

SKRIPSI

**EKSPRESI PROGRAMMED CELL DEATH LIGAND 1
(PD-L1) PADA ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL**



**SARAH SAVITRI
04011281823159**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2022**

SKRIPSI

EKSPRESI PROGRAMMED CELL DEATH LIGAND 1 (PD-L1) PADA ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran**



OLEH

**SARAH SAVITRI
04011281823159**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2022**

HALAMAN PENGESAHAN

EKSPRESI PROGRAMMED CELL DEATH LIGAND-1 (PD-L1) PADA ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL

LAPORAN AKHIR SKRIPSI

Diajukan untuk Memenuhi Salah Satu Syarat Guna Memperoleh Gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked.)

Oleh:

SARAH SAVITRI
04011281823159

Palembang, 17 Januari 2022

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

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

Pembimbing II

Pariyana, SKM, M.Kes.
NIP. 198709072015012201

Pengaji

dr. Krisna Murti, Sp.PA (K), M.Biotech.Stud., PhD.
NIP. 196312101991032002

Pengaji II

dr. Dwi Handayani, M.Kes.
NIP. 198110042009122001

Mengetahui,

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter

dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001

Wakil Dekan I



dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked
NIP. 197207172008012007

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul “Ekspresi Programmed Cell Death Ligand-1 (PD-L1) pada Adenokarsinoma Kolorektal” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 17 Januari 2022.

Palembang, 17 Januari 2022

Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I

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

NIP. 196910072009122001



Pembimbing II

Pariyana, SKM, M.Kes

NIP. 198709072015012201



Penguji I

dr. Krisna Murti, Sp.PA (K), M.Biotech.Stud., PhD

NIP. 196312101991032002



Penguji II

dr. Dwi Handayani, M.Kes

NIP. 198110042009122001



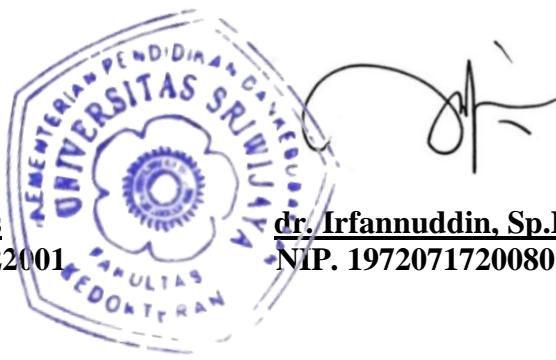
Mengetahui,

Ketua Program Studi
Pendidikan Dokter

Wakil Dekan I



dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001



dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked
NIP. 197207172008012007

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Sarah Savitri

NIM : 04011281823159

Judul : Ekspresi *Programmed Cell Death Ligand-1* (PD-L1) pada Adenokarsinoma Kolorektal

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, 17 Januari 2022

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Sarah Savitri".

(Sarah Savitri)

ABSTRAK

EKSPRESI PROGRAMMED CELL DEATH LIGAND-1 (PD-L1) PADA ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL

Latar belakang: Karsinoma kolorektal merupakan keganasan gastrointestinal yang paling sering dijumpai, dengan angka kejadian yang kian meningkat tiap tahunnya. Lebih dari 90% keganasan kolorektal merupakan adenokarsinoma, yakni keganasan yang berasal dari epitel dan memberikan gambaran diferensiasi glandular atau musinus. PD-L1 merupakan salah satu *immune checkpoint* yang saat ini mulai banyak diteliti karena peran pentingnya dalam proses pengembangan keganasan. PD-L1 diperkirakan menjadi faktor yang memengaruhi prognosis dan menjadi salah satu target pengobatan dalam imunoterapi kanker.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain studi serial kasus. Pemeriksaan imunohistokimia dilakukan terhadap 35 sampel yang memenuhi kriteria penelitian untuk mengetahui ekspresi PD-L1. Ekspresi PD-L1 dinilai secara semikuantitatif dengan metode perhitungan skor imunoreaktivitas yang diperoleh dari hasil penjumlahan skor intensitas pulasan dan distribusi sel tumor dengan pulasan membran positif. Ekspresi PD-L1 dianggap positif bila didapatkan total skor imunoreaktivitas ≥ 3 .

Hasil: Dari total 35 sampel, 18 (51.4%) diantaranya memiliki jenis kelamin laki-laki dan 17 (48.6%) perempuan, dan lebih banyak sampel dengan kelompok usia ≥ 50 tahun dengan jumlah 65.7%. Subtipe yang paling banyak dijumpai adalah adenokarsinoma, NOS dengan jumlah 88.6%. Ekspresi PD-L1 positif didapatkan pada 94.3% sampel, sedangkan 5.7% sisanya memiliki ekspresi PD-L1 negatif.

Kesimpulan: Sebagian besar sampel menunjukkan ekspresi PD-L1 positif yang didominasi oleh sampel dengan intensitas pulasan lemah.

Kata Kunci: adenokarsinoma kolorektal, *programmed cell death ligand-1* (PD-L1)

ABSTRACT

PROGRAMMED CELL DEATH LIGAND-1 (PD-L1) EXPRESSION IN COLORECTAL ADENOCARCINOMA

Background: Colorectal carcinoma is the most common gastrointestinal malignancy, and the incidence is increase every year. More than 90% of colorectal malignancies are adenocarcinomas, which are malignancies of epithelial origin with glandular or mucinous differentiation. PD-L1 is one of the immune checkpoints that is currently being widely studied because of its important role in the process of malignancy development. PD-L1 is considered to be a factor that influences prognosis and one of the treatment targets in cancer immunotherapy.

Method: This research is an analytic observational study with a case series study design. Immunohistochemical examination was carried out on 35 samples that met the research criteria to determine the expression of PD-L1. PD-L1 expression was assessed semi-quantitatively by calculating the immunoreactivity score that obtained from the sum of the staining intensity score and distribution of tumor cells with positive membrane staining. PD-L1 expression was considered positive if the total immunoreactivity score was ≥ 3 .

