



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

## Hubungan antara status *tumor budding* dengan berbagai parameter klinikopatologi pada adenokarsinoma kolorektal di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia



CrossMark

Luh Putu Iin Indrayani Maker<sup>1\*</sup>, Ni Putu Sriwidyani<sup>1</sup>

### ABSTRACT

**Background:** Colorectal malignancies are common, with adenocarcinoma as the most prevalent type. Recently, studies of specific morphology like tumor budding have already started and related with tumor's aggressivity as well as several parameters. This study aims to evaluate the association between tumor budding grade with patient age, sex, tumor location, histological grade, depth of invasion, and nodal status in colorectal adenocarcinoma at Sanglah General Hospital.

**Methods:** This cross-sectional descriptive study used samples of intestinal resection specimens accompanied by Regional Lymph Node (RLN) removal of colorectal adenocarcinoma patients at Sanglah Hospital in 2018-2020. The sampling technique was carried out consecutively, which met the inclusion and exclusion criteria. Data on age, sex, tumor location, histologic grade, depth of invasion, and nodal status were

obtained from the archives of examination results. At the same time, tumor budding data were obtained from observations of histopathological preparations with Hematoxylin-Eosin (H&E) staining. The results of the observations were tested statistically and presented descriptively. Data were analyzed with Chi-Square using SPSS version 22 for Windows.

**Results:** Most of the study samples were 50 years old (84.0%), followed by male gender (62.0%), tumor location in the left colon (67.0%), low-grade (90.0%), T3-T4 invasion depth (77.0%), negative nodal status (60.0%), and high-tumor budding grade (51.0%). The Chi-Square test showed a significant relationship between the depth of invasion ( $p=0.001$ ) and nodal status ( $p=0.009$ ) variables on tumor budding grade.

**Conclusion:** There were significant correlations between tumor budding grade and depth on invasion and nodal status.

**Keywords:** Tumor Budding, Colorectal, Cancer, Grade, Depth of Invasion, Nodal Status.

**Cite This Article:** Maker, L.P.I.I., Sriwidyani, N.P. 2021. Hubungan antara status *tumor budding* dengan berbagai parameter klinikopatologi pada adenokarsinoma kolorektal di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis* 12(3): 842-847. DOI: 10.15562/ism.v12i3.1123

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Kanker kolorektal merupakan keganasan yang sering ditemukan dengan adenokarsinoma merupakan tipe histopatologi terbanyak. Dewasa ini telah mulai diteliti morfologi spesifik yaitu *tumor budding* yang dikaitkan dengan agresivitas tumor maupun parameter lainnya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara *tumor budding grade* dengan umur pasien, jenis kelamin, lokasi tumor, grade histopatologi, kedalaman invasi, dan status nodal pada adenokarsinoma kolorektal di RSUP Sanglah Denpasar.

**Metode:** Penelitian deskriptif potong lintang ini menggunakan sampel spesimen reseksi usus disertai pengangkatan Kelenjar Getah Bening (KGB) regional pasien adenokarsinoma kolorektal di RSUP Sanglah tahun 2018-2020. Teknik pengambilan sampel

dilakukan secara konsekutif, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data umur, jenis kelamin, lokasi tumor, grade histopatologi, kedalaman invasi dan status nodal diperoleh dari arsip hasil pemeriksaan. Sedangkan data *tumor budding* diperoleh dari pengamatan sediaan histopatologi pewarnaan Hematoksilin-Eosin (H&E). Hasil pengamatan diuji secara statistik dan ditampilkan secara deskriptif. Data dianalisis dengan *Chi-Square* menggunakan SPSS versi 22 untuk Windows.

**Hasil:** Sebagian besar sampel penelitian berusia  $\geq 50$  tahun (84,0%), diikuti dengan jenis kelamin laki-laki (62,0%), lokasi tumor pada kolon kiri (67,0%), *low-grade* (90,0%), kedalaman invasi T3-T4 (77,0%), status nodal negatif (60,0%), dan *high-tumor budding grade* (51,0%). Uji *Chi-Square* menunjukkan bahwa terdapat

<sup>1</sup>Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia;

\*Korespondensi:

Luh Putu Iin Indrayani Maker;  
Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran,  
Universitas Udayana, RSUP Sanglah, Bali, Indonesia;  
iinindrayani1975@gmail.com

Diterima: 26-08-2021  
Disetujui: 20-11-2021  
Diterbitkan: 07-12-2021

hubungan yang bermakna antara variabel kedalaman invasi ( $p=0,001$ ) dan status nodal ( $p=0,009$ ) terhadap *tumor budding grade*.

