

**SKRIPSI**

**PERBEDAAN INFILTRASI *TUMOR ASSOCIATED  
MACROPHAGES* (TAMs) BERDASARKAN GAMBARAN  
KLINIKOHISTOPATOLOGI PASIEN TUMOR GANAS  
OVARIUM DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN  
PALEMBANG**



**ANTANIA PHELIA ZEN**

**04011381823208**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2021**

**SKRIPSI**

**PERBEDAAN INFILTRASI *TUMOR ASSOCIATED  
MACROPHAGES* (TAMs) BERDASARKAN GAMBARAN  
KLINIKOHISTOPATOLOGI PASIEN TUMOR GANAS  
OVARIUM DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN  
PALEMBANG**



**ANTANIA PHELIA ZEN**

**04011381823208**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2021**

**SKRIPSI**

**PERBEDAAN INFILTRASI *TUMOR ASSOCIATED  
MACROPHAGES* (TAMs) BERDASARKAN GAMBARAN  
KLINIKOHISTOPATOLOGI PASIEN TUMOR GANAS  
OVARIIUM DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN  
PALEMBANG**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh  
gelar Sarjana Kedokteran



**OLEH**

**ANTANIA PHELIA ZEN**

**04011381823208**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2021**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**PERBEDAAN INFILTRASI *TUMOR ASSOCIATED MACROPHAGES* (TAMs) BERDASARKAN GAMBARAN KLINIKOHISTOPATOLOGI PASIEN TUMOR GANAS OVARIUM DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

**LAPORAN AKHIR SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran

Oleh:

**ANTANIA PHELIA ZEN**

**04011381823208**

Palembang, 31 Desember 2021

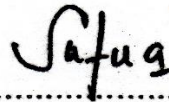
Pembimbing I

**dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M. Biomed**  
NIP. 19850917 201903 2 013



Pembimbing II

**dr. Soilia Fertilita, M. Imun**  
NIP. 19831008 201504 2 002



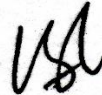
Penguji I

**dr. Wresnindyatsih, Sp.PA (K)**  
NIP. 19710802 200212 2 001



Penguji II

**dr. Veny Larasati, M. Biomed**  
NIP. 19851027 200912 2 006



Mengetahui,

Koordinator Program Studi  
Pendidikan Dokter



**dr. Susilawati, M. Kes**  
NIP. 19780227 201012 2 001

Wakil Dekan I

**Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked**  
NIP. 19730613 199903 1 001



## HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul “Perbedaan Infiltrasi *Tumor Associated Macrophages* (TAMs) Berdasarkan Gambaran Klinikohistopatologi Pasien Tumor Ganas 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 21 Desember 2021.

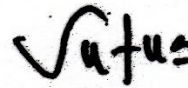
Palembang, 31 Desember 2021

Tim Penguji Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

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



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



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



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



Mengetahui,

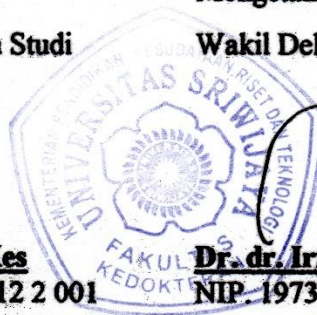
Koordinator Program Studi

Wakil Dekan I

Pendidikan Dokter



**dr. Susilawati, M. Kes**  
NIP. 19780227 201012 2 001



**Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked**  
NIP. 19730613 199903 1 001



## HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : Antania Phelia Zen

NIM : 04011381823208

Judul : Perbedaan Infiltrasi *Tumor Associated Macrophages* (TAMs)  
Berdasarkan Gambaran 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, 31 Desember 2021

**Antania Phelia Zen**

## ABSTRAK

### PERBEDAAN INFILTRASI *TUMOR ASSOCIATED MACROPHAGES* (TAMs) BERDASARKAN GAMBARAN KLINIKOHISTOPATOLOGI PASIEN TUMOR GANAS OVARIUM DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

(Antania Phelia Zen, Desember 2021, 59 Halaman)

**Pendahuluan:** Tumor ganas ovarium merupakan salah satu penyakit keganasan yang paling banyak diderita wanita dengan angka kematian yang tinggi. Data Globocan tahun 2018 menunjukkan angka kejadian kanker ovarium di dunia mencapai 5,7 per 100.000 penduduk dengan angka kematian 4 per 100.000 penduduk. Salah satu faktor yang menyebabkan tingginya angka kematian ini adalah metode deteksi dini yang kurang memadai sebagai akibat dari tingginya heterogenitas sel imun di *tumor microenvironment* (TME) yang juga menurunkan keberhasilan terapi. *Tumor-Associated Macrophages* (TAMs) adalah salah satu sel imun di TME yang sangat berpengaruh terhadap pertumbuhan dan perkembangan tumor. Namun, gambaran infiltrasi TAMs di TME tumor ganas ovarium sangat bervariasi sesuai klinikohistopatologinya. Penelitian ini bertujuan untuk mengenali perbedaan infiltrasi TAMs di TME berdasarkan klinikohistopatologi pasien tumor ganas ovarium.

**Metode:** Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan rancangan *cross-sectional*, menggunakan blok parafin dari jaringan tumor ganas ovarium yang disimpan di Laboratorium Patologi Anatomi dan data rekam medis dari Instalasi Rekam Medis RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Sampel diambil dengan metode *purposive sampling*.

**Hasil:** Sampel terdiri dari 62 jaringan tumor ganas ovarium. Hasil analisis dengan uji *chi square* dan uji *likelihood ratio* sebagai alternatifnya didapatkan nilai  $p > 0,05$  yang menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna.

**Kesimpulan:** Kepadatan TAMs di area stromal lebih tinggi pada tumor ganas ovarium stadium lanjut. Pada subtype HGSC, TAMs cenderung berkumpul di pulau tumor, berbanding terbalik dengan subtype MOC. Namun demikian, tidak ditemukan perbedaan yang bermakna antara kepadatan TAMs di TME dengan gambaran klinikohistopatologi.