Result: From 35 samples, 18 (51.4%) of them were male and 17 (48.6%) were female, and more samples were in the age group ≥ 50 years with a total of 65.7%. The most common subtype was adenocarcinoma, NOS with 88.6%. Positive PD-L1 expression was found in 94.3% of the samples, while the remaining 5.7% had negative PD-L1 expression.

Conclusion: Most of the samples showed positive PD-L1 expression which was dominated by samples with weak staining intensity.

Keywords: colorectal adenocarcinoma, programmed cell death ligand-1 (PD-L1)

RINGKASAN

PENDIDIKAN DOKTER UMUM, FAKULTAS KEDOKTERAN,
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
Karya tulis ilmiah berupa skripsi, 7 Januari 2022

Pendidikan Dokter Umum, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Sarah Savitri; dibimbing oleh dr. Suly Auline Rusminan, Sp.PA (K), dan Pariyana, SKM, M.Kes.

xviii + 85 halaman, 9 tabel, 25 gambar, 8 lampiran

RINGKASAN

Karsinoma kolorektal merupakan keganasan gastrointestinal yang paling banyak dijumpai, dengan angka kejadian yang terus meningkat tiap tahunnya. Tipe keganasan kolorektal yang paling banyak dijumpai adalah adenokarsinoma, yaitu keganasan yang berasal dari epitel dengan gambaran diferensiasi glandular atau musinus. *Immune checkpoints* memiliki peran penting dalam pengembangan beberapa tipe keganasan, dan PD-L1 merupakan salah satu yang saat ini mulai banyak diteliti. PD-L1 diperkirakan menjadi salah satu faktor yang memengaruhi prognosis, sehingga imunoterapi yang menargetkan PD-L1 saat ini juga mulai banyak dikembangkan.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain studi serial kasus untuk mengetahui distribusi ekspresi PD-L1 pada adenokarsinoma kolorektal. Sampel pada penelitian ini berjumlah 35 sampel yang diambil dengan metode *total sampling*. Data variabel penelitian diperoleh dari rekam medis dan hasil pemeriksaan imunohistokimia PD-L1. Data yang terkumpul diolah dengan analisis univariat menggunakan *software SPSS*, kemudian hasilnya disajikan dalam bentuk tabel dan narasi.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari total 35 sampel, terdapat 33 sampel dengan ekspresi PD-L1 positif, sedangkan sisanya menunjukkan ekspresi negatif. Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa sampel penelitian lebih banyak berjenis kelamin laki-laki, usia ≥ 50 tahun, subtipe *adenocarcinoma*, NOS, dan ekspresi PD-L1 positif.

Kata Kunci: adenokarsinoma kolorektal, *programmed cell death ligand-1* (PD-L1)
Sosial Kepustakaan: 91 (2015-2021)

SUMMARY

PENDIDIKAN DOKTER UMUM, FAKULTAS KEDOKTERAN,
UNIVERSITAS SRIWIJAYA

Scientific paper in the form of skripsi, 7 Januari 2022

Medical Education, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

Sarah Savitri; supervised by dr. Suly Auline Rusminan, Sp.PA (K), and Pariyana, SKM, M.Kes.

xviii + 85 pages, 9 table, 25 pictures, 8 attachments

SUMMARY

Colorectal carcinoma is the most common gastrointestinal malignancy, with an increasing incidence every year. The most common type of colorectal malignancy is adenocarcinoma, which is a malignancy of epithelial origin with glandular or mucinous differentiation. Immune checkpoints have an important role in the development of several types of malignancy, and PD-L1 is one that is currently being investigated. PD-L1 is considered to be one of the factors that influence prognosis, and immunotherapy targeting PD-L1 is currently being developed. This study is an analytic observational study with case series study design to determine the distribution of PD-L1 expression in colorectal adenocarcinoma. The sample in this study amounted to 35 samples taken by the total sampling method. The research variable data were obtained from medical records and the results of the PD-L1 immunohistochemistry examination. The collected data is processed by univariate analysis using SPSS software, and the results are presented in the form of tables and narratives.

The results showed that from a total of 35 samples, there were 33 samples with positive PD-L1 expressions, while the rest showed negative expressions.

Based on the results of the study, it can be concluded that the study sample was mostly male, aged 50 years, adenocarcinoma subtype, NOS, and positive PD-L1 expression.

Keywords: colorectal adenocarcinoma, programmed cell death ligand-1 (PD-L1)

Citation: 91 (2015-2021)

KATA PENGANTAR

Puji syukur senantiasa penulis haturkan kehadiran Allah SWT atas segala nikmat dan karunia yang dilimpahkan-Nya sehingga skripsi yang berjudul “Ekspresi Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) pada Adenokarsinoma Kolorektal” dapat diselesaikan dengan baik. Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bimbingan, arahan, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. Suly Auline Rusminan, SpPA (K), dan Ibu Pariyana, SKM, M.Kes, selaku dosen pembimbing yang senantiasa mengarahkan dan membimbing penulis selama skripsi ini dibuat.
2. Dr. Krisna Murti, Sp.PA (K), M.Biotech.Stud., PhD, dan dr. Dwi Handayani, M.Kes, selaku dosen penguji yang telah banyak memberikan saran dan masukan agar skripsi ini menjadi lebih baik.
3. Orang tua, saudara, dan keluarga yang telah banyak memberikan dukungan moril dan materil sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
4. Rekan-rekan sejawat angkatan 2018 terutama Wilda, Mutiah, Alda, Devi, dan Muthia yang senantiasa menyemangati dan bersama-sama penulis selama proses penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan yang terdapat dalam skripsi ini, sehingga penulis mengharapkan kritik dan saran dari para pembaca.

