

SKRIPSI

**PERBANDINGAN *TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES* (TILs)
BERDASARKAN KARAKTERISTIK KLINIKOHISTOPATOLOGI
PASIEN TUMOR GANAS OVARIUM DI RSUP
DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**



SHAFALARASATY

04011381823206

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER UMUM

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2021

SKRIPSI

PERBANDINGAN *TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES* (TILs) BERDASARKAN KARAKTERISTIK KLINIKOHISTOPATOLOGI PASIEN TUMOR GANAS OVARIUM DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

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



SHAFALARASATY

04011381823206

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

2021

HALAMAN PENGESAHAN

PERBANDINGAN *TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES* (TILS)
BERDASARKAN KARAKTERISTIK KLINIKOHISTOPATOLOGI PASIEN
TUMOR GANAS OVARIUM DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG

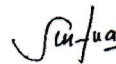
Oleh:
Shafa Larasaty
04011381823206

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar sarjana
kedokteran

Palembang, 13 Desember 2021
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

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



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



Penguji I
dr. Wresnindyatsih, Sp.PA (K)
NIP. 197108022002122001



Penguji II
dr. Raissa Nurwany, SpOG
NIP. 199002172015042003



Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter

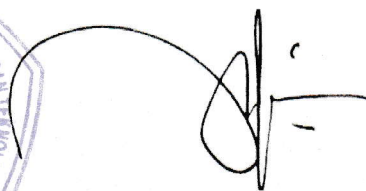


dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Mengetahui,
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 *TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES* (TILS) BERDASARKAN KARAKTERISTIK KLINIKOHISTOPATOLOGI PASIEN TUMOR GANAS OVARIUM DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG” telah dihadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 13 Desember 2021

Palembang, 13 Desember 2021

Tim Penguji Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I

dr. Soillia Fertilita, M. Imun

NIP. 198310082015042002



Pembimbing II

dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M. Biomed

NIP. 198509172019032013



Penguji I

dr. Wresnindyatsih, Sp.PA (K)

NIP. 197108022002122001



Penguji II

dr. Raissa Nurwany, SpOG

NIP. 199002172015042003

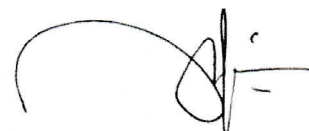


**Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter**



**dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001**

**Mengetahui,
Wakil Dekan I**



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

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Shafa Larasaty

NIM : 04011381823206

Judul : Perbandingan *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TILs) berdasarkan Karakteristik Klinikohistopatologi Pasien Tumor Ganas Ovarium 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, 3 Desember 2021



Shafa Larasaty

ABSTRAK

Perbandingan *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TILs) berdasarkan Karakteristik Klinikohistopatologi Pasien Tumor Ganas Ovarium di RSUP

Dr. Mohammad Hoesin Palembang

(Shafa Larasaty, Desember 2021, 70 halaman)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: Tumor ganas ovarium merupakan keganasan ginekologi dengan mortalitas tertinggi. Imunoterapi, yang menjadi salah satu modalitas terapi utama, menunjukkan keberhasilan yang rendah akibat heterogenitas TILs di TME. Penting bagi kita untuk mengidentifikasi distribusi dan kepadatan TILs di TME berdasarkan karakteristik klinikohistopatologi.

Metode: Jenis penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel penelitian ini adalah jaringan dengan pewarnaan H&E dari blok parafin yang terdiagnosis sebagai tumor ganas ovarium menjadi data primer penelitian ini. Data sekunder adalah karakteristik klinikohistopatologi yang didapat melalui rekam medik. TILs dihitung pada area stromal dan intratumoral dari jaringan tumor ganas ovarium. Kemudian dilihat perbandingan Kepadatan TILs berdasarkan karakteristik klinikohistopatologi.

Hasil: Pada penelitian ini kejadian tumor ganas ovarium tertinggi ditemukan pada gambaran histopatologi MOC (25,4%) dan HGSC (22,2%), usia >45 tahun (58,7%), *late stage* (56,7%), ukuran tumor >20 cm (38,1%), nodul N0 (36,1%), dan memiliki metastasis dekat (73%). Tidak didapatkan perbandingan yang bermakna antara TILs di TME dan karakteristik klinikohistopatologi pasien tumor ganas ovarium ($p > 0,05$).

Kesimpulan: Kejadian tumor ganas ovarium tertinggi dalam penelitian ini ditemukan pada gambaran histopatologi MOC dan HGSC, usia >45 tahun, *late stage*, ukuran tumor >20 cm, nodul N0, dan memiliki metastasis dekat. Pada penelitian ini tidak terdapat perbandingan yang bermakna secara statistik antara TILs di TME dan karakteristik klinikohistopatologi pasien tumor ganas ovarium ($p > 0,05$).

Kata Kunci: Tumor Ganas Ovarium, *Tumor Infiltrating Lymphocytes*, *Tumor Microenvironment*, Karakteristik Klinikohistopatologi

ABSTRACT

The Comparison of Tumour Infiltrating Lymphocytes (TILs) based on Clinicohistopatological Characteristics of Ovarian Malignant Tumour Patients at Dr. RSUP Mohammad Hoesin Palembang.
(Shafa Larasaty, December 2021, 70 pages)
Sriwijaya University Faculty of Medicine

Latar Belakang: Ovarian malignant tumours is a gynecological malignancy with the highest mortality. Immunotherapy, being the main treatment modality, has shown poor efficacy due to the heterogeneity of TILs in TME. It is important for us to identify the distribution and density of TILs in TME based on clinicohistopathological characteristics.