**Kata Kunci:** Tumor ganas ovarium, *Tumor-Associated Macrophages*, *Tumor Microenvironment*.

## ABSTRACT

### DIFFERENCE OF TUMOR ASSOCIATED MACROPHAGES (TAMs) INFILTRATION BASED ON CLINICOHISTOPATHOLOGICAL DESCRIPTION OF MALIGNANT OVARIAN TUMOR PATIENTS IN RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

(Antania Phelia Zen, Desember 2021, 59 Pages)

**Introduction:** Malignant ovarian tumor is one of the most common malignancies in women and has high mortality rate. Globocan report in 2018 showed the worldwide incidence of malignant ovarian tumor is 5.7 per 100,000 with mortality rate of 4 per 100,000. One contributing factor for the high mortality rate is inadequate early detection methods caused by high heterogeneity of immune cells in malignant ovarian tumor microenvironment (TME) which also causing decreased treatment success rate, especially Tumor-Associated Macrophages (TAMs) that highly influence tumor growth and development. However, the depiction of TAMs infiltration in TME varies corresponding to the patient's clinicohistopatology. This research aimed to recognize the difference of TAMs infiltration in TME based on clinicohistopathology of malignant ovarian tumor patients.

**Methods:** This research is an analytical observational research with cross sectional design using paraffin block from malignant ovarian tumor tissue in Pathology Anatomy Laboratorium and secondary data in the form of medical records from Medical Record Instalation in RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang with purposive sampling method.

**Results:** Sample consist of 62 malignant ovarian tumor tissue. Analytical result using chi square test and likelihood ratio test as an alternative indicate no significant difference between variables in this research ( $p > 0,05$ ).

**Conclusion:** TAMs density is higher in late stage cases. In HGSC, TAMs tend to gathered in tumor islet, contrary to MOC. Nevertheless, there is no significant difference between TAMs density in TME based on the clinicohistopathology of malignant ovarian tumor patients.

**Keywords:** Malignant ovarian tumor, Tumor-Associated Macrophages, Tumor Microenvironment.



## RINGKASAN

PERBEDAAN INFILTRASI *TUMOR ASSOCIATED MACROPHAGES* (TAMs) BERDASARKAN GAMBARAN KLINIKOHISTOPATOLOGI PASIEN TUMOR GANAS OVARIUM DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Karya tulis ilmiah berupa Skripsi, 31 Desember 2021

Antania Phelia Zen; Dibimbing oleh dr. Riana Sari Puspita, M. Biomed dan dr. Soilia Fertilita, M. Imun

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

xxiii + 59 halaman, 10 tabel, 11 bagan, 6 lampiran

### RINGKASAN

Tumor ganas ovarium merupakan salah satu penyakit keganasan yang paling banyak diderita wanita Indonesia. Sekitar 90% kasus tumor ganas ovarium yang ditemukan adalah tumor ganas ovarium tipe epitelial dan 10% sisanya adalah kasus tumor ganas ovarium tipe non-epitelial. Tumor ganas ovarium ini memiliki angka kematian yang tinggi. Pada tahun 2012, *Indonesian Society of Gynecologic Oncology* melaporkan kanker ovarium sebagai kanker ginekologi terbanyak ke-2 pada wanita dan pada tahun yang sama juga dilaporkan bahwa jumlah kematian akibat kanker ovarium mencapai 122.125 jiwa (3,8%). Beberapa faktor yang menyebabkan tingginya angka kematian tumor ganas ovarium ini adalah kecenderungan tidak timbulnya gejala pada stadium awal dan metode deteksi dini yang belum memadai. Metode deteksi dini yang belum memadai ini disebabkan karena tumor ganas ovarium memiliki heterogenitas histopatologi dan biologi molekuler yang tinggi terutama pada komposisi sel imun di *Tumor Microenvironment* (TME). Komposisi sel imun di TME tersebut sangat berpengaruh terhadap pertumbuhan dan perkembangan tumor. Salah satu komponen sel imun di TME ini adalah *Tumor-Associated Macrophages* (TAMs) yang diduga dapat berperan sebagai pendukung sekaligus penghambat progresivitas tumor. Fenotip TAMs terdiri dari fenotip M1 yang cenderung berperan sebagai proinflamator yang mampu mengeliminasi sel tumor dan fenotip M2 yang lebih bersifat anti-inflamatori dan diduga mendukung pertumbuhan dan perkembangan tumor. Dengan demikian, karakteristik TAMs ini dapat memengaruhi progresivitas dan keberhasilan terapi tumor ganas ovarium. Akan tetapi, gambaran infiltrasi TAMs di TME dapat bervariasi akibat pengaruh dari keadaan klinikohistopatologi yang dimiliki pasien tumor ganas ovarium.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui perbedaan gambaran infiltrasi TAMs di TME berdasarkan gambaran klinikohistopatologi pasien tumor ganas ovarium. Gambaran infiltrasi TAMs yang diteliti adalah distribusi (kepadatan)

TAMs di area stromal dan intratumoral jaringan tumor ganas ovarium. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah observasional analitik dengan rancangan *cross-sectional* dan teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *purposive sampling*. Sampel dalam penelitian ini adalah blok parafin jaringan tumor ganas ovarium yang disimpan di Laboratorium Patologi Anatomi dan data rekam medis yang diambil dari Instalasi Rekam Medis RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Jaringan pada blok parafin yang memenuhi kriteria inklusi dipotong menggunakan mikrotom, kemudian dilakukan deparafinisasi dan diberi pewarnaan HE. Preparat yang telah jadi, lalu diobservasi gambaran infiltrasi TAMs-nya menggunakan mikroskop cahaya. Data yang didapatkan dari sampel yang ada kemudian dianalisis dengan uji *chi square* dan uji *likelihood ratio* sebagai uji alternatifnya.

Hasil penelitian dari 62 sampel, diperoleh jumlah yang sama antara sampel yang berusia  $<50$  dan  $\geq 50$  tahun. Sebanyak 51% dari sampel yang ada berada pada stadium awal, 36% sampel tidak mengalami metastasis ke nodul, 39% sampel memiliki ukuran tumor  $>20$  cm, dan 53% sampel mengalami metastasis dekat. Sampel dalam penelitian ini juga lebih didominasi subtype MOC (26%). Hasil analisis data penelitian ini menunjukkan kepadatan TAMs di area stromal lebih tinggi pada tumor ganas ovarium stadium lanjut. Pada subtype HGSC TAMs cenderung berkumpul di pulau tumor, sedangkan pada MOC, TAMs cenderung berkumpul di area stromal. Namun, hasil  $p > 0,05$  pada uji banding semua variabel. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa penelitian ini tidak menemukan perbedaan yang bermakna antara kepadatan TAMs di area stromal maupun intratumoral dengan gambaran klinikohistopatologi pasien tumor ganas ovarium yang terdiri dari karakteristik usia, stadium, nodul, ukuran tumor, metastasis, dan gambaran histopatologi.