Palembang, 13 Januari 2022



Sarah Savitri

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Sarah Savitri

NIM : 04011281823159

Judul : Ekspresi *Programmed Cell Death Ligand-1 (PD-L1)* pada Adenokarsinoma Kolorektal

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, 13 Januari 2022



Sarah Savitri
04011281823159

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL LUAR.....	i
HALAMAN SAMPUL DALAM	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERSETUJUAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS	v
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
RINGKASAN.....	viii
SUMMARY	ix
KATA PENGANTAR	x
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
 BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.4.1. Manfaat Teoritis	4
1.4.2. Manfaat Kebijakan/Tatalaksana.....	4
1.4.3. Manfaat Subyek/Masyarakat	4
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
1.1. Anatomi dan Histologi Usus Besar.....	5
2.1.1. Sekum.....	7
2.1.3. Rektum	7
2.2. Adenokarsinoma Kolorektal	7
2.2.1. Definisi	7
2.2.2. Epidemiologi.....	8
2.2.3. Etiologi	9
2.2.4. Faktor Risiko	10
2.2.5. Patogenesis	12
2.2.6. Manifestasi Klinis	16
2.2.7. Deteksi Dini dan Diagnosis	16
2.2.8. Klasifikasi Histopatologi	17

2.2.9. Faktor Prognostik	24
2.2.11. Stadium TNM	27
2.2.12. Tatalaksana	29
2.3. <i>Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1)</i>	30
2.3.1. Tinjauan Umum PD-L1	30
2.3.2. Ekspresi PD-L1 pada Karsinoma Kolorektal	32
2.3.3. PD-L1 sebagai Target Imunoterapi Kanker.....	33
2.4. Imunohisokimia	34
2.4.1. Tinjauan Umum Imunohistokimia	34
2.4.2. Prosedur Pemeriksaan Imunohistokimia	35
2.4.3. Imunohistokimia PD-L1	38
2.5. Kerangka Teori	40
2.6. Kerangka Konsep	41
 BAB III METODE PENELITIAN	42
3.1. Jenis Penelitian	42
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian	42
3.3. Populasi dan Sampel	42
3.3.1. Populasi	42
3.3.2. Sampel	42
3.3.3. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	43
3.4. Variabel Penelitian.....	43
3.5. Definisi Operasional	44
3.6. Cara Pengumpulan Data.....	46
3.6.1. Prosedur Pemeriksaan Imunohistokimia	47
3.6.2. Alat dan Bahan Pemeriksaan Imunohistokimia.....	48
3.7. Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	50
3.7.1. Cara Pengolahan Data	50
3.7.2. Analisis Data.....	50
3.8. Alur Kerja Penelitian	51
 BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	52
4.1. Hasil Penelitian.....	52
4.1.1. Distribusi Karakteristik Sampel Penelitian	52
4.1.2. Distribusi Ekspresi PD-L1 Berdasarkan Karakteristik Sampel Penelitian	54
4.2. Pembahasan	55
4.3. Keterbatasan Penelitian.....	60
 BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	61
5.1. Kesimpulan.....	61
5.2. Saran	61
DAFTAR PUSTAKA	62
LAMPIRAN	72
RIWAYAT HIDUP	85

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
2.1. Anatomi usus besar.....	5
2.2. Histologi mukosa kolon normal.....	2
2.3. Tahapan mutasi somatik progresif dalam pengembangan kanker kolon...	13
2.4. <i>Serrated adenocarcinoma</i>	19
2.5. <i>Adenoma-like adenocarcinoma</i>	20
2.6. <i>Micropapillary adenocarcinoma</i>	20
2.7. <i>Mucinous adenocarcinoma</i>	21
2.8. <i>Signet-ring cell adenocarcinoma</i>	22
2.9. <i>Medullary adenocarcinoma</i>	22
2.10. <i>Adenosquamous carcinoma</i>	23
2.11. <i>Undifferentiated carcinoma</i>	23
2.12. <i>Carcinoma with sarcomatoid components</i>	24
2.13. Sediaan histologis EMVI	25
2.14. Tingkatan <i>tumor budding</i>	26
2.15. Interaksi antara sel T positif PD-1 dengan sel tumor positif PD-L1/2 ...	31
2.16. Metode pemeriksaan imunohistokimia.....	36
2.17. <i>Polymer chain two step indirect method</i>	37
2.18. Pulasan imunohistokimia PD-L1.....	39

DAFTAR TABEL

	Halaman
2.1. Klasifikasi tumor pada kolon dan rektum	27
2.2. Klasifikasi TNM pada kanker kolon dan rektum.	28
2.3. Stadium TNM pada kanker kolon dan rektum	28
3.1. Definisi Operasional	44
4.1. Distribusi karakteristik sampel penelitian berdasarkan usia.....	52
4.2. Distribusi karakteristik sampel penelitian berdasarkan jenis kelamin.....	53
4.3. Distribusi karakteristik sampel penelitian berdasarkan subtipe histopatologi	53
4.4. Distribusi ekspresi PD-L1 pada adenokarsinoma kolorektal.....	53
4.5. Distribusi ekspresi PD-L1 berdasarkan usia, jenis kelamin, dan subtipe histopatologi	54

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
1. Data Rekam Medis Pasien Adenokarsinoma Kolorektal	72
2. Tabel Hasil Analisis Data SPSS	74
3. Dokumentasi Hasil Penelitian	77
4. Sertifikat Etik	80
5. Surat Izin Penelitian	81
6. Surat Keterangan Selesai Penelitian	82
7. Lembar Konsultasi	83
8. Hasil Turnitin	84

