

**HUBUNGAN KEPADATAN *TUMOR-ASSOCIATED  
NEUTROPHILS* (TANs) DENGAN KARAKTERISTIK  
HISTOPATOLOGI ADENOKARSINOMA  
KOLOREKTAL**

**Skripsi**

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



Oleh:

**Afiya Nabila Shavira**  
**04011381722171**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2020**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**HUBUNGAN KEPADATAN *TUMOR-ASSOCIATED NEUTROPHILS*  
(TANs) DENGAN KARAKTERISTIK HISTOPATOLOGI  
ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL**

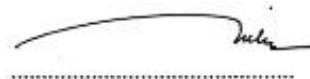
Oleh:  
**Afiya Nabila Shavira**  
04011381722171

**SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar sarjana kedokteran

Palembang, 26 Januari 2021  
**Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya**

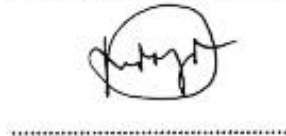
Pembimbing I  
dr. Suly Auline Rusminan, Sp.PA(K)  
NIP. 196910072009122001



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




Penguji I  
dr. Aida Farida, Sp.PA  
NIP. 196304271989112001



Penguji II  
dr. Ella Amalia, M.Kes  
NIP. 198410142010122007



Ketua Program Studi  
Pendidikan Dokter

  
dr. Susilawati, M.Kes  
NIP. 197802272010122001

Mengetahui,



Wakil Dekan I

  
Dr. dr. Radiyati Umi Partan, Sp.PD-KR, M.Kes  
NIP. 197207172008012007

## LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, ~~magister dan/atau doktor~~), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, 26 Januari 2021

Yang membuat pernyataan



(Aniya Nabila Shavira)

Mengetahui,

Pembimbing I



dr. Suly Auline Rusminan, Sp.PA(K)  
NIP. 196910072009122001

Pembimbing II



dr. Riana Sari Puspita R., M.Biomed  
NIP. 198509172019032013

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS  
AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

---

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Afiya Nabila Shavira  
NIM : 04011381722171  
Fakultas : Kedokteran  
Program studi : Pendidikan Dokter  
Jenis karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya **Hak Bebas Royalti Non-eksklusif** (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

**HUBUNGAN KEPADATAN *TUMOR-ASSOCIATED  
NEUTROPHILS* (TANs) DENGAN KARAKTERISTIK  
HISTOPATOLOGI ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL**

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Non-eksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya tanpa meminta izin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Dibuat di : Palembang  
Pada tanggal : 26 Januari 2021  
Yang menyatakan,



(Afiya Nabila Shavira)  
NIM. 04011381722171

## ABSTRAK

### HUBUNGAN KEPADATAN *TUMOR-ASSOCIATED NEUTROPHILS* (TANs) DENGAN KARAKTERISTIK HISTOPATOLOGI ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL

(Afiya Nabila Shavira, Januari 2021, 101 halaman)  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

**Latar Belakang:** Adenokarsinoma kolorektal merupakan tumor ganas pada epitel usus besar dengan gambaran diferensiasi kelenjar atau musinus. Kanker kolorektal merupakan salah satu penyebab kematian tertinggi di seluruh dunia yaitu sebesar 9,2%. *Tumor-Associated Neutrophils* (TANs) merupakan komponen lingkungan mikrotumor dan menjadi faktor penentu prognostik pada pasien kanker kolorektal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kepadatan TANs dengan karakteristik histopatologi adenokarsinoma kolorektal di Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode Januari 2019-Oktober 2020.

**Metode:** Jenis penelitian ini adalah analitik observasional dengan desain studi potong lintang. Jumlah sampel sebanyak 51 preparat HE yang terdiagnosis sebagai adenokarsinoma kolorektal diamati dibawah mikroskop dan dihitung nilai rerata neutrofil dari lima area tumor yang memiliki kepadatan neutrofil tertinggi. Penentuan nilai patokan digunakan dari nilai tengah jumlah nilai rerata neutrofil yang dikelompokkan menjadi dua kategori, yaitu kepadatan tinggi dan kepadatan rendah. Kepadatan TANs kemudian dihubungkan dengan karakteristik histopatologi.

**Hasil:** Hasil penelitian dari 51 sampel, sebagian besar pasien adalah subtype adenokarsinoma NOS (80%), dengan derajat diferensiasi rendah (62,7%), stadium TNM, T3 (52,9%), N0 (43,1%) dan M0 (90,2%). Pada penelitian ini ditemukan invasi limfatik (52,9%), sedangkan invasi vaskular (22,6%), invasi perineural (74,5%) serta dengan *tumor budding* rendah (74,5%). Kepadatan TANs lebih banyak pada kepadatan rendah (51%) dan tidak dijumpai hubungan antara kepadatan TANs dengan karakteristik histopatologi subtype histopatologi, derajat diferensiasi, stadium TNM, invasi perineural, limfatik maupun vaskular ( $p>0,050$ )

**Kesimpulan:** Secara statistik, analisis bivariat menunjukkan kepadatan neutrofil tidak memiliki hubungan dengan karakteristik histopatologi adenokarsinoma kolorektal.

**Kata Kunci:** adenokarsinoma kolorektal, TANs, lingkungan mikrotumor

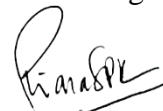
Mengetahui,

Pembimbing I



dr. Suly Auline Rusminan, Sp.PA(K)  
NIP. 196910072009122001

Pembimbing II



dr. Riana Sari Puspita R., M.Biomed  
NIP. 198509172019032013

## ABSTRACT

### THE CORRELATION OF TUMOR-ASSOCIATED NEUTROPHILS (TANs) DENSITY WITH HISTOPATHOLOGY CHARACTERISTICS OF ADENOCARCINOMA COLORECTAL

(Afiya Nabila Shavira, January 2021, 101 pages)  
Faculty of Medicine, Sriwijaya University

**Background:** Colorectal adenocarcinoma is a malignant tumor in the epithelium of the colon with glandular or mucinus differentiation. Colorectal cancer is one of the leading causes of death worldwide, accounting for 9,2% of the death. Tumor-Associated Neutrophils (TANs), which are the components of the tumor microenvironment, are known to be prognostic determinants in colorectal cancer patients. This study aims to determine the correlation between TANs density and the histopathology characteristics of colorectal adenocarcinoma in the Department of Anatomical Pathology of RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang for the period Janury 2019-October 2020.