Methods: This type of research is analytic observational with approach *cross sectional*. The sample of this study was tissue with H&E staining of paraffin block diagnosed as ovarian malignant tumor as the primary data of this study. Secondary data are clinicohistopathological characteristics obtained through medical records. TILs were counted in the stromal and intratumoral areas of ovarian malignant tumor tissue. Then the comparison of TILs density based on clinicohistopathological characteristics was seen.

Results: In this study, the highest incidence of ovarian malignant tumours was found in histopathological features of MOC (25,4%) and HGSC (22.2%), age >45 years (58.7%), *late stage* (56.7%), tumor size >20 cm (38, 1%), nodule N0 (36.1%), and had close metastases (73%). In this study, there was no significant comparison between TILs in TME and clinicohistopathological characteristics of patients with malignant ovarian tumors ($p > 0.05$).

Conclusion: The highest incidence of ovarian malignant tumors in this study was found in the histopathological features of MOC dan HGSC, age >45 years, *late stage*, tumor size >20 cm, nodule N0, and had close metastases. In this study, there was no statistically significant comparison between TILs in TME and the clinicohistopathological characteristics of ovarian malignant tumor patients ($p > 0.05$).

Keywords: Ovarian Malignant Tumours, *Tumor Infiltrating Lymphocytes*, *Tumor Microenvironment*., Clinicohistopathological Characteristics

RINGKASAN

PERBANDINGAN *TUMOR INFILTRATING LYMPHOCYTES* (TILs) BERDASARKAN KARAKTERISTIK KLINIKOHISTOPATOLOGI PASIEN TUMOR GANAS OVARIUM DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Karya Tulis Ilmiah berupa Skripsi, Desember 2021

Shafa Larasaty; Dibimbing oleh dr. Soillia Fertilita, M. Imun dan dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M. Biomed

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

xvii + 70 halaman, 12 tabel

Angka mortalitas tumor ganas ovarium menempati peringkat pertama diantara keganasan ginekologi lainnya. Tumor ganas ovarium merupakan keganasan ginekologis dengan mortalitas tertinggi. Imunoterapi, yang menjadi salah satu modalitas terapi utama, menunjukkan keberhasilan yang rendah akibat heterogenitas TILs di TME. Oleh sebab itu, penting bagi kita untuk mengidentifikasi distribusi dan kepadatan TILs di TME berdasarkan karakteristik klinikohistopatologi. Belum adanya penelitian yang mengidentifikasi distribusi dan kepadatan TILs di TME berdasarkan gambaran histopatologi dan klinikopatologi (usia, stadium FIGO, ukuran tumor, nodul, dan metastasis) menjadi dasar dalam penelitian ini.

Jenis penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Sampel penelitian ini adalah jaringan dengan pewarnaan H&E dari blok parafin yang terdiagnosis sebagai tumor ganas ovarium menjadi data primer penelitian ini. Data sekunder adalah karakteristik klinikohistopatologi yang didapat melalui rekam medik. TILs dihitung pada area stromal dan intratumoral dari jaringan tumor ganas ovarium. Kemudian dilihat perbandingan Kepadatan TILs berdasarkan karakteristik klinikohistopatologi.

Pada penelitian ini kejadian tumor ganas ovarium tertinggi ditemukan pada gambaran histopatologi MOC (25,4%) dan HGSC (22,2%), usia >45 tahun (58,7%), *late stage* (56,7%), ukuran tumor >20 cm (38,1%), nodul N0 (36,1%), dan memiliki metastasis dekat (73%). Tidak didapatkan perbandingan yang bermakna antara TILs di TME dan karakteristik klinikohistopatologi pasien tumor ganas ovarium ($p > 0,05$).

Kejadian tumor ganas ovarium tertinggi dalam penelitian ini ditemukan pada gambaran histopatologi MOC dan HGSC, usia >45 tahun, *late stage*, ukuran tumor >20 cm, nodul N0, dan memiliki metastasis dekat. Pada penelitian ini tidak terdapat perbandingan yang bermakna secara statistik antara TILs di TME dan karakteristik klinikohistopatologi pasien tumor ganas ovarium ($p > 0,05$).

Kata Kunci: Tumor Ganas Ovarium, *Tumor Infiltrating Lymphocytes*, *Tumor Microenvironment*, Karakteristik Klinikohistopatologi

SUMMARY

THE COMPARISON OF *TUMOUR INFILTRATING LYMPHOCYTES* (TILs) BASED ON CLINICOHISTOPATOLOGICAL CHARACTERISTICS OF OVARIAN MALIGNANT TUMOUR PATIENTS AT DR. RSUP MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG.

Scientific Paper in the form of skripsi, Desember 2021

Shafa Larasaty; Supervised by dr. Soillia Fertilita, M. Imun and dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M. Biomed

Medical Education Study Program, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

xvii + 70 pages, 12 table

Ovarian malignant tumours is a gynecological malignancy with the highest mortality. Immunotherapy, being the main treatment modality, has shown poor efficacy due to the heterogeneity of TILs in TME. It is important for us to identify the distribution and density of TILs in TME based on clinicohistopathological characteristics. There are no studies that have identified the distribution and density of TILs in TME based on histopathological and clinicopathological features (age, FIGO stage, tumor size, nodules, and metastases) as the basis for this study.

This type of research is analytic observational with approach *cross sectional*. The sample of this study was tissue with H&E staining of paraffin block diagnosed as ovarian malignant tumor as the primary data of this study. Secondary data are clinicohistopathological characteristics obtained through medical records. TILs were counted in the stromal and intratumoral areas of ovarian malignant tumor tissue. Then the comparison of TILs density based on clinicohistopathological characteristics was seen.