DAFTAR SINGKATAN

APC	: <i>Adenomatous Polyposis Coli</i>
BRAF	: <i>B-Raf proto-oncogene serine</i>
CACNA1G	: <i>The Calcium Voltage-gated Channel Subunit α1 G</i>
CEA	: <i>Carcinoembryonic Antigen</i>
CIMP	: <i>CpG Island Methylator Phenotype</i>
CIN	: <i>Chromosomal Instability</i>
CPI	: <i>Critical Path Initiative</i>
CTLA4	: <i>Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4</i>
DC	: <i>Dendritic Cell</i>
DFS	: <i>Disease Free Survival</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
EMVI	: <i>Extramural Venous Invasion</i>
FAP	: <i>Familial Adenomatous Polyposis</i>
FDA	: <i>Food and Drug Association</i>
gFOBT	: <i>Guaiaac Fecal Occult Blood Test</i>
HE	: <i>Hematoxylin Eosin</i>
HNPPCC	: <i>Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer</i>
IBD	: <i>Inflammatory Bowel Disease</i>
IFN γ	: <i>Interferon gamma</i>
IGF2	: <i>Insulin-like Growth Factor II</i>
IMVI	: <i>Intramural Venous Invasion</i>
ITBCC	: <i>International Tumor Budding Consensus Conference</i>
KRAS	: <i>Kirsten rat sarcoma</i>
LAG-3	: <i>Lymphocyte activation gene-3</i>
LOH	: <i>Loss of Heterozygosity</i>
MAPK	: <i>Mitogen-activated protein kinases</i>
MLH	: <i>MutL Homolog</i>
MMR	: <i>Mismatch Repair</i>

MSH	: <i>MutS Homolog</i>
MSI	: <i>Microsatellite Instability</i>
NEUROG1	: <i>Neurogenin 1</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
OS	: <i>Overall Survival</i>
PD-1	: <i>Programmed Cell Death 1</i>
PD-L1	: <i>Programmed Cell Death Ligand 1</i>
PI3K	: <i>Phosphoinositide 3-kinase</i>
PIK3CA	: <i>Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, Catalytic subunit α</i>
PTEN	: <i>Phosphatase and Tensin Homolog</i>
RFS	: <i>Relapse Free Survival</i>
RUNX3	: <i>Runt-Related Transcription Factor 3</i>
SMAD4	: <i>SMAD family member 4</i>
SOCSS1	: <i>Suppressor of Cytokine Signalling 1</i>
TCR	: <i>T Cell Receptor</i>
TIM-3	: <i>T cell Immunoglobulin and Mucin-3</i>
TILs	: <i>Tumor Infiltrating Lymphocytes</i>
TP53	: <i>Tumour protein p53 gene</i>
WNT	: <i>Wingless and Int</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Karsinoma kolorektal adalah keganasan gastrointestinal yang berasal dari kolon dan rektum, dan merupakan tipe keganasan gastrointestinal yang paling sering ditemukan.^{1,2} Karsinoma kolorektal menjadi salah satu penyebab paling umum dari tingginya angka kesakitan dan kematian akibat kanker,³ dengan menempati peringkat ketiga sebagai kanker paling umum dan peringkat keempat sebagai penyebab utama kematian oleh kanker. Karsinoma kolorektal lebih banyak ditemukan di negara barat, dengan angka kejadian yang terus meningkat tiap tahunnya.⁴ Eropa menempati posisi pertama dengan angka kejadian karsinoma kolorektal tertinggi, diikuti oleh Australia dan Amerika.⁵ Pada tahun 2011, kasus baru yang didiagnosis sebagai karsinoma kolorektal di Amerika Serikat diperkirakan sebanyak 141.210 kasus dengan angka kematian yang diperkirakan mencapai 49.380 kasus.⁶ Pada tahun 2018 diperkirakan terdapat 1.800.000 kasus baru yang didiagnosis sebagai karsinoma kolorektal di seluruh dunia, dengan 1.096.000 diantaranya merupakan kanker kolon dan 704.000 sisanya adalah kanker rektum.⁷ Di Indonesia, karsinoma kolorektal juga memiliki insidensi yang cukup tinggi, sehingga menempati posisi kedua kanker tersering pada pria dan posisi ketiga kanker tersering pada wanita.⁸ Pada tahun 2020, insidensi karsinoma kolorektal di Indonesia masih cukup tinggi, dengan kasus baru kanker kolon sejumlah 17.368 kasus (4,4%) dan angka kematian mencapai 9.444 kasus (4,0 %), serta kasus baru kanker rektum sebanyak 16.059 kasus (4,0 %) dengan angka kematian yang mencapai 8.342 kasus (3,6 %) (*GLOBOCAN – The Global Cancer Observatory*, 2020).

Adenokarsinoma merupakan tipe keganasan kolorektal yang paling sering dijumpai, dengan angka kejadian mencapai 95% dari seluruh keganasan kolorektal, diikuti dengan *carcinoid tumors*, GIST, limfoma, dan sarkoma.¹

Adenokarsinoma kolorektal merupakan keganasan yang berasal dari epitel dan memberikan gambaran diferensiasi glandular atau musinus.² Adenokarsinoma berdiferensiasi sedang paling sering terdiagnosis pada praktik klinis (hingga 70% kasus), sedangkan adenokarsinoma berdiferensiasi buruk dan baik masing-masing menyumbang 20% dan 10% kasus.¹

Karsinoma kolorektal masih terus menjadi masalah kesehatan global dari waktu ke waktu, bahkan hingga saat ini.⁹ Berbagai pola hidup tidak sehat seperti obesitas, minimnya aktivitas fisik, diet daging merah berlebih, dan kebiasaan meminum alkohol diperkirakan menjadi faktor pendorong berkembangnya karsinoma kolorektal terutama pada negara berkembang yang mulai mengadaptasi kebiasaan hidup barat, sehingga angka kejadian karsinoma kolorektal kian meningkat.⁷ Usia merupakan faktor risiko utama pada karsinoma kolorektal, dibuktikan dengan meningkatnya perkembangan karsinoma kolorektal setelah melewati usia 50 tahun.⁴ Karsinoma kolorektal lebih sering terjadi pada pria dengan angka kejadian 31% lebih tinggi dari wanita. Hal ini juga berkaitan dengan usia, di mana didapatkan bahwa pria dengan usia lanjut memiliki angka kejadian yang lebih tinggi dengan alasan yang masih belum sepenuhnya diketahui, namun dikaitkan dengan adanya perbedaan pada paparan faktor risiko, peran hormon sex, serta gabungan dari kedua faktor tersebut.¹⁰

