

Original Research Paper

HUBUNGAN TUMOR BUDDING DENGAN KEJADIAN METASTASIS KELENJAR GETAH BENING PADA PENDERITA ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL

Gina Andyka Hutasoit^{1,2*}, Upik Anderiani Miskad^{1,3}, Muhammad Husni Cangara^{1,3}, Syarifuddin Wahid^{1,3}, Djumadi Achmad^{1,3}, Suryani Tawali⁴

¹Department of Anatomical Pathology, Faculty of Medicine, Universitas Hasanuddin, Indonesia

²Department of Anatomical Pathology, Faculty of Medicine, Universitas Tadulako, Indonesia

³Anatomical Pathology Laboratory, Hasanuddin University Hospital, Indonesia

⁴Department of Public Health, Faculty of Medicine, Universitas Hasanuddin, Indonesia

Email Corresponding:
ginaandyka@gmail.com

Page : 464-471

Kata Kunci :
Tumor budding,
metastasis,
histopatologi,
adenokarsinoma,
kolonrektal.

Keywords:
*Tumor budding,
metastases,
histopathology,
adenocarcinoma,
coloectal.*

Published by:
Tadulako University,
Managed by Faculty of Medicine.
Email: healthytadulako@gmail.com
Phone (WA): +6285242303103
Address:
Jalan Soekarno Hatta Km. 9. City of
Palu, Central Sulawesi, Indonesia

ABSTRAK

Adenokarsinoma kolorektal adalah karsinoma yang ditemukan pada kolon dan/atau rektum. Salah satu gambaran histopatologi yang penting pada adenokarsinoma kolorektal adalah tumor budding. Tumor budding adalah adanya sel tumor tunggal atau kelompok kecil hingga empat sel dalam stroma tumor. Keberadaan entitas tumor budding terkait dengan invasi limfovaskular dan metastasis pada kelenjar getah bening. Tujuan penelitian untuk mengetahui hubungan tumor budding dengan kejadian metastasis kelenjar getah bening pada penderita adenokarsinoma kolorektal di Makassar tahun 2021-2023. Metode penelitian adalah observasi analitik dengan desain cross sectional. Enam puluh empat sampel diperiksa menggunakan mikroskop cahaya Olympus CX-43 dan dianalisis statistik dengan uji Chi-square menggunakan SPSS 27. Dari 64 sampel, terdapat sampel low grade tumor budding tanpa metastasis kelenjar getah bening sebanyak 10 sampel (90,9%) dan dengan metastasis kelenjar getah bening sebanyak 1 sampel (9,1%). Sampel intermediate grade tumor budding tanpa metastasis kelenjar getah bening sebanyak 18 sampel (75,0%) dan dengan metastasis kelenjar getah bening sebanyak 6 sampel (25,0%). Sedangkan sampel high grade tumor budding tanpa metastasis kelenjar getah bening sebanyak 13 sampel (44,8%) dan positif metastasis kelenjar getah bening sebanyak 16 sampel (55,2%). Terdapat hubungan yang bermakna antara tumor budding dengan kejadian metastasis kelenjar getah bening pada adenokarsinoma kolorektal ($p=0,009$).

ABSTRACT

Colorectal adenocarcinoma is carcinoma found in the colon and/or rectum. One of the important histopathological features is tumor budding, which is the presence of single tumor cells or small groups of up to four cells in the tumor stroma. The tumor budding entities is associated with lymphovascular invasion and lymph node metastasis. The aim of the study was to determine the relationship between tumor budding and the incidence of lymph node metastasis in colorectal adenocarcinoma. The research method is analytical observation with a cross sectional design. Sixty-four samples were examined using an Olympus CX-43 light microscope and statistically analyzed with the Chi-square test using SPSS 27. Of the 64 samples, there were low grade tumor budding samples without lymph node metastases in 10 samples (90.9%) and with lymph node metastasis was 1 sample (9.1%). Intermediate grade tumor budding samples without lymph node metastases were 18 samples (75.0%) and with lymph node metastases were 6 samples (25.0%). Meanwhile, there were 13 samples of high grade tumor budding without lymph node metastases (44.8%) and 16 samples with lymph node metastases (55.2%). There is a significant relationship between tumor budding and the incidence of lymph node metastasis in colorectal adenocarcinoma ($p=0.009$).