In this study, the highest incidence of ovarian malignant tumours was found in histopathological features of MOC (25,4%) and HGSC (22.2%), age >45 years (58.7%), *late stage* (56.7%), tumor size >20 cm (38, 1%), nodule N0 (36.1%), and had close metastases (73%). In this study, there was no significant comparison between TILs in TME and clinicohistopathological characteristics of patients with malignant ovarian tumors ($p > 0.05$).

The highest incidence of ovarian malignant tumors in this study was found in the histopathological features of MOC and HGSC, age >45 years, *late stage*, tumor size >20 cm, nodule N0, and had close metastases. In this study, there was no statistically significant comparison between TILs in TME and the clinicohistopathological characteristics of ovarian malignant tumor patients ($p > 0.05$).

Keywords: Ovarian Malignant Tumours, Tumor Infiltrating Lymphocytes, Tumor Microenvironment,, Clinicohistopathological Characteristics

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur bagi Allah SWT yang telah melimpahkan nikmat sehat dan islam kepada penulis untuk dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“Perbandingan *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TILs) berdasarkan Karakteristik Klinikohistopatologi Pasien Tumor Ganas Ovarium di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang”** dapat diselesaikan dengan tepat waktu. Skripsi ditulis dengan tujuan untuk diseminarkan sebagai acuan untuk melakukan penelitian nantinya. Selain itu, penyusunan skripsi ini merupakan salah satu 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. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada:

1. Dosen pembimbing, dr. Soilia Fertilita, M. Imun dan dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M. Biomed yang telah meluangkan waktu untuk membimbing, memberikan kritik dan saran, serta dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini.
2. Dosen penguji, dr. Wresnindyatsih, Sp.PA (K) dan dr. Raissa Nurwany, SpOG atas bimbingan, kritik dan saran dalam menyelesaikan skripsi ini.
3. Orang tua, Ayahanda Edy Chandra, SE dan Ibunda Emy Asmara, SE, M.M, serta saudara tercinta, Dr. Eadiva Putri Prayuri Thitalia, S. Ked, dan Achmad Ridwan (Alm), yang senantiasa memberikan doa, dukungan, dan ilmu dalam pendidikan maupun penyusunan skripsi ini.
4. Seluruh sahabat dan teman sejawat Medusa FK Unsri dan seluruh pihak yang selalu memberikan dukungan selama proses penyelesaian penyusunan skripsi ini.

Penulisan skripsi ini masih jauh dari sempurna karena keterbatasan pengetahuan dan pengalaman yang penulis miliki. Dengan segala kerendahan hati, penulis menerima seluruh kritik dan saran yang membangun dari berbagai pihak demi penyempurnaan skripsi ini.

Akhir kata, semoga proposal skripsi ini dapat diterima untuk dilanjutkan menjadi penelitian.

Palembang, Desember 2021

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Shafa Larasaty', with a stylized and cursive script.

Shafa Larasaty

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	iv
ABSTRAK	v
<i>ABSTRACT</i>	<i>vi</i>
RINGKASAN	
<i>SUMMARY</i>.....	<i>i</i>
KATA PENGANTAR.....	ii
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR.....	viii
DAFTAR LAMPIRAN	x
DAFTAR SINGKATAN.....	xi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Hipotesis.....	5
1.5 Manfaat Penelitian.....	5
1.5.1 Manfaat Teoritis.....	5
1.5.2 Manfaat Kebijakan/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 Gambaran Histopatologi	8
2.1.4 Etiologi Tumor Ganas Ovarium.....	19
2.1.5 Patogenesis	20

2.1.6	Faktor Protektif	21
2.1.7	Faktor Predisposisi	22
2.1.8	Stadium (FIGO).....	24
2.1.10	Ukuran Tumor, Nodul, dan Metastasis (<i>Staging</i> TNM).....	25
2.1.11	Manifestasi Klinis	27
2.1.12	Penegakan Diagnosa	28
2.1.13	Pencegahan.....	29
2.1.14	Tatalaksana.....	29
2.1.15	Prognosis	31
2.2	Respon Imun terhadap Tumor.....	31
2.3	<i>Tumor Imunoediting</i>	33
2.4	<i>Tumor microenvironment</i>	34
2.5	<i>Tumor Infiltrating Lymphocytes</i>	34
2.6	Teori Perhitungan dan Morfologi Sel Limfosit dan Sel Plasma	36
2.7	Kerangka Teori.....	39
2.8	Kerangka Konsep	41
BAB 3 METODE PENELITIAN		42
3.1	Jenis Penelitian	42
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian	42
3.3	Populasi dan Sampel	42
3.3.1	Populasi.....	42
3.3.2	Sampel	42
3.3.3	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	45
3.4	Variabel Penelitian	46
3.4.1	Variabel Terikat	46
3.4.2	Variabel Bebas	46
3.5	Definisi Operasional.....	47
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	Penentuan <i>Cut Off Point</i>	51
3.9	Alur Kerja Penelitian.....	51

BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN	52
4.1 Hasil Penelitian	52
4.1.1 Analisis Univariat	52
4.2 Pembahasan	63
4.2.1 Analisis Univariat	63
BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN	70
5.1 Kesimpulan	70
5.2 Saran	70
DAFTAR PUSTAKA	72
RIWAYAT HIDUP	106