**Kesimpulan:** Terdapat hubungan yang bermakna antara *tumor budding grade* dengan kedalaman invasi dan status nodal adenokarsinoma kolorektal.

**Kata kunci:** *tumor budding, colorectal, cancer, grade, depth of invasion, nodal status.*

**Sitasi Artikel ini:** Maker, L.P.I.I., Sriwidayani, N.P. 2021. Hubungan antara status *tumor budding* dengan berbagai parameter klinikopatologi pada adenokarsinoma kolorektal di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis* 12(3): 842-847. DOI: 10.15562/ism.v12i3.1123

## PENDAHULUAN

Kanker kolorektal merupakan salah satu keganasan yang sering ditemukan dimana adenokarsinoma merupakan tipe histopatologi tersering. Meskipun dengan tersedianya metode skrining untuk kanker kolorektal, sebagian kasus masih datang pada stadium lanjut. Berbagai faktor prognostik telah diteliti dalam memprediksi luaran pasien, termasuk peranan berbagai faktor klinikopatologi. Parameter histopatologi yang rutin dinilai pada evaluasi sediaan histopatologi pada kanker kolorektal adalah tipe histopatologi tumor, grade histopatologi tumor, status invasi limfo-vaskuler (LVI), derajat inflamasi, status margin, status nodal, serta stadium TNM tumor.<sup>1</sup> Klasifikasi TNM masih merupakan *gold standard* untuk menentukan prognosis pasien kanker kolorektal, namun terdapatnya heterogenitas *survival* pada tumor dengan stadium yang sama menunjukkan bahwa diperlukan biomarker prognostik tambahan yang diperlukan untuk menentukan prognosis pasien.<sup>2</sup> Dewasa ini mulai diteliti tentang gambaran morfologi spesifik yaitu adanya *tumor budding* yang dikaitkan dengan agresivitas tumor.<sup>2</sup>

*Tumor budding* adalah kelompok kecil sel ganas, terdiri dari 1-4 sel, pada tepi invasi tumor.<sup>2</sup> Evaluasi status *tumor budding* dapat dilakukan pada sediaan histopatologi dengan pewarnaan Hematoksin Eosin (H&E) atau dapat dibantu dengan mengevaluasi sediaan yang dipulas imunohistokimia marka epithelial untuk kasus yang sulit.<sup>2-6</sup>

Penelitian sebelumnya juga menunjukkan bahwa penilaian *tumor budding* pada pulasan H&E tidak berbeda bermakna jika dibandingkan dengan penilaian sediaan imunohistokimia sitokeratin.<sup>3,7,8</sup> Status *tumor budding* banyak diteliti dan dihubungkan dengan

agresivitas tumor pada adenokarsinoma kolorektal. Penelitian oleh Mehta A et al., membuktikan bahwa *high-grade tumor budding* merupakan faktor prediktor untuk terjadinya metastasis nodal.<sup>9</sup> Sedangkan penelitian lain oleh Blank A et al., menunjukkan terdapat kaitan antara status *tumor budding* dengan risiko metastasis ke liver.<sup>4</sup>

Disamping sebagai faktor prognostik independen, status *tumor budding* juga merupakan faktor prediktif terapi dan sebagai dasar pertimbangan manajemen terapi dan *follow up* pada pasien kanker kolorektal. Untuk kasus polip dengan adenokarsinoma yang memiliki *high-grade tumor budding* direkomendasikan untuk dilakukan operasi reseksi.<sup>10</sup> Penelitian oleh Demir A et al., membuktikan bahwa *high-grade tumor budding* berhubungan dengan terjadinya relaps pada pasien adenokarsinoma kolorektal pasca reseksi dan kemoterapi, dan merekomendasikan *follow-up* tambahan untuk pasien-pasien tersebut.<sup>11</sup> Status *tumor budding* juga sebagai dasar pertimbangan pemberian kemoterapi pada pasien adenokarsinoma kolorektal stadium II.<sup>12</sup> Status *tumor budding* yang *high-grade* pada adenokarsinoma kolorektal stadium pTII berhubungan dengan peningkatan risiko kekambuhan dan kematian.<sup>13,14</sup> Sedangkan pada adenokarsinoma stadium pTI, *low-grade* dan *high-grade tumor budding* berhubungan dengan peningkatan risiko metastasis ke kelenjar getah bening.<sup>15,16</sup>