Salah satu faktor yang memengaruhi perkembangan karsinoma kolorektal adalah interaksi antara tumor dan host. Salah satu contoh umum dari interaksi ini adalah reaksi histologis dari *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TILs) dengan peran pentingnya dalam menekan penyebaran tumor. Namun, tumor memiliki kemampuan untuk menciptakan lingkungan mikrotumor yang menekan sistem imun dengan mengaktifkan *immune checkpoints*, salah satunya adalah PD-L1. Jalur PD-1 dan ligannya, PD-L1, saat ini menjadi *immune checkpoint* yang mendapatkan perhatian khusus dan mulai banyak diteliti karena peran pentingnya baik dalam kondisi fisiologis maupun patologis.¹¹ PD-1 adalah sejenis reseptor penghambat imun yang diekspresikan pada permukaan sel T teraktivasi sebagai dampak dari adanya peradangan atau inflamasi yang persisten.¹² Sedangkan PD-L1 adalah protein transmembran yang diperkirakan menjadi salah satu faktor dalam

menghambat sistem imun yang diekspresikan oleh berbagai sel diantaranya sel T teraktivasi, sel B, DC, endotel, dan makrofag.^{13,14} Selain itu, sel tumor juga turut berperan dalam mengekspresikan PD-L1 dan memanfaatkannya sebagai mekanisme imun adaptif untuk mengecoh sistem imun dan menghindari respons anti-tumor.¹³ PD-L1 merupakan molekul penghambat imun yang dapat memicu perkembangan tumor melalui supresi sel T.¹⁵ Salah satu dampak yang ditimbulkan oleh ekspresi PD-L1 adalah melemahnya respon imun host, yang pada akhirnya dapat memperburuk prognosis.¹² Meskipun saat ini sudah cukup banyak studi yang membahas status PD-1 dan PD-L1, namun hingga saat ini peran PD-1 dan PD-L1 pada karsinoma kolorektal masih belum diketahui secara pasti.¹⁶

Karsinoma kolorektal dengan ekspresi PD-L1 positif memiliki hubungan yang signifikan terhadap prognosis buruk, namun studi yang membahas signifikansi antara ekspresi PD-L1 dan prognosis buruk pada karsinoma kolorektal saat ini masih kontroversial.¹² Sebagian studi membuktikan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi PD-L1 dengan *survival rate* pasien karsinoma kolorektal, namun beberapa studi lain mengutarakan pendapat yang berbeda.¹⁴

Studi yang membahas mengenai ekspresi PD-L1 pada adenokarsinoma kolorektal di Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin belum dilakukan. Oleh karena itu, penelitian mengenai ekspresi PD-L1 pada adenokarsinoma kolorektal perlu dilakukan dan diperdalam lebih lanjut agar kedepannya dapat dijadikan acuan dalam menentukan prognosis dan dipertimbangkan menjadi salah satu target imunoterapi karsinoma kolorektal.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana ekspresi PD-L1 pada adenokarsinoma kolorektal di Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Menilai ekspresi pulasan imunohistokimmia PD-L1 pada adenokarsinoma kolorektal di Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui distribusi karakteristik penderita adenokarsinoma kolorektal berdasarkan kelompok usia, jenis kelamin, dan subtipe histopatologi di Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang
2. Menilai distribusi ekspresi pulasan imunohistokimia PD-L1 pada adenokarsinoma kolorektal di Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan menjadi salah satu sumber data dan landasan pengembangan penelitian mengenai ekspresi PD-L1 pada adenokarsinoma kolorektal yang serupa, berhubungan, maupun lebih mendalam, terutama di lingkungan RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.4.2. Manfaat Kebijakan/Tatalaksana

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan salah satu informasi tambahan mengenai ekspresi PD-L1 pada adenokarsinoma kolorektal serta menjadi bahan pertimbangan bagi klinisi dalam memperkirakan prognosis dan menentukan target imunoterapi pada adenokarsinoma kolorektal.

1.4.3. Manfaat Subyek/Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dan pengetahuan mengenai ekspresi PD-L1 pada adenokarsinoma kolorektal di Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mattiuzzi C, Sanchis-Gomar F, Lippi G. Concise update on colorectal cancer epidemiology. *Ann Transl Med.* 2019;7(21):609–14.
2. Nagtegaal ID, Arends MJ, Odze RD, Lam AK. Digestive System Tumours WHO Classification of Tumours. 5th ed. World Health Organization; 2019.
3. Kolligs FT. Diagnostics and Epidemiology of Colorectal Cancer. *Visc Med [Internet].* 2016;32(3):158–64. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4945785/>
4. Mármlor I, Sánchez-de-Diego C, Dieste AP, Cerrada E, Yoldi MJR. Colorectal carcinoma: A general overview and future perspectives in colorectal cancer. *Int J Mol Sci.* 2017;18:1–39.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
6. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol [Internet].* 2012;3(3):153–73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3418538/>
7. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol.* 2019;14(2):89–103.
8. Kurniawan T, Zahari A, Asri A. Hubungan Usia dengan Kedalaman Invasi dan Gambaran Histopatologi pada Penderita Karsinoma Kolorektal di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran UNAND pada Tahun 2008 sampai 2012. *J Kesehat Andalas [Internet].* 2017;6(2). Available from: <http://jurnal.fk.unand.ac.id/index.php/jka/article/view/703>
9. Tenea RF, Kamal A, Mitrut P, Mitrut R, Ilie D, Nicolaescu A, et al. Colorectal Cancer: An Update on Treatment Options and Future Perspectives. *Curr Heal Sci J [Internet].* 2019;45(2):134–41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6778294/>
10. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(3):145–64.