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1. Stadium Kanker Ovarium menurut FIGO.....	24
Tabel 3.1. Langkah Perhitungan TILs	44
Tabel 3.2. Tabel Definisi Operasional	47
Tabel 4.1. Distribusi Frekuensi berdasarkan Karakteristik Klinikohistopatologi Tumor Ganas Ovarium.....	53
Tabel 4.2. Distribusi Frekuensi Kepadatan Tumor Ganas Ovarium di Area Stromal berdasarkan Karakteristik Klinikohistopatologi.....	55
Tabel 4.3. Distribusi Frekuensi Kepadatan Tumor Ganas Ovarium di Area Intratumoral berdasarkan Karakteristik Klinikohistopatologi.....	56
Tabel 4.4. Hasil Analisis Bivariat Gambaran Histopatologi berdasarkan TILs Stromal dan Intratumoral.....	59
Tabel 4.5. Hasil Analisis Bivariat Usia berdasarkan TILs Stromal dan Intratumoral.....	60
Tabel 4.6. Hasil Analisis Bivariat Stadium (FIGO) berdasarkan TILs Stromal dan Intratumoral.....	61
Tabel 4.7. Hasil Analisis Bivariat Ukuran Tumor berdasarkan TILs Stromal dan Intratumoral.....	61
Tabel 4.8. Hasil Analisis Bivariat Nodul berdasarkan TILs Stromal dan Intratumoral.....	62
Tabel 4.9. Hasil Analisis Bivariat Metastasis berdasarkan TILs Stromal dan Intratumoral.....	63

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. Pewarnaan H&E pada HGSC.....	9
Gambar 2.2. Pewarnaan H&E pada HGSC.....	9
Gambar 2.3. Pewarnaan H&E pada LGSC yang menunjukkan sel tumor dengan nuklei pleomorfik dan aktivitas mitosis yang rendah	10
Gambar 2.4. Pewarnaan H&E pada LGSC	10
Gambar 2.5. Pewarnaan H&E pada EOC dengan diferensiasi sel skuamosa	12
Gambar 2.6. Pewarnaan H&E pada CCC yang menunjukkan <i>tubulocystic pattern</i> , sel tumor yang berbentuk poligonal hingga kuboid disertai sitoplasma yang jernih.	13
Gambar 2.7. Pewarnaan H&E pada MOC	15
Gambar 2.8. Gambaran sel granulosa yang kecil-kecil, pucat, berbentuk bulat hingga oval sehingga disebut “ <i>coffee bean</i> ”	16
Gambar 2.9. Call-Exner bodies yang menjadi karakteristik karsinoma sel granulosa pada H&E	16
Gambar 2.10. Gambaran <i>spindle cells</i> yang disertai <i>atypical nuclei swelled</i> dan <i>high cellularity</i> . Panah merah menunjukkan gambaran aktivitas mitosis 10-15/10 LPB	17
Gambar 2.11. Indeks proliferasi Ki-67 sebesar 7-8%.....	18
Gambar 2.12. Terdapat komponen sel yang menyerupai sel sertoli	18
Gambar 2.13. Ringkasan Klasifikasi Tumor Ganas Ovarium	19
Gambar 2.14. <i>Staging</i> TNM pada Kanker Ovarium	27
Gambar 2.15. Sitologi dengan pewarnaan H&E dengan (L) adalah limfosit, (P) adalah sel plasma, dan (Mf) adalah makrofag.....	37
Gambar 2.16. Morfologi sel plasma dengan pewarnaan HE	37
Gambar 2.17. Morfologi sel limfosit yang memiliki nukleus sangat besar	38
Gambar 4.1. TILs stromal jaringan tumor ganas ovarium dengan pulasan H&E (x400). Sel limfosit yang teridentifikasi teridentifikasi ditandai	

dengan panah berwarna kuning dan sel plasma yang teridentifikasi ditandai dengan panah hijau.....58

Gambar 4.2. TILs intratumoral jaringan tumor ganas ovarium dengan pulasan H&E (x400). Sel limfosit yang teridentifikasi teridentifikasi ditandai dengan panah berwarna kuning. 58

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Distribusi Frekuensi Karakteristik Klinikohistopatologi Tumor Ganas Ovarium.	79
Lampiran 2. Hasil Tabulasi Silang Karakteristik Klinikohistopatologi.....	85
Lampiran 3. <i>Cut Off Point</i> TILs Stromal dan Intratumoral.	89
Lampiran 4. Hasil Analisis Bivariat menggunakan SPSS.	90
Lampiran 5. Data Sampel Karakteristik Klinikohistopatologi Tumor Ganas Ovarium dan Hasil Perhitungan TILs di TME.	100
Lampiran 6. Sertifikat Etik.....	101
Lampiran 7. Surat Keterangan Etik.....	102
Lampiran 8. Surat Izin Penelitian.....	103
Lampiran 9. Surat Selesai Penelitian	104
Lampiran 10. Hasil Pemeriksaan Plagiasi dengan Turnitin	105

DAFTAR SINGKATAN

APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
CAFs	: <i>Cancer Associated Fibroblast</i>
CCC	: <i>Clear Cell Carcinoma</i>
CTL	: <i>Cytotoxic T Lymphocytes</i>
DC	: <i>Sel dendritik</i>
ECM	: <i>Extracellular matrix</i>
EOC	: <i>Endometrioid Ovarian Carcinoma Ovarian Carcinoma</i>
EOCs	: <i>Epithelial Ovarian Cancers</i>
FIGO	: <i>Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
H&E	: <i>Hematoksilin & Eosin</i>
HGEOC	: <i>High Grade Endometrioid Ovarian Carcinoma</i>
HGSC	: <i>High Grade Serous Ovarian Carcinoma</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
LGEOC	: <i>Low Grade Endometrioid Ovarian Carcinoma</i>
LPB	: <i>Lapangan Pandang Besar</i>
LGSC	: <i>Low Grade Serous Ovarian Carcinoma</i>
MDSC	: <i>Myeloid-Derived Suppressor Cell</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
MOC	: <i>Mucinous Ovarian Carcinoma</i>
PID	: <i>Pelvic Inflammatory Disease</i>
Sel NK	: <i>Sel natural killer</i>
Sel Tc	: <i>Sel T sitotoksik</i>
Sel Th 1	: <i>Sel T helper 1</i>
Sel Th 2	: <i>Sel T helper 2</i>
Sel T reg	: <i>Sel T regulator</i>
GCTs	: <i>Germ cell tumour</i>
SCST	: <i>Sex Cord-Stromal Tumour</i>