**Kata Kunci:** Tumor ganas ovarium, *Tumor-Associated Macrophages*, *Tumor Microenvironment*.

## SUMMARY

DIFFERENCE OF TUMOR ASSOCIATED MACROPHAGES (TAMs) INFILTRATION BASED ON CLINICOHISTOPATHOLOGICAL DESCRIPTION OF MALIGNANT OVARIAN TUMOR PATIENTS IN RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

Scientific Paper in the form of Skripsi, 31 December 2021

Antania Phelia Zen; supervised by dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M. Biomed and dr. Soilia Fertilita, M. Imun

Program Studi Pendidikan Dokter, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

xxiii + 59 pages, 10 tables, 11 pictures, 6 attachment

### SUMMARY

Malignant ovarian tumor is one of the most common malignancies in Indonesian woman. About 90% of ovarian malignant tumor cases are epithelial type dan the remaining 10% are non-epithelial type. Ovarian malignant tumor has a high mortality rate. In 2012, Indonesian Society of Gynecologic Oncology report that ovarian malignant tumor is the second most common gynecologic malignancy and in that same year, the number of death caused by ovarian malignant tumor is 122,125 (3.8%). The high mortality rate in ovarian malignant tumor is influenced by asymptomatic tendency in early stage and inadequate early detection method. One of the main reasons which cause an inadequate early detection method is the high heterogeneity of histopathology characteristic and molecular biology of malignant ovarian tumor especially the immune cells composition in the tumor microenvironment (TME). The composition of immune cells in TME can highly influence tumor growth and development. One of those immune cells is Tumor Associated Macrophages (TAMs) that allegedly can promote and inhibit tumor progressivity. The phenotype of TAMs consists of M1 and M2 phenotype. M1 phenotype has a proinflammatory role which can eliminate tumor cells, while M2 phenotype act as an anti-inflammatory and also promote tumor growth and development. Therefore, different characteristic of TAMs can affect tumor progressivity and treatment success rate. However, the characteristic of TAMs infiltration in TME can vary depends on the patient's clinicohistopathology.

The aim of this research is to investigate the difference characteristics of TAMs infiltration in TME based on clinicohistopathology of malignant ovarian tumor patients. The characteristic of TAMs studied in this research is the distribution (density) of TAMs in stromal and intratumoral of malignant ovarian tumor tissues. The current research is using an analytical observational method with cross sectional design and purposive sampling method. Samples in this research are paraffin blocks of malignant ovarian tumor tissues from Pathology Anatomy

Laboratorium and medical records from Medical Record Instalation in RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Paraffin blocks that fulfill inclusion criteria will be cut using microtome then deparaffinized and stain with HE staining. After that, characteristic of TAMs in the preparate will be observed using microscope. Data obtained from the samples then analyzed using chi square test and likelihood ratio test as an alternative test.

The research result from 62 samples is that the total for sample with age <50 and  $\geq$ 50 years is the same. As much as 51% of the sample diagnosed in early stage, 36% of the sample do not have tumor spread to lymph nodes, 39% have tumor size >20 cm, and 53% have metastasis to nearby site. Samples in this research are most likely to be a MOC subtype (26%). The analytical result of this research showed that TAMs density in stromal area is higher in late stage malignant ovarian tumor. In HGSC subtype, TAMs tend to gathered in intratumoral area while in MOC subtype, TAMs prone to gathered in stromal area. However, the analytical tests of all variables in this research present p value > 0,05. So therefore, it can be concluded that this research didn't find a significant difference between TAMs density (in both stromal and intratumoral area) and clinicohistopathology description of malignant ovarian tumor which consists of age, stage, spread of tumor to lymph nodes, tumor size, metastasis, and histopathology characteristic.

**Keywords:** Malignant ovarian tumor, Tumor-Associated Macrophages, Tumor Microenvironment.

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur atas kehadiran Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan rahmat-Nya sehingga skripsi dengan judul “Perbedaan Infiltrasi *Tumor Associated Macrophages* (TAMs) berdasarkan Gambaran Klinikohistopatologi Pasien Tumor Ganas Ovarium di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang” ini dapat terselesaikan. Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan tanpa adanya bimbingan, bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M. Biomed selaku dosen pembimbing I dan dr. Soilia Fertilita, M. Imun selaku dosen pembimbing II yang dengan sabar dan ikhlas meluangkan waktunya untuk memberi arahan, nasihat, dan bimbingan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Terima kasih juga disampaikan kepada kedua orang tua penulis yang selalu memberi dukungan dan mendoakan keberhasilan penulis. Penulis juga menyampaikan terimakasih kepada teman-teman seperjuangan dan semua pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung dalam penelitian ini.

Penulis menyadari bahwa dalam naskah skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan, oleh sebab itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dari pembaca agar penelitian selanjutnya lebih baik. Penulis juga berharap skripsi ini bermanfaat bagi pembacanya.

Palembang, 31 Desember 2021



Antania Phelia Zen

## HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Antania Phelia Zen

NIM : 04011381823208

Judul : Perbedaan Infiltrasi *Tumor Associated Macrophages* (TAMs)  
Berdasarkan Gambaran Klinikohistopatologi Pasien Tumor Ganas  
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, 31 Desember 2021



Nama: Antania Phelia Zen  
NIM : 04011381823208

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>HALAMAN SAMPUL LUAR .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN SAMPUL DALAM .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN.....</b>	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN .....</b>	<b>v</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS .....</b>	<b>vi</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>viii</b>
<b>RINGKASAN .....</b>	<b>ix</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>xi</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>xiii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI .....</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>xv</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xviii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xix</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xx</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN.....</b>	<b>xxi</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
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 Penelitian .....	5
1.5 Manfaat Penelitian .....	5
1.5.1 Manfaat Teoritis .....	5
1.5.2 Manfaat Kebijakan/Tatalaksana .....	5