Klasifikasi WHO tumor digestif edisi ke-5 tahun 2019 telah menetapkan status *tumor budding* sebagai salah satu parameter histopatologi yang harus dilaporkan pada evaluasi sediaan histopatologi pasien karsinoma kolorektal. Evaluasi tumor budding dilakukan pada sediaan H&E pada daerah hotspot, menggunakan *three-tiered scoring system*

berdasarkan konsensus internasional.<sup>17</sup>

Berdasarkan pada pemaparan di atas, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara status *tumor budding* dengan berbagai parameter klinikopatologi pada adenokarsinoma kolorektal di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia.

## METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan studi analitik potong lintang (*cross-sectional study*) selama 2 bulan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Sanglah Denpasar terhadap 82 pasien dengan adenokarsinoma kolorektal di Bali yang telah memenuhi kriteria inklusi maupun eksklusi secara konsekutif. Sampel adalah spesimen pasien adenokarsinoma kolorektal di RSUP Sanglah Denpasar yang dilakukan operasi reseksi usus dan pengangkatan kelenjar getah bening regional selama periode tahun 2018-2020. Kriteria inklusi adalah seluruh spesimen adenokarsinoma kolorektal di RSUP Sanglah Denpasar yang dilakukan operasi reseksi usus dan pengangkatan kelenjar getah bening regional selama periode tahun 2018-2020. Kriteria eksklusi adalah spesimen reseksi usus adenokarsinoma yang tidak memiliki data yang lengkap sesuai variabel penelitian.

Data umur, jenis kelamin, lokasi tumor, grade histopatologi, kedalaman invasi dan status nodal diperoleh dari arsip hasil pemeriksaan. Sedangkan data tumor budding diperoleh dari pengamatan sediaan histopatologi pewarnaan HE. Umur dibagi menjadi 2 kategori, yaitu < 50 tahun dan  $\geq$  50 tahun. Jenis kelamin dibedakan menjadi laki-laki dan perempuan. Lokasi tumor dibedakan menjadi kolon kanan (meliputi kolon ascendens dan transversum) dan kolon kiri (kolon descendens dan rectum). Grade histopatologi dikategorikan menjadi

*low-grade* (bentukan kelenjar  $\geq 50\%$ ) dan *high-grade* (bentukan kelenjar  $< 50\%$ ). Kedalaman invasi dikategorikan sesuai stadium patologi T menjadi 2 kategori, yaitu T1-T2 dan T3-T4. Status nodal dikategorikan menjadi negatif dan positif berdasarkan adalah ada-tidaknya metastasis sel kanker pada kelenjar getah bening regional. *Tumor budding grade* adalah kelompok kecil (1-4) sel ganas pada tepi invasi tumor. Pengamatan dilakukan dengan mikroskop Olympus BX51, pada slide dengan *tumor budding grade* yang terlihat paling tinggi pada tepi invasif. Selanjutnya diamati *tumor budding grade* pada 10 lapang pandang pembesaran objektif 10x, dan dipilih satu daerah hotspot. Kemudian diamati dengan pembesaran objektif 20x dan dilakukan penghitungan jumlah tumor budding untuk menentukan *tumor budding grade*, yaitu *low-grade* (0-4 *tumor budding*), *intermediate-grade* (5-9 *tumor budding*), dan *high-grade* ( $\geq 10$  *tumor budding*).

