

SKRIPSI

**PERBANDINGAN INFILTRASI SEL NEUTROFIL DI
LINGKUNGAN MIKRO TUMOR BERDASARKAN
KARAKTERISTIK KLINIS DAN HISTOPATOLOGI
PASIEN KANKER OVARIUM DI RSUP dr.
MOHAMMAD HOESIN**



**Kiagus Abdul Rahman Shiddiq
04011381823231**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER UMUM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2021**

SKRIPSI

PERBANDINGAN INFILTRASI SEL NEUTROFIL DI LINGKUNGAN MIKRO TUMOR BERDASARKAN KARAKTERISTIK KLINIS DAN HISTOPATOLOGI PASIEN KANKER OVARIUM DI RSUP dr. MOHAMMAD HOESIN

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



**Kiagus Abdul Rahman Shiddiq
04011381823231**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER UMUM
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2021**

HALAMAN PENGESAHAN

PERBANDINGAN INFILTRASI SEL NEUTROFIL DI LINGKUNGAN MIKRO TUMOR BERDASARKAN KARAKTERISTIK KLINIS DAN HISTOPATOLOGI PASIEN KANKER OVARIUM DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN

LAPORAN AKHIR SKRIPSI

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

Oleh:

Kiagus Abdul Rahman Shiddiq
04011381823231

Palembang, 20 Desember 2021

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I
dr. Wresnindyatsih, Sp.PA(K), M.Kes
NIP.19710822002122001

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

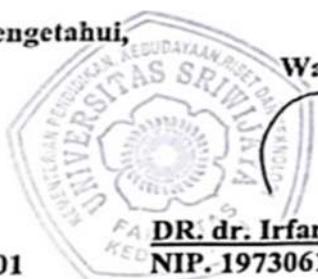
Pengaji I
dr. Heni Maulani, Sp.PA (K)
NIP.195909141986012001

Pengaji II
dr. Soilia Fertiliata, M.Imun
NIP.198310082015042002

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter

dr. Susilawati, M.Kes.
NIP. 197802272010122001

Wakil Dekan I



DR. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked.
NIP. 197306131999031001

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul "Perbandingan Sel Neutrofil di Lingkungan Mikro Tumor B erdasarkan Karakteristik Klinis dan Histopatologi Pasien Kanker Ovarium 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 31 Desember 2021.

Palembang, 31 Desember 2021

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I

dr. Wresnindyatsih, Sp.PA(K), M.Kes
NIP.19710822002122001

Pengaji I

dr. Heni Maulani, Sp.PA (K)
NIP.195909141986012001

Pengaji II

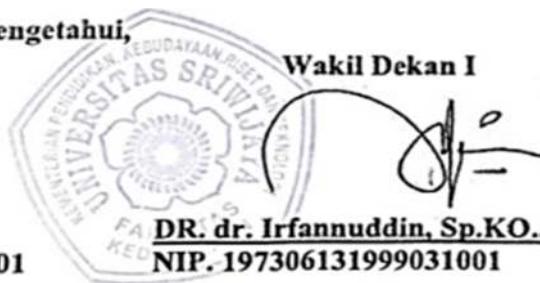
dr. Soilia Fertiliata, M.Imun
NIP.198310082015042002

Mengetahui,

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter

dr. Susilawati, M.Kes.
NIP. 197802272010122001

Wakil Dekan I



DR. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked.
NIP. 197306131999031001

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Kiagus Abdul Rahman Shiddiq

NIM : 040113818123231

Judul : Perbandingan Sel Neutrofil di Lingkungan Mikro Tumor Berdasarkan Karakteristik Klinis dan Histopatologi Pasien Kanker Ovarium 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, 19 Desember 2021



Kiagus Abdul Rahman Shiddiq

04011381823231

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Kiagus Abdul Rahman Shiddiq

NIM : 040113818123231

Judul : Perbandingan Sel Neutrofil di Lingkungan Mikro Tumor Berdasarkan Karakteristik Klinis dan Histopatologi Pasien Kanker Ovarium 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, 19 Desember 2021



Kiagus Abdul Rahman Shiddiq

04011381823231

ABSTRAK

Perbandingan Infiltrasi Sel Neutrofil di Lingkungan Mikrotumor Berdasarkan Karakteristik Klinis dan Histopatologi Pasien Kanker Ovarium di RSUP dr. Mohammad Hoesin

(Kiagus Abdul Rahman Shiddiq, Desember 2021, 97 Halaman)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar belakang: Kanker ovarium merupakan salah satu penyakit kanker yang sering ditemukan. Neutrofil sebagai salah satu sel imun ternyata memainkan peranan penting baik dalam perkembangan dan inhibisi tumor sesuai dengan fenotipnya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan infiltrasi sel neutrofil/ *Tumor-Associated Neutrophils* (TAN) di lingkungan mikro tumor berdasarkan karakteristik klinis dan histopatologi pasien kanker ovarium di Bagian Patologi Anatomi RSUP dr. Mohammad Hoesin.