11. Valentini AM, Di Pinto F, Cariola F, Guerra V, Giannelli G, Caruso ML, et al. PD-L1 expression in colorectal cancer defines three subsets of tumor immune microenvironments. *Oncotarget* [Internet]. 2018;9(9):8584–96. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5823560/#:~:text=PMID%2A%2029492219-,PD-L1%20expression%20in%20colorectal%20cancer,%20subsets%20of%20tumor%20immune%20microenvironments>
12. Li Y, He M, Zhou Y, Yang C, Wei S, Bian X, et al. The prognostic and clinicopathological roles of PD-L1 expression in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019;10:1–10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6403169/>
13. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res* [Internet]. 2020;10(3):727–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32266087>
14. Shen Z, Lihu G, Mao D, Chen M, Jin R. Clinicopathological and Prognostic Significance of PD-L1 expression in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2019;17(4):1–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6320581/>
15. Wang X, Teng F, Kong L, Yu J. PD-L1 Expression in Human Cancers and Its Association with Clinical Outcomes. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2016;9:5023–39. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4990391/>
16. Enkhat T, Nishi M, Takasu C, Yoshikawa K, Jun H, Tokunaga T, et al. Programmed cell death ligand 1 expression is an independent prognostic factor in colorectal cancer. *Anticancer Res* [Internet]. 2018;38(6):3367–73. Available from: <https://ar.iiarjournals.org/content/38/6/3367.long>
17. Kushkevych I, Martinkova K, Vitezova M, Rittmann SKMR. Intestinal Microbiota and Perspectives of the Use of Meta-Analysis for Comparison of Ulcerative Colitis Studies. *J Clin Med* [Internet]. 2021;10(3):462. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7865400/>
18. Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWL. Gray's Anatomy for Students [Internet]. 4th ed. Elsevier; 2020. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B978032339304100004X?indexOverride=GLOBAL>
19. Chang MD, Liu X. Interventional Inflammatory Bowel Disease: Endoscopic Management and Treatment of Complications [Internet]. Elsevier; 2018. 49–68 p. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/book/3-s2.0-B9780128113882000051?scrollTo=%23hl0000396>

20. Standring S. Gray's Anatomy. 42nd ed. Elsevier; 2021.
21. Kahai P, Mandiga P, Wehrle CJ, Lobo S. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Large Intestine. Statpearls [Internet]. 2020; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470577/>
22. Abdullah M, Sudoyo AW, Utomo AR, Fauzi A, Rani AA. Molecular profile of colorectal cancer in Indonesia: is there another pathway? Gastroenterology Hepatol from Bed to Bench [Internet]. 2012;5(2):71–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4017456/>
23. Widjaja S, Yo H. RM-049 Colorectal cancer in Indonesia - a centre report. Ann Oncol [Internet]. 2016;27(Supplement 2). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4984234/pdf/mdw201.46.pdf>
24. Pangribowo S. Beban Kanker di Indonesia. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia; 2019.
25. Shafira AN, Rusminan SA, Rasyid RSP. Hubungan Kepadatan Tumor-Associated Neutrophils (TANs) dengan Karakteristik Histopatologi Adenokarsinoma Kolorektal. 2021;
26. Mattuzzi C, Gomar FS, Lippi G. Concise update on colorectal cancer epidemiology. Ann Transl Med [Internet]. 2019;7(21):609. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7011596/>
27. Marley AR, Nan H. Epidemiology of colorectal cancer. Int J Mol Epidemiol Genet [Internet]. 2016;7(3):105–14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5069274/>
28. Kropp HAL, Umar A. Increasing Incidence of Colorectal Cancer in Young Adults. J Cancer Epidemiol [Internet]. 2019;2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6885269/>
29. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal Cancer. Nat Rev Dis Prim [Internet]. 2015;1:1–51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4874655/pdf/nihms769726.pdf>
30. Carethers JM. Risk Factors for Colon Location of Cancer. Transl Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2018;3(76). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6232066/>
31. Kelty E, Ward S V., Cadby G, McCarthy NS, O'Leary P, Moses EK, et al. Familial and non-familial risk factors associated with incidence of colorectal cancer in young and middle-aged persons in Western Australia. Cancer

- Epidemiol [Internet]. 2019;62:1–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.101591>
32. Wong M, Ding H, Wang J, SF Chan P, Huang J. Prevalence and risk factors of colorectal cancer in Asia. *Intest Res* [Internet]. 2019;17(3):317–29. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6667372/pdf/ir-2019-00021.pdf>
33. Demb J, Earles A, Martínez ME, Bustamante R, Bryant AK, Murphy JD, et al. Risk factors for colorectal cancer significantly vary by anatomic site. *BMJ Open Gastroenterol* [Internet]. 2019;6(1):1–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6711437/pdf/bmjgast-2019-000313.pdf>
34. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. New York: Mc-Graw Hills; 2018.
35. Grady WM, Markowitz SD. The molecular pathogenesis of colorectal cancer and its potential application to colorectal cancer screening. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2016;60(3):63–73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4779895/>
36. Yamagishi H, Kuroda H, Imai Y, Hiraishi H. Molecular pathogenesis of sporadic colorectal cancers. *Chin J Cancer*. 2016;35(4):1–8.
37. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology* [Internet]. 2020;158(2):291–302. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.08.059>
38. Nguyen HT, Duong HQ. The molecular characteristics of colorectal cancer: Implications for diagnosis and therapy. *Oncol Lett* [Internet]. 2018;16(1):9–18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6006272/>
39. Meng M, Zhong K, Jiang T, Liu Z, Kwan HY, Su T. The current understanding on the impact of KRAS on colorectal cancer. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2021;140:1–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioph.2021.111717>
40. Luo Q, Chen D, Fan X, Fu X, Ma T, Chen D. KRAS and PIK3CA bi-mutations predict a poor prognosis in colorectal cancer patients: A single-site report. *Transl Oncol* [Internet]. 2020;13(12):100874. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2020.100874>
41. Neves ALF, Barbosa LER, Teixeira JPM de A. Prognosis in colorectal