PENDAHULUAN

Kanker kolorektal adalah penyakit keganasan paling umum ketiga dan keganasan paling mematikan kedua bagi kedua jenis kelamin. Insiden kasus baru dan angka kematian terus menurun selama beberapa tahun terakhir, kecuali pada orang dewasa muda (di bawah 50 tahun), kemungkinan disebabkan oleh peningkatan deteksi dini kanker dan modalitas terapi yang lebih baik.¹ Menurut data GLOBOCAN tahun 2020, kanker kolorektal menempati urutan kedua paling mematikan dan urutan ketiga diagnosis kanker yang paling sering di dunia. Hampir 2 juta kasus baru dan sekitar 1 juta kematian diperkirakan terjadi pada tahun 2020.² Insiden karsinoma kolorektal di Indonesia juga mendapatkan perhatian khusus karena kasus baru dan angka kematian yang terus meningkat tiap tahunnya. Menurut data GLOBOCAN tahun 2020, insiden kanker kolorektal baru di Indonesia sebanyak 33.427 kasus atau sekitar 8,4% dari total 396.914 kasus kanker.^{1,2}

Pada umumnya kanker kolorektal adalah karsinoma, dan lebih dari 90% di antaranya adalah adenokarsinoma. Jenis lain yang jarang terlihat seperti adenoskuamous, spindle, skuamous, dan tidak berdiferensiasi.³ Adenokarsinoma kolorektal dapat dibedakan menjadi tipe komedo kribiform, meduler, mikropapiler, musinosa, dan signet ring cell. Adenokarsinoma dikategorikan berdasarkan persentase pembentukan kelenjar menjadi berdiferensiasi baik (lebih dari 95%), sedang (lebih dari 50%) dan berdiferensiasi buruk (kurang dari 49%). Namun selanjutnya dibagi lagi menjadi dua tingkat yaitu tingkat rendah (rendah-sedang) dan tingkat tinggi (buruk) dengan signifikansi prognostik.⁴

Prognostik kanker kolorektal saat ini masih bergantung pada penentuan stadium yang didefinisikan oleh klasifikasi stadium TNM dari Union for International Cancer Control (UICC) dan American Joint Committee on Cancer (AJCC). Namun, secara klinis,

tampaknya ada perbedaan dalam pola kelangsungan hidup yang tidak bergantung pada stadium, menunjukkan interaksi kompleks antara stadium, gambaran patologis, dan biomarker. Gambaran histopatologis seperti pertumbuhan tumor, invasi perineural, keterlibatan kelenjar getah bening dan gambaran molekuler seperti MSI, KRAS, BRAF, dan CDX2 dapat membantu dalam prognosis dan mengoptimalkan pengobatan tambahan baik terapi neoadjuvan maupun adjuvan.⁵

Tumor budding adalah adanya sel tumor tunggal atau kelompok kecil hingga empat sel dalam stroma tumor, yang pertumbuhan tumornya telah dihubungkan dengan Epithelial Mesenchymal Transition (EMT).⁶ Pada buku WHO tumor sistem digestif edisi kelima tahun 2020, telah menetapkan status tumor budding sebagai salah satu parameter histopatologi yang harus dilaporkan pada evaluasi sediaan histopatologi pasien karsinoma kolorektal. Tumor budding merupakan faktor prognostik tambahan yang penting untuk pasien dengan karsinoma kolorektal. Keberadaan entitas tumor budding ini terkait dengan invasi limfovaskular, metastasis pada nodus kelenjar getah bening, kambuhan lokal dan penyakit dengan metastasis jauh.⁷

Penelitian ini memiliki implikasi penting dalam pengembangan strategi pengobatan yang lebih efektif dan penentuan prognosis. Fokus pada hubungan tumor budding dengan metastasis kelenjar getah bening pada adenokarsinoma kolorektal di Makassar antara tahun 2021-2023, penelitian ini bertujuan untuk mengisi celah pengetahuan yang belum dieksplorasi sebelumnya. Hasilnya dapat meningkatkan kualitas hidup dan harapan hidup pasien melalui pemahaman yang lebih baik tentang faktor-faktor risiko dan penyebaran penyakit ini.

BAHAN DAN CARA

Pada bulan Januari 2021 hingga Juni 2023, kami memperoleh 64 sampel sediaan yang telah diwarnai dengan menggunakan pewarnaan rutin Hematoksin-Eosin, dari pasien yang terdiagnosis adenokarsinoma kolorektal disertai sampel kelenjar getah bening di Laboratorium Patologi Anatomi Dr. Wahidin Sudirohusodo, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan Pusat Diagnostik Patologi Makassar untuk penelitian ini. Penelitian ini merupakan suatu penelitian Observasi Analitik dengan desain Cross Sectional.

Dengan menggunakan mikroskop cahaya 400x, penilaian sampel dilakukan oleh dua ahli patologi yang tidak mengetahui data dan hasil klinis. Penilaian tumor budding dilihat pada margin invasif menggunakan sistem penilaian tiga grade menurut kriteria International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC). Low grade tumor budding = 0 - 4 budding/ 0.785mm^2 , intermediate grade tumor budding = 5-9 budding/ 0.785mm^2 , dan high grade tumor budding ≥ 10 budding/ 0.785mm^2 . Selanjutnya, dilakukan penilaian pada sampel kelenjar getah bening yaitu terdapat metastasis (positif) atau tidak terdapat metastasis (negatif).

Statistical Program for Social Science (SPSS) 27 for Windows digunakan untuk memproses data penelitian ini. Untuk mengevaluasi korelasi antar variabel kategori, digunakan uji Chi-Square.

HASIL

Tabel 1 menunjukkan distribusi 64 sampel adenokarsinoma kolorektal berdasarkan usia, jenis kelamin, lokasi tumor, derajat histopatologi, tumor budding dan metastasis kelenjar getah bening. Tabel 1 juga menunjukkan bahwa sampel dengan kategori umur <50 tahun sebanyak 17 sampel (26,6%) dan kategori umur ≥ 50 tahun sebanyak 47 sampel (73,4%). Sampel laki-laki sebanyak 31

orang (48,4%) dan perempuan sebanyak 33 sampel (51,6%). Berdasarkan lokasi tumor, letak tumor pada kolon proksimal sebanyak 28 sampel (43,8%), pada kolon distal sebanyak 25 sampel (39,1%), dan pada rektum sebanyak 11 sampel (17,2%). Kelompok low grade adenokarsinoma kolorektal terdiri dari 55 sampel (85,9%) dan 9 sampel (14,1%) yang high grade. Sampel dengan low grade tumor budding sebanyak 11 sampel (17,2%), intermediate grade tumor budding sebanyak 24 sampel (37,5%) dan high grade tumor budding sebanyak 29 sampel (45,3%).

Tabel 1. Karakteristik Sampel

Karakteristik	n (%)
Umur (tahun)	
<50	17 (26,6)
≥ 50	47 (73,4)
Jenis kelamin	
Laki-laki	31 (48,4)
Perempuan	33 (51,6)
Lokasi tumor	
Proksimal	28 (43,8)
Distal	25 (39,1)
Rektum	11 (17,2)
Derajat histopatologi	
Low grade	55 (85,9)
High grade	9 (14,1)
Tumor budding	
Low grade	11 (17,2)
Intermediate grade	24 (37,5)
High grade	29 (45,3)
Metastasis KGB	
Negatif	41 (64,1)
Positif	23 (35,9)

Sumber Data: RSUP dr. Wahidin, RS Universitas Hasanuddin, dan Sentral Diagnostik Patologia Makassar

Dari data yang disajikan dalam Tabel 2, terlihat pola yang jelas dalam hubungan antara tingkat tumor budding dan kejadian metastasis kelenjar getah bening pada adenokarsinoma kolorektal. Dalam sampel dengan low grade tumor budding, sebagian besar (90,9%) menunjukkan hasil negatif untuk metastasis kelenjar getah bening, sementara hanya sedikit (9,1%) yang menunjukkan hasil positif. Hal ini

menunjukkan adanya kecenderungan bahwa tumor dengan tingkat budding rendah cenderung memiliki peluang lebih rendah untuk metastasis pada kelenjar getah bening.

Namun, saat tingkat tumor budding meningkat menjadi intermediate grade, proporsi sampel dengan hasil negatif untuk metastasis kelenjar getah bening sedikit berkurang (menjadi 75,0%), sementara proporsi sampel dengan hasil positif meningkat menjadi 25,0%. Hal ini menandakan bahwa tumor dengan tingkat budding menengah memiliki risiko yang lebih tinggi untuk metastasis kelenjar getah bening daripada tumor dengan tingkat budding rendah.

Kemudian, pada sampel dengan high grade tumor budding, proporsi sampel dengan hasil negatif untuk metastasis kelenjar getah bening semakin berkurang menjadi 44,8%, sementara proporsi sampel dengan hasil positif meningkat menjadi 55,2%. Ini menunjukkan bahwa tumor dengan tingkat budding tinggi memiliki risiko yang signifikan untuk metastasis pada kelenjar getah bening.

Analisis statistik menggunakan uji Chi-Square menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara tumor budding dengan kejadian metastasis kelenjar getah bening pada adenokarsinoma kolorektal, dengan nilai $p=0,009$. Artinya, terdapat bukti yang kuat bahwa tingkat tumor budding mempengaruhi risiko metastasis pada kelenjar getah bening pada kasus adenokarsinoma kolorektal.

Hasil ini memberikan dasar penting bagi praktisi medis dalam mengidentifikasi pasien dengan risiko tinggi untuk metastasis kelenjar getah bening sehingga dapat merencanakan strategi pengobatan yang lebih agresif atau pengawasan yang lebih ketat untuk meningkatkan prognosis pasien. Selain itu, penelitian ini juga memberikan landasan untuk penelitian lanjutan dalam memahami mekanisme biologis di balik hubungan antara

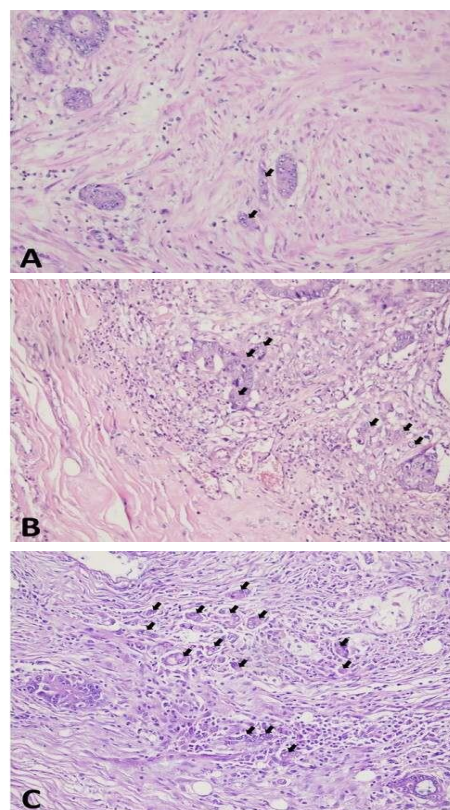
tumor budding dan metastasis kelenjar getah bening pada adenokarsinoma kolorektal.

Tabel 2. Hubungan Tumor Budding dengan Kejadian Metastasis KGB

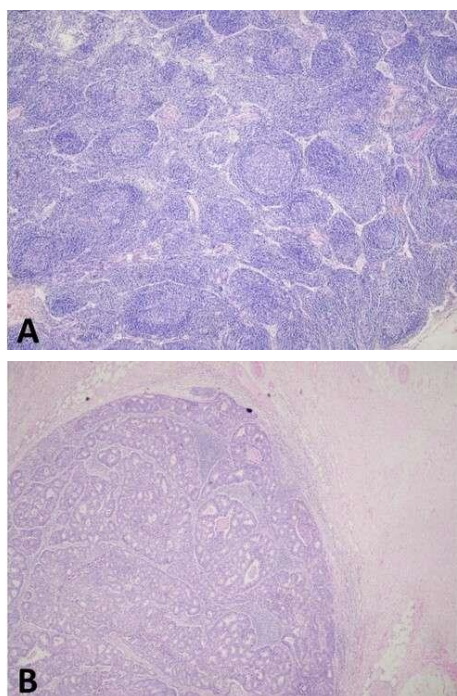
Tumor Budding	Metastasis KGB		Jumlah (%)	Nilai p
	Negatif (%)	Positif (%)		
Low	10 (90,9)	1 (9,1)	11 (100,0)	0,009
Intermediate	18 (75,0)	6 (25,0)	24 (100,0)	
High	13 (44,8)	16 (55,2)	29 (100,0)	
Jumlah	41 (64,1)	23 (35,9)	64 (100,0)	

Uji Chi-Square

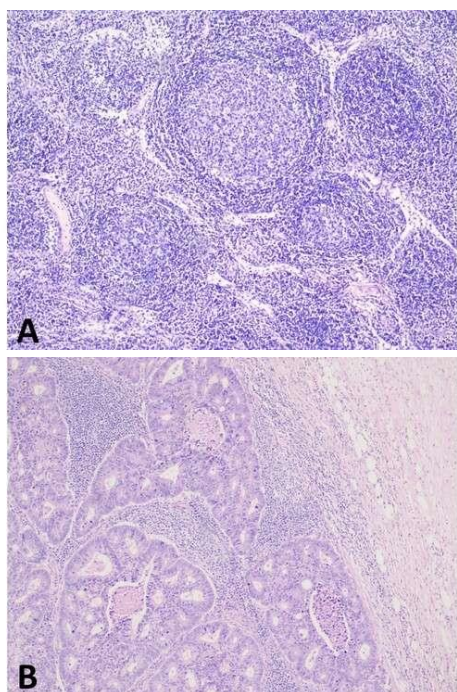
Sumber Data: RSUP dr. Wahidin, RS Universitas Hasanuddin, dan Sentral Diagnostik Patologia Makassar



Gambar 1. Tumor budding pada adenokarsinoma kolorektal. A. Low grade; B. Intermediate grade; C. High grade. Pembesaran 20x.



Gambar 2. Kelenjar getah bening pada adenokarsinoma kolorektal. A. Negatif; B. Positif. Pembesaran 4x.



Gambar 3. Kelenjar getah bening pada adenokarsinoma kolorektal. A. Negatif; B. Positif. Pembesaran 10x.

PEMBAHASAN

Kanker merupakan suatu penyakit kronis, dimana terjadi pertumbuhan sel yang tidak normal dan tidak terkendali. Sel-sel kanker dapat menyerang dan menyebar ke jaringan sekitarnya.^{8,9} Kanker kolorektal adalah kanker pada kolon atau rektum yang bisa disebut sebagai kanker kolorektal, tergantung lokasinya.³ Kebanyakan kanker kolorektal adalah adenokarsinoma, yang merupakan tumor ganas epitelial pada usus besar yang menunjukkan diferensiasi kelenjar dan musinous.^{3,10}

Karsinoma kolorektal dibedakan menjadi tiga kelompok berdasarkan lokasinya, yaitu: sebelah kanan atau karsinoma kolon proksimal (termasuk sekum, kolon asenden, dan kolon transversum), karsinoma kolon sebelah kiri (lokasinya bisa dimana saja mulai dari fleksura splenik sampai di sigmoid) dan karsinoma rektal. Kebanyakan kanker kolorektal adalah sebelah kiri atau rektal.¹⁰ Faktor risiko adenokarsinoma kolorektal yang telah diketahui sampai saat ini antara lain konsumsi daging olahan dan daging merah, konsumsi alkohol serta kelebihan lemak tubuh.^{11,12} Predisposisi genetik merupakan faktor risiko penting dalam perkembangan karsinoma kolorektal, tergantung dari jenis mutasinya. Sekitar 5% dari karsinoma kolorektal adalah keturunan, kebanyakan adalah sindrom dominan autosomal.¹⁰ Sebagian besar adenokarsinoma kolorektal berkembang melalui jalur konvensional melalui urutan patogenesis adenoma-karsinoma klasik dan sisanya berkembang melalui jalur hipermutan atau jalur ultramutan. Kombinasi peristiwa molekuler yang mengarah ke adenokarsinoma kolorektal bersifat heterogen dan termasuk kelainan genetik dan epigenetik.¹³

Salah satu gambaran histopatologi yang penting pada adenokarsinoma kolorektal adalah tumor budding.¹⁰ Tumor budding didefinisikan sebagai sel tunggal atau

berkelompok sebanyak 4 sel tumor pada margin invasif tumor. Mekanisme terjadinya tumor budding belum dipahami dengan jelas. Teori yang berlaku saat ini menyatakan tumor budding merupakan bagian dari epithelial mesenchymal transition. Epithelial to mesenchymal transition merupakan tahap awal titik pertemuan antara inflamasi dan progresi fibrosis yang dikarakteristikan dengan hilangnya polaritas sel, perubahan bentuk sel dan penurunan ekspresi marker sel epitel serta peningkatan marker sel mesenkimal.¹⁴ Tumor budding adalah faktor prognostik yang baik dengan potensi untuk membantu manajemen klinis pada pasien dengan kanker kolorektal. Konsensus internasional berbasis bukti membuat metode penilaian tumor budding di International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) sehingga membuka jalan untuk pelaporan tumor budding dimasa depan dalam praktek rutin. Namun ITBCC tidak dimaksudkan menjadi titik akhir, melainkan landasan untuk selanjutnya kolaborasi multi-pusat dan uji klinis untuk secara prospektif memvalidasi dan menyempurnakan lebih lanjut metode ITBCC yang diusulkan. ITBCC merekomendasikan pertumbuhan tumor harus dimasukkan dalam pedoman dan protokol kanker kolorektal dimasa mendatang.¹⁵

Pada penelitian ini kami menilai hubungan antara tumor budding dengan kejadian metastasis kelenjar getah bening pada penderita adenokarsinoma kolorektal. Terdapat hubungan yang signifikan antara tumor budding dengan kejadian metastasis kelenjar getah bening, yaitu high grade tumor budding memiliki resiko lebih besar untuk terjadi metastasis kelenjar getah bening dibandingkan dengan low grade tumor budding dan intermediate grade tumor budding.

Tujuan tumor budding yaitu melawan diri melalui jaringan ikat peritumoural, untuk menghindari pertahanan tuan rumah dan akhirnya menyerang limfatik dan pembuluh darah yang dapat mengakibatkan terjadinya

metastasis lokal maupun metastasis jauh. Proses pertumbuhan tumor budding telah dikaitkan dengan EMT, yang memungkinkan sel terpolarisasi untuk merubah fenotipe menjadi mesenkimal dengan peningkatan kapasitas migrasi, invasif, resistensi terhadap apoptosis dan produksi molekul matriks ekstraseluler (ECM).¹⁶ Meskipun secara pasti pertumbuhan tumor budding belum disamakan dengan EMT, namun aktivasi pensinyalan WNT, dapat mempengaruhi hal tersebut. Langkah pertama dalam tumor budding adalah pelepasannya dari tubuh tumor utama dengan hilangnya ekspresi membran molekul adhesi E-cadherin. Tumor budding secara agresif tidak hanya kehilangan ekspresi E-cadherin pada membran (ekspresi sitoplasma masih dapat ditemukan), tetapi juga ekspresi fibronektin dalam sitoplasma, sehingga memperlihatkan fenotipe yang lebih mesenkimal dan interaksi antara tumor budding dengan stroma sekitarnya.¹⁵ Pengaktifan pensinyalan WNT selanjutnya ditemukan dengan adanya ekspresi yang jelas dari b-catenin dalam nukleus daripada di sitoplasma atau membran dalam sel tumor budding, serta peningkatan laminin 5 gamma 2 dan aktivasi SLUG dan ZEB1.¹⁷

Metastasis memiliki peranan penting pada sebagian besar kematian pasien kanker. Kaskade metastatik adalah proses kompleks dibagi menjadi serangkaian langkah, termasuk pelepasan sel tumor dari tumor primer, invasi, intravasasi, kelangsungan hidup dalam sirkulasi, ekstrasvasi dan kolonisasi di tumor sekunder.¹⁸ EMT terlibat dalam kaskade metastatik pada banyak tumor padat dan merupakan ciri khas dari proses ini. Pada kanker, EMT melibatkan molekuler pemrograman ulang dan perubahan fenotipik yang menjadi ciri konversi kanker tidak bergerak yaitu sel epitel menjadi sel mesenkimal yang motil. Beberapa faktor transkripsi, termasuk keluarga Snail/Slug, Twist, δ EF1/ZEB1, SIP1/ZEB2 dan E12/E47 merespons berbagai rangsangan lingkungan

mikro dan berfungsi sebagai sakelar molekuler dari program EMT. Sebagai pengatur penting dari beberapa jalur pensinyalan yang mengarah ke EMT, ekspresi protein Snail terkait erat dengan metastasis kanker.¹⁵

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara tumor budding dengan kejadian metastasis kelenjar getah bening pada penderita adenokarsinoma kolorektal, yaitu high grade tumor budding memiliki resiko lebih besar untuk terjadi metastasis kelenjar getah bening dibandingkan dengan low grade dan intermediate grade tumor budding. Penilaian tumor budding dapat digunakan sebagai faktor prognostik pada adenokarsinoma kolorektal.

Penelitian ini hanya menggunakan satu gambaran histopatologi sebagai faktor prognostik dengan pewarnaan rutin biasa. Diharapkan pada penelitian berikutnya dapat menilai faktor prognostik yang lainnya dan menggunakan pewarnaan imunohistokimia.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Laboratorium Patologi Anatomi RS Universitas Hasannudin serta Laboratorium Sentra Diagnostik Makassar yang telah membantu dan memfasilitasi penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lotfollahzadeh S, Recio-Boiles A, Cagir B. Colon Cancer. StatPearls [Internet]. Published 2023. Accessed March 11, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470380/>
2. Globocan Observatory W. Cancer Incidents in Indonesia. *Int J Cancer*. 2021;149(4):778-789. doi:10.1002/ijc.33588
3. American Cancer Society. About Colorectal Cancer; What Is Colorectal Cancer? *Am Cancer Soc*. Published online 2020:1-15. <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/about/what-is-colorectal-cancer.html>
4. Gaghana LO, Miskad UA, Cangara MH, et al. The Relationship Between Expression of EpCAM Cancer Stem Cell Marker with Histopathological Grading, Lymphovascular Invasion, and Metastases in Colorectal Adenocarcinoma. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2023;24(3):929-934. doi:10.31557/APJCP.2023.24.3.929
5. Chen K, Collins G, Wang H, Toh JWT. Pathological features and prognostication in colorectal cancer. *Curr Oncol*. 2021;28(6):5356-5383. doi:10.3390/currenconcol28060447
6. Zlobec I, Berger MD, Lugli A. Tumour budding and its clinical implications in gastrointestinal cancers. *Br J Cancer*. 2020;123(5):700-708. doi:10.1038/s41416-020-0954-z
7. Koelzer VH, Zlobec I, Lugli A. Tumor budding in colorectal cancer - Ready for diagnostic practice? *Hum Pathol*. 2016;47(1):4-19. doi:10.1016/j.humpath.2015.08.007
8. Hutasoit GA, Sari P, Rupawan IK, Salman M. Tumor Phyllodes dan Prognosisnya. *Heal Tadulako J (Jurnal Kesehatan Tadulako)*. 2022;8(3):204-213. <https://doi.org/10.22487/htj.v8i3.476>
9. Wahidah SN, Siwi AS, Haniyah S. Hubungan Self Acceptance dengan Resiliensi pada Pasien Kanker Payudara di RSUD Prof. dr. Margono Soekarjo Purwokerto. *Heal Tadulako J (Jurnal Kesehatan Tadulako)*. 2024;10(1):130-138.
10. Nagtegaal I, Arends MJ, Odze R, Lam A. Tumours of the colon and rectum. In: *WHO Classification of Tumours Digestive System Tumours (5th Ed.)*. ; 2019.
11. World Health Organization. Colorectal adenocarcinoma. In: *WHO Classification of Tumours Digestive System Tumours (5th*

- Ed.). ; 2019.
12. Hanifah N. S. Pemberian Diet Diabetes Militus V (1900 kkal) H (Pra Bedah) dan Diet Diabetes Militus VI (2100 kkal) H (Pasca Operasi) Pada Pasien Penyakit Kanker Hati Dengan Penyakit Riwayat Kencing Manis: Sebuah Laporan Kasus. *Heal Tadulako J (Jurnal Kesehat Tadulako)*. 2022;8(2):74-83.
 13. Kumar V, Abbas A., Aster J. Small and large intestines. In: *Robbins Basic Pathology*. 10th ed. ; 2018.
 14. Kim MK, Maeng YI, Sung WJ, et al. The differential expression of TGF- β 1, ILK and wnt signaling inducing epithelial to mesenchymal transition in human renal fibrogenesis: An immunohistochemical study. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(9):1747-1758.
 15. Lugli A, Zlobec I, Berger MD, Kirsch R, Nagtegaal ID. Tumour budding in solid cancers. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(2):101-115. doi:10.1038/s41571-020-0422-y
 16. Zhou Y, Xia L, Wang H, et al. Cancer stem cells in progression of colorectal cancer. *Oncotarget*. 2018;9(70):33403-33415. www.oncotarget.com
 17. Ganesan R, Mallets E, Gomez-Cambronero J. The transcription factors Slug (SNAI2) and Snail (SNAI1) regulate phospholipase D (PLD) promoter in opposite ways towards cancer cell invasion. *Mol Oncol*. 2016;10(5):663-676. doi:10.1016/j.molonc.2015.12.006
 18. Goldblum J., Lamps L., McKenney J., Myers J. Large Bowel. In: *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. Elsevier; 2018:648-649.