**Methods:** This is an observational analytic study with cross-sectional design. A total of 51 HE stained slides diagnosed as adenocarcinoma colorectal were observed under the microscope and mean of neutrophils were counted from five areas with highest neutrophils density. The determination of the benchmark value is obtained from the median of the neutrophil mean which are then grouped into two categories, namely high density and low density.

**Results:** From 51 samples, most of the patients were adenocarcinoma NOS subtype (80%), with a low degree of differentiation (62.7%), TNM stage, T3 (52.9%), N0 (43.1%) and M0 ( 90.2%). In this study, lymphatic invasion (52.9%), vascular invasion (22.6%), perineural invasion (74.5%) and low tumor budding (74.5%). The density of TANs was mostly found at low density (51%) and there was no correlation between TANs' density and histopathological characteristics of histopathological subtypes, degrees of differentiation, TNM staging, perineural, lymphatic or vascular invasion ( $p > 0.050$ ).

**Conclusion:** Statistically, bivariate analysis showed that neutrophil density had no correlation with the histopathology characteristics of colorectal adenocarcinoma.

**Keywords:** adenocarcinoma colorectal, TANs, tumor microenvironment

Mengetahui,

Pembimbing I



dr. Suly Auline Rusminan, Sp.PA(K)  
NIP. 196910072009122001

Pembimbing II



dr. Riana Sari Puspita R., M.Biomed  
NIP. 198509172019032013



## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis haturkan ke hadirat Allah SWT, atas berkat , rahmat, dan karunia-Nya skripsi yang berjudul “Hubungan Kepadatan *Tumor-associated Neutrophils* (TANs) dengan Karakteristik Histopatologi Adenokarsinoma Kolorektal” yang disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dapat diselesaikan dengan baik.

Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dr. Suly Auline Rusminan, Sp.PA(K) selaku dosen pembimbing I dan dr. Riana Sari Puspita Rasyid, M.Biomed selaku dosen pembimbing II, serta dr. Aida Farida, Sp.PA selaku dosen penguji I dan dr. Ella Amalia, M.Kes selaku dosen penguji II yang telah membimbing, memberikan saran dan perbaikan dari awal hingga skripsi ini selesai dibuat.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada kedua orang tua, Papa dan Mama serta Kakak tersayang yang telah memberikan dukungan moral maupun material, doa dan kasih sayang sehingga penulis selalu berusaha untuk memberikan yang terbaik dalam menyelesaikan penulisan skripsi ini.

Terakhir, penulis juga mengucapkan terima kasih kepada sahabat-sahabat tersayang, Brizka, Farah, Maurizka, Yuriza, Harist, Edho, Rifky, Kerin, Riska, Sheren, Natasha dan Michan yang telah menemani dan memberi dukungan selama penyusunan skripsi ini. Dan juga kepada teman-teman kelas Gamma 2017 “Ganesha” yang telah membuat hari-hari perkuliahan menjadi lebih menyenangkan. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada setiap pihak yang telah berkontribusi dalam penulisan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan dan keterbatasan. Oleh karena itu, penulis menerima saran dan masukan yang bersifat membangun untuk perbaikan skripsi ini. Akhir kata, penulis berharap penelitian ini dapat bermanfaat untuk kita semua.

Palembang, 19 Januari 2021



Afiya Nabila Shavira

## DAFTAR ISI

|   |      |
|---|------|
| HALAMAN JUDUL.....                                  | i    |
| HALAMAN PENGESAHAN.....                             | ii   |
| LEMBAR PERNYATAAN.....                              | iii  |
| HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....       | iv   |
| ABSTRAK.....  | v    |
| <i>ABSTRACT</i> .....                               | vi   |
| KATA PENGANTAR.....                                 | vii  |
| DAFTAR ISI.....                                     | viii |
| DAFTAR TABEL.....                                   | xi   |
| DAFTAR GAMBAR.....                                  | xii  |
| DAFTAR LAMPIRAN.....                                | xiii |
| DAFTAR SINGKATAN.....                               | xiv  |
| <b>BAB I PENDAHULUAN</b>                            |      |
| 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.....                         | 4    |
| 1.5.1 Manfaat Teoritis.....                         | 4    |
| 1.5.2 Manfaat Praktis.....                          | 5    |
| <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>                      |      |
| 2.1 Anatomi dan Histologi Usus Besar.....           | 6    |
| 2.1.1 Sekum.....                                    | 8    |
| 2.1.2 Kolon.....                                    | 8    |
| 2.1.3 Rektum.....                                   | 9    |
| 2.2 Adenokarsinoma Kolorektal.....                  | 9    |
| 2.2.1 Definisi.....                                 | 9    |
| 2.2.2 Epidemiologi.....                             | 9    |
| 2.2.3 Etiologi dan Faktor Risiko.....               | 11   |
| 2.2.4 Patogenesis.....                              | 14   |
| 2.2.5 Gejala Klinis.....                            | 16   |
| 2.2.6 Deteksi Dini dan Diagnosis.....               | 17   |
| 2.2.7 Klasifikasi Histopatologi.....                | 18   |
| 2.2.8 Karakteristik Histopatologi.....              | 25   |
| 2.2.9 Stadium TNM.....                              | 27   |
| 2.2.10 Derajat Diferensiasi.....                    | 29   |
| 2.2.11 Tatalaksana.....                             | 29   |
| 2.2.12 Prognosis.....                               | 31   |
| 2.3 <i>Tumor-associated Neutrophils</i> (TANs)..... | 31   |
| 2.3.1 Tinjauan Umum Neutrofil.....                  | 31   |
| 2.3.2 Neutrofil sebagai Pro-Tumor.....              | 33   |