- cancer beyond TNM. *J Coloproctology* [Internet]. 2020;40(4):404–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcol.2020.06.010>
42. Nojadeh JN, Sharif SB, Sakhinia E. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *EXCLI J* [Internet]. 2018;17:159–68. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5938532/>
 43. Gian L de'Angelis, Lorena B, Cinzia A, Nicola D, Gioacchino L, Francesco di M, et al. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Acta Biomed* [Internet]. 2018;89(Suppl9):97–101. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6502181/>
 44. Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer Biol Med*. 2016;13(1):120–35.
 45. Gelsomino F, Barbolini M, Spallanzani A, Pugliese G, Cascinu S. The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: A review. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2016;51:19–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.10.005>
 46. Inamura K. Colorectal Cancers: An Update on Their Molecular Pathology. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2018;10(1):26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5789376/>
 47. Jia M, Gao X, Zhang Y, Hoffmeister M, Brenner H. Different definitions of CpG island methylator phenotype and outcomes of colorectal cancer: a systematic review. *Clin Epigenetics* [Internet]. 2016;8:25. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4776403/>
 48. Pandurangan A kumar, Divya T, Kumar K, Dineshbabu V, Velavan B, Sudhandiran G. Colorectal carcinogenesis: Insights into the cell death and signal transduction pathways: A review. *World J Gastrointest Oncol*. 2018;10(9):244–59.
 49. Hartman ANB, Lee JK, Demb J, Gupta S. An Update on the Epidemiology, Molecular Characterization, Diagnosis, and Screening Strategies for Early-Onset Colorectal Cancer. *Gastroenterology* [Internet]. 2021;160(4):1041–9. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.068>
 50. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal Cancer. *Lancet* [Internet]. 2019;394(10207):1467–80. Available from: https://www.clinicalkey.com/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0140673619323190.pdf?locale=en_US&searchIndex=
 51. Riaz R, Masood N, Benish A. Red flag symptoms: Detailed account of clinicopathological features in young-onset colorectal cancer. *Intest Res*. 2017;15(2):203–7.

52. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, et al. Colorectal cancer screening: Recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2017;86(1):18–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2017.04.003>
53. Benard F, Barkun AN, Martel M, Renteln D von. Systematic review of colorectal cancer screening guidelines for average-risk adults: Summarizing the current global recommendations. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2018;24(1):124–38. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5757117/>
54. Sur D, Colceriu M, Sur G, Floca E, Dascal L, Irimie A. Colorectal cancer: Evolution of screening strategies. *Med Pharm Reports*. 2019;92(1):21–4.
55. Issa IA, Noureddine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2017;23(28):5086–96. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537177/>
56. Li D. Recent advances in colorectal cancer screening. *Chronic Dis Transl Med* [Internet]. 2018;4(3):139–47. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6160607/>
57. Hamzehzadeh L, Yousefi M, Ghaffari S-H. Colorectal Cancer Screening: A Comprehensive Review to Recent Non-Invasive Methods. *Int J Hematol Stem Cell Res* [Internet]. 2017;11(3):250–61. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5625477/>
58. Remo A, Fassan M, Vanoli A, Bonetti LR, Barresi V, Tatangelo F, et al. Morphology and molecular features of rare colorectal carcinoma histotypes. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2019;11(7):1–26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6678907/>
59. Nagtegaal ID, Hug N. The Increasing Relevance of Tumour Histology in Determining Oncological Outcomes in Colorectal Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep* [Internet]. 2015;11(5):259–66. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4550646/>
60. Kim HJ. Mucinous Subtype in Patients With Colorectal Cancer. *Ann Coloproctol* [Internet]. 2017;33(2):44–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5426203/>
61. Johncilla M, Yantiss RK. Histology of Colorectal Carcinoma: Proven and Purported Prognostic Factors. *Surg Pathol Clin* [Internet]. 2020;13(3):503–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.path.2020.05.008>
62. Sunkara T, Caughey ME, Makkar P, John F, Gaduputi V. Adenosquamous

- Carcinoma of the Colon. *Case Rep Gastroenterol.* 2017;11(3):791–6.
63. Ahadi M, Sokolova A, Brown I, Chou A, Gill AJ. The 2019 World Health Organization Classification of appendiceal, colorectal and anal canal tumours: an update and critical assessment. *Pathology.* 2021;53(4):454–61.
 64. Diao Z, Han Y, Chen Y, Zhang R, Li J. The Clinical Utility of Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2021;157(103171). Available from: https://www.clinicalkey.com/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1040842820303073.pdf?locale=en_US&searchIndex=
 65. Rasouli MA, Moradi G, Roshani D, Nikkhoo B, Ghaderi E, Ghaytasi B. Prognostic factors and survival of colorectal cancer in Kurdistan province, Iran a population-based study (2009-2014). *Med (United States).* 2017;96(6):1–7.
 66. Kim BH, Kim JM, Kang GH, Chang HJ, Kang DW, Kim JH, et al. Standardized pathology report for colorectal cancer, 2nd edition. *J Surg Oncol* [Internet]. 2020;54(1):1–19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6986966/>
 67. Hwang C, Lee S, Kim A, Kim YG, Ahn SJ, Park DY. Venous Invasion in Colorectal Cancer: Impact of Morphologic Findings on Detection Rate. *Cancer Res Treat* [Internet]. 2016;48(4):1222–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5080806/>
 68. Lalosevic MS, Milovanovic T, Micev M, Stojkovic M, Dragasevic S, Stulic M, et al. Perineural invasion as a prognostic factor in patients with stage I-III rectal cancer-5-year follow up. *World J Gastrointest Oncol.* 2020;12(5):592–600.
 69. Zlobec I, Dawson HE, Blank A, Bokhorst JM, Berger MD, Nagtegaal ID, et al. Are tumour grade and tumour budding equivalent in colorectal cancer? A retrospective analysis of 771 patients. *Eur J Cancer* [Internet]. 2020;130:139–45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.02.007>
 70. Hacking S, Angert M, Jin C, Kline M, Gupta N, Cho M, et al. Tumor budding in colorectal carcinoma: An institutional interobserver reliability and prognostic study of colorectal adenocarcinoma cases. *Ann Diagn Pathol* [Internet]. 2019;43:151420. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2019.151420>
 71. Fowler KJ, Kaur H, Cash BD, Feig BW, Gage KL, Garcia EM, et al. ACR Appropriateness Criteria® Pretreatment Staging of Colorectal Cancer. *J Am Coll Radiol* [Internet]. 2017;14(5):S234–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.03.001>