1.5.3 Manfaat Subjek/Masyarakat.....	5
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>6</b>
2.1 Tumor Ganas Ovarium .....	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Faktor Risiko .....	7
2.1.3 Klasifikasi.....	8
2.1.4 Patologi.....	9
2.1.5 Etiologi dan Patogenesis .....	14
2.1.6 Manifestasi Klinis.....	21
2.1.7 Diagnosis .....	21
2.1.8 <i>Staging</i> dan <i>Grading</i> .....	24
2.1.9 Tatalaksana .....	27
2.1.10 Pencegahan Tumor Ganas Ovarium .....	28
2.2 Lingkungan Mikro Tumor .....	29
2.3 Peran Makrofag dan Respon Imun terhadap Kanker .....	30
2.4 Kerangka Teori .....	33
2.5 Kerangka Konsep.....	35
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>36</b>
3.1 Jenis Penelitian .....	36
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	36
3.3 Populasi dan Sampel.....	36
3.3.1 Populasi .....	36
3.3.2 Sampel.....	37
3.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	38
3.4 Variabel Penelitian.....	38
3.4.1 Variabel Independen.....	38
3.4.2 Variabel Dependen .....	39
3.5 Definisi Operasional .....	39
3.6 Cara Pengumpulan Data .....	41
3.7 Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	42
3.7.1 Cara Pengolahan Data .....	42



3.7.2 Analisis Data .....	42
3.8 Kerangka Operasional .....	43
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>44</b>
4.1 Hasil Penelitian.....	44
4.1.1 Distribusi Frekuensi Subjek Penelitian berdasarkan Gambaran Klinikohistopatologi.....	44
4.1.2 Perbedaan Kepadatan TAMs di TME Berdasarkan Gambaran Klinikohistopatologi Pasien Tumor Ganas Ovarium .....	49
4.2 Pembahasan .....	53
4.2.1 Pembahasan Distribusi Frekuensi Subjek Penelitian berdasarkan Gambaran Klinikohistopatologi.....	53
4.2.2 Pembahasan Hasil Uji Komparatif antara Kepadatan TAMs di TME dengan Gambaran Klinikohistopatologi.....	55
4.3 Keterbatasan Penelitian .....	58
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>59</b>
5.1 Kesimpulan.....	59
5.2 Saran .....	59
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>61</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>67</b>
<b>RIWAYAT HIDUP.....</b>	<b>87</b>

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
Tabel 3.1. Definisi Operasional .....	39
Tabel 4.1. Distribusi Frekuensi Pasien Tumor Ganas Ovarium Berdasarkan Gambaran Klinikohistopatologi.....	45
Tabel 4.2. Karakteristik Kepadatan TAMs di Stromal Berdasarkan Gambaran Klinikohistopatologi .....	47
Tabel 4.3. Karakteristik Kepadatan TAMs di Intratumoral Berdasarkan Gambaran Klinikohistopatologi.....	48
Tabel 4.4. Perbandingan Kepadatan TAMs di TME Tumor Ganas Ovarium Berdasarkan Usia .....	50
Tabel 4.5. Perbandingan Kepadatan TAMs di TME Tumor Ganas Ovarium Berdasarkan Stadium .....	50
Tabel 4.6. Perbandingan Kepadatan TAMs di TME Tumor Ganas Ovarium Berdasarkan Nodul.....	51
Tabel 4.7. Perbandingan Kepadatan TAMs di TME Tumor Ganas Ovarium Berdasarkan Ukuran Tumor.....	51
Tabel 4.8. Perbandingan Kepadatan TAMs di TME Tumor Ganas Ovarium Berdasarkan Metastasis.....	52
Tabel 4.9. Perbandingan Kepadatan TAMs di TME Tumor Ganas Ovarium Berdasarkan Gambaran Histopatologi .....	53

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar 2.1. Sel Tumor Jinak ( <i>benign</i> ) dan Tumor Ganas ( <i>malignant</i> ).....	6
Gambar 2.2. Patologi Tumor Ganas Ovarium Tipe Epitelial .....	9
Gambar 2.3. Patologi Tumor Ganas Ovarium Tipe Non-Epitelial .....	13
Gambar 2.4. Fisiologi Sel yang Berperan dalam Tumorigenesis Ovarium .....	18
Gambar 2.5. Patogenesis Tumor Ganas Ovarium.....	21
Gambar 2.6. Gambaran Imunohistokimia TAMs pada Tumor Ganas Ovarium....	32
Gambar 2.7. Kerangka Teori Penelitian .....	34
Gambar 2.8. Kerangka Konsep Penelitian.....	35
Gambar 3.1. Kerangka Operasional Penelitian.....	43
Gambar 4.1. Preparat Jaringan Tumor Ganas Ovarium Berdasarkan Gambaran Histopatologi yang diberi Pewarnaan HE (400x). .....	46
Gambar 4.2. TAMs pada Preparat Jaringan Tumor Ganas Ovarium yang diberi Pewarnaan HE dengan Perbesaran 400x.....	49

## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Halaman</b>
Lampiran 1. Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.....	67
Lampiran 2. Surat Keterangan Pengantar Etik .....	68
Lampiran 3. Surat Izin Penelitian .....	69
Lampiran 4. Surat Keterangan Selesai Penelitian.....	70
Lampiran 5. Hasil Output SPSS.....	71
Lampiran 6. Hasil Pemeriksaan Plagiarisme dengan Turnitin.....	86

## DAFTAR SINGKATAN

AGCT	: <i>Adult Granulosa Cell Tumor</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
Arg1	: <i>Arginase 1</i>
ARID1A	: <i>AT-Rich Interaction Domain 1A</i>
BCL2	: <i>B-Cell Lymphoma 2</i>
bFGF	: <i>basic Fibroblast Growth Factor</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>
CCL	: <i>C-C motif Ligand</i>
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
CICs	: <i>Cortical Inclusion Cysts</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
CT	: <i>Computed Tomography</i>
CTLA-4	: <i>Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4</i>
CTNNB1	: <i>Catenin Beta 1</i>
CXCL1	: <i>C-X-C motif Ligand 1</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EC/EOC	: <i>Endometrioid Carcinoma/Endometrioid Ovarian Carcinoma</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
EMO	: <i>Endometriosis</i>
EMT	: <i>Epithelial-Mesenchymal Transition</i>
ERBB2	: <i>Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2</i>
FDA	: <i>Food and Drugs Association</i>
FIGO	: <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>