Metode Penelitian: Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian analitik observasional dengan desain studi *cross-sectional*. Sampel yang digunakan adalah blok parafin jaringan tumor ganas ovarium kemudian dipulas dengan HE serta memiliki data klinis dan histopatologi pasien yang tercatat di Instalasi Rekam Medik. Pengamatan neutrofil dilakukan dengan mengidentifikasi morfologi neutrofil yang menginfiltasi lingkungan mikro tumor baik stroma maupun intratumor. Hasil perhitungan TAN pada intratumor dan stroma akan dianalisis secara statistik dan dihubungkan dengan karakteristik klinis dan histopatologi pasien kanker ovarium.

Hasil: Pada penelitian ini, didapatkan hasil yang signifikan pada hubungan TAN intratumor dengan usia ($p=0.038$). Hubungan antara TAN intratumor maupun stroma dengan karakteristik klinis dan histopatologi lainnya tidak menunjukkan hasil yang signifikan.

Kesimpulan: Hasil dari analisis bivariat menunjukkan bahwa terdapat perbandingan yang bermakna antara TAN intratumor dengan stroma berdasarkan usia ($p=0.038/0.924$). Perbandingan antara TAN intratumor dengan stroma berdasarkan karakteristik klinis dan histopatologi lainnya tidak menunjukkan perbandingan yang bermakna.

Kata Kunci: Kanker Ovarium, , Lingkungan Mikro Tumor, *Tumor-Associated Neutrophils*

ABSTRACT

The Comparison of Tumor-Associated Neutrophils in The Tumor Microenvironment based on The Clinical and Histopathological Characteristics of Ovarian Carcinoma Patients at RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang

(Kiagus Abdul Rahman Shiddiq, December 2021, 97 pages)
Faculty of Medicine Sriwijaya University

Introduction : Ovarian cancer is one of the most common cancers. Neutrophils as one of the immune cells turns out to play an important role in both development and inhibition of tumor based on their phenotype. This study aims to compare the Tumor-Associated Neutrophils (TAN) in the tumor microenvironment based on the clinical and histopathological characteristics of ovarian cancer patients at the Anatomical Pathology Department, RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Method: The type of research that was used is an observational analytic study with cross-sectional study design. The sample used was paraffin block of malignant ovarian tumor tissue that was stained with HE and has clinical and histopathological data of patients recorded at the Medical Record Department. TANs observations were carried out by identifying the morphology of neutrophils infiltrating the tumor microenvironment, both stromal and intratumoral. The results of the calculation of TANs in the intratumor and stroma of the tumor microenvironment then analyzed statistically and correlated with the clinical and histopathological properties of ovarian cancer patients.

Results: In this study, significant results were obtained on the correlation between intratumoral TAN with age ($p=0.038$). The correlation between intratumor and stromal TAN with other clinical and histopathological properties does not show significant results.

Conclusion: The results of bivariate analysis showed that there was a significant comparison between intratumoral and stromal TAN based on age ($p=0.038/0.924$). Comparison between intratumoral and stromal TAN based on other clinical and histopathological properties does not show significant comparisons.

Keywords: Ovarian Carcinoma, Tumor Microenvironment, Tumor-Associated Neutrophils

KATA PENGANTAR

Puji syukur atas rahmat Allah SWT yang telah memberikan nikmat iman, islam, dan kehidupan kepada penulis untuk menyelesaikan proposal penelitian dengan judul “Perbandingan Infiltrasi Neutrofil di Lingkungan Mikro Tumor Berdasarkan Karakteristik Histopatologi dan Klinis Pasien Kanker Ovarium di RSUP Dr. Mohammad Hoesin”, sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked) pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Selama penulisan proposal ini, penulis banyak sekali mendapat dukungan, bimbingan, serta doa dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini izinkan penulis untuk menyampaikan terimakasih kepada:

1. Dosen pembimbing dr. Wresnindyatsih, Sp.PA (K), M.Kes dan dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M.Biomed yang telah meluangkan waktu dan tenaga untuk membimbing, memberikan kritik juga saran dalam menyelesaikan naskah proposal ini.
2. Dosen penguji, atas kritik dan saran yang membangun demi kelancaran penelitian setelah proposal ini.
3. Orang tua tercinta, Ayahanda Kgs Ismail Hamzah, S.T, M.M, dan Ibunda Siti Umi Nurbaidah, S.E, Ak, dan kedua adik tercinta yang selalu mendukung penulis dengan doa-doa yang insya Allah mencapai Allah SWT.
4. 10 sahabat saya dari PSDM BEM-KM FK UNSRI periode 2019-2020 yang selalu memberikan dukungan kepada penulis.
5. Seluruh teman sejawat dari PDU Gamma 2018 yang selalu memberikan dukungan selama penulisan proposal ini.

Penulisan proposal 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 proposal ini diterima untuk dilanjutkan menjadi penelitian.

