

Densitas *Tumor Budding* Adenokarsinoma Kolorektal Tipe Tidak Spesifik pada Pulasan Hematoksilin-Eosin Tidak Berbeda dengan Pulasan Pan-Sitokeratin

I Made Naris Pujawan, Moestikaningsih, IGA Sri Mahendra Dewi

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana
Denpasar

ABSTRAK

Latar belakang

Tumor budding telah diketahui merupakan salah satu parameter yang mempengaruhi prognosis karsinoma kolorektal. *Tumor budding* adalah sel tunggal atau kelompok kecil (sampai 5) sel tidak berdiferensiasi pada tepi invasi karsinoma. Penilaian *tumor budding* pada sediaan pulasan hematoksilin eosin (HE) atau pada sediaan dengan imunohistokimia pan-sitokeratin masih kontroversi. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan densitas *tumor budding* adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik pada pulasan H-E dibandingkan dengan pulasan pan-sitokeratin.

Metode

Penelitian ini menggunakan rancangan studi *cross-sectional* analitik yang dilakukan pada 43 kasus adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik. Densitas *tumor budding* dihitung pada pulasan H-E dan pulasan pan-sitokeratin menggunakan metode 10 lapang pandang besar dengan pembesaran 400x (luas area 0,65 mm²) kemudian diklasifikasikan menjadi *high grade* apabila ditemukan >100 *tumor budding* per 10 lapang pandang besar dan *low grade* apabila ditemukan ≤100 *tumor budding* per 10 lapang pandang besar. Uji χ^2 (uji McNemar) digunakan untuk menilai perbedaan proporsi antara densitas *tumor budding* pada pulasan HE dengan pulasan pan-sitokeratin.

Hasil

Evaluasi densitas *tumor budding* pada pulasan HE menunjukkan 20 kasus *high grade* dan 23 kasus *low grade*. Evaluasi densitas *tumor budding* pada pulasan pan-sitokeratin menunjukkan 21 kasus *high grade* dan 22 kasus *low grade*. Analisis uji χ^2 (uji McNemar) menunjukkan evaluasi kategori *grade tumor budding* adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik pada pulasan HE tidak berbeda dengan pulasan pan-sitokeratin (p=1,000).

Kesimpulan

Penentuan densitas *tumor budding* pada kasus adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik pulasan HE tidak berbeda dengan pulasan pan-sitokeratin.

Kata kunci: adenokarsinoma kolorektal, HE, pan-sitokeratin, tipe tidak spesifik, *tumor budding*.

ABSTRACT

Background

Tumor budding known as one of the parameters that influence the prognosis of colorectal carcinoma. *Tumor budding* is single cell or small groups up to five undifferentiated cells at the edge of the invasion of carcinoma. Assessment of *tumor budding* in hematoxylin-eosin (HE) staining-slides or in pan-cytokeratin staining-slides is still controversy. This study aims to prove the density of *tumor budding* in colorectal adenocarcinoma not otherwise specified on HE staining compared with pan-cytokeratin staining.

Methods

This study design was cross-sectional analytic study carried out in 43 cases of colorectal adenocarcinoma not otherwise specified. The density of *tumor budding* evaluated on HE staining-slides and pan-cytokeratin staining-slides using 10 high-power field under 400x magnification (area of 0.65 mm²) and classified into high grade if (>100 *tumor budding*) and low grade (≤100 *tumor budding*). χ^2 test (McNemar) was used to assess differences between *tumor budding* grade evaluation on HE staining-slides and pan-cytokeratin staining-slides.

Results

Evaluation of the density of *tumor budding* on HE staining-slides showed 20 cases with high grade and 23 cases of low grade *tumor budding*. Evaluation of the density of *tumor budding* on pan-cytokeratin staining-slides showed 21 cases with high grade and 22 cases of low grade *tumor budding*. The results of χ^2 (McNemar) test showed evaluation on HE staining-slides is not different with pan-cytokeratin staining-slides for determination of density of *tumor budding* in colorectal adenocarcinoma not otherwise specified (p=1.000).

Conclusion

Density of *tumor budding* determination in colorectal adenocarcinoma not otherwise specified with HE staining-slides is not different with pan-cytokeratin staining-slides.

Key words: adenocarcinoma not otherwise specified, colorectal, HE, pan-cytokeratin, *tumor budding*.

PENDAHULUAN

Karsinoma kolorektal merupakan salah satu kanker yang sering ditemukan di dunia. Perjalanannya melibatkan berbagai faktor prognosis sehingga tumor dengan gambaran klinikopatologi yang berbeda akan memberikan hasil pengobatan yang berbeda. Meskipun terdapat berbagai macam pilihan pengobatan, penatalaksanaan karsinoma kolorektal masih merupakan proses kompleks.

Saat ini untuk menentukan pilihan pengobatan dan memperkirakan prognosis karsinoma kolorektal, sistem *tumor node metastasis* (TNM) dianggap paling mencukupi. Sistem ini melaporkan sejauh mana penyebaran tumor (T), status kelenjar getah bening (N), dan metastasis (M). Sejumlah besar sel-sel tumor mempunyai perangkat buruk meskipun dikategorikan sebagai risiko rendah berdasarkan sistem TNM. Berdasarkan hal tersebut masih diperlukan penelitian tambahan untuk identifikasi faktor patologi, molekular, dan faktor yang mempengaruhi pengobatan karsinoma kolorektal.¹ Berdasarkan penelitian-penelitian tentang faktor-faktor patologi karsinoma kolorektal, saat ini diketahui status kelenjar getah bening, invasi limfovaskuler dan perineural, tepi reseksi, subtipe histologi karsinoma kolorektal, pola invasi tumor, serta *tumor budding* mempengaruhi prognosis karsinoma kolorektal.²⁻⁴

Tumor budding adalah adanya sel tunggal atau kelompok kecil (sampai 5) sel yang tidak berdiferensiasi pada tepi invasi karsinoma kolorektal.⁵ Biologi *tumor budding* belum dipahami dengan jelas. Teori yang berlaku saat ini menyatakan *tumor budding* merupakan bagian dari *epithelial mesenchymal transition* (EMT). EMT merupakan dinamika multistap dinamis sel di mana sel epitelial kehilangan adesi antar sel dan memiliki kemampuan migrasi serta invasi yang merupakan karakteristik sel mesenkimal. EMT dan proses sebaliknya yang disebut *mesenchymal epithelial transition* (MET) merupakan proses fisiologis yang memegang peranan penting selama perkembangan embrio, penyembuhan luka, dan perbaikan jaringan. Aktivasi EMT juga diketahui berperan pada metastasis kanker.^{6,7} Apabila dilakukan pemeriksaan dengan teliti sebagian besar karsinoma kolorektal menunjukkan berbagai derajat *budding* yang memungkinkan membuat sistem

penilaian *tumor budding* dihubungkan dengan prognosis pasien.⁸

Pulasan hematoksilin-eosin (HE) merupakan pulasan yang rutin dikerjakan dalam pemeriksaan histopatologi bahan operasi termasuk untuk menegakkan diagnosis karsinoma kolorektal. *Tumor budding* dapat dinilai pada sediaan dengan pulasan HE maupun pulasan imunohistokimia (IHK) pan-sitokeratin tetapi masih terdapat kontroversi. Beberapa ahli patologi menyatakan deteksi *tumor budding* cukup dengan pemeriksaan HE karena pan-sitokeratin tidak praktis untuk diagnosis sehari-hari dan memerlukan biaya tambahan.¹ Ahli patologi lainnya menyatakan pulasan pan-sitokeratin akan meningkatkan deteksi *tumor budding* tetapi tidak meningkatkan nilai prognosis.⁹ Pada kondisi tertentu *tumor budding* sulit dinilai pada pulasan H-E karena adanya sel inflamasi padat, stroma fibroblas reaktif, atau kelenjar yang pecah sehingga diperlukan pulasan pan-sitokeratin untuk membantu deteksi *tumor budding* yang secara bermakna mengurangi variabilitas interobserver.⁸ *Tumor budding* seringkali sudah kita observasi dalam diagnostik histopatologi rutin karsinoma kolorektal dengan pulasan HE tetapi tidak dilaporkan, termasuk di Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Denpasar.

Tujuan penelitian ini untuk membuktikan bahwa evaluasi densitas *tumor budding* pada adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik pada pulasan HE dibandingkan dengan evaluasi pada pulasan pan-sitokeratin.

METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan studi *cross-sectional* analitik. Penelitian dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar. Waktu penelitian ditetapkan 31 Agustus 2016 sampai 31 Oktober 2016. Sampel penelitian adalah semua sediaan blok parafin dari bahan operasi adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik yang telah dilakukan pemeriksaan histopatologi di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sejak 1 Januari 2012 sampai 30 Juni 2016. Kriteria inklusi sampel adalah sediaan blok parafin dari bahan

operasi karsinoma kolorektal dengan diagnosis adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik, blok parafin dalam kondisi baik, blok parafin masih mengandung jaringan yang cukup untuk dilakukan evaluasi ulang, dan blok parafin mengandung massa tumor yang menunjukkan kedalaman invasi terdalam dinilai dengan menggunakan mikroskop cahaya binokuler merk Olympus CX22 LED pada pulasan HE. Kriteria eksklusi adalah blok parafin yang rusak dan berjamur, kasus adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik yang telah mendapatkan terapi tambahan berupa kemoterapi maupun radio-terapi, dan kasus adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik dengan inflamasi peritumoral padat. Sampel dihitung menggunakan rumus Lemeshow tahun 1997 didapatkan 43 sampel yang dipilih dengan cara *simple random sampling*. Variabel dalam penelitian ini terdiri dari 2 variabel yaitu variabel prediktif adalah pulasan HE dan pulasan pan-sitokeratin, serta variabel *outcome* adalah densitas *tumor budding*.

Adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik adalah adenokarsinoma kolorektal yang tidak memenuhi kriteria varian spesifik ditandai gambaran mikroskopik (1) kelenjar yang dominan dengan sedikit stroma (2) arsitektur kelenjar dengan pola *back to back*, *cribriform*, proliferasi kelenjar berukuran kecil yang ireguler (3) sel tumor berbentuk kolumnar tinggi dan berubah menjadi lebih kuboid pada diferensiasi buruk (4) bisa disertai gambaran nekrosis kotor pada lumen kelenjar dan reaksi desmoplastik pada stroma di sekitar sel tumor.¹⁰

Pulasan HE adalah pulasan histopatologi rutin yang menggunakan Mayer's hematoxilil sebagai cat utama dan eosin sebagai *counter stain*. Pulasan ini dikerjakan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar. Pulasan pan-sitokeratin adalah pulasan IHC dengan menggunakan *mouse monoclonal antibody cocktail clone AE1/AE3* (Dako, Amerika Serikat) dengan pengenceran 1:100 dan menggunakan metode *avidin-biotin complex* (ABC). Kontrol positif diambil dari jaringan adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik. Sel yang dinyatakan terpulas positif adalah sel yang terpulas coklat pada sitoplasmanya.

Densitas *tumor budding* dihitung menggunakan metode 10 lapang pandang besar

dibawah pembesaran 400x (luas area 0,65 mm²) menggunakan mikroskop binokuler merk Olympus CX22 LED oleh dua ahli patologi (MK dan MSD). Densitas *tumor budding* ini dinilai pada sediaan pulasan H-E dan pulasan pan-sitokeratin dengan kriteria yang sama yaitu *tumor budding high grade* apabila ditemukan >100 *tumor budding* per 10 lapang pandang besar dengan memakai skala luas 0,65 mm² dan *tumor budding low grade* apabila ditemukan ≤100 *tumor budding* per 10 lapang pandang besar dengan memakai skala luas 0,65 mm². *Tumor budding* didefinisikan adanya sel tunggal atau kelompok kecil (sampai 5) sel yang tidak berdiferensiasi pada tepi invasi karsinoma kolorektal.⁵

Data diolah dengan menggunakan program *Statistical Package for the Social Sciences 20.0* (SPSS) for Windows dengan langkah-langkah sebagai berikut: (1) dilakukan analisis deskriptif yang meliputi karakteristik sampel penelitian; (2) perbedaan proporsi antara evaluasi pada pulasan HE dan pulasan pan-sitokeratin untuk penentuan densitas *tumor budding* pada adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik dengan menggunakan uji χ^2 untuk kelompok berpasangan (uji McNemar); (3) nilai batas kemaknaan (α) ditentukan pada probabilitas (p)=0,05.

HASIL

Data sampel penelitian menunjukkan rentang umur 28 tahun sampai 83 tahun dengan rerata umur 58,4 tahun. Berdasarkan jenis kelamin ditemukan 24 kasus pada lelaki dan 19 kasus pada perempuan. Berdasarkan lokasi sebagian besar tumor ditemukan pada kolon kiri dan rektum dengan masing-masing 15 kasus diikuti pada kolon kanan sebanyak 13 kasus. Hasil reevaluasi derajat diferensiasi tumor menunjukkan 38 kasus termasuk kategori *moderately differentiated*, 3 kasus termasuk kategori *well differentiated*, dan 2 termasuk kategori *poorly differentiated*. Pada penelitian ini tumor sebagian besar ditemukan menginvasi subserosa atau ke dalam jaringan perikolika atau perirektal non-peritonealisasi (T3) sebanyak 31 kasus. Karakteristik sampel penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian.

Karakteristik	Jumlah (n=43)	(%)
Jenis kelamin		
Laki-laki	24	55,8
Perempuan	19	44,4
Lokasi		
Kolon kanan	13	30,2
Kolon kiri	15	34,9
Rektum	15	34,9
Derajat differensiasi		
Well differentiated	3	7
Moderately differentiated	38	88,3
Poorly differentiated	2	4,7
Kedalaman Invasi		
T1	0	0
T2	4	9,3
T3	31	72,1
T4	8	8,6

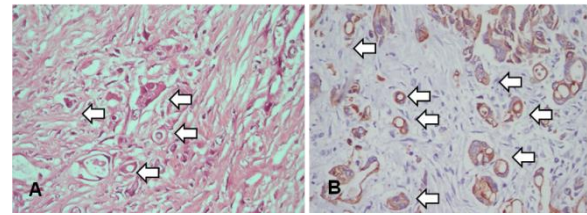
Evaluasi densitas *tumor budding* pada pulasan HE menunjukkan 20 kasus dengan *high grade tumor budding* dan 23 kasus dengan *low grade tumor budding*. Sedangkan pada pulasan pan-sitokeratin menunjukkan 21 kasus dengan *high grade tumor budding* dan 22 kasus dengan *low grade tumor budding*. Untuk mengetahui adanya perbedaan antara evaluasi densitas *tumor budding* adenokarsinoma tipe tidak spesifik pada pulasan HE dan pulasan pan-sitokeratin dilakukan uji χ^2 untuk kelompok berpasangan (uji McNemar) yang disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Densitas *tumor budding* adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik pada pulasan H-E dan pulasan pan-sitokeratin.

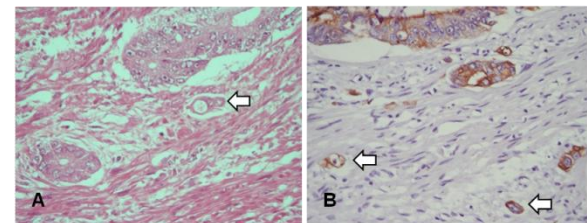
Variabel	Pulasan Pan-sitokeratin		Total
	High grade	Low grade	
Pulasan H-E			
High grade	19 (44,2%)	1 (2,3%)	20 (46,5%)
Low grade	2 (4,7%)	21 (48,8%)	23 (53,5%)
Total	21 (47,9%)	22 (51,8%)	43 (100%)

uji χ^2 (uji McNemar): $p=1,000$

Analisis statistik dengan uji McNemar menunjukkan kategori *grade tumor budding* adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik yang didiagnosis pada pulasan HE tidak berbeda dengan pulasan pan-sitokeratin ($p=1,000$). Hal ini menunjukkan densitas *tumor budding* adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik pada pulasan HE secara statistik tidak berbeda dengan pulasan pan-sitokeratin.



Gambar 1. *High grade tumor budding* (pembesaran 400x, luas area 0,65 mm²). A. Pulasan HE; B. Pulasan pan-sitokeratin.



Gambar 2. *Low grade tumor budding* (pembesaran x400, luas area 0,65 mm²). A. Pulasan HE; B. Pulasan pan-sitokeratin.

DISKUSI

Tumor budding adalah adanya sel tunggal atau kelompok kecil (sampai 5) sel yang tidak berdiferensiasi pada tepi invasif karsinoma kolorektal.⁵Selain pada karsinoma kolorektal, *tumor budding* juga telah dipelajari pada karsinoma pankreas, payudara, kepala leher, dan paru. Saat ini *tumor budding* telah diketahui merupakan faktor prognosis tambahan pada pasien karsinoma kolorektal.⁸ *Tumor budding* dapat dihitung pada pulasan HE maupun pulasan pan-sitokeratin. Selain pulasan untuk pemeriksaan *tumor budding* bervariasi, metode dalam menghitung *tumor budding* juga bervariasi. Metode yang digunakan diantaranya adalah metode dari Hase, Nakamura, Ueno, metode satu lapang pandang besar dan metode merata dari 10 lapang pandang besar.^{8,9}Pulasan HE merupakan pulasan yang rutin dikerjakan dalam pemeriksaan histopatologi bahan operasi termasuk untuk menegakkan diagnosis karsinoma kolorektal. Beberapa ahli patologi menyatakan deteksi *tumor budding* cukup dengan pemeriksaan HE karena pan-sitokeratin tidak praktis untuk diagnosis sehari-hari dan memerlukan biaya tambahan.¹ Ahli patologi lainnya menyatakan pulasan pan-sitokeratin akan meningkatkan deteksi *tumor budding* tetapi tidak meningkatkan nilai prognosis.⁹ Pada kondisi tertentu *tumor budding* sulit dinilai pada pulasan

HE karena adanya sel inflamasi padat, stroma fibroblas reaktif, atau kelenjar yang pecah sehingga diperlukan pulasan pan-sitokeratin untuk membantu deteksi *tumor budding* yang secara bermakna mengurangi variabilitas interobserver.^{8,11}

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode 10 lapang pandang besar dengan luas area 0,65 mm². Nilai potong untuk menentukan *gradetumor budding* dipakai 100. Apabila ditemukan >100 *tumor budding* per 10 lapang pandang besar dikategorikan *high grade* dan apabila ditemukan ≤100 *tumor budding* per 10 lapang pandang besar dikategorikan *low grade*.⁸ Dalam penelitian ini kasus adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik dengan inflamasi peritumoral padat dieksklusi. Densitas *tumor budding* adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik pada pulasan HE adalah 20 kasus dengan *highgrade tumor budding* dan 23 kasus dengan *lowgrade tumor budding*. Densitas *tumor budding* adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik pada pulasan pansitokeratin adalah 21 kasus dengan *high grade tumor budding* dan 22 kasus dengan *lowgrade tumor budding*. Analisis uji χ^2 (uji McNemar) menunjukkan tidak terdapat perbedaan antara pulasan HE dengan pulasan pansitokeratin untuk penentuan densitas *tumor budding* adenokarsinoma tipe tidak spesifik, dimana kategori *grade tumor budding* yang didiagnosis dengan pulasan HE tidak berbeda dengan pulasan pansitokeratin ($p=1,000$). Hal ini menunjukkan densitas *tumor budding* adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik pada pulasan HE secara statistik tidak berbeda dengan pulasan pansitokeratin.