|                                    |   |    |
|------------------------------------|---|----|
| 2.3.3                              | Neutrofil sebagai Anti-Tumor .....  | 35 |
| 2.3.4                              | TANs pada Kanker Kolorektal .....   | 37 |
| 2.3.5                              | TANs sebagai Target dalam Pengobatan Kanker .....                         | 39 |
| 2.4                                | Kerangka Teori .....  | 41 |
| 2.5                                | Kerangka Konsep .....   | 42 |
| <b>BAB III METODE PENELITIAN</b>   |   |    |
| 3.1                                | Jenis Penelitian .....  | 43 |
| 3.2                                | Waktu dan Tempat Penelitian.....  | 43 |
| 3.3                                | Populasi dan Sampel Penelitian.....                                       | 43 |
| 3.3.1                              | Populasi Penelitian .....   | 43 |
| 3.3.2                              | Sampel Penelitian .....   | 44 |
| 3.3.3                              | Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....                                       | 45 |
| 3.4                                | Variabel Penelitian.....  | 45 |
| 3.4.1                              | Variabel Dependen .....   | 45 |
| 3.4.2                              | Variabel Independen.....  | 45 |
| 3.5                                | Definisi Operasional .....  | 46 |
| 3.6                                | Cara Kerja/Cara Pengumpulan Data.....                                     | 49 |
| 3.7                                | Cara Pengolahan dan Analisis Data.....                                    | 50 |
| 3.7.1                              | Cara Pengolahan Data.....   | 50 |
| 3.7.2                              | Analisis Data.....  | 50 |
| 3.8                                | Kerangka Operasional .....  | 51 |
| <b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b> |   |    |
| 4.1                                | Hasil Penelitian .....  | 52 |
| 4.1.1                              | Analisis Univariat.....   | 52 |
| 4.1.1.1                            | Distribusi Kepadatan TANs Pasien Adenokarsinoma<br>Kolorektal .....       | 52 |
| 4.1.1.2                            | Distribusi Karakteristik Histopatologi Adenokarsinoma<br>Kolorektal ..... | 53 |
| 4.1.2                              | Analisis Bivariat.....  | 55 |
| 4.1.2.1                            | Hubungan Kepadatan TANs dengan Subtipe<br>Histopatologi.....              | 55 |
| 4.1.2.2                            | Hubungan Kepadatan TANs dengan Derajat<br>Diferensiasi.....               | 55 |
| 4.1.2.3                            | Hubungan Kepadatan TANs dengan Kategori T pada<br>Stadium TNM.....        | 56 |
| 4.1.2.4                            | Hubungan Kepadatan TANs dengan Kategori N pada<br>Stadium TNM.....        | 56 |
| 4.1.2.5                            | Hubungan Kepadatan TANs dengan Kategori M pada<br>Stadium TNM.....        | 57 |
| 4.1.2.6                            | Hubungan Kepadatan TANs dengan Invasi Limfatik.....                       | 57 |
| 4.1.2.7                            | Hubungan Kepadatan TANs dengan Invasi Vaskular.....                       | 58 |
| 4.1.2.8                            | Hubungan Kepadatan TANs dengan Invasi Perineural.....                     | 58 |
| 4.1.2.9                            | Hubungan Kepadatan TANs dengan <i>Tumor Budding</i> .....                 | 59 |
| 4.2                                | Pembahasan.....   | 59 |
| 4.2.1                              | Distribusi Kepadatan TANs Pasien Adenokarsinoma<br>Kolorektal.....        | 59 |

|                                   |   |     |
|-----------------------------------|---|-----|
| 4.2.2                             | Distribusi Karakteristik Histopatologi Adenokarsinoma Kolorektal..... | 60  |
| 4.2.3                             | Hubungan Kepadatan TANs dengan Subtipe Histopatologi.....             | 63  |
| 4.2.4                             | Hubungan Kepadatan TANs dengan Derajat Diferensiasi.....              | 63  |
| 4.2.5                             | Hubungan Kepadatan TANs dengan Kategori T pada Stadium TNM.....       | 64  |
| 4.2.6                             | Hubungan Kepadatan TANs dengan Kategori N pada Stadium TNM.....       | 65  |
| 4.2.7                             | Hubungan Kepadatan TANs dengan Kategori M pada Stadium TNM.....       | 65  |
| 4.2.8                             | Hubungan Kepadatan TANs dengan Invasi Limfatik.....                   | 66  |
| 4.2.9                             | Hubungan Kepadatan TANs dengan Invasi Vaskular .....                  | 66  |
| 4.2.10                            | Hubungan Kepadatan TANs dengan Invasi Perineural .....                | 67  |
| 4.2.11                            | Hubungan Kepadatan TANs dengan <i>Tumor Budding</i> .....             | 67  |
| 4.3                               | Keterbatasan Penelitian.....  | 68  |
| <b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b> |   |     |
| 5.1                               | Kesimpulan .....  | 69  |
| 5.2                               | Saran.....  | 69  |
| DAFTAR PUSTAKA .....              |   | 70  |
| LAMPIRAN.....                     |   | 77  |
| BIODATA.....                      |   | 101 |

## DAFTAR TABEL

| Tabel  | Halaman |
|--|---------|
| 1. Klasifikasi Tumor pada Kolon dan Rektum WHO 2019 .....                | 18      |
| 2. Sistem Stadium TNM Karsinoma Kolorektal WHO 2019 .....                | 28      |
| 3. Derajat Diferensiasi Histologis Adenokarsinoma WHO 2010 dan 2019..... | 29      |
| 4. Definisi Operasional.....   | 46      |
| 5. Distribusi Kepadatan TANs Adenokarsinoma Kolorektal.....              | 53      |
| 6. Distribusi Karakteristik Histopatologi Adenokarsinoma Kolorektal..... | 54      |
| 7. Hubungan Kepadatan TANs dengan Subtipe Histopatologi.....             | 55      |
| 8. Hubungan Kepadatan TANs dengan Derajat Diferensiasi.....              | 56      |
| 9. Hubungan Kepadatan TANs dengan Kategori T pada Stadium TNM .....      | 56      |
| 10. Hubungan Kepadatan TANs dengan Kategori N pada Stadium TNM.....      | 57      |
| 11. Hubungan Kepadatan TANs dengan Kategori M pada Stadium TNM .....     | 57      |
| 12. Hubungan Kepadatan TANs dengan Invasi Limfatik.....                  | 58      |
| 13. Hubungan Kepadatan TANs dengan Invasi Vaskular .....                 | 58      |
| 14. Hubungan Kepadatan TANs dengan Invasi Perineural .....               | 59      |
| 15. Hubungan Kepadatan TANs dengan <i>Tumor Budding</i> .....            | 59      |