Palembang, Agustus 2021

Kiagus Abdul Rahman Shiddiq

DAFTAR ISI

HALAMAN DEPAN.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	iv
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	v
ABSTRAK	vi
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
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 Tatalaksana.....	5
1.5.3 Manfaat Masyarakat	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Tumor Ganas Ovarium	6
2.1.1 Definisi	6
2.1.2 Klasifikasi.....	7
2.1.3 Karakteristik Histopatologi dan Klinis	8
2.1.4 Etiologi Keganasan Ovarium	15
2.1.5 Faktor Protektif.....	15
2.1.6 Faktor Risiko	16
2.1.7 Patogenesis	17
2.1.8 <i>Grading</i> (Derajat Diferensiasi).....	18

2.1.9	Stadium.....	19
2.1.10	Manifestasi Klinis	22
2.1.11	Penegakkan Diagnosis	23
2.1.12	Tatalaksana.....	24
2.1.13	Prognosis.....	25
2.1.14	Pencegahan.....	26
2.2	Sistem Pertahanan Tubuh	26
2.2.1	Respon Imun Terhadap Tumor.....	26
2.2.1.1	Makrofag	27
2.2.1.2	<i>Sel Natural Killer (NK)</i>	28
2.2.1.3	Sel Dendritik.....	28
2.2.2	Evasi Sel Tumor Terhadap Respons Imun	29
2.2.3	<i>Tumor-Associated Neutrophils (TAN)</i>	30
2.2.4	<i>Tumor Microenvironment (TME)</i>	32
2.2.5	<i>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR)</i>	33
2.3	Kerangka Teori	34
2.4	Kerangka Konsep.....	37
BAB 3 METODE PENELITIAN	38
3.1	Jenis Penelitian.....	38
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian.....	38
3.3	Populasi dan Sampel	38
3.3.1	Populasi	38
3.3.2	Sampel	38
3.3.2.1	Besar Sampel.....	39
3.3.2.2	Cara Pengambilan Sampel	39
3.3.3	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	40
3.3.3.1	Kriteria Inklusi.....	40
3.3.3.2	Kriteria Eksklusi	40
3.4	Variabel Penelitian.....	40
3.4.1	Variabel Terikat.....	40
3.4.2	Variabel Bebas.....	41
3.5	Definisi Operasional	41

3.6 Cara Pengumpulan Data	43
3.7 Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	43
3.7.1 Analisis Data Univariat	43
3.7.2 Analisis Data Bivariat.....	43
3.8 Alur Kerja Penelitian	45
3.9 Jadwal Kegiatan	Error! Bookmark not defined.
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	47
4.1 Hasil Penelitian	47
4.1.1 Analisis Univariat.....	47
4.1.1.1 Distribusi Karakteristik Histopatologi Pasien Kanker Ovarium ...	47
4.1.1.2 Distribusi Karakteristik Klinis Pasien Kanker Ovarium	48
4.1.1.3 Menentukan Nilai <i>Cut-Off</i> TAN pada Stroma dan Intratumor.....	51
4.1.2 Analisis Bivariat	52
4.1.2.1 Perbandingan TAN berdasarkan Ukuran Tumor.....	52
4.1.2.2 Perbandingan TAN berdasarkan Nekrosis dan Perdarahan.....	53
4.1.2.3 Perbandingan TAN berdasarkan Subtipe Histologis.....	54
4.1.2.4 Perbandingan TAN berdasarkan Metastasis Limfonodus	54
4.1.2.5 Perbandingan TAN berdasarkan Metastasis Jaringan	55
4.1.2.6 Perbandingan TAN berdasarkan Stadium FIGO	56
4.1.2.7 Perbandingan TAN berdasarkan Lateralisasi Tumor	57
4.1.2.8 Perbandingan TAN berdasarkan Usia Pasien.....	57
4.1.2.9 Perbandingan TAN berdasarkan Serum Ca-125 Sebelum Operasi	58
4.1.2.10 Perbandingan TAN berdasarkan NLR.....	59
4.2 Pembahasan.....	59
4.2.1 Pembahasan Distribusi Karakteristik Klinis dan Histopatologi Pasien Kanker Ovarium	59
4.2.2 Pembahasan Hasil Uji Komparatif antara Kepadatan TAN di TME dengan Karakteristik Klinis dan Histopatologi.....	61
4.3 Keterbatasan Penelitian.....	62
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	63
5.1 Kesimpulan	63
5.2 Saran	64
LAMPIRAN.....	69