Metode penilaian *tumor budding* yang optimal harus dapat mengurangi variabilitas interobserver, dapat diaplikasikan, dan mempunyai nilai prognosis diagnosis. Tujuan utamanya meliputi penentuan definisi yang jelas tentang parameter pemilihan blok jaringan, optimalisasi visualisasi *tumor budding*, dan menentukan kriteria standar penilaian skor *tumor budding*. Penilaian spesimen reseksi diperlukan karena tumor biasanya beraneka ragam. Blok yang optimal untuk menilai *tumor budding* dipilih dari jaringan yang mengandung tumor dengan derajat diferensiasi tertinggi selama pemeriksaan HE. *Tumor budding* paling sering ditemukan pada tepi invasi oleh karena itu kriteria jaringan

yang optimal juga harus mengandung tepi invasi tumor.^{8,11}

Pedoman penilaian *tumor budding* yang dinilai dengan pemeriksaan IHK pansitokeratin adalah sel tunggal atau kelompok kecil sel (≤5 sel) pada stroma peritumoral, sitoplasma *tumor buds* terpulsa positif dengan sitokeratin dengan inti yang dapat diidentifikasi dengan jelas, serta *cytoplasmic pseudofragment*, kelenjar yang pecah, genangan musin, dan nekrosis dieksklusi. Sel *tumor budding* dapat dihitung secara manual dibawah mikroskop atau pada mikroskop digital. Hasil evaluasi *tumor budding* sifatnya kontinyu seperti perhitungan mitosis pada kanker payudara. Perhitungan kuantitatif *tumor budding* dapat dikerjakan dengan penetapan kriteria histomorfologi yang tegas dengan penjelasan ukuran lapang pandang yang dipakai. Perhitungan numerik ini mengurangi variabilitas interobserver, dibandingkan perhitungan kualitatif *tumor budding* yang memberikan variabilitas interobserver yang tinggi.^{8,11}

Berbagai penelitian telah dikerjakan untuk menilai variabilitas interobserver dalam penilaian *tumor budding* pada karsinoma kolorektal tetapi belum ada penelitian yang menilai perbedaan evaluasi densitas *tumor budding* adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik pada pulasan HE dibandingkan evaluasi pada pulasan pansitokeratin. Nilai k untuk skor *tumor budding* bervariasi antara 0,41 (sedang) sampai 0,938 (sangat baik). Akan tetapi indeks variabilitas interobserver ini biasanya hanya dinilai dengan jumlah kasus yang sedikit. Berdasarkan penelitian ini, kategori *grade tumor budding* adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik tanpa disertai inflamasi peritumoral padat yang dinilai pada pulasan H-E tidak berbeda dengan penilaian pada pulasan pansitokeratin.^{8,9,12}

Nilai prognosis evaluasi pada pulasan HE dan pada pulasan IHK sitokeratin untuk penentuan *tumor budding* pada karsinoma kolorektal telah diteliti pada beberapa penelitian. Penelitian Horkkho *et al.* tahun 2006 menyatakan IHK sitokeratin akan meningkatkan deteksi *tumor budding* tetapi pulasan HE dan pulasan IHK sitokeratin tidak memberikan nilai prognosis yang berbeda. Penelitian Suzuki *et al.* tahun 2009 menyatakan reproduibilitas pulasan HE untuk penentuan *tumor budding* karsinoma kolorektal tidak berbeda dengan pulasan IHK

sitokeratin. Hal ini mengindikasikan bahwa *tumor budding* dapat dinilai pada sediaan dengan pulasan HE maupun pulasan IHK. *Tumor budding* dapat dilaporkan secara rutin pada laporan patologi harus valid, sah, dan mudah diaplikasikan.^{9,13-15}

Tumor budding telah diketahui merupakan marka progresi tumor yang berhubungan dengan invasi limfovaskuler, metastasis kelenjar getah bening, dan metastasis jauh.^{11,16,17} Penelitian lainnya pada 73 kasus karsinoma kolorektal ditemukan 33 kasus (45,2%) dengan *low grade tumor budding* dan 40 kasus (54,8%) dengan *high grade tumor budding*. Temuan ini juga menunjukkan hubungan bermakna antara *high gradetumor budding* dengan *grade* histologi, invasi pembuluh darah dan invasi kelenjar getah bening.¹⁸