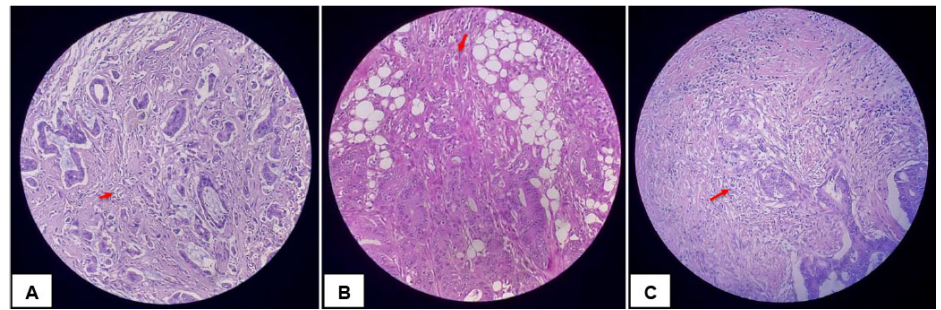
Seluruh data penelitian ditabulasi dan di analisis dengan uji *Chi-Square* menggunakan aplikasi IBM SPSS versi 22 untuk Windows untuk mengetahui hubungan antara *tumor budding grade* dengan umur pasien, jenis kelamin, lokasi tumor, *grade* histopatologi, kedalaman invasi, dan status nodal, kemudian ditampilkan secara deskriptif.

## HASIL

Diperoleh 82 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Umur penderita terbanyak adalah  $\geq 50$  tahun, yaitu sebanyak 69 sampel (84,0%) dan sebanyak 13 sampel (16,0%) berumur  $< 50$  tahun. Sebanyak 51 sampel (62,0%) diketahui berjenis kelamin laki-laki dan 31 sampel (38,0%) berjenis kelamin perempuan. Lokasi terbanyak tumor adalah pada kolon kiri sebanyak 55 sampel (67,0%) dan 27 sampel (33,0%) terletak pada kolon kanan (Table 1). Penilaian *grade* histopatologi didominasi oleh kelompok *low-grade* yaitu sebanyak 74 sampel (90,0%) dan 8 sampel (10,0%) untuk *high-grade*. Kedalaman invasi didominasi oleh kelompok stadium patologi T3-T4 sebanyak 63 sampel (77,0%) dan 19 sampel (23,0%) berada pada stadium patologi T1-T2. Status nodal sampel penelitian menunjukkan terdapat

**Tabel 1.** Karakteristik sampel penelitian.

Karakteristik	Kategori	Frekuensi	Persentase (%)
Umur (Tahun)	$< 50$	13	16,0
	$\geq 50$	69	84,0
Jenis kelamin	Laki-laki	51	62,0
	Perempuan	31	38,0
Lokasi tumor	Kolon kanan	27	33,0
	Kolon kiri	55	67,0
Grade histopatologi	<i>Low-grade</i>	74	90,0
	<i>High-grade</i>	8	10,0
Kedalaman Invasi	T1-T2	19	23,0
	T3-T4	63	77,0
Status nodal	Negatif	49	60,0
	Positif	33	40,0
<i>Tumor budding grade</i>	<i>Low</i>	25	31,0
	<i>Intermediate</i>	15	18,0
	<i>High</i>	42	51,0



**Gambar 1.** *Tumor budding* (A) *high-grade*, (B) *intermediate-grade*, dan (C) *low-grade* dengan pembesaran 200x, slide H&E (panah warna merah), berupa kelompok kecil (1-4) sel ganas pada tepi invasi tumor.

**Tabel 2.** Analisis *Chi-Square* antara status *tumor budding grade* dengan berbagai parameter klinikopatologi pada adenokarsinoma kolorektal.

Variabel	<i>Tumor budding grade</i> (N=82)			Total	p
	<i>Low</i> (N=25)	<i>Intermediate</i> (N=15)	<i>High</i> (N=42)		
Umur (Tahun)					
$< 50$	2	4	7	13	0,288
$\geq 50$	23	11	35	69	
Jenis kelamin					
Laki-laki	20	9	22	51	0,077
Perempuan	5	6	20	31	
Lokasi tumor					
Kolon kanan	6	5	16	27	0,494
Kolon kiri	19	10	26	55	
Grade histopatologi					
<i>Low-grade</i>	24	15	35	74	0,089
<i>High-grade</i>	1	0	7	8	
Kedalaman invasi					
T1-2	11	5	3	19	0,001*
T3-4	14	10	39	63	
Status nodal					
Negatif	21	6	22	49	0,009*
Positif	4	9	20	33	