## DAFTAR GAMBAR

| Gambar  | Halaman |
|---|---------|
| 1. Anatomi Kolon dan Rektum .....   | 6       |
| 2. Histologi Usus Besar .....   | 7       |
| 3. Perubahan Morfologi dan Molekuler pada Rangkaian Adenoma-karsinoma .....                       | 14      |
| 4. Perubahan Morfologi dan Molekuler pada Jalur <i>Mismatch Repair</i> Karsinogenesis Kolon ..... | 16      |
| 5. Histopatologi <i>Serrated Adenocarcinoma</i> .....   | 20      |
| 6. Histopatologi <i>Adenoma-like Adenocarcinoma</i> .....   | 20      |
| 7. Histopatologi <i>Micropapillary Adenocarcinoma</i> .....                                       | 21      |
| 8. Histopatologi <i>Mucinous Adenocarcinoma</i> .....   | 22      |
| 9. Histopatologi <i>Signet-ring Cell Adenocarcinoma</i> .....                                     | 22      |
| 10. Histopatologi <i>Medullary Carcinoma</i> .....  | 23      |
| 11. Histopatologi <i>Adenosquamosa Carcinoma</i> .....  | 24      |
| 12. Histopatologi <i>Undifferentiated Carcinoma</i> .....   | 24      |
| 13. <i>Orphan artery sign</i> dan <i>protruding tongue sign</i> .....                             | 26      |
| 14. <i>Tumor Budding</i> pada tepi invasif .....  | 27      |
| 14. Morfologi Neutrofil .....   | 32      |
| 15. Fungsi Pro-tumor Neutrofil .....  | 34      |
| 16. Fungsi Anti-tumor Neutrofil .....   | 36      |
| 17. Polarisasi dan Peran TANs .....   | 38      |

## DAFTAR LAMPIRAN

| Lampiran   | Halaman |
|--|---------|
| 1. Jumlah Kepadatan <i>Tumor-Associated Neutrophils</i> (TANs) .....                       | 77      |
| 2. Data Rekam Medis Pasien Adenokarsinoma Kolorektal dan Nilai Rerata Kepadatan TANs ..... | 80      |
| 3. Hasil Analisis Data SPSS .....  | 83      |
| 4. Dokumentasi Penelitian .....  | 95      |
| 5. Sertifikat Etik .....   | 98      |
| 6. Surat Izin Penelitian .....   | 99      |
| 7. Lembar Konsultasi .....   | 100     |

## DAFTAR SINGKATAN

|              |   |
|--------------|---|
| ADCC         | : <i>Antibody-dependent Cell-mediated Cytotoxicity</i>    |
| APC          | : <i>Adenomatous Polyposis Coli</i>                       |
| ARG1         | : <i>Arginase 1</i>                                       |
| ASR          | : <i>Age Standardized Rate</i>                            |
| BAX          | : <i>Bcl-2-associated X Protein</i>                       |
| BCL-2        | : <i>B-cell Lymphoma 2</i>                                |
| CD8          | : <i>Cluster of Differentiation 8</i>                     |
| CIMP         | : <i>CpG Island Methylator Phenotype</i>                  |
| CIN          | : <i>Chromosomal Instability</i>                          |
| CXCL1        | : <i>C-X-C Motif Chemokine Ligand 1</i>                   |
| CXCR2        | : <i>C-X-C Motif Chemokine Receptor 2</i>                 |
| DcRs         | : <i>Decoy Receptors</i>                                  |
| DFS          | : <i>Disease Free Survival</i>                            |
| DRs          | : <i>Death Receptors</i>                                  |
| DSS          | : <i>Disease Specific Survival</i>                        |
| ECM          | : <i>Extracelullar Matrix</i>                             |
| EMVI         | : <i>Extramural Vascular Invasion</i>                     |
| FAP          | : <i>Familial Adenomatous Polyposis</i>                   |
| FIT          | : <i>Fecal Immunochemical Test</i>                        |
| FOBT         | : <i>Fecal Occult Blood Test</i>                          |
| HE           | : <i>Hematoksilin-Eosin</i>                               |
| HGF          | : <i>Hepatocyte Growth Factor</i>                         |
| HOCl         | : <i>Hypochlorous Acid</i>                                |
| IARC         | : <i>International Agency for Research on Cancer</i>      |
| IBD          | : <i>Inflammatory Bowel Disease</i>                       |
| IL-6         | : <i>Interleukin 6</i>                                    |
| IMVI         | : <i>Intramural Vascular Invasion</i>                     |
| INF $\gamma$ | : <i>Interferon gamma</i>                                 |
| ITBCC        | : <i>International Tumor Budding Consensus Conference</i> |

|               |   |
|---------------|---|
| KRAS          | : <i>Kirsten Rat Sarcoma</i>                                      |
| MCC           | : <i>Colorectal Mutant Cancer Protein</i>                         |
| MGMT          | : <i>Methylguanine DNA Methyltransferase</i>                      |
| MLH1          | : <i>MutL Homolog 1</i>   |
| MMP           | : <i>Matrix Metalloproteinase</i>                                 |
| MMR           | : <i>Mismatch Repair</i>  |
| MSH2          | : <i>MutS Homolog 2</i>   |
| MSI           | : <i>Microsatellite Instability</i>                               |
| MUTYH         | : <i>MutY Homolog</i>   |
| NADPH         | : <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>              |
| NE            | : <i>Neutrophil Elastase</i>                                      |
| NETs          | : <i>Neutrophil Extracellular Traps</i>                           |
| NK            | : <i>Natural Killer</i>   |
| PI-3K         | : <i>Phosphatidylinositol 3 Kinase</i>                            |
| ROS           | : <i>Reactive Oxygen Species</i>                                  |
| SMAD          | : <i>Suppressor of Mothers Against Decapentalplegic</i>           |
| TANs          | : <i>Tumor-associated Neutrophils</i>                             |
| TGF- $\beta$  | : <i>Transforming Growth Factor beta</i>                          |
| TME           | : <i>Tumor Microenvironment</i>                                   |
| TNF- $\alpha$ | : <i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>                              |
| TP53          | : <i>Tumor Protein P53</i>  |
| TRAIL         | : <i>Tumor Necrosis Factor-related Apoptosis Including Ligand</i> |
| VEGF          | : <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>                       |
| WHO           | : <i>World Health Organization</i>                                |