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa evaluasi densitas *tumor budding* adenokarsinoma kolorektal tipe tidak spesifik pada pulasan HE tidak berbeda dengan evaluasi pulasan pan-sitokeratin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mitrovic B, Schaeffer DF, Riddell RH, Kirsch R. Tumor budding in colorectal carcinoma: time to take notice. *Mod Pathol.* 2012; 5: 1315-25.
2. Lauwers GY. Pathologic prognostic determinants of colorectal adenocarcinoma. Massachusetts: Harvard Medical School; 2012; 1-9.
3. Kulendran M, Stebbing JF, Marks CG, Rock TA. 2011. Predictive and prognostic factor in colorectal carcinoma: a personalized approach. *Cancers.* 2011; 3: 1622-38.
4. Marzouk O, Schofield J. Review of histopathological and molecular prognostic features in colorectal cancer. *Cancers.* 2011; 3: 2767-2810.
5. Prall F. Tumor budding in colorectal carcinoma. *Histopathol.* 2007; 50:151-62.
6. Grigore AD, Jolly MK, Jia D, Mary CF, Levine H. Tumor budding: the name is EMT. Partial EMT. *J Clin Med.* 2016; 5: 51. Available from: <http://www.mdpi.com/journal/jcm>.
7. Zlobec I, Lugli A. Epithelial mesenchymal transition and tumor budding in aggressive

- colorectal cancer: tumor budding as oncotarget. *Oncotarget.* 2010; 1: 651-61.
8. Koelzer VH, Lugli A, Zlobec I. Tumor budding in colorectal carcinoma-ready for diagnostic practice? *Human Pathol.* 2015; 47: 4-19.
9. Wyk VHC, Park J, Roxburgh C, Mcmillan DC. The role of tumour budding in predicting survival in patient with primary operable colorectal cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev.* 2014; 41: 151-9.
10. Hamilton SR, Vogelstein B, Kudo S, Riboli E, Nakamura, S, Hainaut P. Tumours of the colon and rectum. In: Hamilton SR, Aaltonen A, editors. *World Health Organization: Classification of Tumours, Pathology and Genetics of The Digestive System.* Third ed. Lyon: IARC Press; 2010.
11. Karamitopoulou E, Zlobec I, Kölzer, V. Proposal for a 10-high-power-fields scoring method for the assessment of tumor budding in colorectal cancer. *Mod Pathol.* 2013; 26: 295-301.
12. Horcic M, Koelzer, VH, Karamitopoulou E. Tumor budding score based on 10 high-power fields is a promising basis for a standardized prognostic scoring system in stage II colorectal cancer. *HumanPathol.* 2013; 44: 697-705.
13. Koelzer VH, Zlobec I, Berger MD. Tumor budding in colorectal cancer revisited: results of a multicenter interobserver study. *Virchows Arch.* 2015; 466: 485-93.
14. Horkko TT, Klintrup K, Makinem JM, Napankangas JB, Tuominen HJ, Makela J, et al. Budding invasive margin and prognosis in colorectal cancer-no direct association with beta-catenin expression. *Eur J Cancer.* 2006; 42(7): 964-71.
15. Suzuki A, Togashi K, Nokubi M, Koinuma K, Miyakura Y, Horie H, et al. Evaluation of venous invasion by Elastica van Gieson stain and tumor budding predicts local and distant metastases in patients with T1 stage colorectal cancer. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33(11): 1601-7.
16. Beaton C, Twine CP, Williams GL, Radcliffe AG. Systematic review and meta-analysis of histopathological factors influencing the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2013; 15: 788-97.

PENELITIAN

Densitas Tumor Budding Adenokarsinoma Kolorektal Tipe Tidak
I Made Naris Pujawan, Moestikaningsih, IGA Sri Mahendra Dewi

Majalah **Patologi**

17. Zlobec I, Hadrich M, Dawson, H. Intra-tumoural budding (ITB) in preoperative biopsies predicts the presence of lymph node and distant metastases in colon and rectal cancer patients. *Br J Cancer*. 2014; 110: 1008-13.
18. Sevda SB, Gülsün IM, Ibrahim MC, Kemal KB, Nilgün K. Tumor budding in colorectal carcinomas. *Turkish J Pathol*. 2012; 28: 61-6.