
Gambar 2.19 Gambaran perbedaan sel plasma dengan sel lainnya ⁶⁸	48

Gambar 2. 20 Gambaran Sel Plasma dengan pulasan HE ⁶⁸	48
Gambar 2. 21 Kerangka Teori ^{17,70,71}	49
Gambar 2. 22 Kerangka Konsep	50
Gambar 4. 1 Perbedaan Area Intratumor dan Stroma pada Sampel HGSOC	60
Gambar 4. 2 Perbedaan Area Intratumor dan Stroma pada Sampel LGSOC.....	61
Gambar 4. 3 Penghitungan Sel Plasma pada HGSOC	61
Gambar 4. 4 Penghitungan Sel Plasma pada LGSOC	62

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar Konsultasi Pembimbing	81
Lampiran 2. Master Data.....	82
Lampiran 3. Hasil Analisis SPSS	83
Lampiran 4. Sertifikat Etik.....	86
Lampiran 5. Surat Izin Penelitian.....	87
Lampiran 6. Surat Selesai Penelitian	88
Lampiran 7. Artikel Penelitian	89
Lampiran 8. Hasil Pemeriksaan Kesamaan/Kemiripan Naskah	97

DAFTAR SINGKATAN

CCC	: <i>Clear-Cell Cancers</i>
EC	: <i>Endometrioid Cancers</i>
EOC	: <i>Epithelial Ovarian Cancers</i>
ETC	: <i>Electron Transport Chain</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
FIGO	: <i>Internasional Federation of Gynecology Oncology</i>
Globocan	: <i>Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalenc</i>
HGSOC	: <i>High-Grade Serous Ovarian Cancer</i>
LGSOC	: <i>Low-Grade Serous Ovarian Cancer</i>
MC	: <i>Mucinous Cancers</i>
PDGF	: <i>Platelet Derived Growth Factor</i>
SC	: <i>Serous Cancers</i>
TBS	: <i>Tumour Borderline Serousa</i>
TILs	: <i>Tumor-Infiltrating Lymphocytes</i>
TME	: <i>Tumor Microenvironment</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker ovarium merupakan salah satu penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita di seluruh dunia. Kanker ini memiliki tingkat kelangsungan hidup terendah (47,6%) dari semua keganasan di Amerika Serikat.¹ *World Health Organization* (WHO) mengklasifikasikan kanker ovarium menjadi *Epithelial Ovarian Cancers* (EOC) dan *Non-Epithelial Ovarian Cancers*. Kasus kanker ovarium yang sering ditemukan adalah kanker ovarium tipe EOC. Kanker ovarium tipe EOC dibagi lagi menjadi beberapa kategori menurut morfologi jenis selnya, yaitu; *serous cancers* (SC), *mucinous cancers* (MC), *endometrioid cancers* (EC), *clear-cell cancers* (CCC), dan *undifferentiated type*.² Subtipe ini berbeda dalam etiologi, morfologi, biologi molekuler dan prognosis, tetapi diperlakukan sebagai satu kesatuan.³

Epithelial Ovarian Cancers dibagi menjadi 2 kelompok berdasarkan pada perkembangan di sepanjang 2 jalur tumorigenik yang berbeda, yaitu: tipe I dan tipe II. Kanker ovarium tipe EOC tipe I termasuk *low-grade serous ovarian cancers* (LGSOC), low-grade EC, MC, dan CCC. Kanker ovarium tipe EOC tipe I ini dianggap sebagai tumor derajat rendah (kecuali CCC) dan *well-differentiated tumors*. Tipe ini menunjukkan mutasi somatik gen KRAS, BRAF, atau ERBB2, kekurangan mutasi TP53 dan diperkirakan muncul secara bertahap dari lesi neoplastik/batas lesi. Tipe ini juga perkembangannya relatif lambat dan dapat didiagnosis pada tahap awal. Kanker ovarium tipe EOC tipe II termasuk *high-grade serous ovarian cancers*, karsinosarcoma, dan *undifferentiated cancers*. Tipe ini menunjukkan mutasi onkogen yang sering berulang secara spesifik termasuk mutasi patognomonik dari TP53. Kanker ovarium serosa tipe HGSOC adalah jenis kanker ovarium yang paling umum, terhitung jumlahnya sekitar 75% dari EOC.⁴

