

**SKRIPSI**

**PERBEDAAN KEPADATAN TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES  
(TIL) BERDASARKAN KARAKTERISTIK KLINIKO HISTOPATOLOGI  
PASIEN KANKER OVARIUM SUBTIPE SEROSA DI RSUP  
DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**



**MEILISA AHDA FAZA**

**04011282025163**

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

**2023**

# **SKRIPSI**

**PERBEDAAN KEPADATAN TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES  
(TIL) BERDASARKAN KARAKTERISTIK KLINIKO HISTOPATOLOGI  
PASIEN KANKER OVARIUM SUBTIPE SEROSA DI RSUP  
DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

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



**MEILISA AHDA FAZA**

**04011282025163**

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

**HALAMAN PENGESAHAN**  
**PERBEDAAN KEPADATAN TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES**  
**(TIL) BERDASARKAN KARAKTERISTIK KLINIKOHISTOPATOLOGI**  
**PASIEAN KANKER OVARIUM SUBTIPE SEROSA DI RSUP**  
**DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

**LAPORAN AKHIR SKRIPSI**

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

Oleh :

**Meilisa Ahda Faza**  
**04011282025163**

Palembang, 22 Desember 2023  
**Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya**

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

Satus

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

Riana Sari Puspita Rasyid

Penguji I  
**dr. Veny Larasati, M.Biomed**  
NIP. 198510272009122006

Veny Larasati

Penguji II  
**Rara Inggarsih, S. ST., M.Kes**  
NIP. 198908052019032017

Rara Inggarsih

Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter

Susilawati

**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 Kepadatan *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TIL) Berdasarkan Karakteristik Klinikohistopatologi Pasien Kanker Ovarium Subtipe 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 22 Desember 2023.

Palembang, 22 Desember 2023  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

dr. Soilia Fertilita, M.Imun  
NIP. 198310082015042002

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

Penguji I  
dr. Venv Larasati, M.Biomed  
NIP. 198510272009122006

Penguji II  
Rara Inggarsih, S. ST., M.Kes  
NIP. 198908052019032017

Sutis

Riana Sari Puspita Rasyid

Venv Larasati

Rara Inggarsih

Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter

Susilawati

dr. Susilawati, M. Kes  
NIP. 197802272010122001

Mengetahui,  
Wakil Dekan I

Irfannuddin

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

## HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Meilisa Ahda Faza

NIM : 04011282025163

Judul : Perbedaan Kepadatan *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TIL) Berdasarkan Karakteristik Klinikohistopatologi Pasien Kanker Ovarium Subtipe 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.



Palembang, 22 Desember 2023



Meilisa Ahda Faza

## HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Meilisa Ahda Faza

NIM : 04011282025163

Judul : Perbedaan Kepadatan *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TIL)  
Berdasarkan Karakteristik Klinikohistopatologi Pasien Kanker Ovarium  
Subtipe 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, 22 Desember 2023



Meilisa Ahda Faza

## ABSTRAK

### PERBEDAAN KEPADATAN TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES (TIL) BERDASARKAN KARAKTERISTIK KLINIKOHISTOPATOLOGI PASIEN KANKER OVARIUM SUBTIPE SEROSA DI RSUP DR.

MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

(Meilisa Ahda Faza, 20 Desember 2023, 109 halaman)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

**Latar Belakang:** *Tumor infiltrating lymphocyte* (TIL) selama 10 tahun terakhir berperan penting dalam memprediksi prognosis pasien dalam beberapa jenis kanker, termasuk kanker ovarium. TIL berperan signifikan dalam lingkungan mikro tumor dan dapat memengaruhi prognosis. Hubungan antara karakteristik klinikohistopatologi dan kepadatan TIL telah diamati pada kanker lain. Penelitian lebih lanjut, terutama pada subtipe serosa sebagai subtipe terbanyak, dapat memberikan wawasan yang lebih luas dan mendukung pengembangan terapi yang lebih efektif.

**Metode:** Penelitian dilakukan dengan *metode cross sectional*. Sampel penelitian ini berupa preparat pewarnaan hematoksilin eosin (H&E) jaringan kanker ovarium subtipe serosa yang disimpan di Departemen Patologi Anatomi serta data rekam medik RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Persentase TIL dihitung pada area stromal dan intratumoral dengan membagi luas area yang diisi oleh TIL dengan luas total. Kemudian perbandingan kepadatan TILs berdasarkan karakteristik klinikohistopatologi dianalisis dengan uji *Mann-Whitney* dan *Kruskal Wallis*.

**Hasil:** Pada penelitian ini kasus kanker ovarium didominasi pada usia  $\geq 45$  tahun (65,7%), HGSC (74,3%), stadium lanjut (77,1%), dan memiliki metastasis dekat (62,9%). Perbandingan kepadatan TIL stromal berdasarkan usia dan metastasis berbeda signifikan ( $p < 0,05$ ) pada pasien kanker ovarium serosa, sedangkan kepadatan TIL tidak berbeda signifikan baik di intratumoral dan stromal berdasarkan *grading* dan stadium.

**Kesimpulan:** Kepadatan TIL stromal berdasarkan usia dan metastasis memiliki perbedaan signifikan ( $p < 0,05$ ).

**Kata kunci:** *Kanker ovarium subtipe serosa, Tumor Infiltrating Lymphocytes, Karakteristik Klinikohistopatologi*

## ABSTRACT

### THE DIFFERENCE IN TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES (TILS) DENSITY BASED ON CLINICOHISTOPATHOLOGIC CHARACTERISTICS OF SEROUS SUBTYPE OVARIAN CANCER AT DR. MOHAMMAD HOESIN GENERAL HOSPITAL PALEMBANG

(Meilisa Ahda Faza, December 20, 2023, 109 pages)

Faculty of Medicine Sriwijaya University

**Background:** Over the last 10 years, Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) have played an important role in predicting patient prognosis in several types of cancer, including ovarian cancer. TILs play a significant role in the Tumor Microenvironment (TME) and can influence prognosis. Associations between clinico-histopathological characteristics and TIL density have been observed in other cancers. Further research, especially on the serous subtype as the most common subtype, can provide broader insight and support the development of more effective therapies.