BIODATA	80
----------------------	-----------

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Klasifikasi stadium kanker ovarium menurut FIGO dan AJCC	19
Tabel 3.1. Tabel Definisi Operasional.....	41
Tabel 4.1. Distribusi Karakteristik Histopatologi Pasien Kanker Ovarium.	48
Tabel 4.2. Tabel Distribusi Karakteristik Klinis Pasien Kanker Ovarium.	50
Tabel 4.3. Tabel Statistik TAN Intratumor dan Stroma per 10 Lapangan Pandang	51
Tabel 4.4. Tabel Distribusi Nilai TAN berdasarkan Lokasi (n=62).....	52
Tabel 4.5. Hasil Analisis Bivariat TAN Intratumor dan Stroma berdasarkan Ukuran Makroskopis Tumor (n=59)	53
Tabel 4.6. Hasil Analisis Bivariat TAN Intratumor dan Stroma berdasarkan Nekrosis dan Perdarahan (n=62)	53
Tabel 4.7. Hasil Analisis Bivariat TAN Intratumor dan Stroma berdasarkan Subtipe Histologis (n=62)	54
Tabel 4.8. Hasil Analisis Bivariat TAN Intratumor dan Stroma berdasarkan Metastasis Limfonodus (n=62)	55
Tabel 4.9. Hasil Analisis Bivariat TAN Intratumor dan Stroma berdasarkan Metastasis Jaringan (n=62)	56
Tabel 4.10. Hasil Analisis Bivariat TAN Intratumor dan Stroma berdasarkan Stadium FIGO (n=58)	56
Tabel 4.11. Hasil Analisis Bivariat TAN Intratumor dan Stroma berdasarkan Lateralisasi Tumor (n=62).....	57
Tabel 4.12. Hasil Uji Bivariat TAN Intratumor dan Stroma berdasarkan Usia Pasien (n=62).....	58
Tabel 4.13. Hasil Analisis Bivariat TAN Intratumor dan Stroma berdasarkan Kadar Serum Ca-125 Pasien Sebelum Operasi (n=32).....	58

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Pewarnaan HE pada HGSC tipe Klasik perbesaran x 100	9
Gambar 2.2. Pewarnaan HE pada HGSC tipe SET perbesaran x 100	9
Gambar 2.3. Pewarnaan HE pada LGSC menunjukkan nukeloli yang uniform dan aktivitas mitosis yang rendah.....	10
Gambar 2.4. Pewarnaan HE pada LGSC yang menunjukkan adanya psammoma bodies	11
Gambar 2.5. Pewarnaan HE pada LGEC dengan diferensiasi skuamosa	12
Gambar 2.6. Pewarnaan HE pada CCC, terdapat pola tubulokistik, bentuk sel kuboid hingga polygonal dengan sitoplasma yang jernih dan pipih (kiri), pola papilar menunjukkan papila dengan ukuran kecil hingga sedang (kanan)	13
Gambar 2.7. Pewarnaan HE pada MC dengan invasi stroma	14

DAFTAR SINGKATAN

AJCC	: <i>American Joint Comitee on Cancer</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cells</i>
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
BRCA-1/2	: <i>Breast Cancer gene 1/2</i>
CCC	: <i>Clear Cell Carcinoma</i>
CD138	: <i>Cluster of Differentiation 138</i>
CD141 ⁺	: <i>Cluster of Differentiation 141⁺</i>
CD20	: <i>Cluster of Differentiation 20</i>
CK20	: <i>Cytokeratin 20</i>
CK7	: <i>Cytokeratin 7</i>
CT-scan	: <i>Computed Tomography Scan</i>
EC	: <i>Endometrioid Carcinoma</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
EOC	: <i>Epithelial Ovarium Carcinoma</i>
ER	: <i>Estrogen Receptor</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
FIGO	: <i>Internasional Federation of Gynecology and Oncology</i>
GCT	: <i>Germ Cell Tumours</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte Macrophages Colony Stimulating Factor</i>
HGSC	: <i>High Grade Serous Carcinoma</i>
HLA	: <i>Human Allele Leukocyte</i>
IL-10	: Interleukin 10
IL-15	: Interleukin 15
IL-17	: Interleukin 17
LDH	: <i>Lactate Dehydrogenase</i>
LGEC	: <i>Low Grade Endometrioid Carcinoma</i>
LGSC	: <i>Low Grade Serous Carcinoma</i>

MC	: <i>Mucinous Carcinoma</i>
MDSC	: <i>Myeloid-Derived Suppressor Cells</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NET	: <i>Neutrophil Extracellular Trap</i>
NLR	: <i>Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio</i>
PDGF	: <i>Platelet Derived Growth Factor</i>
PGE ₂	: <i>Prostaglandin E2</i>
PMN	: <i>Polymorphonuclear</i>
PMN-MDSC	: <i>Polymorphonuclear-Myeloid Derived Suppressor Cells</i>
PR	: <i>Progesterone Receptor</i>
PFS	: <i>Progression-Free Survival</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RRSO	: <i>Risk Reducing Salpingo-Oophorectomy</i>
SCC	: <i>Small Cell Carcinoma</i>
SCST	: <i>Sex-Cord Stromal Tumours</i>
Sel NK	: <i>Sel Natural Killer</i>
SET	: <i>Solid, Pseudoendometrioid, Transitional</i>
TAM	: <i>Tumour-Associated Macrophages</i>
TAN	: <i>Tumour-Associated Neutrophils</i>
TGF-β	: <i>Transforming Growth Factor β</i>
TIL	: <i>Tumour Infiltrating Lymphocytes</i>
TME	: <i>Tumour Microenvironment</i>
TNF-α	: <i>Tumour Necrosis Factor α</i>
TRAIL	: <i>TNF- Related Apoptosis-Inducing Ligand</i>
Treg	: <i>Sel T regulatori</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VISTA	: <i>V Domain Immunoglobulin Suppressor of T-cell</i>
WT1	: <i>Wilms Tumour 1</i>
α-FP	: <i>α-fetoprotein</i>
β-HCG	: <i>β-human Chorionic Gonadotropin (β-hCG)</i> ,