\**Chi-Square*: Secara statistik bermakna apabila nilai p kurang dari 0,05

49 sampel (60,0%) negatif dan 33 sampel (40,0%) positif. *Tumor budding grade* ditemukan terbanyak pada kategori *high-grade*, yaitu sebanyak 42 (51,0%), diikuti *low-grade* sebanyak 25 (31,0%) dan *intermediate-grade* berjumlah 15 (18,0%). Adapun gambaran *tumor budding grade* masing-masing terlampir pada Gambar 1. Karakteristik sampel penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Hubungan antara status *tumor budding grade* dengan berbagai parameter klinikopatologi pada adenokarsinoma kolorektal dianalisis dengan *Chi-Square* (Tabel 2). Hubungan antara *tumor budding grade* dengan umur didapatkan nilai  $p=0,288$ , sedangkan dengan jenis kelamin didapatkan nilai  $p=0,077$ , lokasi tumor ( $p=0,494$ ), dan dengan *grade* histopatologi ( $p=0,089$ ) sehingga dikatakan tidak bermakna secara statistik (Tabel 2). Akan tetapi terdapat hubungan yang bermakna antara *tumor budding grade* dengan kedalaman invasi didapatkan ( $p=0,001$ ) maupun terhadap status nodal ( $p=0,009$ ) (Tabel 2).

## PEMBAHASAN

Adenokarsinoma kolorektal merupakan kanker tersering ke-2 pada perempuan, dan tersering ke-3 pada laki-laki. Insidennya bervariasi di seluruh dunia, dengan rata-rata insiden yang tinggi pada negara dengan pendapatan yang tinggi, namun cenderung stabil dan menurun. Sedangkan pada banyak negara dengan pendapatan yang rendah hingga menengah terjadi peningkatan yang cepat. Kecenderungan untuk terjadi pada usia dewasa muda telah dilaporkan pada beberapa negara seperti Australia, Canada dan USA.<sup>17-21</sup> Pada penelitian ini terdapat jumlah penderita laki-laki yang lebih banyak dibandingkan perempuan, dan usia terbanyak  $\geq 50$  tahun, dengan rata-rata umur 58 tahun. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ozer SP *et al.*, yang mendapatkan 107 laki-laki dan 78 perempuan dari total 185 kasus karsinoma kolorektal, dengan rata-rata umur 60,5 tahun.<sup>22</sup> Pada penelitian ini juga didapatkan umur termuda 16 tahun, namun tidak ditelusuri ada atau tidaknya faktor keluarga/keturunan yang berperan.

Kejadian adenokarsinoma kolorektal

lebih sering pada kolon kiri atau rektum, namun ada kecenderungan penurunan seiring dengan meningkatnya prosedur endoskopi. Pembagian kelompok lokasi adenokarsinoma kolon menjadi kolon kanan dan kiri dilakukan untuk kepentingan praktis, dimana strategi skrining *occult blood testing* lebih sensitif untuk neoplasia kolon kiri. Latar belakang molekuler, strategi terapi dan komplikasi pembedahan juga terdapat perbedaan antara kolon kanan dan kiri.<sup>17</sup> Pada penelitian ini ditemukan lokasi yang lebih sering pada kolon kiri (67%). Hal ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ozer SP *et al.*, yang mendapatkan lokasi terbanyak di kolon kiri (descendens 14,6%, sigmoid 25,4% dan rectum 22,2%) sedangkan kolon kanan hanya terdiri dari 59 (31,9%) kolon ascendens dan 11 (5,9%) kolon transversum.<sup>22</sup>

Grade adenokarsinoma kolorektal ditentukan berdasarkan bentuk glandular, dan dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu *low-grade* (sebelumnya dikategorikan *well differentiated* dan *moderately differentiated*) dan *high-grade* (sebelumnya *poorly differentiated*).<sup>17</sup> Pada penelitian ini ditemukan dominasi *low-grade*, yaitu sebanyak 74 sampel (90,0%). Demikian pula dengan penelitian yang dilakukan oleh Ozer SP *et al.*, yaitu didominasi oleh *low-grade* yang terdiri dari 30 (16,2%) *low-grade/well differentiated* dan 124 (67,0%) *moderate/moderately differentiated*, sedangkan sebanyak 31 kasus (16,8%) adalah *high-grade/poorly differentiated*.<sup>22</sup>