SCCOHT : *Small Cell Carcinoma of the Ovary Hypercalcaemic Type*
TILs : *Tumor Infiltrating Lymphocytes*
TME : *Tumor Microenvironment*

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tumor ganas ovarium merupakan keganasan yang terbentuk dari jaringan kelenjar reproduksi penghasil sel ovum pada wanita.¹ Berdasarkan asal jaringannya, tumor ganas ovarium ada yang berasal dari epitelial dan non epitelial. Kanker ovarium merujuk pada tumor ganas ovarium epitelial yang terdiri atas *high grade serous carcinoma* (HGSC), *low grade serous carcinoma* (LGSC), *endometrioid carcinoma* (EOC), *clear cell carcinoma* (CCC), dan *mucinous carcinoma* (MOC). Sedangkan tumor ganas ovarium non epitelial diklasifikasikan menjadi *sex cord-stromal tumour* (SCST), *germ cell tumors* (GCTs), dan *small cell carcinoma of the ovary hypercalcaemic type* (SCCOHT).²

Data GLOBOCAN menyatakan bahwa benua Asia menjadi penyumbang terbesar angka kejadian kanker ovarium di seluruh dunia.³ Hal tersebut dibuktikan dengan insidensi kanker ovarium pada tahun 2012 dimana 111.887 dari 239.000 kasus kanker ovarium berasal dari Asia.⁴ Setiap tahunnya terdapat 14.896 kasus baru kanker ovarium di Indonesia oleh karena itu, kanker ovarium berada di peringkat ke-10 diantara keganasan lainnya.³ Diantara keganasan ginekologis lainnya, angka kejadian kanker ovarium menempati peringkat ketiga setelah kanker serviks dan *tuba uterinae* meskipun demikian, kanker ovarium memiliki mortalitas tertinggi diantara kanker ginekologis lainnya. Insidensi tumor ganas ovarium pada tahun 2011 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang menempati peringkat ketiga sebagai keganasan tertinggi pada wanita setelah keganasan pada payudara dan serviks.⁵ Studi oleh Bray menyatakan bahwa di seluruh dunia diperkirakan terdapat 295.414 kejadian kanker ovarium dan 184.799 meninggal akibat kanker tersebut. Menurut studi yang dilakukan pada wanita di 39 negara, pada tahun 2035 diperkirakan terdapat 371.000 kasus kanker ovarium yang baru terdiagnosis dan tahun 2040 diperkirakan angka kematian akan meningkat secara bermakna.^{6,7}

Gejala yang dirasakan pasien keganasan ovarium umumnya tidak tampak pada stadium awal sehingga sebagian besar kanker ovarium terdeteksi di stadium lanjut dengan rerata harapan hidup relatif 5 tahun yang rendah, yaitu 29%.^{7,8} Delapan puluh persen pasien yang telah melakukan *surgical debulking* dan operasi sitoreduksi ternyata masih memiliki angka kekambuhan yang tinggi serta mengalami keterbatasan dalam pengobatan selanjutnya sehingga angka harapan hidup pasien rendah.⁹ Resiko tumor ganas ovarium cenderung meningkat seiring bertambahnya usia, terutama *post* menopause. Penderita yang terdiagnosis pada usia muda cenderung memiliki luaran lebih baik.^{7,10} Selain usia, stadium, ukuran tumor, nodul, dan metastasis juga dapat menentukan prognosis pasien. Terapi dasar berupa kemoterapi dan pembedahan yang sudah diberikan pada pasien masih menyebabkan angka kekambuhan yang tinggi dan kelangsungan hidup yang rendah. Hal ini menjadi dasar dilakukannya perkembangan terapi tumor ganas ovarium dan dibutuhkan suatu modalitas terapi yang baru untuk meningkatkan prognosis pasien.^{11,12}

Data *Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) tahun 2018 menunjukkan perkembangan terapi terhadap tumor ganas ovarium dalam bidang molekular, yaitu imunoterapi.⁶ Imunoterapi bertujuan untuk meningkatkan kapasitas sistem imun pasien dalam mengenali dan menyerang sel tumor.¹³ Spesifisitas dalam membunuh sel tumor yang lebih baik dibandingkan kemoterapi, efek samping yang lebih minimal, serta luaran yang lebih baik menjadikan imunoterapi sebagai modalitas terapeutic andalan.¹⁴ *Tumor microenvironment* (TME) dilaporkan menjadi target dalam imunoterapi karena perannya yang penting dalam onkogenesis.^{12,15} Imunoterapi menjadi pilihan modalitas terapi beberapa keganasan lainnya, seperti kanker paru dan melanoma karena angka keberhasilannya yang tinggi. Namun, keberhasilan imunoterapi pada penderita kanker ovarium hanya sebesar 15% hal ini dipengaruhi heterogenitas sel imun yang menginfiltrasi TME.¹⁴ Sel imun merupakan komponen seluler TME yang sangat penting, diantaranya sel *natural killer* (sel NK), makrofag, MDSC (*myeloid-derived*

suppressor cell), dan sel dendritik (DC) yang termasuk pertahanan *innate* dan sel limfosit T dan B serta T regulator (T reg) yang termasuk pertahanan adaptif.¹⁶ Sel limfosit yang menginfiltrasi TME disebut sebagai *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TILs).

