

SKRIPSI

**HUBUNGAN DERAJAT *TUMOR BUDDING* DENGAN
KARAKTERISTIK KLINIKOHISTOPATOLOGI
PADA PASIEN ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL
DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN**



**CITRA ANINDITA
04011282025097**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024**

SKRIPSI

**HUBUNGAN DERAJAT *TUMOR BUDDING* DENGAN
KARAKTERISTIK KLINIKOHISTOPATOLOGI
PADA PASIEN ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL
DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar Sarjana Kedokteran
(S.Ked) pada UNIVERSITAS SRIWIJAYA



**CITRA ANINDITA
04011282025097**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2024**

HALAMAN PENGESAHAN

**HUBUNGAN DERAJAT TUMOR BUDDING DENGAN KARAKTERISTIK
KLINIKOHISTOPATOLOGI PADA PASIEN ADENOKARSINOMA
KOLOREKTAL DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN**

Oleh:
Citra Anindita
04011282025097

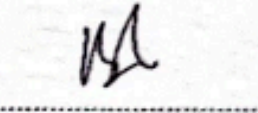
SKRIPSI
Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh
gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Sriwijaya

Palembang, 24 Juli 2024
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I
dr. Suly Auline Rusminan, Sp.PA, Subsp. D.H.B.(K)
NIP. 196910072009122001




Pembimbing II
dr. Veny Larasati, M.Biomed
NIP. 198510272009122006



Penguji I
dr. Krisna Murti, Sp.PA, Subsp. H.L.E (K),
M.Biotech. Stud. Ph.D
NIP. 196312101991032002

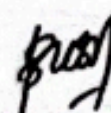


Penguji II
dr. Nyiayu Fauziah Kurniawaty, Sp.PA
NIDN/NIPK 8982370023

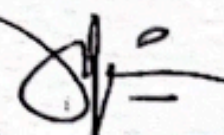


Mengetahui,
Koordinator Program Studi
Pendidikan Dokter

Wakil Dekan I
Fakultas Kedokteran


dr. Susilawati, M.Kes
NIP. 197802272010122001




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

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi ini dengan judul “Hubungan Derajat *Tumor Budding* dengan Karakteristik Klinikohistopatologi pada Pasien Adenokarsinoma Kolorektal di RSUP Dr. Mohammad Hoesin” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 24 Juli 2024.

Palembang, 24 Juli 2024

Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah berupa Laporan Akhir Skripsi

Pembimbing I

dr. Suly Auline Rusminan, Sp.PA, Subsp. D.H.B.(K)

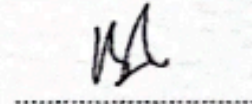
NIP. 196910072009122001



Pembimbing II

dr. Veny Larasati, M.Biomed

NIP. 198510272009122006



Penguji I

dr. Krisna Murti, Sp.PA, Subsp. H.L.E (K),

M.Biotech. Stud. Ph.D

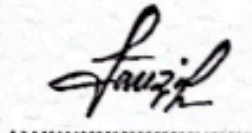
NIP. 196312101991032002



Penguji II

dr. Nyjavy Fauziah Kurniawaty, Sp.PA

NIDN/NIPK 8982370023



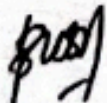
Mengetahui,

Koordinator Program Studi

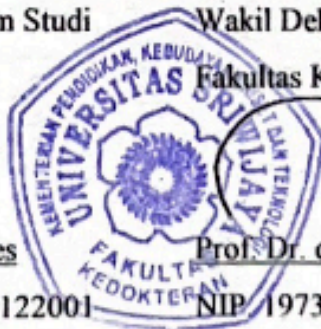
Wakil Dekan I

Pendidikan Dokter

Fakultas Kedokteran


dr. Susilawati, M.Kes

NIP. 197802272010122001




Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked

NIP. 197306131999031001

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Citra Anindita
NIM : 04011282025097
Judul : Hubungan Derajat *Tumor Budding* dengan Karakteristik Klinikohistopatologi pada Pasien Adenokarsinoma Kolorektal di RSUP Dr. Mohammad Hoesin

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.



Citra Anindita

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Citra Anindita
NIM : 04011282025097
Judul : Hubungan Derajat *Tumor Budding* dengan Karakteristik Klinikohistopatologi pada Pasien Adenokarsinoma Kolorektal di RSUP Dr. Mohammad Hoesin

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, 24 Juli 2024



Citra Anindita

ABSTRAK

**HUBUNGAN DERAJAT *TUMOR BUDDING* DENGAN KARAKTERISTIK
KLINIKOHISTOPATOLOGI PADA PASIEN ADENOKARSINOMA
KOLOREKTAL DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN**

Latar Belakang: Kanker kolorektal merupakan salah satu penyakit kanker yang prevalensinya meningkat secara global. *Tumor budding*, yang merupakan penanda morfologis dari invasivitas tumor, telah diidentifikasi sebagai faktor prognostik penting dalam kanker ini. Meskipun banyak penelitian telah dilakukan untuk mengidentifikasi hubungan antara derajat tumor budding dengan karakteristik klinis dan histopatologis, belum ada konsensus yang jelas terutama dalam konteks populasi di Indonesia, termasuk di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Metode: Penelitian ini menggunakan pendekatan retrospektif dengan mengumpulkan data dari rekam medis pasien yang didiagnosis dengan adenokarsinoma kolorektal di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Sampel penelitian mencakup karakteristik klinis seperti usia, jenis kelamin, dan lokasi tumor, serta karakteristik histopatologis seperti derajat diferensiasi, kedalaman invasi tumor (T), status metastasis kelenjar getah bening (N), dan invasi limfatik dan perineural. Derajat tumor budding dievaluasi dari spesimen histopatologis pasien menggunakan kriteria dari *International Tumor Budding Consensus Conference* (ITBCC). Data yang terkumpul diolah dengan menggunakan Program SPSS dan Microsoft Excel. Data disajikan dalam bentuk tabel frekuensi dan narasi.

Hasil: Distribusi derajat *tumor budding* menunjukkan 59,2% pasien memiliki derajat rendah. Karakteristik klinis: mayoritas berusia ≥ 50 tahun (71,1%), laki-laki (71,1%), dan tumor di kolon kiri (75%). Karakteristik histopatologis: 75% dengan derajat diferensiasi rendah, 59,2% kedalaman invasi tumor T3, 44,7% tanpa metastasis kelenjar getah bening (N0), 90,8% tanpa metastasis jauh (M0), 55,3% dengan invasi limfatik, dan 66,2% tanpa invasi perineural. Analisis statistik

menunjukkan hubungan signifikan antara derajat tumor budding dengan usia pasien, kedalaman invasi tumor (T), status metastasis kelenjar getah bening (N), dan invasi limfatik. Tidak ada hubungan signifikan dengan jenis kelamin, lokasi tumor, dan invasi perineural.

Kesimpulan: Derajat *tumor budding* pada pasien adenokarsinoma kolorektal di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang berhubungan signifikan dengan usia, kedalaman invasi tumor, status metastasis kelenjar getah bening, dan invasi limfatik.

Kata Kunci: *Tumor Budding*, Adenokarsinoma Kolorektal, Karakteristik Klinikohistopatologi

ABSTRACT

**THE RELATIONSHIP BETWEEN TUMOR BUDDING DEGREE AND
CLINICOHISTOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS IN
COLORECTAL ADENOCARCINOMA PATIENTS
AT RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN**

Background: Colorectal cancer is one of the most prevalent cancers globally. Tumor budding, which is a morphological marker of tumor invasiveness, has been identified as an important prognostic factor in these cancer. Although many studies have been conducted to identify the relationship between the degree of tumor budding with clinical and histopathological characteristics, there is no clear consensus especially in the context of the Indonesian population, including at Dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang.

Method: This study used a retrospective approach by collecting data from the medical records of patients diagnosed with colorectal adenocarcinoma at Dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang. The study sample included clinical characteristics such as age, gender, and tumor location, and histopathological characteristics such as degree of differentiation, depth of tumor invasion (T), lymph node metastasis status (N), and lymphatic and perineural invasion. The degree of tumor budding was evaluated from histopathological specimens of patients using criteria from the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC). The collected data were processed using the SPSS Program and Microsoft Excel. Data is presented in the form of frequency tables and narratives.

Results: The distribution of tumor budding degree showed 59.2% of patients had low degree. Clinical characteristics: the majority were ≥ 50 years old (71.1%), male (71.1%), and tumors in the left colon (75%). Histopathologic characteristics: 75% with low degree of differentiation, 59.2% with T3 tumor invasion depth, 44.7% without lymph node metastasis (N0), 90.8% without distant metastasis (M0), 55.3% with lymphatic invasion, and 66.2% without perineural invasion. Statistical analysis

showed significant associations between the degree of tumor budding and patient age, depth of tumor invasion (T), lymph node metastasis status (N), and lymphatic invasion. There was no significant association with gender, tumor location, and perineural invasion.

Conclusion: The degree of tumor budding in colorectal adenocarcinoma patients at Dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang is significantly associated with age, depth of tumor invasion, lymph node metastasis status, and lymphatic invasion.

Keywords: Tumor Budding, Colorectal Adenocarcinoma, Clinicohistopathological Characteristics.

RINGKASAN

**HUBUNGAN DERAJAT *TUMOR BUDDING* DENGAN KARAKTERISTIK
KLINIKOHISTOPATOLOGI PADA PASIEN ADENOKARSINOMA
KOLOREKTAL DI RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN**

Kanker kolorektal merupakan penyakit kanker dengan prevalensi meningkat secara global. Tumor budding, yang menandai morfologi invasivitas tumor, diakui sebagai faktor prognostik penting dalam jenis kanker ini. Meskipun banyak penelitian telah dilakukan untuk mengetahui hubungan antara derajat tumor budding dengan karakteristik klinis dan histopatologis, konsensus yang jelas masih belum ada, terutama dalam konteks populasi di Indonesia, termasuk di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Penelitian ini menggunakan pendekatan retrospektif dengan mengumpulkan data dari rekam medis pasien yang didiagnosis dengan adenokarsinoma kolorektal di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Sampel penelitian mencakup karakteristik klinis seperti usia, jenis kelamin, dan lokasi tumor, serta karakteristik histopatologis seperti derajat diferensiasi, kedalaman invasi tumor (T), status metastasis kelenjar getah bening (N), dan invasi limfatik dan perineural. Derajat tumor budding dievaluasi dari spesimen histopatologis pasien menggunakan kriteria dari *International Tumor Budding Consensus Conference* (ITBCC). Data yang terkumpul diolah dengan menggunakan program SPSS dan Microsoft Excel serta disajikan dalam bentuk tabel frekuensi dan narasi. Distribusi derajat *tumor budding* menunjukkan 59,2% pasien memiliki derajat rendah. Karakteristik klinis: mayoritas berusia ≥ 50 tahun (71,1%), laki-laki (71,1%), dan tumor di kolon kiri (75%). Karakteristik histopatologis: 75% dengan derajat diferensiasi rendah, 59,2% kedalaman invasi tumor T3, 44,7% tanpa metastasis kelenjar getah bening (N0), 90,8% tanpa metastasis jauh (M0), 55,3% dengan invasi limfatik, dan 66,2% tanpa invasi perineural. Analisis statistik menunjukkan hubungan signifikan antara derajat tumor budding dengan usia pasien, kedalaman invasi tumor (T), status metastasis kelenjar getah bening (N),

dan invasi limfatik. Tidak ada hubungan signifikan dengan jenis kelamin, lokasi tumor, dan invasi perineural. Dengan demikian, derajat *tumor budding* pada pasien adenokarsinoma kolorektal di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang berhubungan signifikan dengan usia, kedalaman invasi tumor, status metastasis kelenjar getah bening, dan invasi limfatik.

Kata Kunci: *Tumor Budding*, Adenokarsinoma Kolorektal, Karakteristik Klinikohistopatologi.

SUMMARY

**THE RELATIONSHIP BETWEEN TUMOR BUDDING DEGREE AND
CLINICOHISTOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS IN
COLORECTAL ADENOCARCINOMA PATIENTS
AT RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN**

Colorectal cancer is a cancer with increasing prevalence globally. Tumor budding, which characterizes the morphology of tumor invasiveness, is recognized as an important prognostic factor in this type of cancer. Although many studies have been conducted to determine the relationship between the degree of tumor budding with clinical and histopathological characteristics, a clear consensus still does not exist, especially in the context of the population in Indonesia, including at Dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang. This study used a retrospective approach by collecting data from the medical records of patients diagnosed with colorectal adenocarcinoma at Dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang. The study sample included clinical characteristics such as age, gender, and tumor location, and histopathological characteristics such as degree of differentiation, depth of tumor invasion (T), lymph node metastasis status (N), and lymphatic and perineural invasion. The degree of tumor budding was evaluated from the histopathological specimens of the patients using criteria from the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC). The collected data were processed using SPSS and Microsoft Excel programs and presented in the form of frequency tables and narratives. The distribution of tumor budding degree showed 59.2% of patients had low degree. Clinical characteristics: the majority were ≥ 50 years old (71.1%), male (71.1%), and tumors in the left colon (75%). Histopathologic characteristics: 75% with low degree of differentiation, 59.2% with T3 tumor invasion depth, 44.7% without lymph node metastasis (N0), 90.8% without distant metastasis (M0), 55.3% with lymphatic invasion, and 66.2% without perineural invasion. Statistical analysis showed significant relationships between the degree of tumor budding and patient age, depth of tumor invasion (T), lymph node metastasis status (N), and lymphatic invasion. No significant association with gender, tumor location, and perineural invasion. Thus, the degree of tumor budding in colorectal adenocarcinoma patients

at Dr. Mohammad Hoesin Hospital Palembang was significantly associated with age, depth of tumor invasion, lymph node metastasis status, and lymphatic invasion.

Keywords: Tumor Budding, Colorectal Adenocarcinoma, Clinicohistopathological Characteristic

KATA PENGANTAR

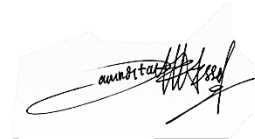
Puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa karena berkat rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul” Hubungan Derajat *Tumor Budding* dengan Karakteristik Klinikohistopatologi pada Pasien Adenokarsinoma Kolorektal di RSUP Dr. Mohammad Hoesin” dapat diselesaikan dengan baik. Skripsi ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S. Ked.) pada Program Studi Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Dalam penyusunan skripsi ini melibatkan banyak pihak yang selalu senantiasa memberi bantuan, dukungan serta doa. Oleh sebab itu, ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis ucapkan kepada:

1. dr. Suly Auline Rusminan, Sp. P.A. Subsp. D.H.B. (K) dan dr. Veny Larasati, M. Biomed selaku dosen pembimbing yang telah memberikan banyak bantuan, masukan serta ilmu untuk membimbing dan mengarahkan penulis selama penulisan skripsi ini.
2. dr. Krisna Murti, Sp.PA, Subsp. H.L.E (K), M.Biotech. Stud. Ph.D dan dr. Nyiayu Fauziah Kurniawaty, Sp.PA sebagai penguji yang telah memberikan kritik, saran, masukan, dan ilmu kepada saya dalam penyusunan skripsi ini.
3. Bapak Erwin Sopyan selaku ayahanda penulis, Ibu Eriszani Fadilah selaku ibu penulis, Teta Najwa selaku adik penulis, Bapak Haris Fadilah selaku datuk penulis, dan Ibu Maimunah selaku mak meme dari penulis serta saudara dan keluarga penulis yang senantiasa memberikan dukungan dan doa selama penulisan skripsi ini.
4. Teman dekat penulis, yaitu *circle* kabupaten, cari kost madang, nax bkl, teman-teman ambis dapet A, dan *Amygdala* yang menjadi penyemangat bagi penulis.

Penulis menyadari bahwa laporan akhir skripsi yang telah dibuat masih terdapat banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis membutuhkan saran dan

masukan terhadap laporan ini. Semoga segala bantuan, bimbingan, motivasi, serta doa yang telah diberikan kepada penulis dibalas oleh Tuhan dengan balasan yang lebih baik. Kritik dan saran yang bersifat membangun dari pembaca sangat diharapkan agar skripsi ini lebih bermanfaat. Akhir kata, saya ucapkan terima kasih dan saya harap penelitian ini dapat bermanfaat.

Palembang, 24 Juli 2024

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Citra Anindita', is written over a light gray, irregularly shaped background that resembles a piece of paper or a stamp.

Citra Anindita

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGESAHAN	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
HALAMAN PERSETUJUAN	Kesalahan! Bookmark tidak ditentukan.
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS	iii
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	ix
RINGKASAN	xi
SUMMARY	xiii
KATA PENGANTAR	xv
DAFTAR ISI	xvii
DAFTAR TABEL	xx
DAFTAR GAMBAR	xxi
DAFTAR LAMPIRAN	xxii
DAFTAR SINGKATAN	xxiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Hipotesis Penelitian	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
1.5.1 Manfaat Teoritis	4
1.5.2 Manfaat Praktis	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Anatomi Usus Besar	6
2.1.1 Sekum dan Apendiks Vermiformis	7
2.1.2 Kolon	7
2.1.3 Rektum dan Kanalis Analis	8
2.2 Histologi Usus Besar	8
2.3 Adenokarsinoma Kolorektal	9
2.3.1 Definisi	9
2.3.2 Epidemiologi	10
2.3.3 Etiologi dan Faktor Risiko	11
2.3.4 Patogenesis	13
2.3.5 Gejala Klinis	16
2.3.6 Deteksi Dini dan Diagnosis	16
2.3.7 Gambaran Makroskopis	17
2.3.8 Klasifikasi Histopatologi	18
2.3.9 Karakteristik Histopatologi	24
2.3.10 Stadium TNM	34
2.3.11 Derajat Diferensiasi	36
2.3.12 Tatalaksana	36

2.3.13 Prognosis	37
2.4 Kerangka Teori	38
2.5 Kerangka Konsep.....	39
BAB 3 METODE PENELITIAN	40
3.1 Jenis Penelitian	40
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	40
3.3 Populasi dan Sampel.....	40
3.3.1 Populasi Penelitian	40
3.3.2 Sampel	41
3.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	42
3.4 Variabel Penelitian.....	43
3.4.1 Variabel Dependen	43
3.4.2 Variabel Independen.....	43
3.5 Definisi Operasional	44
3.6 Cara Kerja/ Cara Pengumpulan Data.....	47
3.7 Alur Kerja Penelitian	48
BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....	49
4.1 Hasil Penelitian.....	49
4.1.1 Analisis Univariat.....	50
4.1.2 Analisis Bivariat	53
4.1.3 Analisis Multivariat	58
4.2 Pembahasan	59
4.2.1 Pembahasan Distribusi Derajat Tumor Budding dengan Karakteristik Klinikohistopatologi pada Pasien Adenocarcinoma Kolorektal..	59
4.2.2 Pembahasan Hubungan Derajat Tumor Budding dengan Usia	62
4.2.3 Pembahasan Hubungan Derajat Tumor Budding dengan Jenis Kelamin.....	63
4.2.4 Pembahasan Hubungan Derajat Tumor Budding dengan Lokasi Tumor	64
4.2.5 Pembahasan Hubungan Derajat Tumor Budding dengan Subtipe Histopatologi.....	65
4.2.6 Pembahasan Hubungan Derajat Tumor Budding dengan Derajat Diferensiasi	66
4.2.7 Pembahasan Hubungan Derajat Tumor Budding dengan Kategori T pada Stadium TNM.....	67
4.2.8 Pembahasan Hubungan Derajat Tumor Budding dengan dengan Kategori N pada Stadium TNM.....	67
4.2.9 Pembahasan Hubungan Derajat Tumor Budding dengan dengan Kategori M pada Stadium TNM	68
4.2.10 Pembahasan Hubungan Derajat Tumor Budding dengan Invasi Limfatik	69
4.2.11 Pembahasan Hubungan Derajat Tumor Budding dengan Invasi Perineural	70
4.2.12 Pembahasan Uji Multivariat	70
4.3 Keterbatasan Penelitian	71
BAB 5 SIMPULAN DAN SARAN	72

5.1 Simpulan.....	72
5.2 Saran.....	73
DAFTAR PUSTAKA.....	74
LAMPIRAN	88
BIODATA.....	107

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Klasifikasi Tumor menurut <i>American Joint Committee on Cancer</i> (AJCC).....	18
2.2 Tumor budding pada tepi invasif.....	28
2.3 Sistem Stadium TNM Karsinoma Kolorektal WHO 2019.....	35
2.4 Derajat Diferensiasi Adenokarsinoma Kolorektal WHO 2010 dan 2019.....	36
3.1 Definisi Operasional.....	44
4.1 Analisis Univariat.....	52
4.2 Analisis Bivariat Usia.....	54
4.3 Analisis Bivariat Jenis Kelamin.....	54
4.4 Analisis Bivariat Lokasi Tumor.....	55
4.5 Analisis Bivariat Subtipe Histopatologi.....	55
4.6 Analisis Bivariat Derajat Diferensiasi.....	56
4.7 Analisis Bivariat Tumor (T) pada stadium TNM.....	56
4.8 Analisis Bivariat Nodul (N) pada Stadium TNM.....	57
4.9 Analisis Bivariat Metastase (M) pada Stadium TNM.....	57
4.10 Analisis Bivariat Invasi Limfatik.....	58
4.11 Analisis Bivariat Invasi Perineural.....	58
4.12 Analisis Multivariat.....	59

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Anatomi Usus Besar	6
2.2 Histologi Usus Besar (potongan transversal) dengan pulasan H&E	9
2.3 Patogenesis Kanker Kolorektal.....	14
2.4 Perubahan morfologi dan molekuler pada jalur mismatch repair dalam karsinogenesis kolon.....	15
2.5 Adenokarsinoma kolorektal A	17
2.6 Serrated Adenocarcinoma.....	19
2.7 Adenoma-like adenocarcinoma	20
2.8 Micropapillary Adenocarcinoma	20
2.9 Mucinous adenocarcinoma	21
2.10 Signet-ring cell adenocarcinoma	22
2.11 Medullary carcinoma. Lembaran sel tumor yang diinfiltrasi oleh limfosit. ..	22
2.12 Karsinoma adenoskuamosa pada kolorektum ⁹	23
2.13 Undifferentiated carcinoma	24
2.14 Tumor budding pada tepi invasif	25
2.15 Mekanisme Tumor budding.....	31
2.16 Kerangka Teori	38
2.17 Kerangka Konsep.....	39
3.1 Alur Kerja Penelitian	48
4.1 Bagan Kerangka Operasional	50

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Lembar Konsultasi Pembimbing	88
2. Master Data.....	89
3. Hasil Analisis SPSS.....	93
4. Sertifikat Etik.....	103
5. Surat Izin Penelitian.....	104
6. Surat Selesai Penelitian.....	105

DAFTAR SINGKATAN

AJCC	: <i>American Joint Committee on Cancer</i>
ASR	: <i>Age Standardise Rate</i>
APC	: <i>Adenomatous polyposis</i>
CIMP	: <i>CpG Island Methylator Phenotype</i>
CIN	: <i>Chromosomal Instability</i>
CRC	: <i>Colorectal cancer</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
EMT	: <i>Epithelial Mesenchimal Transition</i>
HE	: <i>Hematoxylin-eosin</i>
ITB	: <i>Intratumoral budding</i>
ITBCC	: <i>International Tumor budding Consensus Conference</i>
LVI	: <i>Lymphatic invasion</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
MSI	: <i>Microsatellite Instability</i>
PNI	: <i>Perineural invasion</i>
PTB	: <i>Peritumoral budding</i>
TB	: <i>Tumor budding</i>
TME	: <i>Tumor microenvironment</i>
TNM	: <i>Tumor-Node-Metastase</i>
VEGFR	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker kolorektal merupakan kondisi di mana sel-sel dalam usus besar mengalami pertumbuhan yang tidak terkendali dan akhirnya membentuk tumor ganas. Tumor ini biasanya berkembang secara perlahan dari polip kecil yang muncul pada dinding usus besar. Jika tidak segera diobati, polip-polip tersebut dapat berkembang menjadi kanker.^{1,2}

Kanker kolorektal merupakan salah satu kanker yang paling mematikan di dunia.³ Kanker kolorektal menjadi keganasan dengan angka kejadian menempati urutan ketiga di dunia bahkan menjadi kanker dengan angka mortalitas kedua setelah kanker paru-paru.⁴ Di Indonesia, kanker kolorektal menempati urutan keempat dari segi insidensi dan penyebab kematian oleh kanker kelima pada tahun 2020.⁵ Menurut data sistem informasi rumah sakit, pada tahun 2015, jumlah kasus kanker kolorektal tertinggi di Indonesia ditemukan di Provinsi Sumatera Selatan, dengan total 957 kasus.⁶ Angka kematian akibat kanker kolorektal di seluruh dunia mencapai 880.792 kasus (9,2%). Di kawasan Asia, terdapat 452.492 kasus kematian (8,3%), di kawasan Asia Tenggara terdapat 77.170 kasus (5,8%), dan di Indonesia tercatat 16.034 kasus kematian (7,7%).⁷

Sebagian besar karsinoma kolorektal adalah adenokarsinoma dengan diferensiasi intestinal; *mucinous*, *serrated*, dan *signet ring cell* namun kurang umum dijumpai.⁸ Adenokarsinoma menyumbang sekitar 90% dari total kanker kolorektal. Adenokarsinoma kolorektal merupakan tumor ganas dengan gambaran diferensiasi kelenjar atau musinus yang terletak pada usus besar.⁹

Pada karsinoma kolorektal, klasifikasi stadium klinis kanker dan nilai prognostik menggunakan sistem yang dikeluarkan oleh *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Klasifikasi AJCC menggunakan kriteria patologi berupa *primary tumor extension* (pT), *regional lymph nodes* (N), dan *far metastases* (M)

yang disingkat TNM.^{9,10} Sampai saat ini, klasifikasi TNM tetap menjadi *gold standard* dalam menetapkan prognosis bagi pasien dengan kanker kolorektal.

Heterogenitas survival yang tinggi pada pasien kanker kolorektal dengan stadium yang serupa menunjukkan perlunya biomarker prognostik tambahan. Oleh karena itu, riset saat ini difokuskan pada *tumor budding* yang sering dihubungkan dengan agresivitas tumor.¹¹ Hubungan antara *tumor budding* dan stadium TNM dapat memberikan indikasi tentang seberapa agresif dan lanjut penyakit kanker tersebut. Studi telah menunjukkan bahwa tingkat *tumor budding* yang tinggi dapat berkorelasi dengan stadium yang lebih tinggi, menunjukkan keterlibatan lebih banyak jaringan dan penyebaran kanker.^{12,13} Selain itu, ditemukan adanya hubungan yang signifikan secara statistik antara derajat histopatologi tumor, LVI, PNI, metastasis kelenjar getah bening, kedalaman invasi, stadium TNM, dan lokasi tumor dengan status *tumor budding*.^{14,15}

Dalam *World Health Organization (WHO) Classification of Digestive System Tumors* edisi ke-5 tahun 2019 disebutkan bahwa *tumor budding* (TB) merupakan penentu nilai prognostik dan kelangsungan hidup. *Tumor budding* merupakan kelompok sel tumor kecil (sekitar 5 sel) terlepas dari epitel neoplastik dan bermigrasi ke stroma di sekitarnya pada tepi tumor.¹⁶ *Tumor budding* memiliki kemampuan untuk memisahkan dari tumor utama, menghindari respons pertahanan tubuh dan dapat menginvasi ke dalam pembuluh limfatik dan vaskular, dan akhirnya mengalami metastasis yang jauh.¹⁷

Tumor budding merupakan faktor prognostik independen dari kanker kolorektal yang berhubungan dengan diferensiasi yang buruk, invasi perineural, dan invasi limfovaskular.¹⁸ Beberapa riset menunjukkan bahwa tumor budding dapat terkait dengan invasi limfatik. Invasi limfatik merupakan kemampuan sel kanker untuk menyebar ke sistem limfatik. Tumor yang menunjukkan *budding* lebih mungkin menyebar melalui saluran limfatik, yang dapat berkontribusi pada peningkatan risiko metastasis.^{13,19} Selain itu terdapat pula hubungan antara tumor budding dan invasi perineural yang melibatkan sel kanker di sekitar saraf perifer. Keterlibatan perineural dapat memperburuk prognosis dan memengaruhi pilihan

terapi. Tumor yang menunjukkan tingkat tumor budding yang tinggi memiliki potensi invasi perineural yang lebih besar.¹⁹

Pada pasien kanker kolorektal yang didiagnosis dengan stadium 1, *tumor budding* merupakan faktor prediktor kejadian metastasis kelenjar getah bening.²⁰ Pada pasien yang didiagnosis dengan kanker kolorektal stadium 2, status *tumor budding* derajat tinggi menunjukkan perilaku agresif.²⁰ Pada stadium 3, status *tumor budding* merupakan prediktor penting untuk kekambuhan lokal, kelangsungan hidup, tingkat regresi tumor, dan kemosensitivitas terapi.^{20,21} Pada pasien dengan stadium 4, status *tumor budding* dapat digunakan untuk mengevaluasi perkembangan penyakit sebagai faktor prognostik tetapi bukan sebagai prediktor kelangsungan hidup.²¹

Riset mengenai hubungan *tumor budding* dengan karakteristik klinikohistopatologi pada adenokarsinoma kolorektal khususnya di Indonesia masih tergolong minim. Oleh karena itu, riset ini dilakukan guna mengetahui hubungan derajat *tumor budding* dengan karakteristik klinikohistopatologi pada pasien adenokarsinoma kolorektal di RSUP Dr. Mohammad Hoesin. Hal ini dapat membantu para klinisi untuk menjadi penanda prognostik yang bermanfaat bagi pasien kanker kolorektal di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang di masa akan datang.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ditemukan adanya hubungan antara derajat *tumor budding* dengan karakteristik klinikohistopatologi pada adenokarsinoma kolorektal di Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara derajat *tumor budding* dengan karakteristik klinikohistopatologi pada adenokarsinoma kolorektal di Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai derajat *tumor budding* pada pasien adenokarsinoma kolorektal di Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Mengetahui distribusi karakteristik klinikopatologi meliputi usia, jenis kelamin, lokasi tumor, subtype histopatologi, dan derajat diferensiasi pada pasien adenokarsinoma kolorektal di Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
3. Mengetahui distribusi karakteristik histopatologi meliputi stadium TNM, invasi limfatik, invasi perineural dan *tumor budding pada* pasien adenokarsinoma kolorektal di Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.
4. Menganalisis hubungan antara *tumor budding* dengan karakteristik klinikohistopatologi pada pasien adenokarsinoma kolorektal di Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis riset ini meliputi adanya hubungan yang signifikan antara derajat *tumor budding* dengan karakteristik klinikohistopatologi pada adenokarsinoma kolorektal.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

1. Riset ini diharapkan mampu menjadi salah satu referensi bacaan riset mengenai hubungan derajat *tumor budding* dengan karakteristik klinikohistopatologi pada adenokarsinoma kolorektal di Departemen Patologi Anatomi rumah sakit di Indonesia.
2. Riset ini diharapkan mampu berkontribusi sebagai bahan pengembangan riset mengenai hubungan derajat *tumor budding* dengan karakteristik klinikohistopatologi pada adenokarsinoma kolorektal, khususnya di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

1.5.2 Manfaat Praktis

Riset ini diharapkan mampu memperkaya informasi mengenai hubungan derajat *tumor budding* dengan karakteristik klinikohistopatologi pada adenokarsinoma kolorektal, serta dapat dijadikan referensi bagi para klinisi dalam memprediksi prognosis adenokarsinoma kolorektal.

DAFTAR PUSTAKA

1. What Is Colorectal Cancer? | CDC [Internet]. [cited 2024 Jan 11]. Available from: https://www.cdc.gov/cancer/colorectal/basic_info/what-is-colorectal-cancer.htm
2. Kanker Usus Besar [Internet]. [cited 2024 Jan 24]. Available from: <https://ayosehat.kemkes.go.id/topik-penyakit/neoplasma/kanker-usus-besar>
3. Luo C, Cen S, Ding G, Wu W. Mucinous colorectal adenocarcinoma: clinical pathology and treatment options. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1186/s40880-019-0361-0>
4. GLOBOCAN 2020. Colorectum fact sheet [serial online]. International Agency for Research on Cancer [Internet]. 2020 [cited 2023 Jul 30]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
5. GLOBOCAN 2020. Indonesia fact sheet [serial online]. International Agency for Research on Cancer [Internet]. 2020 [cited 2023 Jul 30]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>
6. Kementerian Kesehatan RI 2017. PROFIL PENYAKIT TIDAK MENULAR TAHUN 2016 [Internet]. [cited 2023 Jul 30]. Available from: <https://p2ptm.kemkes.go.id/dokumen-ptm/profil-penyakit-tidak-menular-tahun-2016>
7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. 394 CA: A Cancer Journal for Clinicians Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA CANCER J CLIN [Internet]. 2018 [cited 2023 May 29];68:394–424. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21492>

8. Johncilla M, Yantiss RK. Histology of Colorectal Carcinoma: Proven and Purported Prognostic Factors. Vol. 13, Surgical Pathology Clinics. W.B. Saunders; 2020. p. 503–20.
9. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 May 28];76(2):182. Available from: [/pmc/articles/PMC7003895/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32003895/)
10. Lugli A, Karamitopoulou E, Zlobec I. Tumour budding: a promising parameter in colorectal cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2012 [cited 2023 Aug 1];106:1713–7. Available from: www.bjcancer.com
11. Lugli A, Karamitopoulou E, Zlobec I. Tumour budding: a promising parameter in colorectal cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2012 May 22 [cited 2023 May 29];106(11):1713–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22531633/>
12. Graham RP, Vierkant RA, Tillmans LS, Wang AH, Laird PW, Weisenberger DJ, et al. Tumor Budding in Colorectal Carcinoma: Confirmation of Prognostic Significance and Histologic Cutoff in a Population-based Cohort. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2024 Jan 24];39(10):1340–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26200097/>
13. Karamitopoulou E, Zlobec I, Kölzer V, Kondi-Pafiti A, Patsouris ES, Gennatas K, et al. Proposal for a 10-high-power-fields scoring method for the assessment of tumor budding in colorectal cancer. *Mod Pathol* [Internet]. 2013 Feb [cited 2024 Jan 24];26(2):295–301. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23018875/>
14. 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*. 2020 May 1;130:139–45.

15. Ozer SP, Barut SG, Ozer B, Catal O, Sit M. The relationship between tumor budding and survival in colorectal carcinomas. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2020 Jan 24 [cited 2023 Dec 14];65(12):1442–7. Available from: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/RBwxTdvqcv4wMjwzjXGkxD/?lang=en>
16. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;
17. Lino-Silva LS, Salcedo-Hernández RA, Gamboa-Domínguez A. Tumour budding in rectal cancer. A comprehensive review. *Contemp Oncol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Aug 1];22(2):61. Available from: </pmc/articles/PMC6103233/>
18. Huh JW, Lee WY, Shin JK, Park YA, Cho YB, Kim HC, et al. A novel histologic grading system based on lymphovascular invasion, perineural invasion, and tumor budding in colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019 Feb 13;145(2):471–7.
19. Hase K, Shatney C, Johnson D, Trollope M, Vierra M. Prognostic value of tumor “budding” in patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 1993 Jul [cited 2023 Oct 19];36(7):627–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8348847/>
20. Dawson H, Galuppini F, Träger P, Berger MD, Studer P, Brügger L, et al. Validation of the international tumor budding consensus conference (ITBCC 2016) recommendations on tumor budding in stage I-IV colorectal cancer. *Hum Pathol* [Internet]. 2018 [cited 2023 Aug 1]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.10.023>
21. Zlobec I, Berger MD, Lugli A. Tumour budding and its clinical implications in gastrointestinal cancers. *Br J Cancer* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Aug 1];123(5):700–8. Available from: https://www.researchgate.net/publication/342538367_Tumour_budding_and_its_clinical_implications_in_gastrointestinal_cancers

22. Elaine Marieb, Keller Suzanne. *Essentials of Human Anatomy & Physiology*, 12/e.
23. Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM, Gray H. *Gray's Anatomy for Students*, 4th Edition (Anatomy), sách. Paper Knowledge Toward a Media History of Documents [Internet]. 2015 [cited 2023 Aug 7];3(April):49–58. Available from: <https://www.worldcat.org/title/1085137919>
24. DiFiore's. *Atlas of Histology with functional correlations. Vasa* [Internet]. 2008 [cited 2023 Aug 8];509. Available from: <https://www.worldcat.org/title/173659606>
25. Singh V. *Textbook of anatomy. Volume 2, Abdomen and lower limb*.
26. Iglesias M. *Surgical Pathology of the Gastrointestinal Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas*, 3rd Edition. *Cirugía Española (English Edition)* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Aug 2];94(1):60. Available from: <https://www.elsevier.es/en-revista-cirugia-espanola-english-edition--436-articulo-book-review-S2173507715003488>
27. Kumar V, Abbas A, Aster J. *Robbins Basic Pathology E-Book*. Elsevier Health Sciences. 2017;97–119.
28. Hamdi M, Zahari A, Asri A. Profil Karsinoma Kolorektal di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Priode Januari 2009 sampai Desember 2011. *Jurnal Kesehatan Andalas* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2023 Aug 2];4(2). Available from: <http://jurnal.fk.unand.ac.id/index.php/jka/article/view/261>
29. Ratnasari D (Dian), Mughni A (Abdul), Yudhanto E (Eko), Budijitno S (Selamat). Perbedaan Derajat Diferensiasi Adenokarsinoma Kolorektal Pada Golongan Usia Muda, Baya, Dan Tua Di Rsup Dr.kariadi Semarang. *Jurnal Kedokteran Diponegoro* [Internet]. 2012 [cited 2023 Aug 2];1(1):113476. Available from: <https://www.neliti.com/id/publications/113476/>

30. Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, et al. Colorectal cancer. *Nature Reviews Disease Primers* 2015 1:1 [Internet]. 2015 Nov 5 [cited 2023 Aug 2];1(1):1–25. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrdp201565>
31. Pantow RP, Waleleng BJ, Sedli BP. Profil Adenokarsinoma Kolon di RSUP Prof Dr. R. D. Kandou dan Siloam Hospitals Periode Januari 2016 – Juni 2017. *e-CliniC* [Internet]. 2017 [cited 2023 Aug 2];5(2). Available from: <https://ejournal.unsrat.ac.id/v3/index.php/eclinic/article/view/18766>
32. American Cancer Society. *Colorectal Cancer Facts & Figures 2023-2025*. 2023;
33. Pantow RP, Waleleng BJ, Sedli BP. Profil Adenokarsinoma Kolon di RSUP Prof Dr. R. D. Kandou dan Siloam Hospitals Periode Januari 2016 – Juni 2017. *e-CliniC*. 2017;5(2).
34. Andrews K, Alteri R, Barzi A, Brooks D, Campbell P, DelFavero M, et al. *Colorectal Cancer Facts & Figures 2017-2019*. American Cancer Society. 2017;1–40.
35. Limsui D, Vierkant RA, Tillmans LS, Wang AH, Weisenberger DJ, Laird PW, et al. Cigarette Smoking and Colorectal Cancer Risk by Molecularly Defined Subtypes. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2010 Jul 7 [cited 2023 Aug 2];102(14):1012. Available from: </pmc/articles/PMC2915616/>
36. Al-Sohaily S, Biankin A, Leong R, Kohonen-Corish M, Warusavitarne J. Molecular pathways in colorectal cancer. 2012 [cited 2023 Aug 8]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1746.2012.07200.x>
37. Mármol I, Sánchez-De-Diego C, Dieste AP, Cerrada E, Jesús M, Yoldi R. *Molecular Sciences Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future*

- Perspectives in Colorectal Cancer. [cited 2023 Aug 8]; Available from: www.mdpi.com/journal/ijms
38. Putra Tangkari AS, Sulastri H, Auline S. Hubungan Kepadatan Limfosit T Sitotoksik CD8 Dengan Karakteristik Klinikopatologi Adenokarsinoma Kolorektal. SRIWIJAYA JOURNAL OF MEDICINE [Internet]. 2019 Jun 22 [cited 2023 Aug 8];2(3):149–58. Available from: https://www.researchgate.net/publication/333950424_Hubungan_Kepadatan_Limfosit_T_Sitotoksik_CD8_Dengan_Karakteristik_Klinikopatologi_Adenokarsinoma_Kolorektal
 39. Saputra IN, Saputra H, Maker L, Iin Indrayani. Overekspresi HER-2/neu Berhubungan Positif dengan Derajat Diferensiasi, Kedalaman Invasi, dan Metastasis Kelenjar Getah Bening Regional pada Adenokarsinoma Kolorektal di Bali [Internet]. Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia (IAPI) , 2018 . 2018 [cited 2023 Aug 8]. Available from: <https://onsearch.id/Record/IOS6725.--majalahpatologiindonesia.com-p-index.php-patologi-oai:article-244>
 40. Odze R, Goldblum J. Odze and Goldblum Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas 3rd Edition. In: Elsevier. 2015.
 41. De Smedt L, Palmans S, Sagaert X. Tumour budding in colorectal cancer: what do we know and what can we do? Virchows Arch [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2023 Oct 19];468(4):397–408. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26613731/>
 42. van Wyk HC, Park J, Roxburgh C, Horgan P, Foulis A, McMillan DC. The role of tumour budding in predicting survival in patients with primary operable colorectal cancer: a systematic review. Cancer Treat Rev [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2023 Oct 19];41(2):151–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25549950/>
 43. Koelzer VH, Zlobec I, Lugli A. Tumor budding in colorectal cancer--ready for diagnostic practice? Hum Pathol [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Oct

- 19];47(1):4–19. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26476568/>
44. Cho SJ, Kakar S. Tumor budding in colorectal carcinoma: Translating a morphologic score into clinically meaningful results. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(8):952–7.
45. Lugli A, Zlobec I, Berger MD, Kirsch R, Nagtegaal ID. Tumour budding in solid cancers. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Dec 13];18(2):101–15. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32901132/>
46. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, Bosman F, Cathomas G, Dawson H, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Oct 20];30(9):1299–311. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28548122/>
47. Ran S, Volk L, Hall K, Flister MJ. Lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in breast cancer. *Pathophysiology* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2023 Oct 22];17(4):229–51. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20036110/>
48. Wiranata S, Anjani IAW, Saputra IPGS, Sadvika IGAS, Prabawa IPY, Supadmanaba IG, et al. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as a Stage Determination in Breast Cancer. *Open Access Maced J Med Sci* [Internet]. 2020 Oct 10 [cited 2023 Oct 22];8(B):1058–63. Available from:
<https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/5336>
49. Zhang S, Zhang D, Yi S, Gong M, Lu C, Cai Y, et al. The relationship of lymphatic vessel density, lymphovascular invasion, and lymph node metastasis in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Oct 22];8(2):2863. Available from: [/pmc/articles/PMC5356848/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28548122/)

50. Tammela T, Alitalo K. Lymphangiogenesis: Molecular mechanisms and future promise. *Cell* [Internet]. 2010 Feb 19 [cited 2023 Oct 22];140(4):460–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20178740/>
51. Prognostic impact of lymphatic invasion of colorectal cancer: a single-center analysis of 1,616 patients over 24 years - PubMed [Internet]. [cited 2023 Aug 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23780987/>
52. Hernández-Camarero P, López-Ruiz E, Marchal JA, Perán M. Cancer: a mirrored room between tumor bulk and tumor microenvironment. *J Exp Clin Cancer Res* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Oct 22];40(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34183054/>
53. Dinevska M, Widodo SS, Furst L, Cuzcano L, Fang Y, Mangiola S, et al. Cell signaling activation and extracellular matrix remodeling underpin glioma tumor microenvironment heterogeneity and organization. *Cell Oncol (Dordr)* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2023 Oct 22];46(3):589–602. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36567397/>
54. Hutchings C, Phillips JA, Djamgoz MBA. Nerve input to tumours: Pathophysiological consequences of a dynamic relationship. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Oct 22];1874(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32828885/>
55. Magnon C, Hall SJ, Lin J, Xue X, Gerber L, Freedland SJ, et al. Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression. *Science* [Internet]. 2013 [cited 2023 Oct 22];341(6142). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23846904/>
56. Baraldi JH, Martyn G V., Shurin G V., Shurin MR. Tumor Innervation: History, Methodologies, and Significance. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2023 Oct 22];14(8). Available from: [/pmc/articles/PMC9029781/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39029781/)

57. Reavis HD, Chen HI, Drapkin R. Tumor Innervation: Cancer Has Some Nerve. *Trends Cancer* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Oct 22];6(12):1059–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32807693/>
58. Nerves and neurotropic carcinomas - PubMed [Internet]. [cited 2023 Oct 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4026129/>
59. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer* [Internet]. 2009 Aug 1 [cited 2023 Oct 22];115(15):3379–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19484787/>
60. Bockman DE, Büchler M, Beger HG. Interaction of pancreatic ductal carcinoma with nerves leads to nerve damage. *Gastroenterology* [Internet]. 1994 [cited 2023 Oct 22];107(1):219–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8020665/>
61. Jiang SH, Li RK, Liu DJ, Xue JL, Yu MH, Zhang S, et al. The genomic, transcriptomic, and immunological profiles of perineural invasion in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Sci China Life Sci* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2023 Oct 22];66(1):183–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35804220/>
62. Pagès F, Berger A, Camus M, Sanchez-Cabo F, Costes A, Molidor R, et al. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Dec 22 [cited 2023 Oct 22];353(25):2654–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16371631/>
63. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer* [Internet]. 2009 Aug 1 [cited 2023 Aug 15];115(15):3379–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19484787/>

64. Knijn N, Mogk SC, Teerenstra S, Simmer F, Nagtegaal ID. Perineural Invasion is a Strong Prognostic Factor in Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Aug 15];40(1):103–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26426380/>
65. Al-Sukhni E, Attwood K, Gabriel EM, LeVea CM, Kanehira K, Nurkin SJ. Lymphovascular and perineural invasion are associated with poor prognostic features and outcomes in colorectal cancer: A retrospective cohort study. *Int J Surg* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Aug 15];37:42–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27600906/>
66. Ceyhan GO, Liebl F, Maak M, Schuster T, Becker K, Langer R, et al. The severity of neural invasion is a crucial prognostic factor in rectal cancer independent of neoadjuvant radiochemotherapy. *Ann Surg* [Internet]. 2010 Nov [cited 2023 Aug 15];252(5):797–803. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21037435/>
67. Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Nov 1 [cited 2023 Aug 15];27(31):5131–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19738119/>
68. Nagtegaal ID, Arends MJ, Odze RD, Lam AK. Digestive System Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition. World Health Organization. 2019;1:85–90.
69. Maker LPII, Sriwidayani NP. Hubungan antara status tumor budding dengan berbagai parameter klinikopatologi pada adenokarsinoma kolorektal di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis*. 2021 Dec 7;12(3):842–7.
70. Liana N, Hilbertina N, Devianti L, Yetti H. The Association of VEGF Expression with Degree of Differentiation and Lymphovascular Invasion in

- Colorectal Adenocarcinoma. *Majalah Patologi Indonesia*. 2022;31(1):368–75.
71. Maker LPII, Sriwidayani NP. Hubungan antara status tumor budding dengan berbagai parameter klinikopatologi pada adenokarsinoma kolorektal di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis*. 2021;12(3):842–7.
 72. Luther Y, Hamid F, Uwuratuw JA, Syarifuddin E. The association of age, gender, tumor site, and smoking habit with histopathologic types of colorectal carcinoma patients in Wahidin Sudirohusodo Hospital, Makassar, Indonesia. *Indonesia Journal of Biomedical Science*. 2022;16(2):60–4.
 73. Yolanda SC. The Association of Age, Gender, and Carcinoembryonic Antigen (CEA) levels with Adenocarcinoma Grading in Patients with Colorectal Cancer. *Jurnal Medika: Karya Ilmiah Kesehatan*. 2022;7(1):55–61.
 74. Pemuda H, Asri A, Nizar RZ, Yetti H. The Correlation of E-cadherin Expression with Tumor Grade and Tumor Budding in Endometrioid Endometrial Carcinoma. *Majalah Patologi Indonesia*. 2022;31(3).
 75. Gunasekaran V, Ekawati NP, Sumadi IWJ. Karakteristik klinikopatologi karsinoma kolorektal di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia tahun 2013-2017. *Intisari Sains Medis*. 2019;10(3).
 76. Husnah A, Yanti AKE, Arifin AF, Hasbi BE, Ikram D. Karakteristik Penderita Kanker Kolorektal di Rumah Sakit Pendidikan Ibnu Sina Makassar Tahun 2022. *Fakumi Medical Journal: Jurnal Mahasiswa Kedokteran*. 2024;4(1):19–28.
 77. Aulia FF, Rachmawati M, Junus A. Grading Tumor Pasien Adenocarcinoma Colorectal di RS Dr. Hasan Sadikin Bandung Tahun 2015. In: *Bandung Conference Series: Medical Science*. 2022. p. 436–41.

78. Novitasari N, Mulyadi IK. Hubungan antarparameter klinikopatologis pada karsinoma kolorektal post-reseksi: analisis 227 kasus periode tahun 2010-2014. *Medicina (B Aires)*. 2016;47(1).
79. Sakti A, Sulastri H, Auline S. Hubungan Kepadatan Limfosit T Sitotoksik CD8 Dengan Karakteristik Klinikopatologi Adenokarsinoma Kolorektal. *Sriwijaya Journal of Medicine*. 2019;2(3):149–58.
80. Rusdamayanti R, Sandhika W. Ekspresi E-cadherin dan MMP-1 pada Adenokarsinoma Kolorek-tal dengan dan Tanpa Metastasis KGB. *Majalah Patologi Indonesia*. 2018;27(2):28–35.
81. Muhajir HA, Nur IM, Yulianto FA. Gambaran Karakteristik Penderita Kanker Kolorektal di Bagian Patologi Anatomi Rumah Sakit Al-Islam Bandung Periode 2012-2016. *Prosiding Pendidikan Dokter*. 2017;61–71.
82. Rathod GB, Desai KN, Shrivastava A, Maru AM. Correlation of tumor budding with known clinicopathological, histomorphological and hormonal receptor status in patients with invasive breast carcinoma. *Cureus*. 2022;14(9).
83. Ghosh S, Guha P. Evaluation of Tumour Budding in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Its Relationship with other Histological Parameters of Prognosis. *Asian Pacific Journal of Cancer Biology*. 2023;8(3):203–9.
84. Wardana N, Ernawati R. Hubungan usia dan aktivitas fisik dengan jenis kanker di ruang kemoterapi rsud abdul wahab sjahranie samarinda. *Borneo Studies and Research*. 2019;1(1):159–65.
85. van Wyk HC, Roseweir A, Alexander P, Park JH, Horgan PG, McMillan DC, et al. The relationship between tumor budding, tumor microenvironment, and survival in patients with primary operable colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2019;26:4397–404.

86. Ruslim WH, Destra E, Satyanegara WG, Firmansyah Y. Gambaran Diferensiasi dan Stadium Karsinoma Kolorektal. *Termometer: Jurnal Ilmiah Ilmu Kesehatan dan Kedokteran*. 2023;1(3):237–46.
87. Pujawan IMN, Moestikaningsih M, Dewi IGASM. Densitas Tumor Budding Adenokarsinoma Kolorektal Tipe Tidak Spesifik pada Pulasan Hematoksilin-Eosin Tidak Berbeda dengan Pulasan Pan-Sitokeratin. *Majalah Patologi Indonesia*. 2018;27(1):38–44.
88. Az-Zahra DRR, Rachmawati M, Gunantara T. Analisis Varian Histopatologis dan Lokasi Tumor pada Pasien Adenocarcinoma Colorectal di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung Tahun 2016. In: *Bandung Conference Series: Medical Science*. 2022. p. 932–9.
89. Ariyanni F, Hassan AH, Hernowo BS. Hubungan BRAF V600E dan EGFR dengan Metastasis ke Kelenjar Getah Bening pada Adenokarsinoma Kolorektal. *Majalah Kedokteran Bandung*. 2015;47(3):179–85.
90. Damayanti NKAM, Winarti NW, Sriwidayani NP, Maker LPII, Saputra H, Muliarta IM. Hubungan antara ekspresi BRAF V600E dengan metastasis dan derajat diferensiasi pada adenokarsinoma kolorektal. *Intisari Sains Medis*. 2021;12(2):524–9.
91. Anbardar MH, Rahimizadeh N. Histopathologic and Prognostic Significance of Tumor Budding in Colorectal Adenocarcinoma: A Retrospective Cohort Study Conducted in Shiraz, Iran. *Iran J Pathol*. 2024;19(1):59.
92. Simbolon KR, Dewi IGASM, Sriwidayani NP, Maker LPII, Saputra H, Muliarta IM. Hubungan Lymph Vessel Density (LVD) dengan invasi limfatik dan metastasis kelenjar getah bening regional pada karsinoma payudara invasif tipe tidak spesifik di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis*. 2021;12(2):606–12.
93. Sumadi IWJ, Susraini A. Tingkat Kesesuaian Diagnosis Invasi Limfatik pada Karsinoma Duktal Invasif Payudara pada Pulasan Hematoksilin-Eosin

- Dibandingkan dengan Pulasan Imunohistokimia VEGFR-3. *Majalah Patologi Indonesia*. 2012;21(1).
94. Betge J, Langner C. Vascular invasion, perineural invasion, and tumour budding: predictors of outcome in colorectal cancer. *Acta Gastroenterol Belg*. 2011;74(4):516–29.
 95. Al-Sukhni E, Attwood K, Gabriel EM, LeVea CM, Kanehira K, Nurkin SJ. Lymphovascular and perineural invasion are associated with poor prognostic features and outcomes in colorectal cancer: a retrospective cohort study. *International Journal of Surgery*. 2017;37:42–9.
 96. El Agy F, Bardai S el, Bouguenouch L, Lahmidani N, El Abkari M, Benjelloun EB, et al. Prognostic impact of tumor budding on moroccan colon cancer patients. *Int J Surg Oncol*. 2022;2022(1):9334570.
 97. Akkoca AN, Yanik S, Özdemir ZT, Cihan FG, Sayar S, Cincin TG, et al. TNM and Modified Dukes staging along with the demographic characteristics of patients with colorectal carcinoma. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(9):2828.
 98. Baydas T, Coban G, Besiroglu M, Simsek M, Shbair ATM, Topcu A, et al. The prognostic value of tumor budding in gastric adenocarcinomas: A cross-sectional study. *International Journal of Gastrointestinal Intervention*. 2023;12(2):69–74.
 99. Li J, Ma Y, Wen L, Zhang G, Huang C, Wang J, et al. Prognostic impact of tumor budding in rectal cancer after neoadjuvant therapy: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2024;13(1):22.