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Menurut WHO, adenokarsinoma kolorektal adalah tumor ganas pada epitel usus besar dengan gambaran diferensiasi kelenjar atau musinus (Nagtegaal *et al.*, 2019). Kanker kolorektal merupakan kanker terbanyak keempat pada pria dan terbanyak ketiga pada wanita di seluruh dunia (Harahap & Alferally, 2016). Menurut Rahdi *et al.* (2014), kejadian kanker kolorektal lebih sering terjadi di negara maju dibandingkan negara berkembang. Kanker kolon memiliki insidensi yang tinggi di Eropa Selatan, Australia, Selandia Baru, dan Eropa Utara, sedangkan kanker rektum memiliki insidensi yang tinggi di Eropa Timur, Australia, Selandia Baru, dan Asia Timur. Di Amerika Utara, kedua kanker tersebut memiliki insidensi yang tinggi (Bray *et al.*, 2018). Kasus baru kanker kolorektal di seluruh dunia mencapai 1.849.518 (10,2%), di kawasan Asia terdapat 957.896 (10,9%), di kawasan Asia Tenggara terdapat 124.175 (6,2%) dan di Indonesia terdapat 30.017 (8,6%) kasus baru (*Globocan - The Global Cancer Observatory*, 2018). Berdasarkan pengumpulan data kanker yang dilakukan oleh Badan Registrasi Kanker IAPI dan data rumah sakit dari Departemen Kesehatan RI tahun 1988, kanker rektum berada dalam 10 jenis kanker yang banyak ditemukan berdasarkan pemeriksaan patologi yaitu sebanyak 4,4% (Sarjadi, 1992). Di Provinsi Sumatera Selatan, berdasarkan sistem informasi rumah sakit jumlah kasus kanker kolorektal pada tahun 2015 yaitu sebanyak 957 kasus (Kemenkes RI, 2016).

Menurut Mizuno *et al.* (2019), kanker kolorektal merupakan salah satu penyebab kematian yang paling sering ditemukan di seluruh dunia. Kasus kematian akibat kanker kolorektal di seluruh dunia mencapai 880.792 (9,2%), di kawasan Asia terdapat 452.492 (8,3%), di kawasan Asia Tenggara terdapat 77.170 (5,8%), dan di Indonesia terdapat 16.034 (7,7%) kasus kematian (*Globocan - The Global Cancer Observatory*, 2018).

Jenis kanker kolorektal yang paling sering ditemukan adalah adenokarsinoma. Adenokarsinoma adalah suatu keganasan yang berasal dari sel epitel kelenjar penghasil mukus. Pada penelitian di Amerika Serikat tahun 1998-2001 tentang gambaran histologi pada kanker kolorektal didapatkan bahwa 96% merupakan adenokarsinoma, 2% karsinoma lainnya, 0,4% karsinoma sel skuamosa, dan 0,08% adalah sarkoma (Ratnasari *et al.*, 2012). Menurut Harahap & Alferally (2016), adenokarsinoma merupakan keganasan yang paling sering dijumpai pada saluran cerna. Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang mencatat terdapat 83 kasus adenokarsinoma kolorektal berdasarkan hasil operasi reseksi kolon selama periode 1 Juli 2016 – 31 Agustus 2017 (Tangkari *et al.*, 2019).

Beberapa faktor yang berperan dalam meningkatkan risiko terkena kanker kolorektal adalah usia, riwayat personal ataupun keluarga yang pernah menderita kanker kolorektal dan diet. Umumnya kejadian kanker kolorektal mulai meningkat setelah usia 40 tahun dan meningkat tajam pada usia 50-55 tahun, dan risiko meningkat dua kali lipat setiap dekade berikutnya (Pantow *et al.*, 2017). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Astuti *et al.* (2019) bahwa pasien kanker kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang paling banyak dengan rentang usia 46-55 tahun. Menurut Hamdi *et al.* (2015), adanya riwayat keluarga akan meningkatkan risiko 3 kali lebih besar untuk seseorang menderita kanker kolorektal. Perubahan diet pada masyarakat yaitu diet rendah serat dan tinggi lemak diduga dapat meningkatkan angka kejadian kanker kolorektal (Sayuti & Nouva, 2019).

Imunitas host, respon inflamasi, dan lingkungan mikro tumor (TME) merupakan beberapa faktor yang berperan penting dalam perjalanan klinis pasien kanker kolorektal (Marcheselli *et al.*, 2017). TME secara signifikan memberikan efek terhadap respon terapi dan hasil akhir dari pasien. Neutrofil sebagai salah satu komponen dari TME memegang peran yang penting dalam perkembangan kanker (L. Wu *et al.*, 2019). Neutrofil merupakan leukosit yang memiliki jumlah paling banyak sekitar 50-70% dari jumlah leukosit yang bersirkulasi di tubuh manusia. Jaringan pada tumor biasanya diinfiltrasi oleh beberapa jenis leukosit seperti

neutrofil, makrofag, dan limfosit. Apabila dibandingkan dengan makrofag dan limfosit, studi mengenai *tumor-associated neutrophils* (TANs) kurang diperhatikan karena menurut penelitian neutrofil hanya dapat bertahan dalam waktu yang singkat.

Neutrofil memiliki fungsi defensif terhadap sel tumor namun peneliti menemukan bahwa neutrofil yang menginfiltrasi tumor atau disebut sebagai TANs memiliki fungsi suportif terhadap tumor (Mizuno *et al.*, 2019). Menurut Powell & Huttenlocher (2016), neutrofil dapat bersirkulasi selama 5 hari atau lebih dan berpotensi bertahan selama berminggu-minggu dalam jaringan. *Interferon gamma* (INF $\gamma$ ) adalah salah satu faktor proinflamasi pada TME yang diyakini dapat memperpanjang umur neutrofil (L. Wu *et al.*, 2019). TANs memproduksi *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), dan *hepatocyte growth factor* (HGF) untuk membantu invasi tumor dan angiogenesis (Mizuno *et al.*, 2019).