Tumor Infiltrating Lymphocytes merupakan komponen terbesar dalam TME yang terdiri atas Limfosit TCD4⁺, TCD8⁺, T reg dan sel Plasma yang merupakan komponen adaptif. TILs terutama sel TCD8⁺ di TME dilaporkan menjadikan prognosis yang lebih baik terutama untuk pasien kanker ovarium tipe HGSC.¹¹ Heterogenitas TILs di TME tumor ganas ovarium memiliki peran penting dalam menentukan angka kekambuhan, prognosis, dan keberhasilan terapi pasien. Selain itu, heterogenitas TILs dipengaruhi oleh karakteristik klinikohistopatologi tumor ganas ovarium.^{12,17} Belum adanya penelitian yang mengidentifikasi distribusi dan kepadatan TILs di TME berdasarkan gambaran histopatologi dan klinikopatologi (usia, stadium FIGO, ukuran tumor, nodul, dan metastasis), sedangkan hal tersebut merupakan indikator keberhasilan terapi dan kelangsungan hidup pasien. Kemudian, tingginya angka kejadian serta kekambuhan dan salah satu terapi yang dibutuhkan adalah imunoterapi, tetapi masih memiliki keberhasilan yang rendah, maka penting bagi kita untuk mengetahui karakteristik sel limfosit yang menginfiltrasi lingkungan mikro tumor berdasarkan distribusi dan kepadatannya.

1.2 Rumusan Masalah

Angka kematian akibat keganasan ovarium menempati urutan pertama diantara kanker ginekologis lainnya. Imunoterapi yang dinilai cukup menjanjikan dalam pengobatan kanker lainnya, ternyata masih menunjukkan angka keberhasilan yang rendah pada tumor ganas ovarium. Hal tersebut disebabkan heterogenitas lingkungan mikro tumor. Salah satu komponen seluler lingkungan mikro tumor adalah TILs. Belum adanya penelitian mengenai hubungan perbandingan TILs tumor ganas ovarium berdasarkan klinikohistopatologi menjadi dasar dilakukannya penelitian ini.

Rumusan masalah penelitian ini adalah bagaimana perbandingan TILs berdasarkan karakteristik klinikohistopatologi pasien tumor ganas ovarium di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis perbandingan *tumor infiltrating lymphocytes* (TILs) berdasarkan karakteristik klinikohistopatologi (gambaran histopatologi, usia, stadium FIGO, ukuran tumor, nodul, dan metastasis) pasien tumor ganas ovarium di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah:

1. Mengetahui distribusi frekuensi tumor ganas ovarium berdasarkan karakteristik klinikohistopatologi (gambaran histopatologi, usia, stadium FIGO, ukuran tumor, nodul, dan metastasis)
2. Mengidentifikasi distribusi dan kepadatan TILs di lingkungan mikro tumor ganas ovarium berdasarkan gambaran histopatologi.
3. Mengidentifikasi distribusi dan kepadatan TILs di lingkungan mikro tumor ganas ovarium berdasarkan usia.
4. Mengidentifikasi distribusi dan kepadatan TILs di lingkungan mikro tumor ganas ovarium berdasarkan stadium (FIGO).
5. Mengidentifikasi distribusi dan kepadatan TILs di lingkungan mikro tumor ganas ovarium berdasarkan ukuran tumor.
6. Mengidentifikasi distribusi dan kepadatan TILs di lingkungan mikro tumor ganas ovarium berdasarkan nodul.
7. Mengidentifikasi distribusi dan kepadatan TILs di lingkungan mikro tumor ganas ovarium berdasarkan metastasis.

1.4 Hipotesis

Hipotesis penelitian ini adalah terdapat perbandingan bermakna pada *tumor infiltrating lymphocytes* (TILs) menurut distribusi dan kepadatannya berdasarkan karakteristik klinikohistopatologi pasien tumor ganas ovarium.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan memberi informasi mengenai perbandingan TILs di lingkungan mikro tumor ganas ovarium. Dengan demikian dapat menjadi dasar teori maupun teori penunjang dan bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya mengenai TILs sebagai target imunoterapi.

1.5.2 Manfaat Kebijakan/Tatalaksana

Data hasil penelitian ini diharapkan mampu menjadi sumber informasi kepada para praktisi kesehatan agar dapat mengembangkan strategi imunoterapi yang spesifik dan efektif untuk setiap pasien berdasarkan tumor di lingkungan mikro tumor.

1.5.3 Manfaat Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan bermanfaat dalam menambah pengetahuan masyarakat mengenai perbandingan TILs di lingkungan mikro tumor ganas ovarium sebagai indikator prognosis dan keberhasilan terapi. Dengan demikian dapat menurunkan angka kematian tumor ganas ovarium.