**Methods:** The research was conducted using a cross sectional method. The samples for this study were hematoxylin eosin (H&E) staining preparations of serous subtype ovarian cancer tissue which were stored in the Department of Anatomical Pathology as well as medical record data at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. The percentage of TILs was calculated in the stromal and intratumoral areas by dividing the area occupied by TILs by the total area. Then the comparison of TILs density based on clinicohistopathological characteristics was analyzed using the Mann-Whitney and *Kruskal Wallis* tests.

**Results:** In this study, ovarian cancer cases were predominantly aged  $\geq 45$  years (65.7%), HGSC (74.3%), advanced stage (77.1%), and had close metastases (62.9%). Comparison of stromal TIL density based on age and metastasis was significantly different ( $p < 0.05$ ) in serous ovarian cancer patients, while TIL density was not significantly different in both intratumoral and stromal based on grading and stage.

**Conclusion:** The density of stromal TILs based on age and metastasis had significant differences ( $p < 0.05$ ).

**Keywords:** *Serous ovarian cancer; Tumour Infiltrating Lymphocytes, Clinico-Histopathologic Characteristics*



## RINGKASAN

### PERBEDAAN KEPADATAN TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES (TIL) BERDASARKAN KARAKTERISTIK KLINIKOHISTOPATOLOGI PASIEN KANKER OVARIUM SUBTIPE SEROSA DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Karya tulis ilmiah berupa skripsi, 20 Desember 2023

Meilisa Ahda Faza; dibimbing oleh dr. Soilia Fertilita, M.Imun dan dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M.Biomed

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya  
xvii + 91 halaman, 10 tabel, 28 gambar, 7 lampiran

*Tumor infiltrating lymphocyte* (TIL) selama 10 tahun terakhir berperan penting dalam memprediksi prognosis pasien dalam beberapa jenis kanker, termasuk kanker ovarium. TIL berperan signifikan dalam lingkungan mikro tumor dan dapat memengaruhi prognosis. Hubungan antara karakteristik klinikohistopatologi dan kepadatan TIL telah diamati pada kanker lain. Penelitian lebih lanjut, terutama pada subtype serosa sebagai subtype terbanyak, dapat memberikan wawasan yang lebih luas dan mendukung pengembangan terapi yang lebih efektif. Penelitian dilakukan dengan *metode cross sectional*. Sampel penelitian ini berupa preparat pewarnaan hematoksilin eosin (H&E) jaringan kanker ovarium subtype serosa yang disimpan di Departemen Patologi Anatomi serta data rekam medik RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Persentase TIL dihitung pada area stromal dan intratumoral dengan membagi luas area yang diisi oleh TIL dengan luas total. Kemudian perbandingan kepadatan TILs berdasarkan karakteristik klinikohistopatologi dianalisis dengan uji *Mann-Whitney* dan *Kruskal Wallis*. Pada penelitian ini kasus kanker ovarium didominasi pada usia  $\geq 45$  tahun (65,7%), HGSC (74,3%), stadium lanjut (77,1%), dan memiliki metastasis dekat (62,9%). Perbandingan kepadatan TIL stromal berdasarkan usia dan metastasis berbeda signifikan ( $p < 0,05$ ) pada pasien kanker ovarium serosa, sedangkan kepadatan TIL tidak berbeda signifikan baik di intratumoral dan stromal berdasarkan *grading* dan stadium. Kepadatan TIL stromal berdasarkan usia dan metastasis memiliki perbedaan signifikan ( $p < 0,05$ ).

**Kata kunci:** *Kanker ovarium subtype serosa, Tumor Infiltrating Lymphocytes, Karakteristik Klinikohistopatologi*

## SUMMARY

### THE DIFFERENCE IN TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES (TILS) DENSITY BASED ON CLINICOHISTOPATHOLOGIC CHARACTERISTICS OF SEROUS SUBTYPE OVARIAN CANCER AT DR. MOHAMMAD HOESIN GENERAL HOSPITAL PALEMBANG

Scientific Paper in the form of Skripsi, December 20, 2023

Meilisa Ahda Faza; Supervised by dr. Soilia Fertilita. M.Imun and dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M.Biomed

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya  
General Practitioner Education, Faculty of Medicine, Sriwijaya University.

xvii + 91 pages, 10 tables, 28 figures, 7 attachments

Over the last 10 years, Tumor infiltrating lymphocytes (TILs) have played an important role in predicting patient prognosis in several types of cancer, including ovarian cancer. TILs play a significant role in the Tumor Microenvironment (TME) and can influence prognosis. Associations between clinico-histopathological characteristics and TIL density have been observed in other cancers. Further research, especially on the serous subtype as the most common subtype, can provide broader insight and support the development of more effective therapies. The research was conducted using a cross sectional method. The samples for this study were hematoxylin eosin (H&E) staining preparations of serous subtype ovarian cancer tissue which were stored in the Department of Anatomical Pathology as well as medical record data at RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. The percentage of TILs was calculated in the stromal and intratumoral areas by dividing the area occupied by TILs by the total area. Then the comparison of TILs density based on clinicohistopathological characteristics was analyzed using the Mann-Whitney and *Kruskal Wallis* tests. In this study, ovarian cancer cases were predominantly aged  $\geq 45$  years (65.7%), HGSC (74.3%), advanced stage (77.1%), and had close metastases (62.9%). Comparison of stromal TIL density based on age and metastasis was significantly different ( $p < 0.05$ ) in serous ovarian cancer patients, while TIL density was not significantly different in both intratumoral and stromal based on grading and stage. The density of stromal TILs based on age and metastasis had significant differences ( $p < 0.05$ ).

**Keywords:** *Serous ovarian cancer, Tumour Infiltrating Lymphocytes, Clinico-Histopathologic Characteristics*

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur saya ucapkan kepada Allah SWT atas segala rahmat, karunia, dan petunjuk yang diberikan sehingga penulis dapat menyelesaikan proposal skripsi dengan judul “Perbedaan Kepadatan Tumor Infiltrating Lymphocytes (TIL) Berdasarkan Karakteristik Klinikohistopatologi Pasien Kanker Ovarium Subtipe Serosa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang”. Skripsi ini diajukan sebagai syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi PDU FK Unsri.

Penulis menyadari bahwa penyusunan proposal skripsi ini tidak lepas dari dukungan, bimbingan, doa serta semangat dari berbagai pihak. Penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. Soilia Fertilita, M. Imun dan dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M. Biomed selaku dosen pembimbing yang telah memberikan banyak bantuan, masukan serta ilmu untuk membimbing dan mengarahkan penulis selama penulisan skripsi ini.
2. dr. Veny Larasati, M.Biomed dan Bu Rara Inggarsih, S. ST., M.Kes sebagai penguji yang telah memberikan kritik, saran, masukan, dan ilmu kepada saya dalam penyusunan skripsi ini.
3. dr. Wresnindyatsih, Sp. P.A. Subsp. OGP (K)., M. Kes dan Pak Drs. Eddy Roflin, MSi. yang telah memberikan bantuan, masukan serta ilmu untuk membimbing dan mengarahkan penulis selama penulisan skripsi ini.
4. Penghuni chipmunk, hounemy, seng, dan teman-teman semua yang telah memberikan bantuan dan dukungan kepada penulis.
5. Terima kasih juga penulis ucapkan kepada kedua orang tua dan keluarga atas doa, kasih sayang dan dukungan yang diberikan.

Semoga semua upaya baik yang telah diberikan akan mengalirkan keberkahan dan kebaikan. Penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari para pembaca agar skripsi ini dapat lebih bermanfaat dan berkualitas.

Palembang, 20 Desember 2023

Meilisa Ahda Faza

## DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS .....	iv
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT.....	vii
RINGKASAN .....	viii
SUMMARY .....	ix
KATA PENGANTAR.....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR .....	xv
BAB 1 PENDAHULUAN .....	1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.3.1 Tujuan Umum .....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 Hipotesis .....	5
1.5 Manfaat Penelitian .....	5
1.5.1 Manfaat Teoritis .....	5
1.5.2 Manfaat Praktis .....	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Anatomi dan Histologi Ovarium.....	6
2.2 Kanker Ovarium Tipe Epitel.....	8
2.2.1 Definisi.....	8
2.2.2 Etiologi.....	9
2.2.3 Klasifikasi .....	10
2.2.4 Patogenesis.....	21

2.2.5	Manifestasi Klinis .....	25
2.2.6	Diagnosis.....	25
2.2.7	Pencegahan.....	26
2.2.8	Pengobatan .....	28
2.2.9	Prognosis .....	29
2.3	Respon Sistem Imun terhadap Kanker.....	29
2.3.1	Morfologi Limfosit .....	29
2.3.2	Tumor Microenvironment dan Tumor Infiltrating Lymphocytes.....	30
2.3.3	Faktor-faktor yang memengaruhi kepadatan TIL .....	32
2.3.4	Interaksi Sel Kanker dan Sistem Imun Tubuh .....	34
2.3.5	Perhitungan dan Penilaian TIL.....	38
2.4	Kerangka Teori.....	42
2.5	Kerangka Konsep.....	44
BAB 3 METODE PENELITIAN.....		45
3.1	Jenis Penelitian.....	45
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian.....	45
3.3	Populasi dan Sampel .....	45
3.3.1	Populasi.....	45
3.3.2	Sampel.....	45
3.3.3	Kriterian Inklusi dan Eksklusi.....	46
3.4	Variabel Penelitian .....	47
3.4.1	Variabel Bebas.....	47
3.4.2	Variabel Terikat .....	47
3.5	Definisi Operasional .....	48
3.6	Cara Pengumpulan Data .....	50
3.7	Cara Pengolahan dan Analisis Data .....	50
3.7.1	Analisis Data Univariat .....	50
3.7.2	Analisis Data Bivariat .....	50
3.8	Alur Kerja Penelitian .....	51
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....		52
4.1	Hasil Penelitian .....	52

4.1.1 Analisis Univariat.....	53
4.1.2 Analisis Bivariat.....	56
4.2 Pembahasan.....	62
4.2.1 Distribusi Karakteristik Klinikohistopatologi.....	62
4.2.2 Distribusi Kepadatan TIL.....	64
4.2.3 Perbandingan antara Usia dan Kepadatan TIL.....	65
4.2.4 Perbandingan antara <i>Grading</i> dan Kepadatan TIL.....	65
4.2.5 Perbandingan antara Stadium dan Kepadatan TIL.....	67
4.2.6 Perbandingan antara Metastasis dan Kepadatan TIL.....	67
4.3 Keterbatasan Penelitian.....	69
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN .....	70
5.1 Kesimpulan .....	70
5.2 Saran .....	70
DAFTAR PUSTAKA .....	71
LAMPIRAN.....	76
BIODATA .....	91

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Klasifikasi kanker ovarium berdasarkan stadium FIGO 2014 .....	11
Tabel 3.1	Tabel Definisi Operasional .....	48
Tabel 4.1	Distribusi Frekuensi berdasarkan Karakteristik Klinikohistopatologi Kanker Ovarium Subtipe Serosa .....	54
Tabel 4.2	Distribusi Frekuensi Kepadatan TIL .....	54
Tabel 4.3	Hasil Uji Normalitas .....	57
Tabel 4.4	Hasil Analisis Bivariat Usia berdasarkan Kepadatan TIL Stromal dan Intratumoral .....	58
Tabel 4.5	Hasil Analisis Bivariat Grading berdasarkan Kepadatan TIL Stromal dan Intratumoral .....	59
Tabel 4.6	Hasil Analisis Bivariat Stadium berdasarkan Kepadatan TIL Stromal dan Intratumoral .....	60
Tabel 4.7	Hasil Analisis Bivariat Metastasis berdasarkan Kepadatan TIL Stromal dan Intratumoral .....	61
Tabel 4.8	Hasil Analisis Bivariat Lanjutan Metastasis berdasarkan Kepadatan TIL Stromal .....	61

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Anatomi uterus dan ovarium.....	6
Gambar 2.2 Anatomi Ovarium dan Tuba Fallopi .....	7
Gambar 2.3 Ovarium normal wanita tidak hamil, pra-menopause.....	8
Gambar 2.4 Makroskopis high-grade serous carcinoma .....	13
Gambar 2.5 Mikroskopis high-grade serous carcinoma .....	14
Gambar 2.6 Makroskopis low-grade serous carcinoma .....	15
Gambar 2.7 Mikroskopis low-grade serous carcinoma .....	16
Gambar 2.8 Endometrioid carcinoma.....	17
Gambar 2.9 Mikroskopis endometrioid carcinoma .....	17
Gambar 2.10 Makroskopis mucinous carcinoma.....	18
Gambar 2.11 Mikroskopis mucinous carcinoma .....	19
Gambar 2.12 Makroskopis clear-cell carcinoma. ....	20
Gambar 2.13 Mikroskopis clear-cell carcinoma .....	21
Gambar 2.14 Perkembangan HGSC dan LGSC .....	25
Gambar 2.15 Limfosit pada kanker.....	30
Gambar 2.16 Fase eliminasi .....	35
Gambar 2.17 Fase equilibrium.....	36
Gambar 2.18 Fase Escape .....	37
Gambar 2.19 Margin invasive .....	39
Gambar 2.20 Langkah perhitungan TIL.....	40
Gambar 2.21 Persentase TIL.....	41
Gambar 2.22 Kerangka teori .....	43
Gambar 2.23 Kerangka konsep .....	44
Gambar 3.1 Alur kerja operasional.....	51
Gambar 4.1 Alur pengambilan sampel .....	53
Gambar 4.2 Preparat HGSC (A) Area Stromal (B) Area Intratumoral.....	55
Gambar 4.3 Preparat LGSC (A) Area Stromal (B) Area Intratumoral .....	55
Gambar 4.4 Daerah Kosong pada Preparat HGSC Area Stromal.....	56



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar Konsultasi.....	76
Lampiran 2. Lembar Sertifikat Etik .....	77
Lampiran 3. Surat Izin Penelitian FK Unsri.....	78
Lampiran 4. Surat Selesai Penelitian .....	79
Lampiran 5. Perhitungan Persentase TIL.....	80
Lampiran 6. Hasil Output Analisis Data Univariat dan Bivariat dengan SPSS....	82
Lampiran 7. Hasil Pemeriksaan Kesamaan Naskah (Similarity Check).....	90

## DAFTAR SINGKATAN

Akt	: Protein kinase B
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
BCL2	: <i>B-Cell Lymphoma 2</i>
BRAF	: <i>V-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B1</i>
BRCA	: <i>Breast cancer gene</i>
CA-125	: <i>Cancer Antigen - 125</i>
CCC	: <i>Clear Cell Carcinoma</i>
CCMR	: <i>Constitutional Mismatch Repair Deficiency Syndrome</i>
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
CICs	: <i>Cortical Inclusion Cysts</i>
CT	: <i>Computed Tomography</i>
CTLs	: <i>Cytotoxic T cells</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EC	: <i>Endometrioid carcinoma</i>
EOC	: <i>Epithelial ovarian cancer</i>
ERBB2	: <i>Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2</i>
FasR	: <i>Fas Receptor</i>
FIGO	: <i>International Federation of Gynecological Oncology</i>
FTE	: <i>Fallopian Tube Epithelium</i>
GLOBOCAN	: <i>Global Burden of Cancer Study</i>
H&E	: <i>Hematoxylin and Eosin</i>
HGSC	: <i>High-Grade Serous Carcinoma</i>
IDO	: <i>Indoleamine 2,3-dioxygenase</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
iNOS	: <i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
KRAS	: <i>Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene</i>

LGSC	: <i>Low-Grade Serous Carcinoma</i>
LH	: <i>Luteinizing Hormone</i>
MAPK	: <i>Mitogen-activated Protein Kinase</i>
MC	: <i>Mucinous Carcinoma</i>
M-CSF	: <i>Macrophage Colony Stimulating Factor</i>
MDSC	: <i>Myeloid-Derived Suppressor cells</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NEOC	: <i>Non- Epithelial Ovarian Cancer</i>
NKT	: <i>Natural Killer T Cells</i>
OSE	: <i>Ovarian Surface Epithelium</i>
PARP	: <i>Poly-ADP Ribose Polymerase</i>
PD-L1	: <i>Programmed Cell Death Ligand 1</i>
PET-CT	: <i>Positron Emission Tomography and Computed Tomography</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
STAT-3	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription 3</i>
STICs	: <i>Serous Tubal Intraepithelial Carcinomas</i>
TDO	: <i>Tryptophan 2,3-dioxygenase</i>
TGF- $\beta$	: <i>Transforming Growth Factor</i>
Th cells	: <i>T-helper Cells</i>
TIC	: <i>Tubal Intraepithelial Carcinomas</i>
TIL	: <i>Tumor Infiltrating Lymphocyte</i>
TIME	: <i>Tumor Immune Micro Environment</i>
TME	: <i>Tumor Micro Environment</i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrosis Factor - Alpha</i>
TP53/p53	: <i>Tumor Protein 53</i>
TRAIL	: <i>Tumor Necrosis Factor-Alpha-Related Apoptosis-Inducing Ligand</i>
Tregs	: <i>Regulatory T cells</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

*Tumor infiltrating lymphocyte* (TIL) selama 10 tahun terakhir berperan penting dalam memprediksi prognosis dan meningkatkan kelangsungan hidup pasien dalam beberapa jenis kanker, termasuk kanker ovarium. Banyak usaha telah dilakukan untuk memahami peran TIL dan sel imun lainnya di *Tumor Micro Environment* (TME). Usaha-usaha tersebut diantaranya, menentukan hubungan antara lokasi yang tepat, kepadatan, subpopulasi TIL, serta dampaknya terhadap hasil klinis pasien. Hal ini menjadi dasar dalam pengembangan strategi terapi baru terhadap kanker ovarium yang berfokus pada sistem imun tubuh.<sup>1-3</sup>

Kanker ovarium menempati posisi ke-8 kanker pada wanita di seluruh dunia sedangkan secara keseluruhan menempati posisi ke-18 dengan jumlah kasus baru mencapai 313.959 di tahun 2020.<sup>4,5</sup> Kanker ovarium memiliki tingkat mortalitas 4,7% dengan jumlah kasus mencapai 207.252 pada tahun 2020. Berdasarkan data *Global Burden of Cancer Study* (GLOBOCAN) di Indonesia kanker ovarium berada di posisi ke-3 kanker pada wanita setelah kanker payudara dan serviks, dan ke-10 secara keseluruhan dengan jumlah kasus baru pada tahun 2020 mencapai 14.896.<sup>6</sup> Mortalitas kanker ovarium di Indonesia mencapai 9.581 atau berada di posisi ke-7 dari seluruh kanker. Selain itu, angka mortalitas akibat kanker ovarium pada tahun 2040 diperkirakan akan mengalami peningkatan yang signifikan.<sup>4-7</sup>

Angka mortalitas yang tinggi tersebut disebabkan oleh metode skrining yang sensitif dan spesifik terhadap kanker ovarium belum ada. Oleh karena itu, kanker ovarium sering terlambat dideteksi pada stadium I dan II (stadium awal) *International Federation of Gynaecological Oncology* (FIGO). Sekitar 66% pasien didiagnosis pada stadium III dan IV (stadium lanjut) FIGO dengan kelangsungan hidup selama 5 tahun masing-masing hanya 41% dan 20%. Selain angka mortalitas yang tinggi tingkat kekambuhan kanker ovarium juga tergolong tinggi. Pada stadium awal kekambuhannya hampir mencapai 25% sedangkan pada stadium lanjut mencapai lebih dari 80%.<sup>7-9</sup>

Prevalensi, tingkat mortalitas, dan tingkat kekambuhan kanker ovarium dapat berbeda-beda tergantung pada klasifikasinya. Kanker ovarium berdasarkan asal jaringannya diklasifikasikan menjadi *epithelial ovarian cancer* (EOC) dan *nonepithelial ovarian cancer* (NEOC). Kemudian berdasarkan klasifikasi *World Health Organization* (WHO) edisi kelima (2020) terkait *Female Genital Tumours*, EOC terbagi atas lima subtype utama yaitu *high-grade serous carcinoma* (HGSC), *low-grade serous carcinoma* (LGSC), *muicinous carcinoma* (MC), *endometrioid carcinoma* (EC) dan *clear cell carcinoma* (CCC). EOC merupakan tipe kanker ovarium yang paling sering terjadi yaitu sekitar 95%. Tujuh puluh persen EOC diwakili oleh HGSC, diikuti oleh CCC dan EC 10 %, LGSC 5%, dan MC 3%, sedangkan hanya 5% dari semua diagnosis kanker ovarium yang merupakan NEOC. <sup>1,8,10,11</sup>

Perbedaan subtype histologi EOC tersebut tidak secara langsung memengaruhi pilihan terapi pada kanker ovarium. Terapi kanker ovarium umumnya lebih didasarkan pada faktor-faktor seperti stadium kanker, tingkat keganasan, dan respons terhadap terapi. Saat ini, terapi standar kanker ovarium berupa tindakan operasi sitoreduksi dan kemoterapi berbasis platinum adjuvant atau neoadjuvant. Seiring dengan perjalanan terapi, sel-sel kanker memiliki resistensi terhadap kemoterapi sehingga terapi-terapi yang ada sering tidak efektif dalam mengeliminasi kanker secara keseluruhan. Salah satu pendekatan baru yang sedang dipelajari dalam pengobatan kanker ovarium yaitu imunoterapi. Dalam mengembangkan imunoterapi diperlukan pemahaman terhadap TME.<sup>1,9,12</sup>

*Tumor microenvironment*, juga dikenal sebagai stroma tumor, terdiri dari berbagai komponen, termasuk *tumor-associated blood vessels*, sel imun, matriks ekstraseluler, dan sel jaringan ikat. Komponen sel imun di TME, *tumor immune microenvironment* (TIME), terdiri dari sistem imun bawaan dan adaptif. TIL merupakan komponen sistem imun adaptif terbanyak di TME. TIL dapat diklasifikasikan menjadi beberapa tipe berdasarkan ekspresi marker permukaan sel dan peran fungsionalnya. *T-helper cells* (Th cells) diidentifikasi oleh ekspresi CD4+, *Cytotoxic T cells* (CTLs) diidentifikasi oleh ekspresi CD8+, *Regulatory T cells* (Tregs) diidentifikasi dengan ekspresi CD4+, CD25+, dan FOXP3+, serta *Natural*

*killer T (NKT) cells*. Selain itu, TIL juga dapat diklasifikasikan berdasarkan letaknya, intratumoral TIL berada di dalam massa tumor, dan stromal TIL di jaringan stroma di sekitar tumor.<sup>1,9</sup>

Lokasi TIL berhubungan dengan prognosis pasien. Beberapa penelitian menunjukkan kepadatan intratumoral TIL yang tinggi memiliki prognosis yang lebih baik dibanding stromal TIL. Tingkat kepadatan TIL tersebut dapat bervariasi bergantung pada karakteristik klinikohistopatologi pasien.<sup>1,9</sup> Penelitian James *et. al* pada 2017 menunjukkan adanya variasi dalam kepadatan TIL di stroma dengan tingkat infiltrasi stroma yang lebih besar terlihat pada kasus HGSC dan EC. Studi tersebut menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara kepadatan TIL stromal dan variabel klinis seperti subtipe histologis tumor, sedangkan TIL intratumoral tidak menunjukkan korelasi.<sup>13</sup> Alasan TIL HGSC lebih tinggi daripada subtipe EOC lainnya masih belum jelas. Namun, terdapat faktor yang dapat berkontribusi yaitu karakteristik perkembangan HGSC yang agresif dan cepat sehingga di awal dapat meningkatkan respons imun sehingga kepadatan TIL juga meningkat.<sup>14</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Takada *et. al* pada 2022 mengenai kepadatan TIL kanker payudara menunjukkan bahwa pasien kanker payudara usia tua (> 60 tahun) memiliki kepadatan TIL yang lebih rendah daripada pasien usia muda ( $\leq$  45 tahun). Hal ini mungkin dipengaruhi oleh sistem imun yang menurun seiring bertambahnya usia sehingga dapat memengaruhi respons imun. Pasien dengan usia lebih muda cenderung memiliki respons imun yang lebih kuat terhadap EOC, yang mengarah ke tingkat TIL yang lebih tinggi.<sup>3,15,16</sup>

Kepadatan TIL juga berhubungan dengan metastasis kelenjar getah bening pada kanker lambung, melanoma, dan kanker payudara. Penelitian lainnya oleh Takada *et. al* 2020 menunjukkan kepadatan TIL secara signifikan lebih rendah pada pasien dengan metastasis kelenjar getah bening.<sup>17</sup> Penelitian tahun 2019 yang dilakukan Castaneda *et. al* pada beberapa jenis kanker menunjukkan TIL memiliki kepadatan yang lebih tinggi pada kanker stadium awal. Penjelasan yang mungkin untuk kepadatan TIL lebih rendah pada kanker stadium tinggi dan metastasis yaitu penekanan respon imun. Kanker stadium lanjut dapat menciptakan lingkungan mikro tumor immunosupresif yang menghambat infiltrasi dan aktivasi TIL.<sup>18-20</sup>

Penelitian mengenai kepadatan TIL pada kanker ovarium belum banyak dilakukan. Hal ini disebabkan heterogenitas dari lingkungan mikrotumor kanker ovarium di setiap sub tipe histologisnya. Oleh karena itu, penting untuk melakukan penelitian yang lebih lanjut terhadap kepadatan TIL pada kanker ovarium khususnya sub tipe serosa sebagai kanker ovarium dengan prevalensi, angka mortalitas serta tingkat kekambuhan tertinggi.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah terdapat perbedaan kepadatan TIL berdasarkan karakteristik klinikohistopatologi pasien kanker ovarium sub tipe serosa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui perbedaan kepadatan TIL berdasarkan karakteristik klinikohistopatologi pasien kanker ovarium sub tipe serosa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui perbedaan kepadatan TIL berdasarkan usia pasien kanker ovarium sub tipe serosa.
2. Mengetahui perbedaan kepadatan TIL berdasarkan *grading* kanker ovarium sub tipe serosa.
3. Mengetahui perbedaan kepadatan TIL berdasarkan stadium FIGO.
4. Mengetahui perbedaan kepadatan TIL berdasarkan metastasis kanker ovarium sub tipe serosa.

#### **1.4 Hipotesis**

Hipotesis penelitian ini adalah terdapat perbedaan kepadatan TIL berdasarkan karakteristik klinikohistopatologi pasien kanker ovarium subtipe serosa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

##### **1.5.1 Manfaat Teoritis**

Hasil penelitian ini diharapkan mampu memberi informasi mengenai perbedaan kepadatan TIL berdasarkan karakteristik klinikohistopatologi pasien kanker ovarium subtipe serosa sehingga dapat menjadi dasar teori maupun teori penunjang dan bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya.

##### **1.5.2 Manfaat Praktis**

Hasil penelitian ini diharapkan mampu digunakan sebagai informasi bagi klinisi untuk mengetahui prognosis pasien serta mengembangkan imunoterapi berdasarkan perbedaan kepadatan TIL berdasarkan karakteristik klinikohistopatologi pasien kanker ovarium subtipe serosa di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.



## DAFTAR PUSTAKA

- 1 Fanale D, Dimino A, Pedone E, Brando C, Corsini LR, Filorizzo C *et al.* Prognostic and Predictive Role of Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Ovarian Cancer. *Cancers* 2022, Vol 14, Page 4344 2022; 14: 4344.
- 2 Brummel K, Eerkens AL, de Bruyn M, Nijman HW. Tumour-infiltrating lymphocytes: from prognosis to treatment selection. *British Journal of Cancer* 2022 128:3 2022; 128: 451–458.
- 3 Takada K, Kashiwagi S, Asano Y, Goto W, Morisaki T, Shibutani M *et al.* Differences in tumor-infiltrating lymphocyte density and prognostic factors for breast cancer by patient age. *World J Surg Oncol* 2022; 20: 1–13.
- 4 Ovarian cancer statistics | World Cancer Research Fund International. <https://www.wcrf.org/cancer-trends/ovarian-cancer-statistics/> (accessed 14 Jun2023).
- 5 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209–249.
- 6 World Health Organization. Indonesia Fact Sheet Cancer. .
- 7 Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health* 2019; 11: 287.
- 8 Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2021; 155: 61–85.
- 9 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.
- 10 Baker-Rand H, Edey K. Nonepithelial ovarian cancers. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2021; 23: 177–186.
- 11 Desouki M, Fadare O, Köbel M, Kang EY. The Evolution of Ovarian Carcinoma Subclassification. *Cancers* 2022, Vol 14, Page 416 2022; 14: 416.
- 12 Gao Y, Chen L, Cai G, Xiong X, Wu Y, Ma D *et al.* Heterogeneity of immune microenvironment in ovarian cancer and its clinical significance: a retrospective study. *Oncoimmunology* 2020; 9. doi:10.1080/2162402X.2020.1760067/SUPPL\_FILE/KONI\_A\_1760067\_S M5404.ZIP.
- 13 James FR, Jiminez-Linan M, Alsop J, Mack M, Song H, Brenton JD *et al.* Association between tumour infiltrating lymphocytes, histotype and clinical outcome in epithelial ovarian cancer. *BMC Cancer* 2017; 17: 1–7.
- 14 Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes Dev* 2018; 32: 1267.

- 15 Effects of Aging on the Immune System - Immune Disorders - Merck Manuals Consumer Version. <https://www.merckmanuals.com/home/immune-disorders/biology-of-the-immune-system/effects-of-aging-on-the-immune-system> (accessed 8 Aug2023).
- 16 Montecino-Rodriguez E, Berent-Maoz B, Dorshkind K. Causes, consequences, and reversal of immune system aging. *J Clin Invest* 2013; 123: 958.
- 17 Takada K, Kashiwagi S, Asano Y, Goto W, Kouhashi R, Yabumoto A *et al.* Prediction of lymph node metastasis by tumor-infiltrating lymphocytes in T1 breast cancer. *BMC Cancer* 2020; 20: 1–13.
- 18 Castaneda CA, Castillo M, Aliaga K, Bernabe LA, Casavilca S, Sanchez J *et al.* Level of tumor-infiltrating lymphocytes and density of infiltrating immune cells in different malignancies. <https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0178> 2019; 13: 1481–1491.
- 19 Brummel K, Eerkens AL, de Bruyn M, Nijman HW. Tumour-infiltrating lymphocytes: from prognosis to treatment selection. *British Journal of Cancer* 2022 128:3 2022; 128: 451–458.
- 20 K T, S K, Y A, W G, S I, T M *et al.* Patient Age Associates With Tumor-Infiltrating Lymphocytes Density In Breast Cancer. 2021. doi:10.21203/RS.3.RS-486109/V1.
- 21 Gibson E, Mahdy H. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Ovary - StatPearls - NCBI Bookshelf. 2022.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545187/> (accessed 5 Aug2023).
- 22 Singh N, Glenn Mccluggage W. *Essentials of Diagnostic Gynecological Pathology Series Editors.* Springer, 2023<http://www.springer.com/series/10115>.
- 23 Drake RL, Vogl AW, Mithell AWM. *Gray's Atlas of Anatomy.* 3rd ed. Elsevier: Canada, 2021.
- 24 Singh N, Glenn Mccluggage W. *Essentials of Diagnostic Gynecological Pathology.* Springer: London, 2014<http://www.springer.com/series/10115>.
- 25 Centers for Disease Control and Prevention. Basic Information About Ovarian Cancer | CDC. 2023.[https://www.cdc.gov/cancer/ovarian/basic\\_info/index.htm](https://www.cdc.gov/cancer/ovarian/basic_info/index.htm) (accessed 25 Jul2023).
- 26 National Cancer Institute. What Is Cancer?2021. <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer#Carcinoma> (accessed 25 Jul2023).
- 27 The American Cancer Society medical and editorial content team. Ovarian Cancer.2018.<https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8773.00.pdf> (accessed 25 Jul2023).
- 28 ClinicalKey. Ovarian Cancer. 2023.<https://www.clinicalkey.com/#!/content/67-s2.0-3a83b06a-5247-4abf-a1ae-7a9a289c425e#clinical-clarification-heading-5> (accessed 25 Jul2023).
- 29 Zamwar UM, Anjankar AP, Zamwar UM, Anjankar A. Aetiology, Epidemiology, Histopathology, Classification, Detailed Evaluation, and

- Treatment of Ovarian Cancer. *Cureus* 2022; 14. doi:10.7759/CUREUS.30561.
- 30 Arora T, Mullangi S, Lekkala MR. Ovarian Cancer. *StatPearls* 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567760/> (accessed 28 Jul2023).
- 31 Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P *et al.* The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293: 695–700.
- 32 Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. International Agency for Research on Cancer, 2014.
- 33 Nucci MR, Parra-Herran C, Goldblum JR. *Gynecologic pathology : a volume in the series Foundations in diagnostic pathology*. 2nd ed. Elsevier: Philadelphia, 2021.
- 34 Babaier A, Mal H, Alselwi W, Ghatage P. Low-Grade Serous Carcinoma of the Ovary: The Current Status. *Diagnostics* 2022, Vol 12, Page 458 2022; 12: 458.
- 35 Budiana ING, Angelina M, Pemayun TGA. Ovarian cancer: Pathogenesis and current recommendations for prophylactic surgery. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2019; 20: 47.
- 36 Hirst J, Crow J, Godwin A. Ovarian Cancer Genetics: Subtypes and Risk Factors. *Ovarian Cancer - From Pathogenesis to Treatment* 2018. doi:10.5772/INTECHOPEN.72705.
- 37 Savant SS, Sriramkumar S, O’hagan HM. The role of inflammation and inflammatory mediators in the development, progression, metastasis, and chemoresistance of epithelial ovarian cancer. *Cancers (Basel)* 2018; 10. doi:10.3390/CANCERS10080251.
- 38 Kessler M, Fotopoulou C, Meyer T. The Molecular Fingerprint of High Grade Serous Ovarian Cancer Reflects Its Fallopian Tube Origin. *International Journal of Molecular Sciences* 2013, Vol 14, Pages 6571-6596 2013; 14: 6571–6596.
- 39 Research C on the S of the S in OC, Services B on HC, Medicine I of, National Academies of Sciences E and M. Diagnosis and Treatment. In: *Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care*. National Academies Press (US), 2016, pp 1–396.
- 40 Rivera LD, Chaatterjeee-Paer S. Ovarian Cancer. In: *Ferri’s Clinical Advisor 2024*. Elsevier, 2023.
- 41 Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Semin Oncol Nurs* 2019; 35: 151–156.
- 42 National Institutes of Health. Ovarian Cancer — Cancer Stat Facts. 2023. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html> (accessed 3 Aug2023).
- 43 Keohane EM, Walenga JM, Otto CN, Otto CN, Walenga JM. *Rodak’s hematology : clinical principles and applications*. 6th ed. Elsevier, 2020.
- 44 Kaushansky K, Prchal JT, Press OW, Lichtman MA, Levi M, Burns LJ *et al.* *Williams Hematology*. 9th ed. McGrawHill, 2016.

- 45 Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G *et al.* The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. 2014. doi:10.1093/annonc/mdu450.
- 46 Santoiemma PP, Powell DJ. Tumor infiltrating lymphocytes in ovarian cancer. *Cancer Biol Ther.* 2016; 16: 807–820.
- 47 Haynes L. Aging of the Immune System: Research Challenges to Enhance the Health Span of Older Adults. *Frontiers in Aging* 2020; 1: 602108.
- 48 Salas-Benito D, Vercher E, Conde E, Glez-Vaz J, Tamayo I, Hervas-Stubbs S. Inflammation and immunity in ovarian cancer. *European Journal of Cancer Supplements* 2020; 15: 56–66.
- 49 Savant SS, Sriramkumar S, O’hagan HM. The Role of Inflammation and Inflammatory Mediators in the Development, Progression, Metastasis, and Chemoresistance of Epithelial Ovarian Cancer. *Cancers* 2018, Vol 10, Page 251 2018; 10: 251.
- 50 Kim JH, Kim BS, Lee SK. Regulatory T Cells in Tumor Microenvironment and Approach for Anticancer Immunotherapy. *Immune Netw* 2020; 20. doi:10.4110/IN.2020.20.E4.
- 51 Baci D, Bosi A, Gallazzi M, Rizzi M, Noonan DM, Poggi A *et al.* The ovarian cancer tumor immune microenvironment (Time) as target for therapy: A focus on innate immunity cells as therapeutic effectors. *Int J Mol Sci.* 2020; 21. doi:10.3390/ijms21093125.
- 52 Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases-elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol.* 2014; 27: 16–25.
- 53 Hendry S, Salgado R, Gevaert T, Russell PA, John T, Thapa B *et al.* Assessing Tumor-infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method From the International Immunooncology Biomarkers Working Group: Part 1: Assessing the Host Immune Response, TILs in Invasive Breast Carcinoma and Ductal Carcinoma In Situ, Metastatic Tumor Deposits and Areas for Further Research. *Adv Anat Pathol* 2017; 24. www.anatomicpathology.com|235 (accessed 14 Jul2023).
- 54 Oktari D, Maulani H, Auline Rusminan S, Bahar E. Tumor infiltrating lymphocytes can help to identify CD8+ tumor infiltrating lymphocytes and histopathologic subtypes of ovarian carcinoma. *J Phys Conf Ser* 2019; 1246: 012033.
- 55 Webb PM, Phil. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2017; 41: 3–14.
- 56 Gaona-Luviano P, Adriana L, Medina-Gaona, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol* 2020; 9: 47–47.
- 57 Upadhyay A, Garg V, Mathur S, Singh Malik P, Bhatla N, Kumar S *et al.* Early-Stage epithelial ovarian cancer: Predictors of survival. *Gynecol Oncol Rep* 2022; 44: 101083.
- 58 Kim J, Chang Y, Kim TJ, Lee JW, Kim BG, Bae DS *et al.* Optimal cutoff age for predicting prognosis associated with serous epithelial ovarian cancer:

- what is the best age cutoff? *J Gynecol Oncol* 2019; 30. doi:10.3802/JGO.2019.30.E11.
- 59 Elsherif SB, Bhosale PR, Lall C, Menias CO, Itani M, Butler KA *et al.* Current update on malignant epithelial ovarian tumors. *Abdominal Radiology* 2021; 46: 2264–2280.
- 60 Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD *et al.* Ovarian Cancer Statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 284.
- 61 Liberto JM, Chen SY, Shih IM, Wang TH, Wang TL, Pisanic TR. Current and Emerging Methods for Ovarian Cancer Screening and Diagnostics: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)* 2022; 14: 2885.
- 62 Buisseret L, Garaud S, De Wind A, Van den Eynden G, Boisson A, Solinas C *et al.* Tumor-infiltrating lymphocyte composition, organization and PD-1/PD-L1 expression are linked in breast cancer. *Oncoimmunology* 2017; 6. doi:10.1080/2162402X.2016.1257452.
- 63 Rivlin N, Brosh R, Oren M, Rotter V. Mutations in the p53 Tumor Suppressor Gene: Important Milestones at the Various Steps of Tumorigenesis. *Genes Cancer* 2011; 2: 466.
- 64 Brummel K, Eerkens AL, de Bruyn M, Nijman HW. Tumour-infiltrating lymphocytes: from prognosis to treatment selection. *British Journal of Cancer* 2022 128:3 2022; 128: 451–458.
- 65 Paijens ST, Vledder A, de Bruyn M, Nijman HW. Tumor-infiltrating lymphocytes in the immunotherapy era. *Cellular & Molecular Immunology* 2020 18:4 2020; 18: 842–859.