- https://www.clinicalkey.com/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1546144017301904.pdf?locale=en_US&searchIndex=
72. Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Mol Cancer Ther* [Internet]. 2015;14(4):847–56. Available from: <https://mct.aacrjournals.org/content/14/4/847.long>
 73. Shan T, Chen S, Wu T, Yang Y, Li S, Chen X. PD-L1 Expression in Colon Cancer and Its Relationship with Clinical Prognosis. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2019;12(5):1764–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31933995%0Ahttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6947132>
 74. Yaghoubi N, Soltani A, Ghazvini K, Hassanian SM, Hashemy SI. PD-1/ PD-L1 blockade as a novel treatment for colorectal cancer. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2019;110:312–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioph.2018.11.105>
 75. Rosenbaum MW, Bledsoe JR, Morales-Oyarvide V, Huynh TG, Mino-Kenudson M. PD-L1 Expression in Colorectal Cancer is Associated with Microsatellite Instability, BRAF Mutation, Medullary Morphology and Cytotoxic Tumor-infiltrating Lymphocytes. *Mod Pathol* [Internet]. 2016;29(9):1104–12. Available from: <https://www.nature.com/articles/modpathol201695>
 76. Noh BJ, Kwak JY, Eom DW. Immune classification for the PD-L1 expression and tumour-infiltrating lymphocytes in colorectal adenocarcinoma. *BMC Cancer* [Internet]. 2020;20(58):1–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6986059/>
 77. Wang H Bin, Yao H, Li CS, Liang LX, Zhang Y, Chen YX, et al. Rise of PD-L1 expression during metastasis of colorectal cancer: Implications for immunotherapy. *J Dig Dis* [Internet]. 2017;18(10):574–81. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1751-2980.12538>
 78. Yang L, Xue R, Pan C. Prognostic and clinicopathological value of PD-L1 in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2019;12:3671–82. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6526188/>
 79. Lee LH, Cavalcanti MS, Segal NH, Hechtman JF, Martin R. Patterns and prognostic relevance of PD-1 and PD-L1 expression in colorectal carcinoma. *Mod Pathol* [Internet]. 2016;29(11):1433–42. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5083129/pdf/nihms810742.pdf>
 80. Berntsson J, Eberhard J, Nodin B, Leandersson K, Larsson AH, Jirström K.

- Expression of programmed cell death protein 1 (PD-1) and its ligand PD-L1 in colorectal cancer: Relationship with sidedness and prognosis. *Oncoimmunology*. 2018;7(8):1–16.
81. Kim SW, Roh J, Park CS. Immunohistochemistry for Pathologists: Protocols, Pitfalls, and Tips. *J Pathol Transl Med*. 2016;50(6):411–8.
 82. Magaki S, Hojat SA, Wei B, So A, Yong WH. An introduction to the performance of immunohistochemistry. *Methods Mol Biol*. 2019;1897:289–98.
 83. Suvarna SK, Layton C, Bancroft JD. *Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques*. 8th ed. Elsevier; 2019.
 84. Paver EC, Cooper WA, Colebatch AJ, Ferguson PM, Hill SK, Lum T, et al. Programmed death ligand-1 (PD-L1) as a predictive marker for immunotherapy in solid tumours: a guide to immunohistochemistry implementation and interpretation. *Pathology*. 2021;53(2):141–56.
 85. Sawicki T, Ruszkowska M, Danielewicz A. Factors , Development , Symptoms and Diagnosis. *Cancers (Basel)*. 2021;1–23.
 86. Elfishawy M, Abd-ELaziz SA, Hegazy A, El-Yasery DF. Immunohistochemical expression of programmed death ligand-1 (PDL-1) in colorectal carcinoma and its correlation with stromal tumor infiltrating lymphocytes. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2020;21(1):225–32.
 87. Zhong G, Peng C, Chen Y, Li J, Yang R, Wu M, et al. Expression of STING and PD-L1 in colorectal cancer and their correlation with clinical prognosis. *Int J Clin Exp Pathol [Internet]*. 2018;11(3):1256. Available from: [/pmc/articles/PMC6958181/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6958181/)
 88. Teixidó C, Vilarino N, Reyes R, Reguart N. PD-L1 expression testing in non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;1(6):1–10.
 89. Wang C, Hahn E, Slodkowska E, Eskander A, Enepekides D, Higgins K, et al. Reproducibility of PD-L1 immunohistochemistry interpretation across various types of genitourinary and head/neck carcinomas, antibody clones, and tissue types. *Hum Pathol [Internet]*. 2018;82:131–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.07.024>
 90. Straub M, Drecoll E, Pfarr N, Weichert W, Langer R, Hapfelmeier A, et al. CD274/PD-L1 gene amplification and PD-L1 protein expression are common events in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oncotarget*. 2016;7(11):12024–34.
 91. Zhang L, Jiao H, Shen M, Liu W, Li Z, Lin J. Clinical significance of tumoral

PD-L1 expression in Wilms tumors. *J Pediatr Urol* [Internet]. 2021;(xxxx):1–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2021.10.015>