*Tumor budding* diperkirakan sebagai refleksi *epithelial-mesenchymal transition* (EMT), dimana sel kanker kehilangan sifat epitelialnya seperti polaritas, dan adesi saat mengalami EMT. Dengan karakter mesenkimal, sel kanker memiliki kapasitas migrasi dan menjadi lebih resisten terhadap sinyal apoptosis. Sel-sel tumor yang memiliki sifat ini mulai terpisah dari tumor utamanya, baik dalam bentuk sel individu atau dalam kelompok kecil.<sup>18</sup> Adanya kehilangan adhesi sel tumor dari tumor utamanya diperkirakan sebagai Langkah awal proses metastasis.<sup>23</sup> *Tumor budding grade* pada penelitian ini ditemukan terbanyak pada kategori *high-grade*, yaitu sebanyak 42 (51,0%), diikuti *low-grade* sebanyak 25 (31,0%) dan

*intermediate-grade* berjumlah 15 (18,0%). Berbeda dengan penelitian ini, Ozer SP *et al.*, mendapatkan hasil yang berbeda, dengan *tumor budding low-grade* yang terbanyak ditemukan, yaitu 49 (26,5%), disusul dengan *high-grade* sebanyak 25 (13,5%) dan *moderate/intermediate* 17 (9,2%).<sup>22</sup>

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik ( $p>0,05$ ) antara *tumor budding grade* dengan umur pasien ( $p=0,288$ ), jenis kelamin ( $p=0,077$ ), lokasi tumor ( $p=0,494$ ), dan *grade* histopatologi ( $p=0,089$ ). Hal ini serupa dengan temuan pada penelitian yang dilakukan oleh studi sebelumnya dimana tidak terdapat hubungan yang bermakna secara statistik antara *tumor budding grade* dengan usia, jenis kelamin, lokasi tumor, dan derajat histopatologi.<sup>22</sup>

*Grading* berbeda dengan *tumor budding* yang merupakan tanda *epithelial-mesenchymal transition*, sehingga harus dilaporkan secara terpisah.<sup>2,17</sup> Pada analisis multivariat ditemukan bahwa efek prognostik dari *tumor budding* adalah independen terhadap grade tumor dan pola pertumbuhan.<sup>19-21</sup> Oleh karena itu grup *International Tumor Budding Consensus Conference* (ITBCC) mempertimbangkan bahwa tumor budding berbeda dengan *grade* tumor, dan memiliki nilai prognostik yang independen terhadap *grade* tumor.<sup>21</sup>

Kedalaman invasi merupakan salah satu faktor risiko untuk terjadinya metastasis ke kelenjar getah bening (status nodal).<sup>17</sup> Kedalaman invasi (stadium T patologi) yang ditemukan pada penelitian ini tampak didominasi oleh stadium patologi T3-4, yaitu sebanyak 63 (77,0%). Hal ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien datang pada stadium lanjut. Serupa dengan penelitian ini, Ozer SP *et al.*, juga menemukan dominasi kedalaman invasi/stadium T patologi T3 dan T4 yang lebih dominan dibandingkan T1 dan T2, yaitu 125 (67,6%) T3 dan 36 (19,5%) T4, sementara stadium patologi T1 sebesar 2 (1,1%) dan 22 (11,9%) T2.<sup>22</sup> Hal yang serupa juga ditemukan oleh Chinelli J *et al.*, yang melaporkan dominasi kasus dengan stadium patologi T3.<sup>23</sup>

Status nodal terbanyak pada penelitian ini adalah negatif, yaitu sebanyak 49 (60%), seperti halnya temuan Ozer

SP *et al.*, yang mendapatkan 99 (53%) kasus NO.<sup>22</sup> Namun penelitian tersebut tidak mengeksklusi spesimen yang tidak mengandung kelenjar getah bening.