Penelitian yang menggambarkan hubungan kepadatan TANs dengan karakteristik histopatologi adenokarsinoma kolorektal di RSUP Dr. Mohammad Hoesin belum dilakukan. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan kepadatan TANs dengan karakteristik histopatologi adenokarsinoma kolorektal yang diharapkan dapat menjadi referensi dalam penanda prognostik bagi pasien adenokarsinoma kolorektal dan kemungkinan TANs untuk menjadi target dalam pengobatan kanker.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah terdapat hubungan antara kepadatan TANs dengan karakteristik histopatologi adenokarsinoma kolorektal di Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2019-2020?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan kepadatan TANs dengan karakteristik histopatologi adenokarsinoma kolorektal meliputi subtype histopatologi, derajat diferensiasi,

stadium TNM, invasi limfovaskular dan perineural serta *tumor budding* di Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2019-2020.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui distribusi karakteristik histopatologi meliputi subtipe histopatologi, derajat diferensiasi, stadium TNM, invasi limfovaskular dan perineural serta *tumor budding* pada pasien adenokarsinoma kolorektal di Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2019-2020.
2. Menilai kepadatan TANs pada pasien adenokarsinoma kolorektal di Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2019-2020.
3. Menganalisis hubungan kepadatan TANs dengan karakteristik histopatologi adenokarsinoma kolorektal meliputi subtipe histopatologi, derajat diferensiasi, stadium TNM, invasi limfovaskular dan perineural serta *tumor budding* di Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2019-2020.

## **1.4 Hipotesis Penelitian**

Hipotesis penelitian ini adalah terdapat hubungan yang signifikan antara kepadatan TANs dengan karakteristik histopatologi pasien adenokarsinoma kolorektal.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Manfaat Teoritis**

1. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu sumber bacaan penelitian tentang hubungan kepadatan TANs dengan karakteristik histopatologi adenokarsinoma kolorektal di Departemen Patologi Anatomi rumah sakit di Indonesia.
2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pengembangan penelitian hubungan kepadatan TANs dengan karakteristik histopatologi adenokarsinoma kolorektal khususnya di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

### **1.5.2 Manfaat Praktis**

Penelitian ini diharapkan dapat menambah informasi tentang hubungan kepadatan TANs dengan karakteristik histopatologi adenokarsinoma kolorektal dan dapat menjadi referensi bagi klinisi untuk memprediksi prognosis adenokarsinoma kolorektal.

## DAFTAR PUSTAKA

- Akagi, Y., Adachi, Y., Ohchi, T., Kinugasa, T., & Shirouzu, K. 2013. *Prognostic impact of lymphatic invasion of colorectal cancer: A single-center analysis of 1,616 patients over 24 years*. *Anticancer Research*, 33(7), 2965–2970.
- Al-Sohaily, S., Biankin, A., Leong, R., Kohonen-Corish, M., & Warusavitarne, J. 2012. *Molecular pathways in colorectal cancer*. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 27(9), 1423–1431.
- Albasri, A., Yosef, H., Hussainy, A. S., Sultan Saud Ahmad, S. A., & Alhujaily, A. 2014. *Histopathological features of colorectal cancer in Al-Madinah region of Saudi Arabia: 8 years experience*. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(7), 3133–3137.
- Amin, T. T., Suleman, W., Al Taissan, A. A., Al Joher, A. L., Al Mulhim, O., & Al Yousef, A. H. 2012. *Patients' profile, clinical presentations and histopathological features of colo-rectal cancer in Al Hassa region, Saudi Arabia*. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(1), 211–216.
- Aminah, H., Erida, Y., Yulianti, H., & Hassan, A. H. 2014. *Korelasi Ekspresi Reseptor Vitamin D ( VDR ) dengan Derajat Diferensiasi dan Stadium Adenokarsinoma Kolorektal* 48(38), 123–128.
- Andrews, K., Alteri, R., Barzi, A., Brooks, D., Campbell, P., DeFavero, M., & Doroshenk, M. 2017. *Colorectal Cancer Facts & Figures 2017-2019*. American Cancer Society, 1–40.
- Anggunan. 2015. *Hubungan antara Usia dan Jenis Kelamin dengan Derajat Diferensiasi Adenokarsinoma Kolon melalui Hasil Pemeriksaan Histopatologi di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung*. *Medika Malahayi*, 1(4), 161–168.
- Astuti, N. S. A., Rafli, R., & Zeffira, L. 2019. *Profil dan Kesintasan Penderita Kanker Kolorektal di RSUP Dr. M. Djamil Padang*. *Health & Medical Journal*, 1(1), 45–49.
- Berry, R. S., Xiong, M. J., Greenbaum, A., Mortaji, P., Nofchissey, R. A., Schultz, F., Martinez, C., Luo, L., Morris, K. T., & Hanson, J. A. 2017. *High levels of tumor-associated neutrophils are associated with improved overall survival in patients with stage II colorectal cancer*. *PLoS ONE*, 12(12), 1–12.

- Blank, A., Schenker, C., Dawson, H., Beldi, G., Zlobec, I., & Lugli, A. 2019. *Evaluation of Tumor Budding in Primary Colorectal Cancer and Corresponding Liver Metastases Based on H&E and Pancytokeratin Staining*. *Frontiers in Medicine*, 6(October), 1–7.
- Bratawidjaja, K. G., & Rengganis, I. 2014. *Imunologi dasar [Basic Immunology] 11<sup>th</sup> ed (Cetakan ke-2)*. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia: Jakarta.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. 2018. *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424.
- Cho, S. J., & Kakar, S. 2018. *Tumor budding in colorectal carcinoma: Translating a morphologic score into clinically meaningful results*. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 142(8), 952–957.
- Coffelt, S. B., Wellenstein, M. D., & De Visser, K. E. 2016. *Neutrophils in cancer: Neutral no more*. *Nature Reviews Cancer*, 16(7), 431–446.
- Dawson, H., Kirsch, R., Driman, D. K., Messenger, D. E., Assarzaghan, N., & Riddell, R. H. 2014. *Optimizing the detection of venous invasion in colorectal cancer: The Ontario, Canada, experience and beyond*. *Frontiers in Oncology*, 4(NOV), 1–13.
- Drake, R. L., Vogl, A. W., & Mitchell, A. W. 2019. *Gray's Anatomy for Students, 4th Edition*. In *Gray's Anatomy for Students*.
- Eroschenko, V. P. 2011. *diFiore's Atlas of Histology, 11th Edition*. In *Lipincott William&Wilkin (Vol. 11, Issue 1)*.
- Galdiero, M. R., Bianchi, P., Grizzi, F., Di Caro, G., Basso, G., Ponzetta, A., Bonavita, E., Barbagallo, M., Tartari, S., Polentarutti, N., Malesci, A., Marone, G., Roncalli, M., Laghi, L., Garlanda, C., Mantovani, A., & Jaillon, S. 2016. *Occurrence and significance of tumor-Associated neutrophils in patients with colorectal cancer*. *International Journal of Cancer*, 139(2), 446–456.
- Globocan- The Global Cancer Observatory. 2018. *Colorectal cancer: Globocan 876*, 1–2.
- Graham, R. P., Vierkant, R. A., Tillmans, L. S., Wang, A. H., Laird, P. W., Weisenberger, D. J., Lynch, C. F., French, A. J., Slager, S. L., Raissian, Y., Garcia, J. J., Kerr, S. E., Lee, H. E., Thibodeau, S. N., Cerhan, J. R., Limburg, P. J., & Smyrk, T. C. 2015. *Tumor budding in colorectal carcinoma: Confirmation of prognostic significance and histologic cutoff in a population-based cohort*. *American Journal of Surgical Pathology*, 39(10), 1340–1346.