GCT	: <i>Germ Cell Tumor</i>
HDACi	: <i>Histon Deacetylase Inhibitor</i>
HE	: <i>Hematoxylin and Eosin</i>
HE4	: <i>Human Epididymis Protein 4</i>
HGSC	: <i>High Grade Serous Carcinoma</i>
HIF-1	: <i>Hypoxia-Inducible Factor 1</i>
ICIs	: <i>Immune Checkpoint Inhibitors</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IL-1RA	: <i>Interleukin-1 Receptor Antagonist</i>
iNOS	: <i>inducible NO Synthase</i>
IOTA	: <i>International Ovarian Tumor Analysis</i>
KRAS	: <i>Kirsten Rat Sarcoma Virus</i>
LGSC	: <i>Low Grade Serous Carcinoma</i>
LH	: <i>Lutenizing Hormone</i>
LPB	: <i>Lapangan Pandang Besar</i>
LPS	: <i>lipopolysaccharide</i>
MC/MOC	: <i>Mucinous Carcinoma/Mucinous Ovarian Carcinoma</i>
MCP-1	: <i>Macrophage Chemoattractant Protein 1</i>
M-CSF	: <i>Macrophage Colony Stimulating Factor</i>
MDS <sub>c</sub>	: <i>Myeloid-Derived Suppressor cells</i>
MET	: <i>Mesenchymal-Epithelial Transition</i>
MHC	: <i>Mayor Histocompatibility Complex</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NO	: <i>Nitrit Oksida</i>
NSAID	: <i>Nonsteroidal Anti-Inflammatory</i>
OSE	: <i>Ovarian Surface Epithelium</i>
PAMPs	: <i>Pathogen Associated Molecular Patterns</i>

PCOS	: <i>Polycystic Ovary Syndrome</i>
PD-1	: <i>Programmed Cell Death 1</i>
PDGF	: <i>Platelet-derived Growth Factor</i>
PD-L1	: <i>Programmed Cell Death Ligand 1</i>
PET	: <i>Positron Emission Tomography</i>
PGE-2	: <i>Prostaglandin E-2</i>
PIK3CA	: <i>Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha</i>
PPP2RIA	: <i>Protein Phosphatase 2 Regulatory Subunit A Alpha</i>
PPV	: <i>Positive Predictive Value</i>
PTEN	: <i>Phosphatase and Tensin Homolog</i>
RMI	: <i>Risk of Malignancy Index</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RSUP	: <i>Rumah Sakit Umum Pemerintah</i>
SBT	: <i>Serous Borderline Tumor</i>
SCT	: <i>Sex Cord-Stromal Tumor</i>
SET	: <i>Solid, pseudoendometrioid, dan transisional</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for Social Science</i>
STIC	: <i>Serous Tubal Intraepithelial Carcinomas</i>
TAMs	: <i>Tumor-Associated Macrophages</i>
TGF	: <i>Transforming Growth Factor</i>
Th	: <i>T helper</i>
TME	: <i>Tumor Microenvironment</i>
TP53/p53	: <i>Tumor Protein 53</i>
Treg	: <i>T-regulator</i>
TVUS	: <i>Ttransvaginal Ultrasonography</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
YST	: <i>Yolk Sac Tumor</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Tumor ganas ovarium adalah salah satu dari sepuluh penyakit keganasan yang paling banyak diderita wanita Indonesia, terutama tumor ganas ovarium tipe epitelial. Sekitar 90% dari semua kasus tumor ganas ovarium adalah tumor ganas yang berasal dari sel epitel atau tumor ganas ovarium tipe epitelial (karsinoma ovarium/kanker ovarium) dan sisanya adalah kasus tumor ganas ovarium tipe non epitelial. Tumor ganas ovarium non epitelial terdiri dari dua jenis, yaitu *germ cell tumors* dan *sex cord-stromal tumors*. *Germ cell tumors* hanya mewakili 5% dari semua kasus tumor ganas ovarium dengan angka kejadian 3,7 per 1.000.000 penduduk tiap tahunnya. *Sex cord-stromal tumors* ditemukan sebanyak 3-5% dari semua kasus tumor ganas ovarium dengan angka kejadian 2,1 per 1.000.000 penduduk tiap tahunnya.<sup>1</sup> Berdasarkan laporan Globocan pada tahun 2018, angka kejadian kanker ovarium di dunia mencapai 5,7 per 100.000 penduduk.<sup>2</sup> Pada tahun 2012, angka kejadian kanker ovarium di Asia tercatat sebanyak 111.887 kasus.<sup>3</sup> Di Indonesia, sebanyak 354 kasus kanker ovarium tercatat oleh *Indonesian Society of Gynecologic Oncology* sepanjang tahun 2012, sehingga kanker ini menempati urutan kedua kanker ginekologi terbanyak.<sup>4</sup> Sedangkan di Rumah Sakit Kanker Dharmas pada tahun 2018, kanker ovarium berada di urutan ke-3 dari kanker terbanyak pada perempuan setelah kanker payudara dan kanker serviks dengan jumlah kasus sebanyak 7,84% dari total kasus kanker.<sup>5</sup> Sementara itu di Rumah Sakit Umum Dr. Mohammad Hoesin Palembang pada tahun 2011, angka kejadian karsinoma ovarium menduduki urutan ketiga dari keganasan terbanyak pada wanita setelah karsinoma payudara dan serviks.<sup>6</sup>

Angka kejadian tumor ganas ovarium secara global maupun di Indonesia memang bukan yang tertinggi, namun mortalitas tumor ganas ovarium sangat tinggi dibandingkan kanker ginekologi lainnya.<sup>7</sup> Berdasarkan data Globocan tahun 2018, angka kematian kanker ovarium di dunia adalah 4 per 100.000 penduduk.<sup>2</sup> Menurut



*Centers for Disease Control and Prevention*, pada tahun 2014 angka mortalitas kanker ovarium lebih dari 50% dari total 21.616 wanita yang terdiagnosis di Amerika Serikat sehingga tumor ganas ovarium termasuk dalam lima besar penyakit keganasan penyebab kematian.<sup>4</sup> Di Asia, pada tahun 2012 tercatat jumlah kematian akibat kanker ovarium adalah sebanyak 66.215 jiwa.<sup>3</sup> Sedangkan di Indonesia, kanker ovarium termasuk dalam sepuluh besar penyakit kanker penyebab kematian pada wanita dengan jumlah kematian sebanyak 122.125 jiwa (3,8%).<sup>7</sup>

Angka kematian tumor ganas ovarium yang tinggi ini disebabkan oleh beberapa faktor, salah satu faktor yang paling sering adalah tumor ganas ovarium tidak menimbulkan gejala pada stadium awal dan metode deteksi dini yang ada belum memadai akibatnya sebagian besar kasus yang ditemukan (60-70%) sudah berada pada stadium lanjut dengan rerata harapan hidup relatif 5 tahun sebesar 45%.<sup>8,7</sup> Pada kasus tumor ganas ovarium yang terdiagnosis pada stadium lanjut (stadium III atau IV), meskipun telah dilakukan pengobatan lini pertama yang optimal, berupa pembedahan dan kemoterapi adjuvan, angka rerata harapan hidup relatif 5 tahun individu tersebut masih <25%. Hal ini terjadi karena, >80% penderita tumor ganas ovarium tersebut awalnya merespon terapi, namun sebagian besar penderita akan mengalami kekambuhan dan pada akhirnya berkembang menjadi penyakit resisten kemoterapi.<sup>9</sup> Usaha pencegahan dan deteksi dini yang belum memadai pada tumor ganas ovarium ini sebagian besar disebabkan karena keadaan histopatologi dan biologi molekuler yang heterogen. Heterogenitas tumor ganas ovarium, terutama heterogenitas sel imun pada lingkungan mikro tumor juga merupakan faktor yang menurunkan keberhasilan terapi, terutama imunoterapi sebagai terapi alternatif untuk mengatasi keganasan.<sup>10</sup>

Lingkungan mikro tumor atau *Tumor Microenvironment* (TME) merupakan lingkungan yang terdiri dari sel-sel tumor dan stroma yang tersusun dari pembuluh darah dan pembuluh limfe, nervus, fibroblas dan protein matriks ekstraseluler, sel endotelial, perisit, dan sel-sel imun.<sup>11</sup> Komposisi sel imun dalam lingkungan mikro tumor sangat berpengaruh terhadap pertumbuhan dan perkembangan tumor. Hal ini dikarenakan dalam perkembangan tumor, sel tumor akan berinteraksi dengan

sistem imun.<sup>12</sup> Sel tumor memiliki kemampuan untuk melakukan deregulasi presentasi antigen sehingga sel tumor tidak dapat dikenali oleh sistem imun. Sel tumor juga dapat mensekresikan faktor immunosupresi yang menghambat sel imun dan menstimulasi sel immunosupresif. Oleh karena itu, apabila lingkungan mikro tumor kaya akan sel limfosit *Cluster of Differentiation 4 T helper 2* (CD4 Th2), *Myeloid-Derived Suppressor cells* (MDS<sub>c</sub>), sel limfosit T-regulator (Treg), dan *Tumor-Associated Macrophages* (TAMs) M2, maka pertumbuhan tumor cepat dan tidak terkontrol oleh sistem imun. Namun, jika lingkungan mikro tumor didominasi oleh sel limfosit CD8, CD4 Th1, *natural killer* (NK), sel dendritik, dan TAMs M1, maka pertumbuhan tumor lambat dan terkontrol oleh sistem imun. Hal tersebut menunjukkan bahwa TAMs memiliki peran yang unik terhadap pertumbuhan atau progresivitas tumor. TAMs dapat mendukung sekaligus menghambat progresivitas tumor.<sup>13</sup>

*Tumor-Associated Macrophages* (TAMs) merupakan makrofag yang dapat memengaruhi tumor dan berada di lingkungan mikro tumor. TAMs berasal dari makrofag residen dan monosit yang ditarik ke lingkungan mikro tumor oleh beberapa kemokin seperti *C-C motif Ligand 2* (CCL2), CCL5, dan *C-X-C motif Ligand 1* (CXCL1) kemudian terpolarisasi menjadi TAMs.<sup>11</sup> TAMs dapat berupa makrofag dengan fenotipe M1 maupun M2. Polarisasi makrofag ini sangat dipengaruhi oleh stimuli yang ada pada lingkungan mikro tumor. Makrofag yang teraktivasi klasik akibat induksi oleh interferon  $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ) dan *lipopolysaccharide* (LPS) akan terpolarisasi menjadi makrofag fenotipe M1. Sedangkan, makrofag yang teraktivasi alternatif dengan induksi oleh interleukin-4 (IL-4) dan IL-13 akan terpolarisasi menjadi makrofag fenotipe M2.<sup>14</sup> Kedua fenotipe makrofag ini memiliki peran yang berbeda terhadap tumor. Makrofag M1 berperan sebagai agen proinflamatori yang memiliki aktivitas sitotoksik dan antitumor untuk mengeliminasi sel tumor. Hal ini berbanding terbalik dengan makrofag M2 yang lebih bersifat anti-inflamatori dan dikaitkan dengan aktivitas supresi sistem imun, mendukung *tissue remodeling*, dan mendukung angiogenesis. Oleh sebab itu, makrofag M2 dianggap berfungsi sebagai agen yang mendukung pertumbuhan dan perkembangan tumor (pro-tumor) dan diduga bahwa sel tumor dapat menginduksi

makrofag pada lingkungan mikro tumor agar cenderung terpolarisasi menjadi M2 melalui sekresi molekul sinyal seperti CCL2, COX-2, dan PGE-2.<sup>15,16</sup>

Beberapa studi telah menunjukkan bahwa kepadatan makrofag M2 yang tinggi pada lingkungan mikro tumor berkaitan dengan prognosis tumor ganas ovarium yang buruk dan angka harapan hidup yang rendah. Apabila rasio M1/M2 yang tinggi, maka prognosinya lebih baik dan angka harapan hidupnya lebih tinggi.<sup>14</sup> Keberagaman gambaran infiltrasi TAMs pada tumor ganas ovarium ini dipengaruhi oleh histopatologi dan klinikopatologi pasien tumor ganas ovarium. Penelitian ini bertujuan untuk mengenali perbedaan gambaran infiltrasi TAMs di lingkungan mikro tumor berdasarkan gambaran klinikohistopatologi pasien tumor ganas ovarium.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Progresivitas dan keberhasilan penanganan tumor ganas ovarium sangat dipengaruhi oleh karakteristik TAMs yang bervariasi akibat klinikohistopatologi yang bermacam-macam. Oleh karena itu, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimanakah perbedaan gambaran infiltrasi TAMs di lingkungan mikro tumor berdasarkan gambaran klinikohistopatologi pasien tumor ganas ovarium.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Tujuan umum dalam penelitian ini adalah untuk menganalisis perbedaan gambaran infiltrasi TAMs di lingkungan mikro tumor berdasarkan gambaran klinikohistopatologi pasien tumor ganas ovarium.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Tujuan khusus dalam penelitian ini adalah:

1. Mengidentifikasi distribusi frekuensi pasien tumor ganas ovarium berdasarkan gambaran klinikohistopatologi, yang terdiri dari usia, stadium, ukuran tumor, nodul, metastasis, dan gambaran histopatologi tumor ganas ovarium.

2. Mengetahui gambaran infiltrasi TAMs yang dinilai dari jumlah distribusi dan lokasi infiltrasi TAMs di lingkungan mikro tumor berdasarkan gambaran klinikohistopatologi, yang terdiri dari usia, stadium, ukuran tumor, nodul, metastasis, dan gambaran histopatologi tumor ganas ovarium.

#### **1.4 Hipotesis Penelitian**

Hipotesis penelitian ini adalah terdapat perbedaan gambaran infiltrasi TAMs berdasarkan gambaran klinikohistopatologi pasien tumor ganas ovarium.

#### **1.5 Manfaat Penelitian**

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

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan untuk penelitian lebih lanjut dan dapat memberikan pemahaman mengenai heterogenitas atau karakteristik persebaran TAMs di lingkungan mikro tumor ganas ovarium berdasarkan gambaran klinikohistopatologi pasien.

##### **1.5.2 Manfaat Kebijakan/Tatalaksana**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan apakah TAMs dapat dijadikan penanda untuk menentukan strategi yang efektif dalam menangani tumor ganas ovarium.

##### **1.5.3 Manfaat Subjek/Masyarakat**

Penelitian ini dilaksanakan dengan harapan dapat mengedukasi masyarakat mengenai jumlah distribusi (kepadatan) dan lokasi infiltrasi TAMs di lingkungan mikro tumor pada gambaran klinikohistopatologi pasien tumor ganas ovarium yang berbeda.

## DAFTAR PUSTAKA

1. 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* [Internet]. 2018;29(4):iv1–18. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy001>
2. Ginting KB, Yaznil MR, Prabudi MO, Rahmawati L. Quality of life among ovarian cancer survivors in Haji Adam Malik General Hospital Medan, Indonesia. *Heal Sci J Indones*. 2020;11(2):133–9.
3. Reid F. The World Ovarian Cancer Coalition Atlas: Global Trends in Incidence, Mortality and Survival. World Ovarian Cancer Coalition. 2018.
4. Suastari NMP. Pemeriksaan Radiologi untuk Deteksi Kanker Ovarium. *Cermin Dunia Kedokt*. 2018;45(4):298–302.
5. Pangribowo S. Beban Kanker di Indonesia. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2019. 1–16 p.
6. 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. *Maj Kedokt Sriwij* [Internet]. 2017;49(4):197–204. Available from: <https://ejournal.unsri.ac.id/index.php/mks/article/view/8526>
7. Asri Adisasmita, Dini Maryani BD. Hubungan antara Menyusui dengan Risiko Kanker Ovarium. *Indones J Cancer*. 2016;10(3):93–102.
8. Rafli R. Tatalaksana Radioterapi pada Kekambuhan Lokal Kanker Ovarium Clear Cell. *Heal Med J*. 2019;1(2):44–9.
9. Odunsi K. Immunotherapy in ovarian cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2017;28(8):viii1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx444>
10. Saed GM, Morris RT, Fletcher NM. New Insights into the Pathogenesis of Ovarian Cancer: Oxidative Stress. In: *Ovarian Cancer - From Pathogenesis*

- to Treatment. 2018. p. 83–110.
11. Hansen JM, Coleman RL, Sood AK. Targeting The Tumour Microenvironment in Ovarian Cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 2016;56:131–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.12.016>
  12. Hernanda PY. Pengaruh Lingkungan Mikro terhadap Perkembangan Jaringan Tumor / Kanker : Peran Sel Punca Mesenkimal. *eJournal Kedokt Indones*. 2019;7(1):78–84.
  13. García-Martínez E, Pérez-Fidalgo JA. Immunotherapies in Ovarian Cancer. *Eur J Cancer*. 2020;15:87–95.
  14. 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.
  15. Yin M, Shen J, Yu S, Fei J, Zhu X, Zhao J, et al. Tumor-Associated Macrophages ( TAMs ): A Critical Activator in Ovarian Cancer Metastasis. *Onco Targets Ther*. 2019;12:8687–99.
  16. Ning F, Cole CB, Annunziata CM. Driving Immune Responses in the Ovarian Tumor Microenvironment. *Front Oncol*. 2021;10(604084):1–16.
  17. Sinha T. Tumors: Benign and Malignant. *Cancer Ther Oncol Int J*. 2018;10(3):1–3.
  18. Rubin E, Reisner HM. *Essentials of Rubin’s Pathology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 826 p.
  19. Ghoneum A, Afify H, Salih Z, Kelly M, Said N. Role of Tumor Microenvironment in Ovarian Cancer Pathobiology. *Oncotarget*. 2018;9(32):22832–49.
  20. Budiana ING, Angelina M, Pemayun TGA. Ovarian Cancer: Pathogenesis and Current Recommendations for Prophylactic Surgery. *J Turkish-German Gynecol Assoc*. 2019;20:47–54.
  21. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, et al. *Harrison’s Hematology and Oncology*. New York: McGraw-Hill; 2010. 768 p.

22. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA, Manchester GJ. Ovarian Cancer. *Lancet* [Internet]. 2014;6736(13):1–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62146-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62146-7)
23. Leo A De, 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. *Diagnositcs*. 2021;11(697):1–16.
24. Kehoe S. FIGO Staging in Ovarian Carcinoma and Histological Subtypes. *J Gynecol Oncol*. 2020;31(4):1–3.
25. Nezhat FR, Do RA, 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. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.03.044>
26. Fukunaga M. Pathology of Non-epithelial Ovarian Tumors. *Front Ovarian Cancer Sci*. 2017;6:115–41.
27. Djordjevic B, Mirkovic J. Germ Cell Neoplasms of The Ovary. In: *Gynecologic Pathology* [Internet]. 2nd ed. Elsevier; 2020. p. 707–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-35909-2.00016-3>
28. Al Harbi R, McNeish IA, El-Bahrawy M. Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors: An Update on Clinical Features, Molecular Changes, and Management. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(2):161–8.
29. Kaur B. Pathology of Malignant Ovarian Germ Cell Tumours. *Diagnostic Histopathol* [Internet]. 2020;26(6):289–97. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mpdhp.2020.03.006>
30. Chesang JJ. Pathogenesis of Ovarian Cancer: Current Perspectives. *East Afr Med J*. 2017;94(7):561–74.
31. Zhang J, Silva EG, Sodd AK, Liu J. Ovarian Epithelial Carcinogenesis. *Gynecol Obstet Pathol*. 2019;2(4):121–39.
32. Karnezis AN, Cho KR, Gilks CB, Pearce CL, Huntsman DG. The Disparate Origins of Ovarian Cancers: Pathogenesis and Prevention Strategies. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2016;17(1):65–74. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1038/nrc.2016.113>