Sung *et al.* memprediksikan bahwa pada tahun 2040, angka kematian akibat kanker ovarium akan meningkat secara signifikan.⁵ Tingginya angka kematian

kanker ovarium disebabkan oleh gejala yang tidak jelas dan sering terlambat muncul, serta kurangnya skrining yang tepat sehingga biasanya didiagnosis pada stadium lanjut sehingga memiliki prognosis yang buruk.⁶ Data *Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence (Globocan)* tahun 2020, kanker ovarium adalah salah satu kanker ginekologi tersering di Indonesia yang menempati urutan ketiga setelah kanker payudara dan kanker leher rahim. Angka kejadian kanker ovarium di tahun 2020 adalah 14.896 kasus dan angka kematian mencapai 9.581 kasus.⁷

Pendekatan pengobatan yang paling umum didasarkan pada pembedahan sitoreduktif, umumnya dikombinasikan dengan kemoterapi.⁸ Sayangnya, risiko kekambuhan penyakit tetap tinggi setelah pengobatan lini pertama. Oleh karena itu, perlu untuk menemukan metode pengobatan yang efektif dan aman, yang tidak hanya akan memberikan respon yang lengkap tetapi juga toksisitas yang lebih rendah, sehingga mengurangi efek samping. Imunoterapi adalah strategi yang banyak diteliti dan inovatif, yang dapat segera mendominasi kemoterapi sistematis.^{9,10} Studi yang dilakukan Emens, mengemukakan bahwa kanker payudara memiliki tingkat keberhasilan imunoterapi yang menjanjikan sebagai salah satu pengobatan tetapi tingkat keberhasilan imunoterapi pada kanker ovarium kurang berhasil dibandingkan jenis tumor imunogenik lainnya.¹¹ Hal ini dikarenakan karakteristik *Tumor Microenvironment* (TME) setiap subtype berbeda.¹² *Tumor Microenvironment* (TME) atau lingkungan mikro tumor telah dilaporkan memainkan peran penting dalam tumorigenesis kanker ovarium. Lingkungan mikro tumor terdiri dari, *extracellular matrix* (ECM), sel endotel dan sel imun. Sel imun termasuk makrofag, sel dendritik, neutrofil, sel mast, sel penekan turunan myeloid, dan limfosit (limfosit B dan T). Mereka memainkan peran penting baik dalam perkembangan tumor dan penekanan tumor.¹³

Infiltrasi sel plasma dan sel B berdampak pada prognosis kanker ovarium. CD138 dan CD20 masing-masing adalah penanda untuk sel plasma dan sel B dewasa. Lundgren *et al*, menemukan bahwa pasien dengan ekspresi CD138 dan CD20 yang tinggi terkait dengan subtype tumor. Menariknya, analisis Kaplan-Meier menunjukkan bahwa ekspresi CD138 yang tinggi dikaitkan dengan OS dan OCSS (*ovarian cancer-specific survival*) yang lebih buruk.¹⁴ Penelitian yang dilakukan

oleh Kato *et al.* menyatakan bahwa kanker ovarium tipe *Carcinoma Clear Cell* dengan stroma inflamasi merupakan subkelompok klinikopatologis yang berbeda, ditandai dengan infiltrasi sel plasma yang dominan, pertumbuhan padat, dan stadium FIGO lanjut.¹⁵

Penelitian Lu, *et al.* mengidentifikasi bahwa prekursor sel plasma menghasilkan antibodi serum pada pasien. Apabila prekursor sel plasma ditemukan dalam jumlah yang banyak, maka semakin banyak pula antibodi serum yang dihasilkan pada tubuh pasien. Untuk itu, sel plasma dihubungkan dengan usia pasien berdasar dari jumlah autoantibodi serum yang menunjukkan prognosis ke arah yang lebih baik.¹⁶ Penelitian meta-analisis yang dilakukan oleh Hao *et al.* mengkonfirmasi bahwa data kanker ovarium tipe HGSOc paling banyak melibatkan TILs dalam respon imun antitumor. Penilaian sub tipe TIL dan tingkat infiltrasi dapat membantu memprediksi prognosis yang tepat dan memandu manajemen optimal pasien dengan HGSOc.¹⁷ Nielsen, *et al.* menyatakan bahwa sel plasma merupakan promotor utama keberlangsungan hidup lingkungan mikro tumor pada pasien kanker ovarium yang sangat berkaitan dengan tahapan perkembangan tumor.¹⁸