DAFTAR PUSTAKA

1. NCI Dictionary. No Title. National Cancer Institute. 2021.
2. Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Evidence Synthesis Number 157 Screening for Ovarian Cancer: An Updated Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force Acknowledgments [Internet]. 2018. www.ahrq.gov
3. Pangribowo S. Beban Kanker di Indonesia. Pus Data dan Inf Kemeterian Kesehat RI. 2019;1–16.
4. The World Ovarian Cancer Coalition. The World Ovarian Cancer Coalition Atlas: Global Trends in Incidence, Mortality and Survival. The every woman study. 2018;(April):1–39.
5. Sriwijaya MK, Wijaya R, Murti K, Hafy Z. Hubungan Kadar CA-125 Dengan Subtipe Epitel Tumor Ganas Ovarium Pada Penderita Yang Dirawat Di RSUP Dr . Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2013-2016 Mohammad Hoesin Palembang pada tahun 2011 insiden karsinoma ovarium menempati Tumor hubungan Kadar CA-125 de. 2017;2016.
6. FIGO. The International Federation of Gynecology and Obstetric. 2018.
7. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world : epidemiology and risk factors. 2019;287–99.
8. Liu B, Nash J, Runowicz C, Swede H, Stevens R, Li Z. Ovarian cancer immunotherapy: Opportunities, progresses and challenges. J Hematol Oncol. 2010;3:1–11.
9. Salas-Benito D, Vercher E, Conde E, Glez-Vaz J, Tamayo I, Hervas-Stubbs S. Inflammation and immunity in ovarian cancer. Eur J Cancer, Suppl. 2020;15:56–66.
10. Ezzati M, Abdullah A, Shariftabrizi A, Hou J, Kopf M, Stedman JK, et al. Recent advancements in prognostic factors of epithelial ovarian carcinoma. ISRN Obstet Gynecol. 2014;2014.
11. Wouters MCA, Komdeur FL, Workel HH, Klip HG, Plat A, Kooi NM, et al. Treatment regimen, surgical outcome, and t-cell differentiation

- influence prognostic benefit of tumor-infiltrating lymphocytes in high-grade serous ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2016;22(3):714–24.
12. 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(August):1–30.
 13. Hartnett EG, Knight J, Radolec M, Buckanovich RJ, Edwards RP, Vlad AM. Immunotherapy advances for epithelial ovarian cancer. *Cancers (Basel).* 2020;12(12):1–27.
 14. 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(1).
 15. Mitra AK, Yang-Hartwich Y. Tumor microenvironment and immunology of ovarian cancer: 12th Biennial Rivkin Center Ovarian Cancer Research Symposium. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29:S12–5.
 16. Wang M, Zhao J, Zhang L, Wei F, Lian Y, Wu Y, et al. Role of tumor microenvironment in tumorigenesis. *J Cancer.* 2017;8(5):761–73.
 17. Santoiemma PP, Powell DJ. Tumor infiltrating lymphocytes in ovarian cancer. *Cancer Biol Ther.* 2015;16(6):807–20.
 18. McDowell S. Immunotherapy How Immunotherapy Is Used to Treat. 2019;1–26.
 19. McDowell S. What is ovarian cancer? 2014;1–14.
 20. Arania R, Windarti I. Karakteristik Pasien Kanker Ovarium di Rumah Sakit Dr. H. Abdul Moeloek Ovarian Cancer Characteristic in H. Abdul Moeloek Hospital Bandar Lampung 2009-2013 Period. *J Kedokt Unila.* 2015;5:43–7.
 21. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin.* 2019;280–304.
 22. Nezhat FR, Apostol R, Nezhat C, Pejovic T. New insights in the pathophysiology of ovarian cancer and implications for screening and prevention. *Am J Obstet Gynecol [Internet].* 2015;213(3):262–7.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.03.044>

23. De Leo A, Santini D, Ceccarelli C, Santandrea G, Palicelli A, Acquaviva G, et al. What Is New on Ovarian Carcinoma: Integrated Morphologic and Molecular Analysis Following the New 2020 World Health Organization Classification of Female Genital Tumors. *Diagnostics*. 2021;11(4):697.
24. Koshiyama M, Matsumura N, Konishi I. Recent concepts of ovarian carcinogenesis: Type i and type II. *Biomed Res Int*. 2014;2014.
25. Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, Prat J, Oaknin A, Pautier P, et al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(April):iv1–18.
26. Xi Q. *Jonqueira's Basic Histology*. Vol. 2018, McGraw-Hill Education. 2018. 385–395 p.
27. Hirst J, Crow J, Godwin A. Ovarian Cancer Genetics: Subtypes and Risk Factors. *Ovarian Cancer - From Pathog to Treat*. 2018;(May 2019).
28. Kurman, Abbas, Aster. *Robbins BASIC PATHOLOGY*. 9th ed. Elsevier Inc; 2013.
29. Hauptmann S, Friedrich K, Redline R, Avril S. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. *Virchows Arch*. 2017;470(2):125–42.
30. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol*. 2003;21(6):1180–9.
31. Santoso C, Suhatno H, Fauziah D. Kasus Sarkoma Ovarium Residif di Ruang Kandungan Divisi Onkologi Ginekologi, RSUD Dr.Soetomo. 2012;
32. Ramu EM, Houdek MT, Isaac CE, Dickie CI, Ferguson PC, Wunder JS. Management of soft-tissue sarcomas; treatment strategies, staging, and outcomes. *Sicot-J*. 2017;3(1).
33. Miura M, Suzuki S, Shibata K, Kajiyama H, Kikkawa F. Estrogen producing ovarian fibrosarcoma: A case report. *Nagoya J Med Sci*. 2019;81(1):171–6.
34. Budiana ING, Angelina M, Pemayun TGA. Ovarian cancer: Pathogenesis and current recommendations for prophylactic surgery. *J Turkish-German*