33. Green AE, Garcia AA, Ahmed S. Ovarian Cancer [Internet]. Medscape. 2020 [cited 2021 Aug 12]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/255771-overview#a4>
34. Arora T, Mullangi S, Lekkala MR. Ovarian Cancer. In: Abai B, Acharya AB, Acharya U, Adhia SG, Aebi TC, editors. StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Aug 12]. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567760/#\\_NBK567760\\_pubdet](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567760/#_NBK567760_pubdet)
35. Doubeni CA, Doubeni ARB, Myers AE. Diagnosis and Management of Ovarian Cancer. *Am Fam Physician*. 2016;93(11):937–44.
36. Harsono AB. Kanker Ovarium: “The Silent Killer.” *Indones J Obstet Gynecol Sci*. 2020;3(1):1–6.
37. Longacre TA, Gilks CB. Epithelial Neoplasms of the Ovary. In: *Gynecologic Pathology* [Internet]. 2nd ed. Elsevier; 2020. p. 577–641. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-35909-2.00014-X>
38. Matsuno RK, Sherman ME, Visvanathan K, Goodman MT, Hernandez Y, Lynch CF, et al. Agreement for Tumor Grade of Ovarian Carcinoma: Analysis of Archival Tissues from The Surveillance, Epidemiology and End Results Residual Tissue Repository. *Cancer Causes Control*. 2013;24(4):749–57.
39. Budiana ING, Hoesin F. Profil Ekspresi Caspase-3 pada Kanker. *Indones J Cancer*. 2013;7(3):85–91.
40. 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.
41. Grabosch SM, Edwards RP, Helm CW. Ovarian Cancer Staging [Internet]. Medscape. 2019 [cited 2021 Aug 19]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2007140-overview#a1>
42. Turner TB, Buchsbaum DJ, Straughn JM, Randall TD, Arend RC. Ovarian Cancer and The Immune System — The Role of Targeted Therapies. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2016;142(2):349–56. Available from:



<http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.05.007>

43. Filin IY, Solovyeva V V, Kitaeva K V, Rutland CS, Rizvanov AA. Current Trends in Cancer Immunotherapy. *Biomedicines*. 2020;8(621):1–36.
44. Taurina H. Peran Tumor Associated Macrophage (TAM) pada Kanker Payudara. *J Kedokt Raflesia*. 2016;2(2):116–23.
45. Xiao WH, Yao LP, Li M, Wang M, Wu L, Jiang MF, et al. The Tumor-Associated Macrophage-M2-Cancer Cell Complex and The Observation of Heterogeneous Modification of The Morphological Structure of Lung Adenocarcinoma. *Onco Targets Ther*. 2020;13:11139–49.
46. Larionova I, Tuguzbaeva G, Ponomaryova A, Stakheyeva M, Cherdyntseva N, Pavlov V, et al. Tumor-Associated Macrophages in Human Breast, Colorectal, Lung, Ovarian and Prostate Cancers. *Front Oncol*. 2020;10(566511):1–34.
47. Dorland WAN. *Kamus Saku Kedokteran Dorland*. 29th ed. Singapura: Elsevier Pte.Ltd.; 2015. 860 p.
48. Agustina R. Peran Derajat Differensiasi Histopatologik dan Stadium Klinis Pada Rekurensi Kanker Payudara. *Majority [Internet]*. 2015;4(7):129–34. Available from: <http://juka.kedokteran.unila.ac.id/index.php/majority/article/view/1461>
49. Begum S, Begum F, Gani N, Rahman F, Jahan FI. Relationship of Age and Different Histological Types of Ovarian Tumors. *Bangladesh J Obstet Gynecol*. 2020;32(2):99–105.
50. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian Cancer in The World: Epidemiology and Risk Factors. *Int J Womens Health*. 2019;11:287–99.
51. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, et al. Ovarian Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(4):284–96.
52. Harter P, Heitz F, Ataseven B, Schneider S, Baert T, Prader S, et al. How to Manage Lymph Nodes in Ovarian Cancer. *Cancer*. 2019;125(S24):4573–7.
53. Mitra AK. Ovarian Cancer Metastasis: A Unique Mechanism of Dissemination. In: Xu K, editor. *Tumor Metastasis [Internet]*. 2016.

Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/51874>

54. 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.
55. Zhu Q, Wu X, Wang X. Differential Distribution of Tumor - Associated Macrophages and Treg / Th17 Cells in The Progression of Malignant and Benign Epithelial Ovarian Tumors. *Oncol Lett.* 2017;13:159–66.
56. Zhang M, He Y, Sun X, Li Q, Wang W, Zhao A, et al. A High M1 / M2 Ratio of Tumor-Associated Macrophages is Associated with Extended Survival in Ovarian Cancer Patients. *J Ovarian Res.* 2014;7(19):1–16.
57. Zhao X, Qu J, Sun Y, Wang J, Liu X, Wang F, et al. Prognostic Significance of Tumor-Associated Macrophages in Breast Cancer: A Meta-Analysis of The Literature. *Oncotarget.* 2017;8(18):30576–86.
58. Yin S, Huang J, Li Z, Zhang J, Luo J, Lu C, et al. The Prognostic and Clinicopathological Significance of Tumor-Associated Macrophages in Patients with Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2017;12(1):1–14.
59. Guo F, Kong W, Zhao G, Cheng Z, Ai L, Lv J, et al. The Correlation Between Tumor-Associated Macrophage Infiltration and Progression in Cervical Carcinoma. *Biosci Rep.* 2021;41(5):1–16.
60. Lian J, Yue Y, Yu W, Zhang Y. Immunosenescence: A Key Player in Cancer Development. *J Hematol Oncol [Internet].* 2020;13(1):1–18. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00986-z>
61. Sebastián C, Lloberas J, Celada A. Molecular and Cellular Aspects of Macrophage Aging. In: *Handbook on Immunosenescence: Basic Understanding and Clinical Applications.* Switzerland: Springer Nature; 2019. p. 1631–63.
62. Yang J, Li X, Liu XP, Liu Y. The Role of Tumor-Associated Macrophages in Breast Carcinoma Invasion and Metastasis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(6):6656–64.