- Hamdi, M., Zahari, A., & Asri, A. 2015. *Profil Karsinoma Kolorektal di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Priode Januari 2009 sampai Desember 2011*. Jurnal Kesehatan Andalas, 4(2), 398–403.
- Hamilton SR, Bosman FT, Bofetta P, Ilyas M, Norreau H, Nakamura SI, et al. Carcinoma of the colon and rectum. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. 2010. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. 4<sup>th</sup> ed. France: IARC; p131-64
- Harahap, F. Y., & Alferally, T. I. 2016. *Hubungan Ekspresi Imunohistokima Protein Gene Product Kolorektal*. 25(1), 7–11.
- Ienawi, C., Rusminan, S. A., & Hafy, Z. 2020. *Hubungan Kepadatan Infiltrasi Sel Radang Limfosit dengan Klinikopatologik Karsinoma Kolorektal di RSUP Dr . Mohammad*. 29(3), 151–160.
- Jakubowska, K., Koda, M., Kisielewski, W., Kańczuga-Koda, L., & Famulski, W. 2019. *Prognostic significance of inflammatory cell response in patients with colorectal cancer*. Oncology Letters, 18(1), 783–791.
- Jakubowska, K., Koda, M., Kisielewski, W., Kańczuga-Koda, L., Grudzińska, M., & Famulski, W. 2020. *Pre- and postoperative neutrophil and lymphocyte count and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with colorectal cancer*. Molecular and Clinical Oncology, 13(5), 1–10.
- Kemenkes RI. (2016). *Panduan Penatalaksanaan Kanker kolorektal*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kemenkes RI. (2016). *Profil Penyakit Tidak Menular Tahun 2016*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kim, J. W., Shin, M. K., & Kim, B. C. 2015. *Clinicopathologic impacts of poorly differentiated cluster-based grading system in colorectal carcinoma*. Journal of Korean Medical Science, 30(1), 16–23.
- Klintrup, Kai, Johanna M. Makinen, Saira Kauppila, Paivi O. Vare, Jukka Melkko, Hannu Tuominen, Karoliina Tuppurainen, Jyrki Makela, Tuomo J. Karttunen, Markus J. Makinen. 2005. *Inflammation and Prognosis in Colorectal Cancer*. European Journal of Cancer. 41 (17): 2645-2654
- Koelzer, V. H., Zlobec, I., & Lugli, A. 2016. *Tumor budding in colorectal cancer - Ready for diagnostic practice?* Human Pathology, 47(1), 4–19.

- Kuipers, E. J., Grady, W. M., Lieberman, D., Seufferlein, T., Sung, J. J., Boelens, P. G., van de Velde, C. J. H., & Watanabe, T. 2015. *Colorectal Cancer*. Nat Rev Dis Primers.
- Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. 2018. Robbins Basic Pathology, Tenth Edition. In Elsevier.
- Leijssen, L. G. J., Dinaux, A. M., Amri, R., Taylor, M. S., Deshpande, V., Bordeianou, L. G., Kunitake, H., & Berger, D. L. 2019. *Impact of Intramural and Extramural Vascular Invasion on Stage II-III Colon Cancer Outcomes*. Journal of Surgical Oncology, 176(3), 139–148.
- Liebig, C., Ayala, G., Wilks, J., Verstovsek, G., Liu, H., Agarwal, N., Berger, D. H., & Albo, D. 2009. *Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer*. Journal of Clinical Oncology, 27(31), 5131–5137.
- Limsui, D., Vierkant, R. A., Tillmans, L. S., Wang, A. H., Weisenberger, D. J., Laird, P. W., Lynch, C. F., Anderson, K. E., French, A. J., Haile, R. W., Harnack, L. J., Potter, J. D., Slager, S. L., Smyrk, T. C., Thibodeau, S. N., Cerhan, J. R., & Limburg, P. J. 2010. *Cigarette smoking and colorectal cancer risk by molecularly defined subtypes*. Journal of the National Cancer Institute, 102(14), 1012–1022.
- Lugli, A., Kirsch, R., Ajioka, Y., Bosman, F., Cathomas, G., Dawson, H., El Zimaity, H., Fléjou, J. F., Hansen, T. P., Hartmann, A., Kakar, S., Langner, C., Nagtegaal, I., Puppa, G., Riddell, R., Ristimäki, A., Sheahan, K., Smyrk, T., Sugihara, K., ... Quirke, P. 2017. *Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016*. Modern Pathology, 30(9), 1299–1311.
- Mármol, I., Sánchez-de-Diego, C., Dieste, A. P., Cerrada, E., & Yoldi, M. J. R. 2017. *Colorectal carcinoma: A general overview and future perspectives in colorectal cancer*. International Journal of Molecular Sciences, 18(1).
- Masucci, M. T., Minopoli, M., & Carriero, M. V. 2019. *Tumor Associated Neutrophils. Their Role in Tumorigenesis, Metastasis, Prognosis and Therapy*. Frontiers in Oncology, 9(November), 1–16.
- Mizuno, R., Kawada, K., Itatani, Y., Ogawa, R., Kiyasu, Y., & Sakai, Y. 2019. *The role of tumor-associated neutrophils in colorectal cancer*. International Journal of Molecular Sciences, 20(3), 1–14.
- Mukaida, N., Sasaki, S. I., & Baba, T. 2020. *Two-faced roles of tumor-associated neutrophils in cancer development and progression*. International Journal of Molecular Sciences, 21(10).

