

SKRIPSI

**PERBEDAAN INFILTRASI SEL NEUTROFIL BERDASARKAN
KARAKTERISTIK KLINIKOHISTOPATOLOGI JARINGAN
KARSINOMA OVARIUM TIPE SEROSA DI RSUP
DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**



OLEH :

AISYAH MULYA ZHAFIRAH

04011282025142

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2023

SKRIPSI

PERBEDAAN INFILTRASI SEL NEUTROFIL BERDASARKAN KARAKTERISTIK KLINIKOHISTOPATOLOGI JARINGAN KARSINOMA OVARIUM TIPE SEROSA DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

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



OLEH :

AISYAH MULYA ZHAFIRAH

04011282025142

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

HALAMAN PENGESAHAN
PERBEDAAN INFILTRASI SEL NEUTROFIL BERDASARKAN
KARAKTERISTIK KLINIKOHISTOPATOLOGI JARINGAN
KARSINOMA OVARIUM TIPE SEROSA DI RSUP DR.
MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

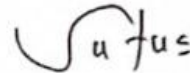
LAPORAN AKHIR SKRIPSI

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

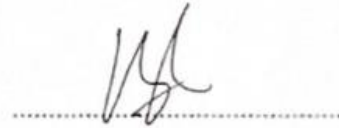
Oleh :
Aisyah Mulya Zhafirah
04011282025142

Palembang, Desember 2023
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

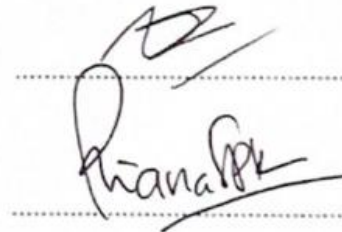
Pembimbing I
dr. Soilia Fertilita, M.Imun
NIP 198310082015042002


.....

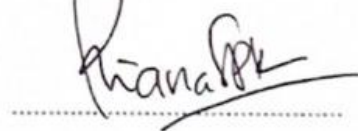
Pembimbing II
dr. Venv Larasati, M.Biomed
NIP 198510272009122006


.....

Penguji I
dr. Wresnindyatsih, Sp. P.A. Subsp. OGP (K), M. Kes
NIP 197108022002122001


.....

Penguji II
dr. Riana Sari Puspita Rasvid, M.Biomed
NIP 198509172019032013

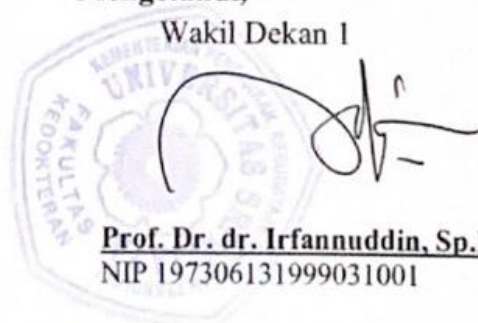

.....

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M. Kes
NIP 197802272010122001

Mengetahui,
Wakil Dekan I



Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd. Ked
NIP 197306131999031001

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa laporan akhir skripsi dengan judul “Perbedaan Infiltrasi Sel Neutrofil Berdasarkan Karakteristik Klinikohistopatologi Jaringan Karsinoma Ovarium Tipe 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 15 Desember 2023.

Palembang, Desember 2023
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

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



Pembimbing II
dr. Veny Larasati, M.Biomed
NIP 198510272009122006



Penguji I
dr. Wresnindyatsih, Sp. P.A. Subsp. OGP (K)., M. Kes
NIP 197108022002122001



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



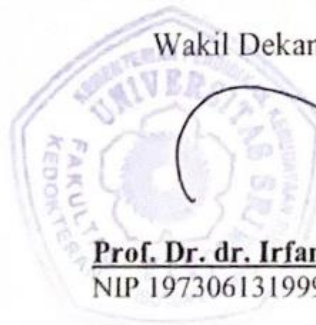
Mengetahui,

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M. Kes
NIP 197802272010122001

Wakil Dekan 1



Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd. Ked
NIP 197306131999031001

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Aisyah Mulya Zhafirah

NIM : 04011282025142

Judul : Perbedaan Infiltrasi Sel Neutrofil Berdasarkan Karakteristik Klinikohistopatologi Jaringan Karsinoma Ovarium Tipe Serosa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

Menyatakan bahwa skripsi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam skripsi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

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



PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Aisyah Mulya Zhafirah

NIM : 04011282025142

Judul : Perbedaan Infiltrasi Sel Neutrofil Berdasarkan Karakteristik Klinikohistopatologi Jaringan Karsinoma Ovarium Tipe 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 dipublikasikan 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, 15 Desember 2023



Aisyah Mulya Zhafirah

ABSTRAK

Perbedaan Infiltrasi Sel Neutrofil Berdasarkan Karakteristik Klinikohistopatologi Jaringan Karsinoma Ovarium Tipe Serosa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

(Aisyah Mulya Zhafirah, 15 Desember 2023, 74 halaman)
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pendahuluan: Kanker ovarium merupakan penyebab utama kematian global dan menempati peringkat ketiga sebagai kejadian paling umum pada perempuan di Indonesia. Neutrofil berperan dalam pembentukan respon tubuh melawan kanker tetapi berkaitan dengan prognosis buruk pasien. Kepadatan sel neutrofil pada jaringan kanker berkaitan dengan karakteristik klinikohistopatologi pasien. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan infiltrasi sel neutrofil berdasarkan karakteristik klinikohistopatologi jaringan karsinoma ovarium tipe serosa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode *cross-sectional*. Sampel yang digunakan merupakan arsip preparat jaringan karsinoma ovarium tipe serosa dengan pewarnaan Hetoksilin-Eosin yang berasal dari Bagian Patologi Anatomi serta data klinis yang berasal dari Instalasi Rekam Medis. Pengamatan dilakukan dengan mengidentifikasi sel neutrofil melalui morfologinya yang menginfiltrasi lingkungan mikrotumor area stromal dan intratumoral.

Hasil: Diperoleh 35 pasien yang didiagnosis karsinoma ovarium tipe serosa. Mayoritas sampel berusia 40-60 tahun (48,6%) dengan sub tipe histologis terbanyak HGSC (74,3%). Mayoritas sampel mengalami stadium lanjut (77,1%) dengan metastasis dekat (62,9%). Tidak ada perbedaan yang signifikan antara infiltrasi sel neutrofil berdasarkan karakteristik klinikohistopatologi, meliputi usia (stromal $p=0,845$ dan intratumoral $p=0,223$), *grading* (stromal $p=0,299$ dan intratumoral $p=0,720$), stadium FIGO (stromal $p=0,345$ dan intratumoral $p=0,377$), dan metastasis (stromal $p=0,835$ dan intratumoral $p=0,936$).

Kesimpulan: Tidak ada perbedaan yang signifikan antara infiltrasi sel neutrofil sesuai lokasi dengan karakteristik klinikohistopatologi jaringan karsinoma ovarium tipe serosa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Kata kunci: *karsinoma ovarium serosa, lingkungan mikro tumor, sel neutrofil, klinikohistopatologi*

ABSTRACT

The Differences of Neutrophil Cell Infiltration Based on Clinicohistopathological Characteristics of Serous Type Ovarian Carcinoma Tissue at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

(Aisyah Mulya Zhafirah, December 15th 2023, 74 pages)

Faculty of Medicine Sriwijaya University

Introduction: Ovarian cancer is the main cause of death globally and ranks third as the most common incidence in Indonesian women. Neutrophil cell infiltration in cancer tissue as one of the immune cells that has an important role in the formation of the body's response against cancer but associated with poor prognosis. Neutrophil density is related to the clinicohistopathologic characteristics of ovarian cancer patients. The purpose of this study was to determine the relationship of clinicohistopathologic characteristics with neutrophil cell infiltration of serous type ovarian carcinoma tissue.

Methods: This study used a cross-sectional method. The samples used were serous type ovarian carcinoma tissue preparations that had been stained with Hethoxylin-Eosin and clinical data from the Medical Record Installation. Observations were made by identifying neutrophil cells through their morphology that infiltrate the microtumor environment of stromal and intratumoral areas.

Results: There were 35 patients diagnosed with serous type ovarian carcinoma. The majority of samples were aged 40-60 years (48.6%) with the most histologic subtype HGSC (74.3%). The majority of the samples were advanced stage (77.1%) with organ metastasis around the pelvis (62.9%). There was no significant difference between neutrophil cell infiltration based on clinicohistopathological characteristics, including age (stromal $p=0.845$ and intratumoral $p=0.223$), grading (stromal $p=0.299$ and intratumoral $p=0.720$), FIGO stage (stromal $p=0.345$ and intratumoral $p=0.377$), and metastasis (stromal $p=0.835$ and intratumoral $p=0.936$).

Conclusion: There is no significant difference between neutrophil cell infiltration according to location and clinicohistopathological characteristics of serous type ovarian carcinoma tissue at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Keywords: *serous ovarian carcinoma, tumor microenvironment, neutrophil cells, clinicohistopathology*

RINGKASAN

PERBEDAAN INFILTRASI SEL NEUTROFIL BERDASARKAN KARAKTERISTIK KLINIKOHISTOPATOLOGI JARINGAN KARSINOMA OVARIUM TIPE SEROSA DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Karya Tulis Ilmiah berupa Skripsi, 15 Desember 2023

Aisyah Mulya Zhafirah; dibimbing oleh dr. Soilia Fertilita. M.Imun dan dr. Veny Larasati, M.Biomed

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
xviii + 74 halaman, 8 tabel, 14 gambar, 8 lampiran

Kanker ovarium merupakan penyebab utama kematian global dan menempati peringkat ketiga sebagai kejadian paling umum pada perempuan di Indonesia. Neutrofil menjadi sel darah putih yang berperan sebagai pertahanan pertama selama peradangan dan infeksi. Infiltrasi neutrofil terjadi pada banyak jenis tumor dan terdapat hubungan antara kepadatan neutrofil dengan prognosis yang lebih buruk pada pasien. Proses tersebut berperan dalam pembentukan respon tubuh melawan kanker. Kepadatan infiltrasi neutrofil berkaitan dengan karakteristik klinikohistopatologi pasien kanker ovarium. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan infiltrasi sel neutrofil berdasarkan karakteristik klinikohistopatologi jaringan karsinoma ovarium tipe serosa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan metode *cross-sectional*. Sampel yang digunakan merupakan arsip preparat jaringan karsinoma ovarium tipe serosa dengan pewarnaan Hetoksilin-Eosin yang berasal dari Bagian Patologi Anatomi serta data klinis yang berasal dari Instalasi Rekam Medis. Pengamatan dilakukan dengan mengidentifikasi sel neutrofil melalui morfologinya yang menginfiltrasi lingkungan mikrotumor area stromal dan intratumoral. Diperoleh 35 pasien yang didiagnosis karsinoma ovarium tipe serosa. Mayoritas sampel berusia 40-60 tahun (48,6%) dengan sub tipe histologis terbanyak HGSC (74,3%). Mayoritas sampel mengalami stadium lanjut (77,1%) dengan metastasis dekat (62,9%). Tidak ada perbedaan yang signifikan antara infiltrasi sel neutrofil berdasarkan karakteristik klinikohistopatologi, meliputi usia (stromal $p=0,845$ dan intratumoral $p=0,223$), *grading* (stromal $p=0,299$ dan intratumoral $p=0,720$), stadium FIGO (stromal $p=0,345$ dan intratumoral $p=0,377$), dan metastasis (stromal $p=0,835$ dan intratumoral $p=0,936$). Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara infiltrasi sel neutrofil sesuai lokasi dengan karakteristik klinikohistopatologi jaringan karsinoma ovarium tipe serosa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

Kata kunci: karsinoma ovarium serosa, lingkungan mikro tumor, sel neutrofil, klinikohistopatologi

SUMMARY

THE DIFFERENCES OF NEUTROPHIL CELL INFILTRATION BASED ON CLINICOHISTOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF SEROUS TYPE OVARIAN CARCINOMA TISSUE AT RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Scientific Paper in the form of Skripsi, December 15th, 2023

Aisyah Mulya Zhafirah; Supervised by dr. Soilia Fertilita. M.Imun and dr. Veny Larasati, M.Biomed

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

General Practitioner Education, Faculty of Medicine, Sriwijaya University.

xvii + 74 pages, 8 tables, 14 figures, 8 attachments

Ovarian cancer is the main cause of death globally and ranks third as the most common incidence in Indonesian women. Neutrophils are white blood cells that act as the first line of defense during inflammation and infection. Neutrophil infiltration occurs in many tumor types and there is an association between neutrophil density and poor prognosis. The process plays a role in the formation of the body's response against cancer. Neutrophil density is related to the clinicohistopathologic characteristics of ovarian cancer patients. The purpose of this study was to determine the relationship of clinicohistopathologic characteristics with neutrophil cell infiltration of serous type ovarian carcinoma tissue. This study is an observational analytic study with cross-sectional method. The samples used were serous type ovarian carcinoma tissue preparations that had been stained with Hethoxylin-Eosin and clinical data from the medical record installation. Observations were made by identifying neutrophil cells through their morphology that infiltrate the microtumor environment of stromal and intratumoral areas. There were 35 patients diagnosed with serous type ovarian carcinoma. The majority of samples were aged 40-60 years (48.6%) with the most histologic subtype HGSC (74.3%). The majority of the samples were advanced stage (77.1%) with organ metastasis around the pelvis (62.9%). There was no significant difference between neutrophil cell infiltration based on clinicohistopathological characteristics, including age (stromal $p=0.845$ and intratumoral $p=0.223$), grading (stromal $p=0.299$ and intratumoral $p=0.720$), FIGO stage (stromal $p=0.345$ and intratumoral $p=0.377$), and metastasis (stromal $p=0.835$ and intratumoral $p=0.936$). Thus, it can be bencluded that there is no significant difference between neutrophil cell infiltration according to location and clinicohistopathological characteristics of serous type ovarian carcinoma tissue at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Keywords: serous ovarian carcinoma, tumor microenvironment, neutrophil cells, clinicohistopathology

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya ucapkan kepada Allah SWT atas segala rahmat, karunia, dan petunjuk yang diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul “Perbedaan Infiltrasi Sel Neutrofil Berdasarkan Karakteristik Klinikohistopatologi Jaringan Karsinoma Ovarium Tipe Serosa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang”, sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Selama penulisan, penulis banyak mendapat dukungan, bimbingan, serta doa dari berbagai pihak. Penulis menyampaikan terima kasih kepada dosen pembimbing dr. Soilia Fertilita, M.Imun dan dr. Veny Larasati, M.Biomed yang telah meluangkan waktu dan tenaga untuk membimbing, memberikan kritik juga saran dalam menyelesaikan naskah skripsi ini. Orang tua dan adik tercinta yang selalu mendukung penulis dengan doa-doa yang insya Allah mencapai Allah SWT. Sahabat saya, Mutiah, Meilisa, Amirah, May Dita, Ade, Medina, Farah, dan teman-teman yang selalu memberikan dukungan kepada penulis.

Penulisan penelitian ini masih jauh dari kata sempurna karena keterbatasan ilmu dan pengalaman yang saya miliki sebagai penulis. Segala bentuk kritik dan saran akan saya terima dengan lapang hati. Sebagai akhir kata, saya sebagai penulis berharap agar naskah skripsi ini dapat dapat memberikan wawasan baru, kontribusi positif, dan inspirasi untuk pengembangan lebih lanjut dalam bidang yang bersangkutan.

Palembang, 11 Agustus 2023



Aisyah Mulya Zhafirah

DAFTAR ISI

| | |
|---|--------------|
| HALAMAN PENGESAHAN | iii |
| HALAMAN PERSETUJUAN | iv |
| HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS | v |
| PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI | vi |
| ABSTRAK | vii |
| ABSTRACT | viii |
| RINGKASAN | ix |
| SUMMARY | x |
| KATA PENGANTAR | xi |
| DAFTAR ISI | xii |
| DAFTAR TABEL | xv |
| DAFTAR GAMBAR | xvi |
| DAFTAR LAMPIRAN | xvii |
| DAFTAR SINGKATAN | xviii |
| BAB 1 | 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..... | 4 |
| 1.4 Hipotesis..... | 4 |
| 1.5 Manfaat Penelitian | 5 |
| 1.5.1 Manfaat Teoritis | 5 |
| 1.5.2 Manfaat Praktis | 5 |
| BAB 2 | 6 |
| 2.1 Struktur Normal Ovarium | 6 |
| 2.1.1 Anatomi Ovarium..... | 6 |
| 2.1.2 Histologi Ovarium..... | 8 |

| | |
|--|-----------|
| 2.2 Karsinoma Ovarium | 10 |
| 2.2.1 Definisi..... | 10 |
| 2.2.2 Patogenesis..... | 10 |
| 2.2.3 Klasifikasi | 12 |
| 2.2.4 Gambaran Histopatologi | 13 |
| 2.2.5 Manifestasi Klinis | 15 |
| 2.2.6 Faktor Risiko..... | 16 |
| 2.2.7 Penegakkan Diagnosis | 17 |
| 2.2.8 Stadium | 18 |
| 2.2.9 Tatalaksana | 20 |
| 2.2.10 Prognosis..... | 21 |
| 2.2.11 Pencegahan..... | 22 |
| 2.3 Respon Sistem Imun terhadap Kanker..... | 22 |
| 2.3.1 Tumor Microenvironment | 22 |
| 2.3.2 Neutrofil | 23 |
| 2.4 Kerangka Teori..... | 28 |
| 2.5 Kerangka Konsep..... | 30 |
| BAB 3 | 31 |
| 3.1 Jenis Penelitian | 31 |
| 3.2 Waktu dan Tempat Penelitian..... | 31 |
| 3.3 Populasi dan Sampel..... | 31 |
| 3.3.1 Populasi..... | 31 |
| 3.3.2 Sampel..... | 31 |
| 3.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi..... | 32 |
| 3.4 Variabel Penelitian | 33 |
| 3.4.1 Variabel Terikat | 33 |
| 3.4.2 Variabel Bebas..... | 33 |
| 3.5 Definisi Operasional..... | 34 |
| 3.6 Cara Pengumpulan Data | 36 |
| 3.7 Cara Pengolahan dan Analisis Data | 36 |
| 3.7.1 Analisis Data Univariat | 36 |

| | |
|--|-----------|
| 3.7.2 Analisis Data Bivariat | 36 |
| BAB 4 | 38 |
| 4.1 Hasil Penelitian..... | 38 |
| 4.1.1 Analisis Univariat..... | 39 |
| 4.1.2 Analisis Bivariat | 41 |
| 4.2 Pembahasan | 45 |
| 4.2.1 Distribusi Karakteristik Klinikohistopatologi | 45 |
| 4.2.2 Perbandingan antara Usia dan Kepadatan Infiltrasi Neutrofil | 46 |
| 4.2.3 Perbandingan antara Grading dan Kepadatan Infiltrasi Neutrofil | 47 |
| 4.2.4 Perbandingan antara Stadium dan Kepadatan Infiltrasi Neutrofil | 47 |
| 4.2.5 Perbandingan antara Metastasis dan Kepadatan Infiltrasi Neutrofil..... | 48 |
| 4.3 Keterbatasan Penelitian | 50 |
| BAB 5 | 50 |
| 5.1 Kesimpulan | 51 |
| 5.2 Saran | 51 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 52 |
| LAMPIRAN..... | 61 |
| RIWAYAT HIDUP..... | 73 |

DAFTAR TABEL

| | |
|---|----|
| Tabel 2.1 Stadium kanker ovarium berdasarkan AJCC dan FIGO | 19 |
| Tabel 3.1 Tabel Definisi Operasional | 34 |
| Tabel 4.1 Tabel Distribusi Karakteristik Klinikohistopatologi | 40 |
| Tabel 4.2 Tabel Hasil Uji Normalitas | 42 |
| Tabel 4.3 Tabel Hasil Analisis Bivariat Usia berdasarkan Kepadatan Infiltrasi Neutrofil Area Stromal dan Intratumoral | 42 |
| Tabel 4.4 Tabel Hasil Analisis Bivariat Grading berdasarkan Kepadatan Infiltrasi Neutrofil Area Stromal dan Intratumoral | 43 |
| Tabel 4.5 Tabel Hasil Analisis Bivariat Stadium (FIGO) berdasarkan Kepadatan Infiltrasi Neutrofil Area Stromal dan Intratumoral..... | 44 |
| Tabel 4.6 Tabel Hasil Analisis Bivariat Metastasis berdasarkan Kepadatan Infiltrasi Neutrofil Area Stromal dan Intratumoral | 44 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|--|----|
| Gambar 2.2.1. Anatomi uterus, vagina, ovarium, dan tua falopi potongan frontal . | 7 |
| Gambar 2.2.2. Arteri pada organ genitalia feminina interna dilihat melalui dorsal | 7 |
| Gambar 2.2.3. Tahapan perkembangan folikel | 9 |
| Gambar 2.2.4. Ovarium dengan berbagai tahap perkembangan folikel..... | 9 |
| Gambar 2.2.5 Sel kanker yang berproyeksi mikropapil..... | 13 |
| Gambar 2.2.6 Invasi sel tumor ke stromal | 14 |
| Gambar 2.2.7. HGSC perbesaran rendah tampilan proliferasi papiler | 15 |
| Gambar 2.2.8. HGSC dengan masa sel padat dengan area nekrosis..... | 15 |
| Gambar 2.2.9. Tahapan pematangan neutrofil | 23 |
| Gambar 2.2.10. Neutrofil | 24 |
| Gambar 2.2.11. Neutrofil pada stroma sel tumor | 25 |
| Gambar 4.1 Alur Pengambilan Sampel..... | 39 |
| Gambar 4.2 Preparat jaringan kanker ovarium area intratumoral (A) dan stromal (B) dengan grading HGSC | 40 |
| Gambar 4.3 Preparat jaringan kanker ovarium area intratumoral (A) dan stromal (B) dengan grading LGSC..... | 41 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | |
|---|----|
| Lampiran 1. Lembar Konsultasi Pembimbing | 61 |
| Lampiran 2. <i>Master Data</i> | 62 |
| Lampiran 3. Hasil Analisis SPSS | 63 |
| Lampiran 4. Sertifikat Etik..... | 68 |
| Lampiran 5. Surat Izin Penelitian..... | 69 |
| Lampiran 6. Surat Selesai Penelitian | 70 |
| Lampiran 7. Hasil Pemeriksaan Kesamaan/Kemiripan Naskah | 71 |
| Lampiran 8. Dokumentasi Penelitian..... | 72 |

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|--------|--|
| APC | : <i>Antigen-presenting Cell</i> |
| AKT | : Protein kinase B |
| AJCC | : <i>American Joint Comitee on Cancer</i> |
| BMI | : <i>Body Mass Index</i> |
| BRAF | : <i>B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma</i> |
| BRCA | : <i>Breast cancer gene</i> |
| CAF | : <i>Cancer-associated Fibroblast</i> |
| CA125 | : <i>Cancer Antigen 125</i> |
| CD | : <i>Cluster of Differentiation</i> |
| DNA | : <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i> |
| ECM | : <i>Extracellular Matrix</i> |
| FIGO | : <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i> |
| G-CSF | : <i>Granulocyte Colony Stimulating Factor</i> |
| GMP | : <i>Granulocyte-macrophage Progenitor</i> |
| GM-CSF | : <i>Granulocyte-macrophage Colony-stimulating Factor</i> |
| HER2 | : <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i> |
| HGSC | : <i>High-grade Serous Carcinoma</i> |
| IFN | : Interferon |
| IL | : Interleukin |
| KRAS | : <i>Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene</i> |
| LGSC | : <i>Low-grade Serous Carcinoma</i> |
| MAPK | : <i>Mitogen-activated Protein Kinase</i> |
| MDSC | : <i>Myeloid-derived Supressor Cell</i> |
| MRI | : <i>Magnetic Resonance Imaging</i> |
| NCI | : <i>National Cancer Institute</i> |
| NETs | : <i>Neutrophil Extracellular Traps</i> |
| OSE | : <i>Ovarian Surface Ephilium</i> |
| PDAC | : <i>Pancreatic Ductal Adenocarcinoma</i> |

| | |
|------|--|
| PTEN | : <i>Phosphatase and Tensin homolog</i> |
| RNA | : <i>Ribonukleat Acid</i> |
| ROS | : <i>Reactive Oxygen Species</i> |
| SEER | : <i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i> |
| TAN | : <i>Tumor-associated Neutrophils</i> |
| TGF | : <i>Transforming Growth Factor</i> |
| TIC | : <i>Tubal Intraepithelial Carcinoma</i> |
| TME | : <i>Tumor Micro Environment</i> |
| WHO | : <i>World Health Organization</i> |

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker ovarium di Indonesia menjadi urutan ketiga tersering pada wanita dengan angka kejadian pada 2020 mencapai 14.896 kasus dan angka kematian mencapai 9.581 kasus.¹ Tahun 2012 diperkirakan terdapat 14,1 juta kasus kanker ovarium. Angka ini meningkat menjadi 18,1 juta kasus baru pada tahun 2018.² Setiap tahun di seluruh dunia diperkirakan 230.000 wanita terdiagnosis kanker ovarium dengan 150.000 kasus meninggal dunia. Sedangkan kasus kanker ovarium di RS Mohammad Hoesin pada periode tahun 2018-2022 terhitung sebanyak 6.852 kasus. Meskipun terdapat kemajuan dalam pengobatan kanker dalam beberapa tahun terakhir, tingkat kekambuhan kanker ovarium masih mencapai angka 80% dalam 18 bulan setelah pengobatan awal.³ Hal ini menyebabkan kanker ovarium menjadi salah satu kanker ginekologi paling berbahaya dengan tingkat kelangsungan hidup selama 5 tahun sebesar 46%.⁴

Kanker ovarium berdasarkan jenis histologi dibagi menjadi tipe *epithelial* dan *non-epithelial*. Tipe epithelial merupakan tipe kanker ovarium yang paling sering terjadi.⁵ Berdasarkan morfologi sel kanker yang ditetapkan oleh International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), kanker ovarium diklasifikasikan menjadi empat *grade*. *Grade 1* pada tumor yang terbatas pada ovarium, *grade 2* pada tumor yang terdapat pada ovarium atau tuba falopi atau keduanya dan terdapat penyebaran ke dalam panggul, *grade 3* pada tumor yang terdapat pada ovarium atau tuba falopi atau keduanya dan terdapat penyebaran ke organ area panggul dan terdapat metastasis di kelenjar getah bening regional, dan *grade 4* pada tumor yang sudah bermetastasis jauh.⁶ Klasifikasi diatas berpengaruh dalam prognosis dan pengobatan yang akan diberikan.⁷

World Health Organization (WHO) pada tahun 2020 mengklasifikasikan lima tipe utama kanker ovarium berdasarkan tipe sel dan jaringan histologinya, yaitu *high-grade serous carcinoma* (HGSC), *low-grade serous carcinoma* (LGSC) *epithelial carcinoma*, *clear cell carcinoma*, dan *mucinous carcinoma*.⁸ Diantara

kelima tipe tersebut, HGSC menjadi tipe kanker yang paling mematikan.^{9,10} Kanker ovarium tipe HGSC merupakan tipe kanker yang ganas dan agresif sehingga umumnya terdiagnosis pada stadium lanjut. Kanker jenis ini umumnya terdiagnosis pada ovarium kemudian akan bermetastasis mulai dari tuba falopi, permukaan peritoneum dan omentum, hingga menutupi jaringan dan sel asal kanker ovarium. Pada kondisi tersebut rata-rata harapan hidup pasien selama lima tahun hanya sekitar 29,2%.⁹ Hal tersebut memiliki pengaruh pada efektivitas terapi yang diberikan. Terapi yang banyak digunakan saat ini ialah operasi untuk mengurangi jumlah tumor secara visual dan kemoterapi untuk menghancurkan sel kanker yang tidak terlihat.¹¹

Mayoritas pasien kanker ovarium akan memberikan respon awal yang baik terhadap pengobatan, tetapi pada beberapa kasus, kanker dapat kambuh sehingga membutuhkan pengembangan jenis terapi yang lebih efektif.¹¹ Sejak tahun 1970 imunoterapi terus dikembangkan sebagai salah satu pilihan pengobatan kanker. Imunoterapi bertujuan untuk memanipulasi atau memperkuat sistem kekebalan tubuh pasien dalam melawan kanker. Keberhasilan imunoterapi menunjukkan efektivitas yang bervariasi tergantung pada *Tumor Micro Environment* (TME) kanker tersebut.¹²

Tumor Micro Environment merupakan lingkungan seluler di sekitar tumor, dimana sel punca kanker dapat ditemukan. Sel punca merupakan sel yang berperan dalam proses tumorigenesis. TME terdiri dari berbagai komponen seluler dan non-seluler yang berperan dalam lingkungan seluler di sekitar tumor. Beberapa komponen diantaranya pembuluh darah, *extracellular matrix* (ECM), sel imun, dan fibroblas.¹³ Sel imun terdiri dari makrofag, sel mast, sel dendritik, limfosit, *myeloid-derived suppressor cell* (MDSC), dan neutrofil.

Neutrofil menjadi sel darah putih yang berperan sebagai pertahanan pertama selama peradangan dan infeksi. Neutrofil akan melawan patogen melalui proses fagositosis, pelepasan enzim sitotoksik atau *reactive oxygen species* (ROS), dan pelepasan *neutrophil extracellular traps* (NETs). Infiltrasi neutrofil terjadi pada banyak jenis tumor dan terdapat hubungan antara kepadatan neutrofil dengan prognosis yang lebih buruk pada pasien.^{14,15}

Polarisasi neutrofil dapat dipengaruhi oleh TME. Neutrofil dapat beralih fenotip menjadi anti tumor dan pro tumor tergantung pada TME.^{16,17} *Tumor-associated neutrophils* (TAN) bersifat pro tumor karena membantu perkembangan tumor melalui proses angiogenesis, remodeling matriks ekstraseluler, dan supresi sistem kekebalan tubuh.¹⁴ Pada beberapa jenis kanker, semakin padat TAN pada jaringan berkaitan dengan prognosis buruk pasien.^{18,19}

Kepadatan neutrofil berkaitan dengan karakteristik klinikohistopatologi pasien.¹⁶ Penelitian yang dilakukan oleh Yan *et al.*, 2020 menyatakan bahwa neutrofil memiliki hubungan dengan tipe histologis kanker *high-grade*. Sekitar 80% pasien terdiagnosis pada stadium lanjut dan memiliki prognosis buruk. Hal ini berkaitan dengan TME pada kanker tipe *high-grade* yang memiliki karakteristik lebih agresif.^{20,21} Penelitian yang dilakukan oleh Puga *et al.*, 2021 pada kasus kanker paru menunjukkan kepadatan neutrofil akan meningkat pada pasien usia lanjut (≥ 65 tahun) daripada pasien usia muda (< 65 thn).²² Penurunan fungsi sistem kekebalan tubuh merupakan proses penuaan yang tidak dapat dicegah. Kondisi ini disebut dengan *immunosenescence*.²³

Pada penelitian yang dilakukan oleh Yuri *et al.*, 2017 kepadatan TAN cenderung meningkat pada kanker serviks stadium lanjut dan metastasis ke KGB regional. Hal ini berkaitan dengan fungsi TAN yang bekerja melalui mekanisme immunosupresif pada TME. TAN akan menekan aktivitas sel T dan berperan dalam perkembangan kanker melalui proses inisiasi, angiogenesis, invasi, dan diseminasi.²⁴ Penelitian yang dilakukan oleh Marisa *et al.*, 2016 tingginya kepadatan TAN pada kanker kolorektal menunjukkan prognosis yang baik pada pasien stadium I-IV. Pernyataan tersebut berdasarkan adanya interaksi antara TAN dengan kemoterapi berbasis 5-fluorouracil, dimana kepadatan TAN yang tinggi dikaitkan dengan peluang respon yang lebih efektif terhadap kemoterapi berbasis 5-fluorouracil.²⁵

Berdasarkan hal tersebut, perlu diketahui lebih lanjut mengenai hubungan infiltrasi sel neutrofil pada TME untuk mengembangkan terapi yang lebih efektif dengan memanfaatkan potensi neutrofil dalam melawan sel kanker.¹⁷ Pengembangan terapi dengan memanfaatkan N1 juga harus dikaitkan dengan karakteristik klinikohistopatologi pasien. Keberagaman infiltrasi sel

neutrofil dipengaruhi kondisi klinikohistopatologi pasien kanker ovarium tipe serosa. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan infiltrasi sel neutrofil pada TME berdasarkan gambaran klinikohistopatologi pasien kanker ovarium tipe serosa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan infiltrasi sel neutrofil berdasarkan karakteristik klinikohistopatologi jaringan karsinoma ovarium tipe serosa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan infiltrasi sel neutrofil berdasarkan karakteristik klinikohistopatologi jaringan karsinoma ovarium tipe serosa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui perbedaan infiltrasi sel neutrofil sesuai lokasi di TME jaringan karsinoma ovarium tipe serosa berdasarkan usia.
2. Mengetahui perbedaan infiltrasi sel neutrofil sesuai lokasi di TME jaringan karsinoma ovarium tipe serosa berdasarkan stadium FIGO.
3. Mengetahui perbedaan infiltrasi sel neutrofil sesuai lokasi di TME jaringan karsinoma ovarium tipe serosa berdasarkan *grading*.
4. Mengetahui perbedaan infiltrasi sel neutrofil sesuai lokasi di TME jaringan karsinoma ovarium tipe serosa berdasarkan metastasis.

1.4 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah terdapat perbedaan signifikan infiltrasi sel neutrofil berdasarkan karakteristik klinikohistopatologi jaringan karsinoma ovarium tipe serosa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Menjadi dasar teori penunjang bagi penelitian di masa yang akan datang mengenai peranan sel imun sebagai target imunoterapi pada penanganan karsinoma ovarium tipe serosa berdasarkan karakteristik klinikohistopatologi.

1.5.2 Manfaat Praktis

1. Hasil penelitian ini diharapkan mampu digunakan sebagai informasi awal bagi klinisi untuk mengembangkan imunoterapi yang spesifik untuk pasien berdasarkan perbedaan infiltrasi sel neutrofil sesuai karakteristik klinikohistopatologi jaringan karsinoma ovarium tipe serosa.
2. Hasil penelitian ini diharapkan bermanfaat dalam menambah pengetahuan masyarakat mengenai perbedaan infiltrasi sel neutrofil sesuai karakteristik klinikohistopatologi jaringan karsinoma ovarium tipe serosa sebagai indikator prognosis dan keberhasilan terapi sehingga dapat menurunkan angka kematian akibat kanker ovarium.

DAFTAR PUSTAKA

- 1 Direktorat Jenderal Pelayanan Kesehatan. https://yankes.kemkes.go.id/view_artikel/1043/mengenal-kanker-ovarium-the-silent-killer# (accessed 29 Aug2023).
- 2 Gondhowiardjo S, Christina N, Ganapati NPD, Hawariy S, Radityamurti F, Jayalie VF *et al.* Five-Year Cancer Epidemiology at the National Referral Hospital: Hospital-Based Cancer Registry Data in Indonesia. *JCO Glob Oncol* 2021; : 190–203.
- 3 Luvero D, Plotti F, Aloisia A, Montera R, Terranova C, Carlo De Cicco Nardone *et al.* Ovarian cancer relapse: From the latest scientific evidence to the best practice. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019; 140: 28–38.
- 4 Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *The Lancet* 2019; 393: 1240–1253.
- 5 Gea IT, Loho MF, Wagey FW, Manado SR, Obstetri B, Fakultas G *et al.* Gambaran jenis kanker ovarium di RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado periode Januari 2013 - Desember 2015. *e-CliniC* 2016; 4. doi:10.35790/ECL.V4I2.14374.
- 6 Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2021; 155: 61–85.
- 7 Yang Y, Yang Y, Yang J, Zhao X, Wei X. Tumor Microenvironment in Ovarian Cancer: Function and Therapeutic Strategy. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 548447.
- 8 Desouki M, Fadare O, Köbel M, Kang EY. The Evolution of Ovarian Carcinoma Subclassification. *Cancers* 2022, Vol 14, Page 416 2022; 14: 416.
- 9 Kim J, Park EY, Kim O, Schilder JM, Coffey DM, Cho CH *et al.* Cell Origins of High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)* 2018; 10: 433.

- 10 Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehouli J, Karlan BY. Ovarian cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16061.
- 11 Aluloski I, Tanturovski M, Jovanovic R, Kostadinova-Kunovska S, Petrusevska G, Stojkovski I *et al.* Survival of Advanced Stage High-Grade Serous Ovarian Cancer Patients in the Republic of Macedonia. *Open Access Maced J Med Sci* 2017; 5: 904.
- 12 Stanculeanu DL, Daniela Z, Lazescu A, Bunghez R, Anghel R. Development of new immunotherapy treatments in different cancer types. *J Med Life* 2016; 9: 240.
- 13 Arneth B. Tumor Microenvironment. *Medicina 2020, Vol 56, Page 15* 2019; 56: 15.
- 14 Uribe-Querol E, Rosales C. Neutrophils in Cancer: Two Sides of the Same Coin. *J Immunol Res* 2015; 2015. doi:10.1155/2015/983698.
- 15 SenGupta S, Hein LE, Parent CA. The Recruitment of Neutrophils to the Tumor Microenvironment Is Regulated by Multiple Mediators. *Front Immunol* 2021; 12: 734188.
- 16 Shen M, Hu P, Donskov F, Wang G, Liu Q. Tumor-Associated Neutrophils as a New Prognostic Factor in Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2014; 9: 98259.
- 17 Que H, Fu Q, Lan T, Tian X, Wei X. Tumor-associated neutrophils and neutrophil-targeted cancer therapies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 2022; 1877: 188762.
- 18 Mukaida N, Sasaki SI, Baba T. Two-Faced Roles of Tumor-Associated Neutrophils in Cancer Development and Progression. *International Journal of Molecular Sciences* 2020, Vol 21, Page 3457 2020; 21: 3457.
- 19 Soto-Perez-de-Celis E, Chavarri-Guerra Y, Leon-Rodriguez E, Gamboa-Dominguez A. Tumor-Associated Neutrophils in Breast Cancer Subtypes. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017; 18: 2689.

- 20 Schoutrop E, Moyano-Galceran L, Lheureux S, Mattsson J, Lehti K, Dahlstrand H *et al.* Molecular, cellular and systemic aspects of epithelial ovarian cancer and its tumor microenvironment. *Semin Cancer Biol* 2022; 86: 207–223.
- 21 Cheng YQB, Shao N, Jia Y, Song Q, Tan B, Wang J. Prognostic value of immune-related genes in the tumor microenvironment of lung adenocarcinoma and lung squamous cell carcinoma. *Aging (Albany NY)* 2020; 12: 4757.
- 22 Gorriá Puga T, Teixidó C, Auclin E, Gataa I, Nalda I, Reyes R *et al.* 184P Association of tumor-associated neutrophils (TAN) with immunotherapy outcomes in patients in advanced non-small cell lung cancer. *Annals of Oncology* 2021; 32: S1462.
- 23 Drew W, Wilson D V., Sapey E. Inflammation and neutrophil immunosenescence in health and disease: Targeted treatments to improve clinical outcomes in the elderly. *Exp Gerontol* 2018; 105: 70–77.
- 24 Matsumoto Y, Mabuchi S, Kozasa K, Kuroda H, Sasano T, Yokoi E *et al.* The significance of tumor-associated neutrophil density in uterine cervical cancer treated with definitive radiotherapy. *Gynecol Oncol* 2017; 145: 469–475.
- 25 Galdiero MR, Bianchi P, Grizzi F, Di Caro G, Basso G, Ponzetta A *et al.* Occurrence and significance of tumor-associated neutrophils in patients with colorectal cancer. *Int J Cancer* 2016; 139: 446–456.
- 26 Paulsen F. *Sobotta Atlas Anatomi Manusia Organ-organ Dalam Edisi 23 Jilid 2*. EGC, 2015.
- 27 Snell RS, Sugiharto L. *Anatomi Klinis Berdasarkan Sistem*. 7th ed. EGC, 2008.
- 28 Eroschenko VP. *Di Fiores Atlas of Histology with Functional Correlations* 13th. USA, 2017.
- 29 Kuehnel W. *Color Atlas of Cytology, Histology, and Microscopic Anatomy*. USA, 2003.

- 30 (US) NI of H, Study BSC. Understanding Cancer. 2007.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20362/> (accessed 27 Jul2023).
- 31 Ovarian cancer (Concept Id: C1140680) - MedGen - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/216027#Definition> (accessed 28 Jul2023).
- 32 Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, White E, Arslan AA, Patel A V. *et al.* Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34: 2888.
- 33 Arora T, Mullangi S, Lekkala MR. Ovarian Cancer. *StatPearls* 2023.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567760/> (accessed 5 Aug2023).
- 34 Budiana ING, Angelina M, Pemayun TGA. Ovarian cancer: Pathogenesis and current recommendations for prophylactic surgery. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2019; 20: 47.
- 35 Koshiyama M, Matsumura N, Konishi I. Recent concepts of ovarian carcinogenesis: type I and type II. *Biomed Res Int* 2014; 2014. doi:10.1155/2014/934261.
- 36 Kroeger PT, Drapkin R. Pathogenesis and heterogeneity of ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017; 29: 26.
- 37 Herrington CS, Board WC of TE. *Female Genital Tumours*. 2020<https://www.research.ed.ac.uk/en/publications/who-classification-of-tumours-female-genital-tumours> (accessed 4 Aug2023).
- 38 Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Semin Oncol Nurs* 2019; 35: 151–156.
- 39 Arora T, Mullangi S, Lekkala MR. Ovarian Cancer. *StatPearls* 2023.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567760/> (accessed 28 Jul2023).
- 40 Varqa AN. Natural history of ovarian cancer. *Ecancermedicalscience* 2014; 8. doi:10.3332/ECANCER.2014.465.

- 41 Sumanasekera Biomed Sci WJ, Res T. Epidemiology of Ovarian Cancer: Risk Factors and Prevention. doi:10.26717/BJSTR.2018.11.002076.
- 42 Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E *et al.* Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 812–822.
- 43 Stoppa-Lyonnet D. The biological effects and clinical implications of BRCA mutations: where do we go from here? *European Journal of Human Genetics* 2016 24:1 2016; 24: S3–S9.
- 44 La Vecchia C. Ovarian cancer: Epidemiology and risk factors. *European Journal of Cancer Prevention* 2017; 26: 55–62.
- 45 Arora T, Mullangi S, Lekkala MR. Ovarian Cancer. *StatPearls* 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567760/> (accessed 28 Jul2023).
- 46 Flaum N, Crosbie EJ, Edmondson RJ, Smith MJ, Evans DG. Epithelial ovarian cancer risk: A review of the current genetic landscape. *Clin Genet* 2020; 97: 54–63.
- 47 Ovarian Cancer Diagnosis | NYU Langone Health. <https://nyulangone.org/conditions/ovarian-cancer/diagnosis> (accessed 4 Aug2023).
- 48 Varqa AN. Natural history of ovarian cancer. *Ecancermedicalscience* 2014; 8. doi:10.3332/ECANCER.2014.465.
- 49 Doubeni Ca, Doubeni Arb, Myers Ae. Diagnosis and Management of Ovarian Cancer. *Am Fam Physician* 2016; 93: 937–944.
- 50 Ovarian Cancer Stages | Staging for Ovarian Cancer | American Cancer Society. <https://www.cancer.org/cancer/types/ovarian-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html> (accessed 28 Jul2023).
- 51 Treatment for ovarian cancer - NHS. <https://www.nhs.uk/conditions/ovarian-cancer/treatment/> (accessed 5 Aug2023).
- 52 Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, Armstrong D, Grisham RN, Goodfellow PJ *et al.* Germline and somatic tumor testing in epithelial

- ovarian cancer: ASCO guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38: 1222–1245.
- 53 Immunotherapy for Ovarian Cancer | Cancer Research Institute. <https://www.cancerresearch.org/cancer-types/ovarian-cancer> (accessed 5 Aug2023).
- 54 Ovarian Cancer Survival Rates | Ovarian Cancer Prognosis | American Cancer Society. <https://www.cancer.org/cancer/types/ovarian-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (accessed 5 Aug2023).
- 55 Fowler H, Belot A, Ellis L, Maringe C, Luque-Fernandez MA, Njagi EN *et al.* Comorbidity prevalence among cancer patients: a population-based cohort study of four cancers. *BMC Cancer* 2020; 20. doi:10.1186/S12885-019-6472-9.
- 56 How to Prevent Ovarian Cancer | Oral Contraceptives & Ovarian Cancer | American Cancer Society. <https://www.cancer.org/cancer/types/ovarian-cancer/causes-risks-prevention/prevention.html> (accessed 5 Aug2023).
- 57 What Can I Do to Reduce My Risk of Ovarian Cancer? | CDC. https://www.cdc.gov/cancer/ovarian/basic_info/prevention.htm (accessed 4 Aug2023).
- 58 What is the tumor microenvironment? | MD Anderson Cancer Center. <https://www.mdanderson.org/cancerwise/what-is-the-tumor-microenvironment-3-things-to-know.h00-159460056.html#> (accessed 5 Aug2023).
- 59 Anderson NM, Simon MC. The tumor microenvironment. *Current Biology* 2020; 30: R921–R925.
- 60 Zabriskie JB. *Essential Clinical Immunology*. New York.
- 61 Malech HL, Deleo FR, Quinn MT. The Role of Neutrophils in the Immune System: An Overview. *Methods Mol Biol* 2014; 1124: 3.
- 62 Xiong S, Dong L, Cheng L. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis. *J Hematol Oncol* 2021; 14: 173.

- 63 Neutrophil Morphology | Blood Film - MedSchool. <https://medschool.co/tests/blood-film/neutrophil-morphology#> (accessed 5 Aug2023).
- 64 Gartner LP, Hiatt JL, Emeritus P, University of Maryland, Alih Bahasa M, Arifin Gunawijaya F *et al.* Atlas Berwarna O Edisi Kelima Professor of Anatomy (retired). 2012www.tokobukukarisma.com.
- 65 Mao ZY, Zhu GQ, Xiong M, Ren L, Bai L. Prognostic value of neutrophil distribution in cholangiocarcinoma. *World Journal of Gastroenterology : WJG* 2015; 21: 4961.
- 66 Shen M, Hu P, Donskov F, Wang G, Liu Q, Du J. Tumor-Associated Neutrophils as a New Prognostic Factor in Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2014; 9: 98259.
- 67 Wang Y, Zhai J, Zhang T, Han S, Zhang Y, Yao X *et al.* Tumor-Associated Neutrophils Can Predict Lymph Node Metastasis in Early Gastric Cancer. *Front Oncol* 2020; 10: 570113.
- 68 Que H, Fu Q, Lan T, Tian X, Wei X. Tumor-associated neutrophils and neutrophil-targeted cancer therapies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 2022; 1877: 188762.
- 69 Rakaee M, Busund LT, Paulsen EE, Richardsen E, Al-Saad S, Andersen S *et al.* Prognostic effect of intratumoral neutrophils across histological subtypes of non-small cell lung cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 72184.
- 70 Hwang WL, Lan HY, Cheng WC, Huang SC, Yang MH. Tumor stem-like cell-derived exosomal RNAs prime neutrophils for facilitating tumorigenesis of colon cancer. *J Hematol Oncol* 2019; 12. doi:10.1186/S13045-019-0699-4.
- 71 Munir H, Jones JO, Janowitz T, Hoffmann M, Euler M, Martins CP *et al.* Stromal-driven and Amyloid β -dependent induction of neutrophil extracellular traps modulates tumor growth. *Nat Commun* 2021; 12. doi:10.1038/S41467-021-20982-2.

- 72 Berger-Achituv S, Brinkmann V, Abed UA, Kühn LI, Ben-Ezra J, Elhasid R *et al.* A proposed role for neutrophil extracellular traps in cancer immunoediting. *Front Immunol* 2013; 4. doi:10.3389/FIMMU.2013.00048.
- 73 Cools-Lartigue J, Spicer J, Najmeh S, Ferri L. Neutrophil extracellular traps in cancer progression. *Cell Mol Life Sci* 2014; 71: 4179–4194.
- 74 Demers M, Wagner DD. NETosis: a new factor in tumor progression and cancer-associated thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2014; 40: 277–283.
- 75 Clements SJ, Carding SR. Can Nutritional Intervention Counteract Immunosenescence in the Elderly? *Molecular Basis of Nutrition and Aging: A Volume in the Molecular Nutrition Series* 2016; : 375–391.
- 76 Singh N, Baby D, Rajguru J, Patil P, Thakkannavar S, Pujari V. Inflammation and Cancer. *Ann Afr Med* 2019; 18: 121.
- 77 Shen M, Hu P, Donskov F, Wang G, Liu Q, Du J. Tumor-Associated Neutrophils as a New Prognostic Factor in Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2014; 9: 98259.
- 78 Herrington CS, Board WC of TE. *Female Genital Tumours*. 2020<https://www.research.ed.ac.uk/en/publications/who-classification-of-tumours-female-genital-tumours> (accessed 4 Aug2023).
- 79 Ovarian Cancer - StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567760/> (accessed 24 Jul2023).
- 80 Son JH, Yoon S, Kim S, Kong TW, Paek J, Chang SJ *et al.* 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* 2019; 62: 27–34.
- 81 Millert-Kalińska S, Przybylski M, Pruski D, Stawicka-Niełacna M, Mądry R. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol* 2020; 11. doi:10.3390/healthcare11142043.
- 82 Jessmon P, Boulanger T, Zhou W, Patwardhan P. Epidemiology and treatment patterns of epithelial ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017; 17: 427–437.

- 83 Lee WJ, Ko SY, Mohamed MS, Kenny HA, Lengyel E, Naora H. Neutrophils facilitate ovarian cancer premetastatic niche formation in the omentum. *Journal of Experimental Medicine* 2019; 216: 176–194.
- 84 Ghoneum A, Almousa S, Warren B, Abdulfattah AY, Shu J, Abouelfadl H *et al.* Exploring the clinical value of tumor microenvironment in platinum-resistant ovarian cancer. *Semin Cancer Biol* 2021; 77: 83–98.
- 85 Singel KL, Segal BH. Neutrophils in the tumor microenvironment: trying to heal the wound that cannot heal. *Immunol Rev* 2016; 273: 329.
- 86 Sagiv JY, Michaeli J, Assi S, Mishalian I, Kisos H, Levy L *et al.* Phenotypic diversity and plasticity in circulating neutrophil subpopulations in cancer. *Cell Rep* 2015; 10: 562–573.
- 87 Sheng Y, Peng W, Huang Y, Cheng L, Meng Y, Kwantwi LB *et al.* Tumor-activated neutrophils promote metastasis in breast cancer via the G-CSF-RLN2-MMP-9 axis. *J Leukoc Biol* 2023; 113: 383–399.
- 88 Shaul ME, Fridlender ZG. Tumour-associated neutrophils in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2019; 16: 601–620.
- 89 Giese MA, Hind LE, Huttenlocher A. Neutrophil plasticity in the tumor microenvironment. *Blood* 2019; 133: 2159–2167.