Penelitian yang menggambarkan perbandingan infiltrasi sel plasma berdasarkan karakteristik klinikopatologi karsinoma ovarium serosa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang sampai saat ini belum pernah dilakukan. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui perbandingan infiltrasi sel plasma berdasarkan karakteristik klinikopatologi pada jaringan karsinoma ovarium serosa. Hal ini mungkin saja dapat menjadi penanda prognostik dan membantu para klinisi untuk kepentingan terapi yang berpotensi berguna bagi pasien karsinoma ovarium serosa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang di masa akan datang. Penelitian ini juga diharapkan dapat bermanfaat dan menjadi dasar bagi penelitian-penelitian selanjutnya.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana perbandingan infiltrasi sel plasma berdasarkan karakteristik klinikopatologi karsinoma ovarium serosa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan infiltrasi sel plasma berdasarkan karakteristik klinikopatologi karsinoma ovarium serosa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui distribusi karakteristik klinikopatologi meliputi usia, stadium, dan subtype karsinoma ovarium serosa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Mengetahui perbandingan infiltrasi sel plasma berdasarkan usia pasien karsinoma ovarium serosa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
3. Mengetahui perbandingan infiltrasi sel plasma berdasarkan stadium pasien karsinoma ovarium serosa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
4. Mengetahui perbandingan infiltrasi sel plasma berdasarkan subtype pasien karsinoma ovarium serosa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.4. Hipotesis

Terdapat perbandingan antara infiltrasi sel plasma dengan karakteristik klinikopatologi karsinoma ovarium serosa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi di bidang kedokteran dan selanjutnya dapat menjadi data awal pada penelitian-penelitian mengenai infiltrasi sel plasma pada jaringan karsinoma ovarium serosa.

1.5.2. Manfaat Klinis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai informasi tambahan bagi klinisi dalam memprediksi prognosis dan temuan *targeting therapy*.

1.5.3. Manfaat Sosial

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan pengetahuan kepada semua pihak yang memerlukan misalnya pemerintah/departemen kesehatan tentang infiltrasi sel plasma pada jaringan karsinoma ovarium serosa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang sehingga dapat digunakan sebagai dasar kebijakan penanganan karsinoma ovarium serosa di masa mendatang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Vito Andrea C, Uccella S, Sozzi G, Ceccaroni M, Mautone D, Armano G, dkk. Primary site disease and recurrence location in ovarian cancer patients undergoing primary debulking surgery vs. interval debulking surgery. *European Journal of Surgical Oncology*. 1 Mei 2021;47(5):1075–82.
2. World Health Organization. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. IARC Press; 2020. 320 hlm.
3. Kossai M, Leary A, Scoazec JY, Genestie C. Ovarian Cancer: A Heterogeneous Disease. *Pathobiology*. 1 Mei 2018;85(1–2):41–9.
4. Kim J, Park EY, Kim O, Schilder JM, Coffey DM, Cho CH, dkk. Cell origins of high-grade serous ovarian cancer. Vol. 10, *Cancers*. MDPI AG; 2018.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, dkk. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. *CA Cancer J Clin*. Mei 2021;71(3):209–49.
6. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: Epidemiology and risk factors. Vol. 11, *International Journal of Women's Health*. Dove Medical Press Ltd; 2019. hlm. 287–99.
7. World Health Organization (WHO). *Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region*.
8. Siminiak N, Czepczyński R, Zaborowski MP, Iżycki D. Immunotherapy in Ovarian Cancer. Vol. 70, *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022.

9. Lynam S, Lugade AA, Odunsi K. Immunotherapy for Gynecologic Cancer: Current Applications and Future Directions [Internet]. 2019. Tersedia pada: www.clinicalobgyn.com
10. Levinson K, Dorigo O, Rubin K, Moore K. GYNECOLOGIC CANCER Immunotherapy in Gynecologic Cancers: What We Know Now and Where We Are Headed. 2023; Tersedia pada: <https://doi.org/>
11. Emens LA. Breast cancer immunotherapy: Facts and hopes. Vol. 24, *Clinical Cancer Research*. American Association for Cancer Research Inc.; 2018. hlm. 511–20.
12. Morand S, Devanaboyina M, Staats H, Stanbery L, Nemunaitis J. Ovarian cancer immunotherapy and personalized medicine. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI; 2021.
13. Yang Y, Yang Y, Yang J, Zhao X, Wei X. Tumor Microenvironment in Ovarian Cancer: Function and Therapeutic Strategy. Vol. 8, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
14. Lundgren S, Berntsson J, Nodin B, Micke P, Jirström K. Prognostic impact of tumour-associated B cells and plasma cells in epithelial ovarian cancer. *J Ovarian Res*. 6 April 2016;9(1).
15. Kato N, Kurotaki H, Uchigasaki S, Fukase M, Kurose A. Ovarian clear cell carcinoma with plasma cell-rich inflammatory stroma: A clear cell carcinoma subgroup with distinct clinicopathological features. *Histopathology*. 1 Maret 2016;68(4):588–95.
16. Lu H, Liu Y, Wang J, Fu S, Wang L, Huang C, dkk. Detection of ovarian cancer using plasma cell-free DNA methylomes. *Clin Epigenetics*. 1 Desember 2022;14(1).
17. Hao J, Yu H, Zhang T, An R, Xue Y. Prognostic impact of tumor-infiltrating lymphocytes in high grade serous ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. Vol. 12, *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. SAGE Publications Inc.; 2020.
18. Nielsen JS, Sahota RA, Milne K, Kost SE, Nesslinger NJ, Watson PH, dkk. CD20+ tumor-infiltrating lymphocytes have an atypical CD27 - memory phenotype and together with CD8+ T cells promote favorable

- prognosis in ovarian cancer. *Clinical Cancer Research*. 15 Juni 2012;18(12):3281–92.
19. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. Januari 2018;68(1):7–30.
 20. D. R, R. M. S. “Karsinoma Ovarum,” di Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. VII. Jakarta: Interna Publishing; 2017. 3049–3052 hlm.
 21. Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology*.
 22. Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. Vol. 41, *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. Bailliere Tindall Ltd; 2017. hlm. 3–14.
 23. Cannioto RA, Moysich KB. Epithelial ovarian cancer and recreational physical activity: A review of the epidemiological literature and implications for exercise prescription. Vol. 137, *Gynecologic Oncology*. Academic Press Inc.; 2015. hlm. 559–73.
 24. Hildebrand JS, Gapstur SM, Gaudet MM, Campbell PT, Patel A V. Moderate-to-vigorous physical activity and leisure-time sitting in relation to ovarian cancer risk in a large prospective US cohort. *Cancer Causes and Control*. 1 November 2015;26(11):1691–7.
 25. Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, Campbell PT, Sampson JN, Kitahara CM, dkk. Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1.44 million adults. *JAMA Intern Med*. 1 Juni 2016;176(6):816–25.
 26. Gottlieb E, Tomlinson IPM. Mitochondrial tumour suppressors: A genetic and biochemical update. Vol. 5, *Nature Reviews Cancer*. 2005. hlm. 857–66.
 27. Wallace DC. Review Mitochondrial DNA sequence variation in human evolution and disease (mutations/human origins/Leber hereditary optic neuropathy/Alzheimer and Parkinson diseases/aging) [Internet]. Vol. 91. 1994. Tersedia pada: <https://www.pnas.org>
 28. Koppenol WH, Bounds PL, Dang C V. Otto Warburg’s contributions to current concepts of cancer metabolism. Vol. 11, *Nature Reviews Cancer*. 2011. hlm. 325–37.

29. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. Vol. 148, Cell. Elsevier B.V.; 2012. hlm. 399–408.
30. Ness RB, Cottreau C. Possible Role of Ovarian Epithelial Inflammation in Ovarian Cancer [Internet]. 1999. Tersedia pada: <https://academic.oup.com/jnci/article/91/17/1459/2543835>
31. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, dkk. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. 2012; Tersedia pada: www.thelancet.com/oncologyVol13
32. Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A, Munk C, Mellemkjaer L. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: A Danish cohort study. *Gynecol Oncol*. 2015;136(1):99–103.
33. Olsen CM, Green AC, Nagle CM, Jordan SJ, Whiteman DC, Bain CJ, dkk. Epithelial ovarian cancer: Testing the “androgens hypothesis.” *Endocr Relat Cancer*. Desember 2008;15(4):1061–8.
34. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW, Helzlsouer KJ, Alberg AJ, dkk. Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: Reanalysis of 13 studies. Vol. 105, *British Journal of Cancer*. 2011. hlm. 709–22.
35. Tsoref D, Panzarella T, Oza A. Aspirin in prevention of ovarian cancer: Are we at the tipping point? Vol. 106, *Journal of the National Cancer Institute*. 2014.
36. Genkinger JM, Hunter DJ, Spiegelman D, Anderson KE, Buring JE, Freudenheim JL, dkk. Alcohol intake and ovarian cancer risk: A pooled analysis of 10 cohort studies. *Br J Cancer*. 13 Maret 2006;94(5):757–62.
37. Kelemen LE, Bandera E V., Terry KL, Rossing MA, Brinton LA, Doherty JA, dkk. Recent alcohol consumption and risk of incident ovarian carcinoma: A pooled analysis of 5,342 cases and 10,358 controls from the Ovarian Cancer Association Consortium. *BMC Cancer*. 22 Januari 2013;13.

38. Calle EE, Gapstur SM, Patel A V., Dal Maso L, Talamini R, Chetrit A, dkk. Ovarian cancer and smoking: Individual participant meta-analysis including 28 114 women with ovarian cancer from 51 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 1 September 2012;13(9):946–56.
39. Faber MT, Kjær SK, Dehlendorff C, Chang-Claude J, Andersen KK, Høgdall E, dkk. Cigarette smoking and risk of ovarian cancer: A pooled analysis of 21 case-control studies. *Cancer Causes and Control.* Mei 2013;24(5):989–1004.
40. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang YB, dkk. Type I and II endometrial cancers: Have they different risk factors? *Journal of Clinical Oncology.* 10 Juli 2013;31(20):2607–18.
41. He L, Zhu W, Chen Q, Yuan Y, Wang Y, Wang J, dkk. Ovarian cancer cell-secreted exosomal miR-205 promotes metastasis by inducing angiogenesis. *Theranostics.* 2019;9(26):8206–20.
42. Gadducci A, Multinu F, Cosio S, Carinelli S, Ghioni M, Aletti GD. Clear cell carcinoma of the ovary: Epidemiology, pathological and biological features, treatment options and clinical outcomes. *Gynecol Oncol.* 1 September 2021;162(3):741–50.
43. Matsuno RK, Sherman ME, Visvanathan K, Goodman MT, Hernandez BY, Lynch CF, dkk. Agreement for tumor grade of ovarian carcinoma: Analysis of archival tissues from the surveillance, epidemiology, and end results residual tissue repository. *Cancer Causes and Control.* April 2013;24(4):749–57.
44. Prat J, D'Angelo E, Espinosa I. Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics. *Hum Pathol.* 1 Oktober 2018;80:11–27.
45. Veras E, Mao TL, Ayhan A, Ueda S, Lai H, Hayran M, dkk. Cystic and Adenofibromatous Clear Cell Carcinomas of the Ovary Distinctive Tumors That Differ in Their Pathogenesis and Behavior: A Clinicopathologic Analysis of 122 Cases [Internet]. 2009. Tersedia pada: www.ajsp.com

46. Doubeni CA, Doubeni ARB, Myers AE. Diagnosis and Management of Ovarian Cancer [Internet]. Vol. 93. 2016. Tersedia pada: www.aafp.org/afp
47. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013;24(SUPPL.6).
48. Rafli R. Tatalaksana Radioterapi pada Kekambuhan Lokal Kanker Ovarium Clear Cell. *Health & Medical Journal*. Juli 2019;1(2):44–9.
49. Dao F, Schlappe BA, Tseng J, Lester J, Nick AM, Lutgendorf SK, dkk. Characteristics of 10-year survivors of high-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1 Mei 2016;141(2):260–3.
50. Son JH, Yoon S, Kim S, Kong TW, Paek J, Chang SJ, dkk. Clinicopathologic characteristics of ovarian clear cell carcinoma in the background of endometrioma: A surveillance strategy for an early detection of malignant transformation in patients with asymptomatic endometrioma. *Obstet Gynecol Sci*. 1 Januari 2019;62(1):27–34.
51. Yeong J, Lim JCT, Lee B, Li H, Chia N, Ong CCH, dkk. High densities of tumor-associated plasma cells predict improved prognosis in triple negative breast cancer. *Front Immunol*. 30 Mei 2018;9(MAY).
52. Sakaguchi A, Horimoto Y, Onagi H, Ikarashi D, Nakayama T, Nakatsura T, dkk. Plasma cell infiltration and treatment effect in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Research*. 1 Desember 2021;23(1).
53. Chauhan S, Shrivastava D, Dhande R, Deo A. Role of Neoadjuvant Chemotherapy in Ovarian Serous Cancer Followed by Debulking. *Cureus*. 8 September 2022;
54. Anderson NM, Simon MC. The Tumor Microenvironment. Vol. 30, *Current Biology*. 2020.

55. Hinshaw DC, Shevde LA. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression. Vol. 79, *Cancer Research*. American Association for Cancer Research Inc.; 2019. hlm. 4557–67.
56. Plitas G, Rudensky AY. Regulatory T Cells in Cancer. *Annu Rev Cancer Biol* [Internet]. 2020;4:459–77. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-030419->
57. Sharonov G V., Serebrovskaya EO, Yuzhakova D V., Britanova O V., Chudakov DM. B cells, plasma cells and antibody repertoires in the tumour microenvironment. Vol. 20, *Nature Reviews Immunology*. Nature Research; 2020. hlm. 294–307.
58. Crusio WE, Lambris JD, Radeke HH. *Advances in Experimental Medicine and Biology Volume 1234 Series Editors* [Internet]. Tersedia pada: <http://www.springer.com/series/5584>
59. Henke E, Nandigama R, Ergün S. Extracellular Matrix in the Tumor Microenvironment and Its Impact on Cancer Therapy. Vol. 6, *Frontiers in Molecular Biosciences*. Frontiers Media S.A.; 2020.
60. Manz RA, Hauser AE, Hiepe F, Radbruch A. Maintenance of serum antibody levels. Vol. 23, *Annual Review of Immunology*. 2005. hlm. 367–86.
61. Barr TA, Shen P, Brown S, Lampropoulou V, Roch T, Lawrie S, dkk. B cell depletion therapy ameliorates autoimmune disease through ablation of IL-6-producing B cells. *Journal of Experimental Medicine*. 7 Mei 2012;209(5):1001–10.
62. 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. Vol. 28, *Current Opinion in Immunology*. Elsevier Ltd; 2014. hlm. 77–83.
63. Zheng Y, Chaudhry A, Kas A, DeRoos P, Kim JM, Chu TT, dkk. Regulatory T-cell suppressor program co-opts transcription factor IRF4 to control TH2 responses. *Nature*. 19 Maret 2009;458(7236):351–6.

64. Tokoyoda K, Zehentmeier S, Chang HD, Radbruch A. Organization and maintenance of immunological memory by stroma niches. Vol. 39, *European Journal of Immunology*. 2009. hlm. 2095–9.
65. Rahhal FE, Schade RR, Nayak A, Coleman TA. Hepatic failure caused by plasma cell infiltration in multiple myeloma. *World J Gastroenterol*. 28 April 2009;15(16):2038–40.
66. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, dkk. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILS) in breast cancer: Recommendations by an International TILS Working Group 2014. Vol. 26, *Annals of Oncology*. Oxford University Press; 2015. hlm. 259–71.
67. Macpherson AM, Barry SC, Ricciardelli C, Oehler MK. Epithelial ovarian cancer and the immune system: Biology, interactions, challenges and potential advances for immunotherapy. *J Clin Med*. 1 September 2020;9(9):1–57.
68. Rossetti RAM, Lorenzi NPC, Yokochi K, De Faria Rosa MBS, Benevides L, Margarido PFR, dkk. B lymphocytes can be activated to act as antigen presenting cells to promote antitumor responses. *PLoS One*. 1 Juli 2018;13(7).
69. Eroschenko VP. *diFiore's Atlas of Histology with Functional Correlations*. 11 ed. 2005.
70. Yang Z, Wang W, Zhao L, Wang X, Gimple RC, Xu L, dkk. Plasma cells shape the mesenchymal identity of ovarian cancers through transfer of exosome-derived microRNAs [Internet]. Vol. 7, *Sci. Adv*. 2021. Tersedia pada: <http://advances.sciencemag.org/>
71. Gholiha AR, Hollander P, Hedstrom G, Sundstrom C, Molin D, Smedby KE, dkk. High tumour plasma cell infiltration reflects an important microenvironmental component in classic Hodgkin lymphoma linked to presence of B-symptoms. *Br J Haematol*. 1 Januari 2019;184(2):192–201.
72. Fujisawa M, Moh-Moh-Aung A, Zeng Z, Yoshimura T, Wani Y, Matsukawa A. Ovarian stromal cells as a source of cancer-associated

- fibroblasts in human epithelial ovarian cancer: A histopathological study. *PLoS One*. 1 Oktober 2018;13(10).
73. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, dkk. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. Juli 2018;68(4):284–96.
 74. Simamora Ri, Hanriko R, Sari R. Hubungan Usia, Jumlah Paritas, dan Usia Menarche Terhadap Derajat Histopatologi Kanker Ovarium di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung Tahun 2015-2016. *Jurnal Ilmiah Kohesi*. 2015;7:7–13.
 75. M. Sopiudin Dahlan. Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel [Internet]. 3 ed. Suslia A, editor. Jakarta: Penerbit Salemba; 2010. Tersedia pada: <http://www.penerbitsalemba.com>
 76. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, White E, Arslan AA, Patel A V., dkk. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: An analysis from the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *Journal of Clinical Oncology*. 20 Agustus 2016;34(24):2888–98.
 77. Gudjonsson JE, Tsoi LC, Ma F, Billi AC, van Straalen KR, Vossen ARJV, dkk. Contribution of plasma cells and B cells to hidradenitis suppurativa pathogenesis. *JCI Insight*. 2 Oktober 2020;5(19).
 78. Slifka MK, Antia R, Whitmire JK, Ahmed R. Humoral Immunity Due to Long-Lived Plasma Cells. Vol. 8, *Immunity*. 1998.
 79. Verhaak RGW, Tamayo P, Yang JY, Hubbard D, Zhang H, Creighton CJ, dkk. Prognostically relevant gene signatures of high-grade serous ovarian carcinoma. *Journal of Clinical Investigation*. 2 Januari 2013;123(1):517–25.
 80. Pracht K, Meininger J, Daum P, Schulz SR, Reimer D, Hauke M, dkk. A new staining protocol for detection of murine antibody-secreting plasma cell subsets by flow cytometry. Vol. 47, *European Journal of Immunology*. Wiley-VCH Verlag; 2017. hlm. 1389–92.
 81. Visser L. Plasma cells in classical Hodgkin lymphoma: a new player in the microenvironment? Vol. 184, *British Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. hlm. 119–20.

82. Verma R, Kumar L. Plasma Cells in the Melanoma Tumor Microenvironment—Mechanistic Roles for IgA. *Front Immunol.* 5 Juni 2020;11.
83. Yeong J, Lim JCT, Lee B, Li H, Chia N, Ong CCH, dkk. High densities of tumor-associated plasma cells predict improved prognosis in triple negative breast cancer. *Front Immunol.* 30 Mei 2018;9(MAY).
84. Shi Y, Han Y, Yang J, Liu P, He X, Zhang C, dkk. 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 Journal of Cancer Research* [Internet]. 2019;31(1):152–61. Tersedia pada: <http://article.cjcrcn.org/en/article/doi/10.21147/j.issn.1000-9604.2019.01.10?viewType=HTML>