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker ovarium merupakan salah satu penyakit kanker yang sering ditemukan. Kanker ovarium bisa berasal dari sel granulosa, sel epitelium, maupun sel germinal. Sebagian besar temuan histologis pada pasien kanker ovarium menunjukkan jenis adenokarsinoma serosa dan musinosa.¹

Kanker ovarium merupakan penyebab kematian tertinggi di antara seluruh kanker pada organ reproduksi wanita lainnya dengan perkiraan jumlah kasus baru sebanyak 25.300 kasus dan jumlah kematian sebanyak 14.300 kasus di Amerika Serikat pada tahun 2003.¹ Tercatat sebanyak 537 pasien kanker ovarium dengan angka kematian sebanyak 126 kasus pada periode tahun 2010-2013 di RS Kanker Dharmais Jakarta. Data statistik internasional menunjukkan bahwa kanker ovarium menduduki peringkat ke-18 sebagai kanker pada wanita yang sering ditemui, dengan 300.000 ditemui setiap tahunnya dan hampir 200.000 meninggal dunia pada tahun 2018. Di Indonesia sendiri kanker ovarium masih belum diketahui secara pasti baik prevalensi maupun insidensinya, namun berdasarkan data estimasi jumlah kasus baru di RS Kanker Dharmais Jakarta pada periode tahun 2010-2013 menempati posisi keempat terbanyak setelah kanker payudara, serviks, dan paru-paru.^{1,2,3,4}

Prognosis dari pasien kanker ovarium sangat tergantung pada temuan stadium saat diagnosis awal penyakit. *Overall Survival Rate* untuk pasien kanker ovarium stadium I sebesar 80-90% sementara untuk stadium IV sekitar 25%. Karena lebih dari 70% wanita datang dengan temuan stadium lanjut saat diagnosis awal, *Five Year Survival Rate* secara keseluruhan menjadi 30%.^{1,2,3}

Dalam perkembangannya, sel kanker dihadapkan dengan berbagai macam sel stroma maupun sel imun yang berperan di semua tahap penyakit, dari awal karsinogenesis hingga perkembangan tumor dan metastasisnya.⁵ Penelitian dalam

dua dekade terakhir menunjukkan bahwa lingkungan mikro tumor penting untuk dipelajari sebagai penentu dalam mempelajari tingkah laku tumor. Komponen dari lingkungan mikro tumor sendiri termasuk sel stroma lokal dan sel yang direkrut dari jauh.⁶

Sel imun termasuk makrofag, sel dendritik, neutrofil, sel mast, dan sel supresor derivat myeloid (MDSC) dan limfosit memainkan peranan penting baik dalam proses perkembangan tumor juga dalam menghambat tumor, terlibat dalam proses karsinogenesis, metastasis, dan angiogenesis dengan memproduksi berbagai kemokin.⁷ Neutrofil adalah sel darah putih yang paling melimpah jumlahnya dalam darah dan dianggap sebagai garis pertahanan pertama selama inflamasi dan infeksi. Disamping fungsinya sebagai antimikroba, neutrofil juga ditemukan menginfiltasi banyak jenis tumor, penelitian terdahulu mengatakan bahwa *tumour-associated neutrophil* (TAN) kurang berpengaruh terhadap lingkungan mikro tumor karena sulit membayangkan bahwa neutrofil, sebagai sel yang berumur pendek, mampu memiliki efek pada penyakit kronis dan progresif seperti kanker. Namun, beberapa penelitian terbaru mengungkapkan bahwa TAN memiliki peran yang relevan dalam keganasan.⁸

Diketahui, ternyata kehadiran neutrofil dalam lingkungan mikro tumor berhubungan dengan temuan yang buruk pada pasien. Terdapat bukti yang substansial bahwa TAN mempunyai peran pro-tumor dalam perkembangan tumor, invasi, dan angiogenesis. Namun, terdapat bukti bahwa TAN mampu berpengaruh pada peran pro-tumor dan anti-tumor dan bahwa TAN terpolarisasi ke salah satu fenotip berdasarkan sinyal dari luar lingkungan mikro tumor.⁹

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Mayer *et al.*, hasil biopsi dari pasien kanker ovarium menunjukkan bahwa infiltrasi neutrofil sebagai ciri umum pada kanker ovarium. Pada pasien dengan kanker ovarium, TAN menunjukkan fenotip proinflamasi yang ditandai dengan peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dan peningkatan ekspresi dari molekul-molekul adhesin. Hilangnya *E-chaderin* yang disebabkan oleh elatase derivat PMN dalam lingkungan mikro tumor ditemukan berpengaruh pada perkembangan invasi dan metastasis tumor, dalam jurnal ini juga menunjukkan bahwa hubungan antara elatase derivat neutrofil,

berkurangnya *E-cadherin*, dan transisi epitel-mesenkim memberikan penjelasan mengapa pasien kanker ovarium dengan peningkatan neutrofil mempunyai prognosis yang buruk.¹⁰

Penelitian yang menggambarkan perbandingan distribusi dan kepadatan infiltrasi neutrofil di lingkungan mikro tumor berdasarkan karakteristik histopatologi dan klinis dari pasien kanker ovarium di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang sampai saat ini belum pernah dilakukan. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui perbedaan infiltrasi neutrofil pada lingkungan mikro tumor berdasarkan karakteristik histopatologi dan klinis pada pasien kanker ovarium *high-grade* dan *low-grade* yang mungkin saja menjadi penanda prognostik dimasa mendatang. Penelitian ini dimasa mendatang diharapkan bisa bermanfaat dan menjadi dasar bagi penelitian-penelitian selanjutnya.

1.2 Rumusan Masalah

Infiltrasi neutrofil ke dalam lingkungan mikrotumor mampu mempengaruhi progresivitas, temuan klinis, dan prognosis pasien kanker ovarium. Oleh karena itu, peneliti ingin mengetahui bagaimana perbandingan infiltrasi neutrofil di lingkungan mikro tumor berdasarkan karakteristik histopatologi dan klinis pasien kanker ovarium di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan kepadatan dan distribusi sel neutrofil yang menginfiltrasi lingkungan mikro tumor dan persebarannya pada jaringan tumor ganas ovarium dengan karakteristik histopatologi (ukuran makroskopik tumor, adanya nekrosis dan perdarahan intratumoral, subtipe histologis, metastasis

limfonodus) serta hubungannya dengan karakteristik klinis (usia, lateralisasi, stadium FIGO, metastasis jaringan, serum Ca-125 sebelum operasi, dan *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* pre-operasi).

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui distribusi dan kepadatan infiltrasi neutrofil pada lingkungan mikro tumor kanker ovarium berdasarkan karakteristik histopatologi yang mencakup ukuran makroskopik tumor, adanya nekrosis dan hemoragik, subtipe histologis dan metastasis limfonodus di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Mengetahui distribusi dan kepadatan infiltrasi neutrofil di lingkungan mikro tumor kanker ovarium berdasarkan karakteristik klinis yang mencakup usia pasien, lateralisasi, stadium FIGO, serum Ca-125 sebelum operasi, metastasis jaringan, dan *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.4 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah terdapat perbandingan distribusi dan kepadatan infiltrasi neutrofil di lingkungan mikro tumor berdasarkan karakteristik histopatologi dan klinis.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan mampu memberi informasi mengenai perbedaan infiltrasi sel neutrofil di lingkungan mikro tumor kanker ovarium sehingga dapat menjadi dasar teori maupun teori penunjang dan bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya mengenai infiltrasi neutrofil di lingkungan mikro tumor sebagai target imunoterapi.

1.5.2 Manfaat Tatalaksana

Hasil penelitian ini diharapkan mampu digunakan sebagai informasi bagi klinisi untuk mengembangkan imunoterapi yang spesifik untuk pasien berdasarkan infiltrasi neutrofil di lingkungan mikro tumor.

1.5.3 Manfaat Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan mampu digunakan sebagai informasi bagi klinisi untuk mengembangkan imunoterapi guna menurunkan angka kematian pasien kanker ovarium.

DAFTAR PUSTAKA

- 1 D. Ranuhardy and R. M. Sari, "Karsinoma Ovarium," in *BUKU AJAR ILMU PENYAKIT DALAM*, S. Setiati, Ed., Jakarta, InternaPublishing, 2017, pp. 3049-3052.
- 2 Stoler, M. & Bergeron, Christine & Colgan, T.J.. (2014). WHO classification of tumours of female reproductive organs. International Agency for Research on Cancer Lyon. 169-189.
- 2 A. E. Green, A. A. Garcia and S. Ahmed, "MedScape: Ovarian Cancer," 10 August 2020. [Online]. Available: <https://emedicine.medscape.com/article/255771-overview#a1>. [Accessed 13 July 2021].
- 3 Kemenkes RI, "Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia," 1 Juni 2015. [Online]. Available: <http://www.pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin-kanker.pdf>. [Diakses 29 Mei 2021].
- 4 C. Mayer, S. Darb-Esfahani, A.-S. Meyer, K. Hübner, J. Rom, C. Sohn, I. Braicu, J. Sehouli, G. M. Hansch and M. M. Gaida, "," *Journal of Cancer*, vol. 7, pp. 546-553, 2016.
- 5 J. Kim and J.-s. Bae, "Tumor-Associated Macrophages and Neutrophils in," *Mediators of Inflammation*, vol. 2016, p. 1, 2016.
- 6 Y. Yang, Y. Yang, J. Yang, X. Zhao and X. Wei, "Tumor Microenvironment in Ovarian Cancer: Function and Therapeutic Strategy," *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, vol. 8, p. 758, 2020.
- 7 E. Uribe-Querol and C. Rosales, "Neutrophils in Cancer: Two Sides of the Same Coin," *Journal of Immunology Research*, vol. 2015, p. 1, 2015.
- 8 D. R. Powell and A. Huttenlocher, "Neutrophils in the Tumor Microenvironment," *Neutrophils in Action*, vol. 2016, p. 1, 2016.
- 9 C. Mayer, S. Darb-Esfahani, A.-S. Meyer, K. Hubner, J. Rom, C. Sohn, I. Braicu, J. Sehouli, G. M. Hansch and M. M. Gaida, "Neutrophils Granulocytes in Ovarian Cancer - Induction of Epithelial-to-Mesenchymal-Transition and Tumor Cell Migration," *Journal of Cancer*, vol. 2016, pp. 546-554, 2016.

- 10 American Cancer Society, "What is Ovarian Cancer?," 11 April 2018. [Online]. Available: https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/about/what-is-ovarian-cancer.html#written_by. [Accessed 19 July 2021].
- 11 K. Y. Terada, H. J. Ahn and B. Kessel, "Difference in Risk for Type 1 and Type 2 Ovarian Cancer in Large Cancer Screening Trial," *Journal of Gynecologic Oncology*, vol. 27, no. 3, pp. 1-3, 2015.
- 12 S. M. Grabosch, "MedScape: Ovarian Cancer Staging," 3 September 2019. [Online]. Available: <https://emedicine.medscape.com/article/2007140-overview>. [Accessed 13 July 2021].
- 13 Ray-Coquard, P. Morice, D. Lorusso, J. Prat, A. Oaknin, .. P. Pautier and N. Colombo, "Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Follow-up," *ESMO Annals of Oncology*, vol. 29, pp. 1-3, 2018.
- 14 A. L. Mescher, "The Female Reproductive System," in *Jouqueira's Basic Histology 14th Edition*, Indiana, McGraw Hill Education, 2016, pp. 460-468.
- 15 De Leo, Santini, Ceccarelli, Santandrea, P. A, A. G, C. F, R. F, Ravagnini, Pession, Turchetti, Z. C, A. Perrone, P. De Iaco, G. Tallini and D. de Biase, "What Is New on Ovarian Carcinoma: Integrated Morphologic and Molecular Analysis Following the New 2020 World Health Organization Classification of Female Genital Tumors," *Diagnostic (Basel)*, vol. 11, pp. 2-15, 2021.
- 16 M. Kossai, A. Leary, j.-Y. Scoazec and C. Genestie, "Ovarian Cancer: A Heterogenous Disease," *Pathobiologu*, vol. 85, pp. 42-45, 2017.
- 17 S. Ehdaivand, "Pathology Outlines," 3 May 2021. [Online]. Available: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumormucinouscarcinoma.html>. [Accessed 20 July 2021].
- 18 J. Hirst, J. Crow and A. Godwin, "Ovarian Cancer Genetics: Subtypes and Risk Factors," in *Ovarium Cancer - From Pathogenesis to Treatment*, IntechOpen, 2018, pp. 1-35.
- 19 I. N. G. Budiana, M. Angelina and T. G. A. Pemayun, "Ovarian Cancer: Pathogenesis and Current Recommendations for Prophylactic Surgery," Department of Obstetric and Gynecology, Udayana University Sanglah General Hospital Faculty of Medicine, Bali, 2018.
- 20 R. K. Matsuno, M. E. S. K. Visvanathan, M. T. Goodman, B. Y. Hernandez, C. F. Lynch, O. B. Ioffe, D. Horio, C. Platz, S. F. Altekruse, R. M. Pfeiffer and W. F. Anderson, "AGREEMENT FOR TUMOR GRADE OF OVARIAN CARCINOMA:

ANALYSIS OF ARCHIVAL TISSUES FROM THE SURVEILLANCE,
EPIDEMIOLOGY, AND END RESULTS RESIDUAL TISSUE REPOSITORY,"
National Institute of Health Public Access, Hawaii, 2014.

- 21 American Cancer Society, "American Cancer Society: Ovarian Cancer Stages," 2018 April 2018. [Online]. Available: <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>. [Accessed 23 July 2021].
- 22 National Health Service, "Ovarian Cancer," 10 February 2020. [Online]. Available: <https://www.nhs.uk/conditions/ovarian-cancer/>. [Accessed 23 July 2021].
- 23 M. Felder, A. Kapur, J. Gonzalez-Bosquet, S. Horibata, J. Heintz, R. Albrecht, L. Fass, J. Kaur, K. Hu, H. Shojaei, R. J. Whelan and M. S. Patanka, "MUC16 (CA125): tumor biomarker to cancer therapy, a work in progress," *Molecular Cancer*, vol. 13, no. 129, pp. 1-15, 2014.
- 24 P. Charkhchi, C. Cybulski, J. Gronwald, F. O. Wong, S. A. Narod and M. R. Akbari, "CA125 and Ovarian Cancer: A Comprehensive Review," *Cancers (Basel)*, vol. 12, no. 12, pp. 1-29, 2020.
- 25 H. Gonzalez, C. Hagerling and Z. Werb, "Roles of the Immune System in Cancer: From Tumor Progression to Metastatic Progression," *Genes & development*, vol. 32, pp. 1267-1277, 2018.
- 26 J. P. Böttcher, E. Bonavita, P. Chakravarty, H. Blees, M. Cabeza-Cabrerozo, S. Sammicheli, N. C. Rogers, E. Sahai, S. Zelenay and C. R. e. Sousa, "NK Cells Stimulate Recruitment of cDC1 into the Tumor Microenvironment Promoting Cancer Immune Control," *Cell by Elsevier*, vol. 14, no. 172, pp. 1022-1037, 2018.
- 27 N. McGranahan, R. Rosenthal, C. T. Hiley, A. J. Rowan, T. B. K. Watkins, G. A. Wilson, N. J. Birkbak, S. Veeriah, P. V. Loo, J. Herrero and C. Swanton, "Nicholas McGranahan 1, Rachel Rosenthal 2, Crispin T Hiley 3, Andrew J Rowan 4, Thomas B K Watkins 4, Gareth A Wilson 5, Nicolai J Birkbak 5, Selvaraju Veeriah 2, Peter Van Loo 6, Javier Herrero 7, Charles Swanton 8," *Cell by Elsevier*, vol. 171, no. 6, pp. 1259-1271, 2017.
- 28 S. Malladi, D. G. Macalinao, X. Jin, L. He, H. Basnet, Y. Zou, E. d. Stanchina and J. Massagué, "Metastatic Latency and Immune Evasion through Autocrine Inhibition of WNT," *Cell by Elsevier*, vol. 165, pp. 45-60, 2016.
- 29 A. Mantovani, F. Marchesi, A. Malesci, L. Laghi and P. Allavena, "Tumor-Associated Macrophages as Treatment Targets in Oncology," *National Review Clinical Oncology*, vol. 14, pp. 399-416, 2017.

- 30 A. Tanaka and S. Sakaguchi, "Regulatory T cells in cancer immunotherapy," *Cell by Elsevier*, vol. 27, pp. 109-118, 2017.
- 31 B. Arneth, "Tumor Microenvironment," *Medicina*, vol. 56, pp. 1-21, 2019.
- 32 F. Spill, D. S. Reynolds, R. D. Kamm and M. H. Zaman, "Impact of the Physical Microenvironment on Tumor Progression and Metastasis," *Current Opinion in Biotechnology*, vol. 40, pp. 41-48, 2016.
- 33 D. C. Hinshaw and L. A. Shevde, "The Tumor Microenvironment Innately Modulates Cancer Progression," *Cancer Research*, vol. 79, no. 18, pp. 4557-4566, 2019.
- 34 Y. A. Vano, S. Oudard, M. A. By, P. Têtû, C. Thibault, H. Aboudagga, F. Scotté and R. Elaidi, "Optimal cut-off for neutrophil-to-lymphocyte ratio: Fact or Fantasy? A prospective cohort study in metastatic cancer patients," *PLoS One*, vol. 13, pp. 1-13, 2018.
- 35 M. Shen, P. Hu, F. Donskov, G. Wang, Q. Liu and J. Du, "Tumor-Associated Neutrophils as a New Prognostic Factor in Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis," *PLoS One*, vol. 9, no. 6, pp. 1-10, 2014.
- 36 E. Petru, C. Huber, E. Sampl and J. Haas, "Comparison of Primary Tumor Size in Stage I and III Epithelial Ovarian Cancer," *Anticancer Research*, vol. 38, no. 11, pp. 6507-6511, 2018.
- 37 C. Jackaman, F. Tomay, L. Duong, N. B. A. Razak, F. J. Pixley, P. Metharom and D. J. Nelson, "Aging and cancer: The role of macrophages and neutrophils," *Ageing research reviews*, vol. 36, pp. 105-116, 2017.
- 39 Ilie, M., Hofman, V., Ortholan, C., Bonnetaud, C., Coëlle, C., Mouroux, J. and Hofman, P. (2012), Predictive clinical outcome of the intratumoral CD66b-positive neutrophil-to-CD8-positive T-cell ratio in patients with resectable nonsmall cell lung cancer. *Cancer*, 118: 1726-1737. <https://doi.org/10.1002/cncr.26456>