- Musyarifah, Z., & Agus, S. 2020. *Penelitian Hubungan Ekspresi Protein dengan Derajat Histopatologik dan Invasi Perineural pada Karsinoma Sel Skuamosa Kepala dan Leher*. 9(3), 282–290.
- Nagtegaal, I. D., Arends, M. J., Odze, R. D., & Lam, A. K. 2019. *Digestive System Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition*. World Health Organization, 1, 85–90.
- Nugraha, G. 2015. *Panduan Pemeriksaan Laboratorium Hematologi*. Jakarta: Trans Info Media
- Odze, R., & Goldblum, J. 2015. *Odze and Goldblum Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas 3rd Edition*. In Elsevier.
- Ong, M. L. H., & Schofield, J. B. 2016. *Assessment of lymph node involvement in colorectal cancer*. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*, 8(3), 179.
- Padang, M. S., & Rotty, L. 2020. *Adenokarsinoma Kolon: Laporan Kasus*. *E-CliniC*, 8(2), 229–236.
- Pantow, R. P., Waleleng, B. J., & Sedli, B. P. 2017. *Profil Adenokarsinoma Kolon di RSUP Prof Dr. R. D. Kandou dan Siloam Hospitals Periode Januari 2016 – Juni 2017*. *E-CliniC*, 5(2).
- Powell, D. R., & Huttenlocher, A. 2016. *Neutrophils in the Tumor Microenvironment*. *Trends Immunol*, 1224(1), 1–20.
- Pradipta, E., Prajoko, Y., & Wahyudi, F. 2017. *Gambaran Pasien Karsinoma Kolorektal Di Rsup Dr. Kariadi Semarang Yang Mengalami Obesitas, Hipertensi, Dan Hiperglikemia*. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 6(2), 480–486.
- Prawesti, D. W. 2016. *Pemeriksaan Jumlah Leukosit Dan Hitung Jenis Leukosit Pada Pasien Tuberkulosis Rawat Inap Di RSUD Ciamis*. Muhammadiyah Ciamis.
- Pujawan, I. M. N., Sri, I. G. A., & Dewi, M. 2018. *Densitas Tumor Budding Adenokarsinoma Kolorektal Tipe Tidak Spesifik pada Pulasan Hematoksin-Eosin Tidak Berbeda dengan Pulasan Pan-Sitokeratin*. *Majalah Patologi Indonesia*, 27(1).
- Rahdi, D. R., Wibowo, A. A., & Rosida, L. 2014. *Kolorektal Di Rsud Ulin Banjarmasin Periode April-September 2014*. *Fakultas Kedokteran Universitas Mangkurat Banjarmasin*, September, 221–232.

- Ratnasari, D., Mughni, A., Yudhanto, E., & Budijitno, S. 2012. *Perbedaan Derajat Diferensiasi Adenokarsinoma Kolorektal Pada Golongan Usia Muda, Baya, Dan Tua Di Rsup Dr.Kariadi Semarang*. Jurnal Kedokteran Diponegoro, 1(1), 113476.
- Sari, M. I., Wahid, I., & Suchitra, A. 2019. *Kemoterapi Adjuvan pada Kanker Kolorektal*. Jurnal Kesehatan Andalas, 8(1S), 51.
- Sarjadi. 1992. Registrasi kanker dalam konteks penanggulangan penyakit kanker.
- Sasputra, I. N., Saputra, H., & Maker, I. I. 2016. *Overekspresi HER-2/neu Berhubungan Positif dengan Derajat Diferensiasi, Kedalaman Invasi, dan Metastasis Kelenjar Getah Bening Regional pada Adenokarsinoma Kolorektal di Bali*. Majalah Patologi Indonesia, 25.
- Sayuti, M., & Nouva, N. 2019. *Kanker Kolorektal*. AVERROUS: Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan Malikussaleh, 5(2), 76.
- Singh, V. 2014. Textbook of Anatomy Abdomen and Lower Limb, 2nd Edition. In Elsevier (Vol. 53, Issue 9).
- Snell, R. S. 2012. Clinical Anatomy by Systems. In Lippincott Williams & Wilkins (Vol. 369, Issue 1).
- Tangkari, A. S. P., Sulastri, H., & Rusminan, S. A. 2019. *Hubungan Kepadatan Limfosit T Sitotoksik CD8 Dengan Karakteristik Klinikopatologi Adenokarsinoma Kolorektal*. Sriwijaya Journal of Medicine, April 2017, 473–478.
- Tokumoto, M., Tanaka, H., Ohira, M., Go, Y., Okita, Y., Sakurai, K., Toyokawa, T., Kubo, N., Muguruma, K., Maeda, K., Sawada, T., & Hirakawa, K. 2014. *A positive correlation between neutrophils in regional lymph nodes and progression of gastric cancer*. Anticancer Research, 34(12), 7129–7136.
- Treffers, L. W., Hiemstra, I. H., Kuijpers, T. W., van den Berg, T. K., & Matlung, H. L. 2016. *Neutrophils in cancer*. Immunological Reviews, 273(1), 312–328.
- Uribe-Querol, E., & Rosales, C. 2015. *Neutrophils in cancer: Two sides of the same coin*. Journal of Immunology Research, 2015.
- Wu, L., Saxena, S., Awaji, M., & Singh, R. K. 2019. *Tumor-associated neutrophils in cancer: Going pro*. Cancers, 11(4).
- Wu, X., Lin, H., & Li, S. 2019. *Prognoses of different pathological subtypes of colorectal cancer at different stages: A population-based retrospective cohort study*. BMC Gastroenterology, 19(1), 1–8.

Yogi, D., Mariadi, I. K., Prathiwi, P., Somayana, G., Suryadarma, I., Purwadi, N., & Wibawa, I. 2014. *Profil Penderita Kanker Kolorektal Rsup Sanglah*. Jurnal Kedokteran Universitas Udayana, 3, 1–9.