- Gynecol Assoc. 2019;20(1):47–54.
35. Piao J, Ji E, Lee M. Gynecologic Oncology Association between pelvic inflammatory disease and risk of ovarian cancer : An updated meta-analysis. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2020;(xxxx). <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.02.002>
 36. Nakamura K, Banno K, Yanokura M, Iida M, Adachi M, Masuda K, et al. Features of ovarian cancer in Lynch syndrome (Review). *Mol Clin Oncol*. 2014;2(6):909–16.
 37. Rahmawati H, ER D, Pakasi RD. Kanker Ovarium Disgerminoma. *Indones J Clin Pathol Med Lab*. 2016;19(1):51.
 38. Javadi S, Ganeshan DM, Qayyum A, Iyer RB, Bhosale P. Ovarian cancer, the revised FIGO staging system, and the role of imaging. *Am J Roentgenol*. 2016;206(6):1351–60.
 39. Petru E, Huber C, Sampl E, Haas J. Comparison of primary tumor size in stage i and III epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res*. 2018;38(11):6507–11.
 40. Grabocsh, et al. Ovarian Cancer Staging. *Medscape* [Internet]. 2019; <https://emedicine.medscape.com/article/2007140-overview>
 41. Dilley J, Burnell M, Gentry-Maharaj A, Ryan A, Neophytou C, Apostolidou S, et al. Ovarian cancer symptoms, routes to diagnosis and survival – Population cohort study in the ‘no screen’ arm of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Gynecol Oncol*. 2020;158(2):316–22.
 42. McDowell S. Prostate Cancer Early Detection , Diagnosis , and Staging Can Ovarian Cancer Be Found Early ? *Am Cancer Soc* [Internet]. 2017;1–25. <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging.html>
 43. 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(9):1–24.

44. Elies A, Rivière S, Pouget N, Becette V, Dubot C, Donnadiou A, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy in ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 2018;18(6):555–66. <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1458614>
45. Rodriguez GM, Galpin KJC, McCloskey CW, Vanderhyden BC. The tumor microenvironment of epithelial ovarian cancer and its influence on response to immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2018;10(8).
46. McDowell S. *Treating Non-Small Cell Lung Cancer*. 2021;
47. Esteva FJ, Hubbard-Lucey VM, Tang J, Pusztai L. Immunotherapy and targeted therapy combinations in metastatic breast cancer. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019;20(3):e175–86. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30026-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30026-9)
48. Andersen R, Donia M, Christine M, Westergaard W, Pedersen M, Hansen M, et al. Tumor infiltrating lymphocyte therapy for ovarian cancer and renal cell carcinoma. 2015;11(12):2790–5.
49. Sherwood L. *Introduction to Human Physiology*. 2013. 440–449 p.
50. Barnes TA, Amir E. HYPE or HOPE: The prognostic value of infiltrating immune cells in cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2017;117(4):451–60. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2017.220>
51. Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape. *Current opinion in immunology*. 2014 Apr 1;27:16-25. *Curr Opin Immunol* [Internet]. 2014;27:16–25. [\www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4388310](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4388310)
52. O'Donnell JS, Teng MWL, Smyth MJ. Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019;16(3):151–67.
53. Fowler NH, Cheah CY, Gascoyne RD, Gribben J, Neelapu SS, Ghia P, et al. Role of the tumor microenvironment in mature B-cell lymphoid malignancies. *Haematologica*. 2016;101(5):531–40.
54. Dang VD, Hilgenberg E, Ries S, Shen P, Fillatreau S. From the regulatory

- functions of B cells to the identification of cytokine-producing plasma cell subsets. *Curr Opin Immunol* [Internet]. 2014;28(1):77–83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2014.02.009>
55. Suardana IBK. Diktat Imunologi Dasar Sistem Imun. <Http://SimdosUnudAcId> [Internet]. 2017;1–36. Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Udayana Denpasar
 56. 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. *Ann Oncol*. 2015;26(2):259–71.
 57. 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):1–7.
 58. Zgură A, Galeş L, Mitran M, Brătilă E, ANGHEL R. Relationship between tumor infiltrating lymphocytes and progression in triple negative breast cancer. *Ginecologia.ro*. 2018;3(21):28.
 59. Kaushansky et al. *William’s Hematology*. 9th ed. USA: Mc Graw-Hill; 1050 p.
 60. Minges Wols HA. Plasma Cells. *Encycl Life Sci*. 2006;1–8.
 61. Roflin E, Liberty IA, Pariyana. *Populasi, Sampel, Variabel*. 2021. p. 1–156.
 62. Dalal P. Postmenopausal Syndrome. NCBI (*Indian J Physiatric*) [Internet]. 2015;4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4539866/>
 63. Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for Ovarian Cancer: An Updated Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Uspstf*. 2016;(157).
 64. Nathania F. The relationship between clinicopathological factors with metastasis in omentum in epithelial ovarian cancers. *Perpust FKUI* [Internet]. 2018; https://perpustakaan.fk.ui.ac.id/opac/index.php?p=show_detail&id=24529

&keywords=

65. Hermans C, Anz D, Engel J, Kirchner T, Endres S, Mayr D. Analysis of FoxP3+ T-regulatory cells and CD8+T-Cells in ovarian carcinoma: Location and tumor infiltration patterns are key prognostic markers. *PLoS One*. 2014;9(11):1–9.
66. Abbas dkk. *Cellular and Molecular Immunology*. Tenth. Elsevier Inc.; 2022.
67. García-Martínez E, Pérez-Fidalgo JA. Immunotherapies in ovarian cancer. *Eur J Cancer, Suppl*. 2020;15:87–95.
68. Diana D, Kusmardi. Tumor-infiltrating lymphocytes dan Peranannya pada Karsinoma Payudara. *Maj Patol Indones*. 2020;29(1):30–40.