*Tumor budding* pada kanker kolorektal merupakan faktor prognostik yang independen, berhubungan dengan stadium TNM yang lebih tinggi, *high tumor grade*, adanya invasi limfo vaskular, kelenjar getah bening dan metastasis jauh.<sup>20</sup> Status *tumor budding* juga merupakan faktor prediktif terapi dan sebagai dasar pertimbangan manajemen terapi dan *follow up* pada pasien kanker kolorektal. Untuk kasus polip dengan adenokarsinoma yang memiliki *high-grade tumor budding* direkomendasikan untuk dilakukan operasi reseksi.<sup>10</sup> Penelitian oleh Mehta A *et al.*, membuktikan bahwa *high-grade tumor budding* merupakan faktor prediktor metastasis nodal.<sup>9</sup> Sedangkan penelitian lain oleh Blank A *et al.*, menunjukkan kaitan antara status *tumor budding* dengan risiko metastasis ke liver.<sup>4</sup>

Status *tumor budding* juga sebagai dasar pertimbangan pemberian kemoterapi pada pasien adenokarsinoma kolorektal stadium II.<sup>12</sup> Status *tumor budding* yang *high-grade* pada adenokarsinoma kolorektal stadium pTII berhubungan dengan peningkatan risiko kekambuhan dan kematian.<sup>13,14,20</sup> Oleh karena itu kanker kolorektal stadium II dengan *high-grade tumor budding* dipertimbangkan untuk memberikan terapi adjuvant.<sup>20</sup> Sedangkan pada adenokarsinoma stadium pTI, *low-grade* dan *high-grade tumor budding* berhubungan dengan peningkatan risiko metastasis ke kelenjar getah bening.<sup>15,16</sup> Oleh karena itu pasien stadium patologi T1 dengan *tumor budding* yang dilakukan reseksi usus kemungkinan akan mendapatkan manfaat dari Tindakan operasi ini.<sup>20</sup>

Pada penelitian ini didapatkan hubungan statistik yang bermakna ( $p < 0,05$ ) antara *tumor budding grade* dengan kedalaman invasi ( $p = 0,001$ ) dan dengan status nodal ( $p = 0,009$ ). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh penelitian sebelumnya yang mendapatkan adanya hubungan yang bermakna dengan metastasis ke kelenjar getah bening, namun tidak terdapat

hubungan yang bermakna dengan stadium patologi T (kedalaman invasi).<sup>22</sup>

Hubungan antara tumor budding dengan stadium patologi T telah diteliti oleh banyak studi, dan menemukan adanya hubungan dengan stadium patologi T yang tinggi.<sup>18,20,24,25</sup>

Berkaitan dengan pemaparan di atas, peneliti menyadari bahwa terdapat keterbatasan penelitian terutama dalam pengambilan sampel penelitian. Pada penelitian ini terdapat 43 sampel yang dieksklusi karena tidak memiliki data yang lengkap sesuai variabel penelitian, sehingga mengurangi jumlah total sampel yang diperoleh.

## SIMPULAN

Terdapat hubungan yang bermakna antara *tumor budding grade* dengan kedalaman invasi dan status nodal adenokarsinoma kolorektal. Tidak terdapat hubungan statistik yang bermakna antara *tumor budding grade* dengan umur pasien, jenis kelamin, lokasi tumor, dan *grade* histopatologi.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan laporan penelitian ini.

## ETIKA PENELITIAN

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali, Indonesia dengan nomor I85I/UNI4.2.2.VII.14ILT/2021 sebelum penelitian berjalan.

## PENDANAAN

Penulis bertanggung jawab terhadap pendanaan penelitian ini tanpa melibatkan pihak sponsor, beasiswa, ataupun sumber pendanaan lainnya.

## KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis memiliki kontribusi yang sama dalam penulisan laporan penelitian ini baik dari penyusunan kerangka konsep, pengumpulan data, analisis data, hingga interpretasi hasil penelitian dalam bentuk publikasi ilmiah.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih pada RSUP Sanglah Denpasar yang memberikan ijin untuk melakukan penelitian menggunakan sampel pasien yang ada di laboratorium Patologi Anatomi RSUP Sanglah Denpasar, serta kepada semua pihak yang telah membantu terlaksananya penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Langrand-Escure J, Diao P, Garcia MA, Wang G, Guy JB, Espenel S, *et al.* Outcome and prognostic factors in 593 non-metastatic rectal cancer patients: a mono-institutional survey. *Sci Rep.* 2018;8(1):1-9.
- 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.* 2017;30(9):1299-1311.
- Pujawan IMN, Moestikaningsih, Dewi IGASM. Densitas Tumor Budding Adenokarsinoma Kolorektal Tipe Tidak Spesifik pada Pulasan Hematoksin-Eosin Tidak Berbeda dengan Pulasan Pan-Sitokeratin. *Maj Patol Indones.* 2018;27(1):38-44.
- Blank A, Schenker C, Dawson H, Beldi G, Zlobec I, Lugli A. Evaluation of Tumor Budding in Primary Colorectal Cancer and Corresponding Liver Metastases Based on H&E and Pancytokeratin Staining. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:1-7.
- Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, *et al.* Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:1-25.
- Granados-Romero JJ, Valderrama-Treviño AI, Contreras-Flores EH, Barrera-Mera B, Enriquez MH, Uriarte-Ruiz K, *et al.* Colorectal cancer: a review. *Int J Res Med Sci.* 2017;5(11):4667.
- Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodríguez Yoldi MJ. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2017;18(1):197.
- Fujiyoshi K, Väyrynen JP, Borowsky J, Papke DJ Jr, Arima K, Haruki K, *et al.* Tumor budding, poorly differentiated clusters, and T-cell response in colorectal cancer. *EBioMedicine.* 2020;57:102860.
- Mehta A, Goswami M, Sinha R, Dogra A. Histopathological Significance and Prognostic Impact of Tumor Budding in Colorectal Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(9):2447-2453.
- Cho SJ, Kakar S. Tumor Budding in Colorectal Carcinoma: Translating a Morphologic Score Into Clinically Meaningful Results. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(8):952-957.
- Demir A, Alan O, Oruc E. Tumor budding for predicting prognosis of resected rectum cancer after neoadjuvant treatment. *World J Surg Oncol.* 2019;17(1):50.

12. Koelzer VH, Zlobec I, Lugli A. Tumor budding in colorectal cancer--ready for diagnostic practice?. *Hum Pathol.* 2016;47(1):4-19.
13. 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(7):788-797.
14. Petrelli F, Pezzica E, Cabiddu M, Coiu A, Borgonovo K, Ghilardi M, et al. Tumour Budding and Survival in Stage II Colorectal Cancer: a Systematic Review and Pooled Analysis. *J Gastrointest Cancer.* 2015;46(3):212-218.
15. Kawachi H, Eishi Y, Ueno H, Nemoto T, Fujimori T, Iwashita A, et al. A three-tier classification system based on the depth of submucosal invasion and budding/sprouting can improve the treatment strategy for T1 colorectal cancer: a retrospective multicenter study. *Mod Pathol.* 2015;28(6):872-879.
16. Ueno H, Hase K, Hashiguchi Y, Shimazaki H, Yoshii S, Kudo SE, et al. Novel risk factors for lymph node metastasis in early invasive colorectal cancer: a multi-institution pathology review. *J Gastroenterol.* 2014;49(9):1314-1323.
17. 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.* 2019;43:151420.
18. Zlobec I, Lugli A. Epithelial mesenchymal transition and tumor budding in aggressive colorectal cancer: tumor budding as oncotarget. *Oncotarget.* 2010;1(7):651-661.
19. Ueno H, Murphy J, Jass JR, Mochizuki H, Talbot IC. Tumour 'budding' as an index to estimate the potential of aggressiveness in rectal cancer. *Histopathology.* 2002;40(2):127-132.
20. 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.* 2015;41(2):151-159.
21. Koelzer VH, Zlobec I, Lugli A. Tumor budding in colorectal cancer--ready for diagnostic practice?. *Hum Pathol.* 2016;47(1):4-19.
22. Ozer SP, Barut SG, Ozer B, Catal O, Sit M. The relationship between tumor budding and survival in colorectal carcinomas. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2019;65(12):1442-1447.
23. Chinelli J, Escobar V, Porro V, Moreira E, Rodriguez G, Laca E, et al. Tumor budding in rectal cancer. Relationship between the bud density of tumor and other prognostic factors. *Rev Argent Coloproct.* 2020;31(1):2-7.
24. 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.* 2015;39(10):1340-1346.
25. Zlobec I, Hädrich M, Dawson H, Koelzer VH, Borner M, Mallaev M, et al. Intratumoural 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(4):1008-1013.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution