

## HUBUNGAN ANTARA *GRADE TUMOR BUDDING* DENGAN SUBTIPE MOLEKULER DAN BERBAGAI PARAMETER KLINIKOPATOLOGIK KARSINOMA PAYUDARA DI RSUP PROF. DR. I G.N.G. NGOERAH TAHUN 2021

Jonatan Apit Patandean<sup>1\*</sup>, Ni Putu Sriwidyan<sup>2</sup>, I Gusti Ayu Sri Mahendra Dewi<sup>2</sup>, Ni Wayan Winarti<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana

<sup>2</sup>Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

\*Korespondensi: [jopit757@student.unud.ac.id](mailto:jopit757@student.unud.ac.id)

### ABSTRAK

*Grade tumor budding* sudah terbukti sebagai salah satu faktor prognosis pada karsinoma payudara. Karsinoma payudara sangat bervariasi secara klinikopatologi dan molekuler. Dengan pemeriksaan dengan imunohistokimia ER, PR, HER2 dan Ki67, karsinoma payudara dapat digolongkan menjadi beberapa sub tipe molekuler. Penelitian ini dilakukan di RSUP Prof. Dr. I G.N.G. Ngoerah Denpasar tahun 2021 yang bertujuan untuk mengetahui hubungan antara *grade tumor budding* dengan sub tipe molekuler dan berbagai parameter klinikopatologik karsinoma payudara. Analisis *grade tumor budding* dilakukan pada sediaan mikroskopik. Hubungan antara *grade tumor budding* dengan sub tipe molekuler karsinoma payudara dan berbagai parameter klinikopatologi lainnya diuji dengan uji  $X^2$  pada tingkat signifikansi  $p < 0,05\%$ . Selama periode Januari – Desember 2021, diperoleh total kasus karsinoma payudara yang memenuhi kriteria menjadi sampel yaitu sebanyak 56 kasus. Berdasarkan data klinikopatologi, proporsi pasien terbanyak pada rentang usia 50 – 59 tahun (39,3%), *grade* histopatologi 3 (50,0%), T2 (51,8%), N0 (48,2%), *low grade tumor budding* (58,9%) dan sub tipe Luminal B (50,0%). Pada penelitian ini diperoleh hasil bahwa *grade tumor budding* memiliki hubungan yang signifikan dengan sub tipe molekuler karsinoma payudara ( $p=0,011$ ). Namun, hubungan antara *grade tumor budding* dengan umur, *grade* histologi tumor, stadium T dan status nodal ditemukan tidak signifikan. Sedangkan, *grade tumor budding* mempunyai signifikansi dengan sub tipe molekuler karsinoma payudara akan tetapi tidak memiliki hubungan signifikan dengan parameter klinikopatologi lainnya.

**Kata kunci:** Karsinoma Payudara., *Grade Tumor Budding*., Sub tipe Molekuler., Klinikopatologi.

### ABSTRACT

The grade of tumor budding has been proven to be a prognostic factor in breast carcinoma. Breast carcinoma varies greatly in clinicopathology and molecular biology. Breast carcinoma can be classified into several molecular subtypes using immunohistochemistry for ER, PR, HER2, and Ki67. This research was conducted at Prof. Hospital Dr. I G.N.G. Ngoerah Denpasar in 2021 and aims to determine the relationship between tumor budding grade and molecular subtypes and various clinicopathological parameters of breast carcinoma. A budding grade analysis was performed on microscopic preparations. The relationship between the grade of tumor budding and the molecular subtype of breast carcinoma and various other clinicopathological parameters was tested by the  $X^2$  test at a significance level of  $p < 0.05\%$ . During the period January–December 2021, a total of 56 cases of breast carcinoma were obtained that met the criteria for being samples. Based on clinicopathological data, the highest proportion of patients were in the age range 50-59 years (39.3%), histopathological grade 3 (50.0%), T2 (51.8%), N0 (48.2%), low-grade tumors budding (58.9%) and Luminal B subtype (50.0%). In this study, the results showed that the grade of tumor budding had a significant relationship with the molecular subtype of breast carcinoma ( $p=0.011$ ). However, the relationship between tumor budding grade and age, tumor histology grade, T stage, and nodal status was found to be insignificant. While the grade of a budding tumor is related to the molecular subtype of breast carcinoma, it has no effect on other clinicopathological parameters.

**Keywords:** Breast Carcinoma., Tumor Budding Grade., Molecular Subtype., Clinicopathology.

## PENDAHULUAN

Karsinoma payudara didefinisikan sebagai keganasan yang pada awalnya muncul dari epitel ductus maupun lobulus yang pada akhirnya menyerang payudara.<sup>1</sup> Karsinoma payudara menjadi urutan kedua penyakit kanker yang menyebabkan tingginya mortalitas dan morbiditas pada wanita.<sup>2</sup> Faktor-faktor yang meningkatkan terjadinya karsinoma payudara meliputi usia, jenis kelamin, mutasi gen, riwayat keluarga, serta gaya hidup seperti konsumsi alkohol dan lemak berlebih.<sup>3,4</sup> Karsinoma payudara setiap tahunnya mengalami peningkatan kasus baru, dimana pada tahun 2018 karsinoma payudara menempati posisi kedua kasus terbanyak setelah kanker paru. Kasus baru yang tercatat saat itu sekitar 2.088.849 dengan angka kematian sekitar 626.679 jiwa.<sup>5</sup> Tingginya angka kematian pada karsinoma payudara ini disebabkan oleh keterlambatan pasien dalam melakukan pemeriksaan, sehingga saat didiagnosis sudah pada stadium lanjut dengan prognosis yang buruk. Oleh karena itu, dibutuhkan upaya pencegahan serta deteksi dini untuk memberikan pelayanan yang optimal kepada mereka yang mengidap karsinoma payudara.<sup>6</sup>

Langkah diagnosis pada karsinoma payudara dapat berupa deteksi dini dan *screening*. WHO merekomendasikan *mammography* sebagai *gold standard screening* karsinoma. Namun, metode ini tidak memungkinkan dilakukan di Indonesia karena tidak dapat dilakukan secara massal. Metode *breast self examination* (BSE) serta *clinical breast examination* merupakan pemberian edukasi terhadap masyarakat mengenai bagaimana mengenali gejala dan tanda karsinoma lebih dini lebih tepat digunakan di Indonesia.<sup>7</sup> Karsinoma payudara dikategorikan menjadi karsinoma invasif dan karsinoma insitu.<sup>8</sup> Selain berdasarkan pengelompokan di atas, karsinoma payudara juga dapat dikelompokkan berdasarkan subtipe. Salah satunya adalah subtipe molekuler karsinoma payudara dibedakan berdasarkan hormon reseptor (ER dan PR), HER2 dan jenis protein lain yang diekspresikan oleh sel karsinoma tersebut. Pengelompokan ini bertujuan untuk mempermudah tenaga medis dalam membedakan jenis-jenis karsinoma payudara dan penentuan pengobatan yang tepat.<sup>9</sup>

Eksresi HR, HER-2 dan protein-protein lain pada subtipe molekuler karsinoma payudara berhubungan erat dengan tingkat prognosis pada karsinoma payudara. Eksresi hormon reseptor positif memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan yang negatif sedangkan ekspresi HER2 positif lebih agresif dan prognosinya lebih buruk dibandingkan HER2 negatif.<sup>10</sup>

*Epithelial-Mesenchymal Transition* merupakan suatu penanda awal adanya metastasis suatu karsinoma yang manifestasi klinisnya disebut *tumor budding*. *Tumor budding* merupakan sekelompok kecil sel karsinoma (1-5 sel) yang berada di tepi tumor. Metastasis karsinoma payudara merupakan penyebaran atau migrasi sel karsinoma

dari tempat awalnya (payudara) ke beberapa bagian tubuh yang lain dan membentuk tumor yang baru yang disebut tumor metastatik. Penyebaran sel karsinoma tersebut dapat melalui darah ataupun melalui sistem kelenjar getah bening. Pada umumnya karsinoma payudara dapat bermetastasis ke tulang, paru-paru, hati, kelenjar getah bening dan otak.<sup>11</sup> *Grade tumor budding* dibedakan menjadi dua yaitu *high grade tumor budding* dan *low grade tumor budding* yang didasarkan pada jumlah *buds* yang ditemukan pada *tumor budding* tersebut. *Grade tinggi tumor budding* berhubungan erat dengan ekspresi MMP-9 yang tinggi yang merupakan salah satu penanda pada EMT. *Tumor budding* dapat diperiksa dengan pewarnaan imunohistokimia atau dengan menggunakan pulasan hematoksilin-eosin (HE).<sup>12</sup> Berdasarkan penjelasan diatas, kami melakukan suatu studi epidemiologi di Indonesia, mengenai hubungan antara *grade tumor budding* dengan subtipe molekuler dan berbagai parameter klinikopatologik karsinoma payudara yang terdiri dari usia, *grade* histologi, *tumor staging* (T) dan status nodal (N) di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Prof. Dr. I G.N.G. Ngoerah.

## BAHAN DAN METODE

Analitik observasional dengan desain potong lintang (*cross sectional*) merupakan desain penelitian yang digunakan dalam penelitian ini. Lokasi dilakukannya penelitian adalah di Laboratorium Patologi Anatomi, RSUP Prof. Dr. I G.N.G. Ngoerah. Penelitian ini telah mendapatkan *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana dengan nomor 1208/UN14.2.2.VII.14/LT/2022. *Total sampling* dipilih dalam penelitian ini untuk menentukan sampel penelitian. Sampel pada penelitian ini merupakan pasien di RSUP Prof. Dr. I G.N.G. Ngoerah Denpasar dari tanggal 1 Januari 2021 – 31 Desember 2021 yang didiagnosis secara histopatologi sebagai penyakit karsinoma payudara invasif. Data dianalisis secara deskriptif dengan menggunakan SPSS ver 26.0. Data dianalisis dengan uji *chi square* yang mendapatkan hasil nilai kemaknaan yaitu  $p < 0,05$ . Uji *chi square* ini ditujukan untuk mengetahui hubungan antara *grade tumor budding* dengan subtipe molekuler karsinoma payudara dengan berbagai parameter klinikopatologik karsinoma payudara antara lain usia, *grade* histologi, *tumor staging* (T) dan status nodal (N).

## HASIL

Data yang telah terkumpul selama periode 1 Januari 2021 – 31 Desember 2021 sebanyak 56 total sampel. Data tersebut dikelompokkan berdasarkan variabel usia, *grade* histologi, *tumor staging* (T), status nodal (N), subtipe molekuler dan *grade tumor budding*. Tabel 1 menyajikan data mengenai karakteristik variabel penelitian. Berdasarkan variabel usia diperoleh rerata usia  $49,98 \pm 10,140$  tahun dengan rentang usia 22-74 tahun. Setelah dikelompokkan dalam dekade, usia 50-59 tahun sebanyak 22 sampel (39,3%) menjadi kelompok usia yang paling dominan. Jika dilihat berdasarkan variabel *grade*

histologi, kasus terbanyak ditemukan pada grade 3 histologi sebanyak 28 sampel (50%). Berdasarkan variabel *tumor staging* (T) dan *status nodal* (N), kasus terbanyak masing-masing ditemukan pada T2 sebanyak 29 sampel (51,8%)

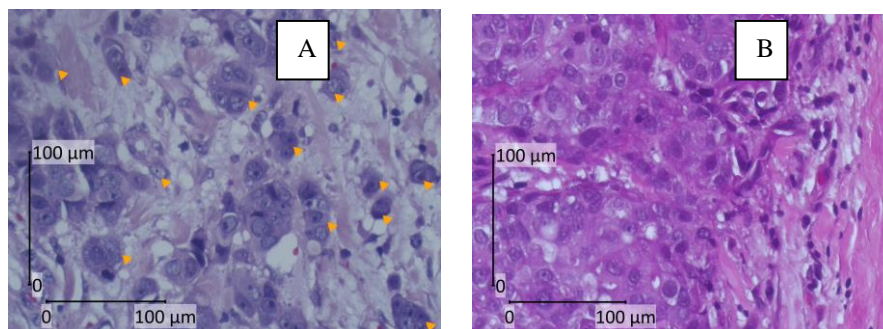
dan N0 sebanyak 27 sampel (48,2%). Berdasarkan variabel sub tipe molekuler karsinoma payudara, jumlah kasus terbanyak pada karsinoma payudara tipe Luminal B sebanyak 28 sampel (50%).

**Tabel 1.** Karakteristik variabel penelitian kasus karsinoma payudara di RSUP Prof Dr. I G.N.G. Ngoerah tahun 2021.

Karakteristik	Jumlah (n)	Persentase (%)
<b>Usia</b>		
<30 tahun	2	3,6
30-39 tahun	6	10,7
40-49 tahun	17	30,4
50-59 tahun	22	39,3
≥60 tahun	9	16,1
<b>Grade Histologi</b>		
Grade 1	2	3,6
Grade 2	26	46,4
Grade 3	28	50,0
<b>Tumor staging (T)</b>		
T1	0	0,0
T2	29	51,8
T3	7	12,5
T4	20	35,7
<b>Status nodal (N)</b>		
N0	27	48,2
N1	23	41,1
N2	5	8,9
N3	1	1,8
<b>Subtipe Molekuler</b>		
Luminal A	8	14,3
Luminal B	28	50,0
HER2-enriched	14	25,0
TNBC	6	10,7
<b>Grade Tumor Budding</b>		
High (≥ 11 buds)	23	41,1
Low (0-10 buds)	33	58,9

**Tabel 2.** Hubungan antara *grade tumor budding* dengan subtype molekuler dan berbagai parameter klinikopatologik karsinoma payudara di RSUP Prof. Dr. I G.N.G. Ngoerah tahun 2021

Parameter Klinikopatologik Karsinoma Payudara	Total kasus (n = 56)	Grade Tumor Budding		p		
		High (n = 23)			Low (n = 33)	
		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)
<b>Usia</b>						
<30 tahun	2 (3,6)	0 (0,0)	2 (6,1)	0,119		
30-39 tahun	6 (10,7)	4 (17,4)	2 (6,1)			
40-49 tahun	17 (30,4)	9 (39,1)	8 (24,2)			
50-59 tahun	22 (39,3)	9 (39,1)	13 (39,4)			
≥60 tahun	9 (16,1)	1 (4,3)	8 (24,2)			
<b>Grade histologi</b>						
Grade 1	2 (3,6)	0 (0,0)	2 (6,1)	0,426		
Grade 2	26 (46,4)	12 (52,2)	14 (42,2)			
Grade 3	28 (50,0)	11 (47,8)	17 (51,5)			
<b>Tumor staging (T)</b>						
T1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,276		
T2	29 (51,8)	10 (43,5)	19 (57,6)			
T3	7 (12,5)	2 (8,7)	5 (15,2)			
T4	20 (35,7)	11 (47,8)	9 (27,3)			
<b>Status Nodal (N)</b>						
N0	27 (48,2)	9 (39,1)	18 (54,5)	0,408		
N1	23 (41,1)	10 (43,5)	13 (39,4)			
N2	5 (8,9)	3 (13,0)	2 (6,1)			
N3	1 (1,8)	1 (4,3)	0 (0,0)			
<b>Subtipe Molekuler</b>						
Luminal A	8 (14,3)	0 (0,0)	8 (24,2)	0,011		
Luminal B	28 (50,0)	17 (73,9)	11 (33,3)			
HER2-enriched	14 (25,0)	4 (17,4)	10 (30,4)			
TNBC	6 (10,7)	2 (8,7)	4 (12,1)			



**Gambar 1.** Tumor budding. (A) high grade tumor budding dengan jumlah  $\geq 11$  buds dan (B) low grade tumor budding dengan jumlah 0-10 buds. (H&E, 400x)

Sedangkan berdasarkan variabel *grade tumor budding*, jumlah kasus terbanyak ditemukan pada pasien yang dikategorikan sebagai *low grade tumor budding* sebanyak 33 sampel (58,9%).

Berdasarkan Tabel 2. didapatkan hasil analisis uji *chi square* antara *grade tumor budding* dengan variabel penelitian lainnya. Analisis *chi square* menunjukkan bahwa salah satu variabel yaitu variabel subtype molekuler karsinoma payudara yang dihubungkan dengan *grade tumor budding* mempunyai signifikansi ( $p < 0,05$ ) dengan nilai  $p$  yang diperoleh adalah 0,011 yang menandakan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara *grade tumor budding* dengan subtype molekuler karsinoma payudara. Pada analisis uji *chi square* antara *grade tumor budding* dengan variabel lain yaitu usia ( $p = 0,119$ ), *grade histologi* ( $p = 0,426$ ), *tumor staging* ( $p = 0,276$ ) dan status nodal (0,408) tidak ditemukan adanya hubungan signifikan ( $p > 0,05$ ). Nilai tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara *grade tumor budding* dengan berbagai parameter klinikopatologik.

## PEMBAHASAN

Tabel 2 menunjukkan hasil mengenai analisis bivariat antara *grade tumor budding* dan beberapa parameter klinikopatologik karsinoma payudara lainnya. Hasil penelitian mengungkapkan bahwa *grade tumor budding* tidak memiliki hubungan signifikan dengan usia pasien ( $p = 0,119$ ). Pada penelitian Kumarguru di India pada tahun 2020<sup>11</sup>, Liang yang dilakukan di China pada tahun 2013<sup>13</sup> dan Gujam yang dilakukan di United Kingdom pada tahun 2015<sup>14</sup> ditemukan hasil yang mirip dengan penelitian yang kami. Berdasarkan hasil analisis bivariat diperoleh bahwa *grade histologi* dan *grade tumor budding* ( $p = 0,426$ ) tidak memiliki hubungan yang signifikan. Hal tersebut, sejalan dengan hasil penelitian oleh Kumarguru<sup>11</sup>, Gujam<sup>14</sup>, dan Liang<sup>13</sup>. Akan tetapi hasil yang berbeda dikemukakan oleh Sriwidayani NP di Rumah Sakit Sanglah dan Rumah Sakit Prima Medika di Bali.<sup>12</sup>

Pada penelitian antara hubungan *grade tumor budding* dengan parameter klinikopatologik karsinoma payudara lainnya, ditemukan bahwa pada *tumor staging* (T) yang ukuran tumornya  $< 5$  cm (T1-T2) terdapat *grade tumor budding* yang lebih rendah dibandingkan dengan ukuran tumor yang lebih besar (T3-T4). Temuan ini sejalan dengan penelitian oleh Liang<sup>13</sup> maupun Gujam.<sup>14</sup> Pada uji *chi square* didapatkan hasil bahwa antara *tumor staging* dan *grade tumor budding* ( $p = 0,276$ ) tidak memiliki hubungan yang signifikan. Hal ini, berbeda dengan hasil penelitian dari Kumarguru<sup>11</sup>, Sriwidayani NP<sup>10</sup> dan Liang<sup>13</sup>. Dari data nodal status diperoleh bahwa status nodal positif (N1 – N3) lebih banyak ditemukan pada *grade tumor budding* tinggi sedangkan status nodal negatif lebih banyak ditemukan pada *grade 2* dan *grade 3*. Hasil tersebut serupa dengan penelitian oleh Liang<sup>13</sup> dan Gujam.<sup>14</sup> Pada pengujian bivariat dengan *grade tumor budding* diperoleh  $p$  value = 0,408.

Perbedaan hasil uji bivariat yang ditemukan pada penelitian ini dengan penelitian-penelitian lainnya bisa disebabkan oleh karena perbedaan pewarnaan yang digunakan sehingga akan menjadi salah satu factor penyebab terjadinya perbedaan penentuan *grade tumor budding*. Pada penelitian ini pemeriksaan terhadap *grade tumor budding* menggunakan slide pulasan hematoxilin-eosin (HE) karena alasan biaya yang lebih mahal pada pemeriksaan tumor budding menggunakan IHC. Di sisi lain, terbatasnya jumlah sampel yang kami dapatkan menjadi factor penyebab data pada penelitian ini masih kurang untuk memproyeksikan terhadap hasil nyata. Hal ini juga diakui oleh Kumarguru dalam penelitiannya untuk mencari hubungan *grade tumor budding* dengan parameter klinikopatologi lainnya pada karsinoma payudara invasif yang dapat mengakibatkan hasil penelitian menjadi tidak akurat.<sup>11</sup>

Tabel 2 menunjukkan bahwa hormon reseptor positif (Luminal A dan Luminal B) memiliki *grade tumor budding* yang lebih tinggi dibandingkan dengan subtype molekuler yang hormon reseptornya negatif (HER2-enriched dan TNBC). Hasil tersebut serupa dengan penelitian oleh Gujam<sup>14</sup> maupun Masilamani<sup>15</sup> dalam penelitian mereka. Pada penelitian hubungan antara subtype molekuler karsinoma payudara dengan *grade tumor budding* dalam penelitian ini, ditemukan signifikansi dengan  $p$  value 0,011. Temuan ini berbanding terbalik oleh Gujam pada tahun 2015. Pada penelitian tersebut disebutkan bahwa tidak menemukan adanya hubungan signifikan antara *grade tumor budding* dengan subtype molekuler karsinoma payudara.<sup>14</sup>

Perbedaan hasil yang diperoleh kemungkinan disebabkan oleh pengelompokan *grade tumor budding*. Pada penelitiannya, Gujam *tumor budding cut off value* yang digunakan adalah  $>20$  buds sedangkan pada penelitian ini menggunakan  $>10$  buds. Penelitian yang dilakukan Gujam juga hanya menggunakan data dari pasien yang terdiagnosis mengalami *invasive ductal carcinoma*.<sup>14</sup> Sedangkan, pada penelitian ini menggunakan data dari pasien yang terdiagnosis karsinoma payudara invasif dari jenis yang berbeda-beda. Selain itu jumlah sampel yang digunakan juga cukup berbeda jauh. Dari penelitian ini diharapkan dapat membantu penelitian-penelitian selanjutnya mengenai *tumor budding* sebagai salah satu faktor prognosis buruk pada karsinoma payudara.

## SIMPULAN DAN SARAN

*Grade tumor budding* dengan subtype molekuler karsinoma payudara memiliki hubungan yang signifikan. Diperlukan penelitian lebih lanjut yang mencakup sampel lebih besar dengan rentang waktu lebih lama untuk menilai konsistensi hasil penelitian, serta dengan menggunakan evaluasi *tumor budding* pada slide pulasan HE maupun IHC.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA KANKER PAYUDARA. 2018. p. 1–111.
2. Sun Y sheng, Zhao Z, Yang Z nv, Xu F, Lu H jing, Zhu Z yong, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci.* 2017;13(11):1387–1397.
3. Arafah ABR, Notobroto HB. Faktor Yang Berhubungan Dengan Perilaku Ibu Rumah Tangga Melakukan Pemeriksaan Payudara Sendiri (Sadari). *Indones J Public Heal.* 2018;12(2):143.
4. Bhat V, Hechtman L. Considerations in selecting pharmacological treatments for Attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Pharm.* 2016;
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
6. Komite Penanggulangan Kanker Nasional. Panduan Penatalaksanaan Kanker Payudara. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2015. p. 1, 12–4, 24–6, 45.
7. Solikhah. Skrining Kanker Payudara pada Wanita di Indonesia Breast Cancer Screening among Indonesian Women. 2019;15(1):1–6.
8. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology Ninth Edition. Robbins basic pathology. 2013.
9. Markman M. Most Common Molecular Subtypes of Breast Cancer | CTCA [Internet]. Cancer Treatment Center of America. 2021 [cited 2021 Oct 24]. Available from: <https://www.cancercenter.com/cancer-types/breast-cancer/types/breast-cancer-molecular-types>
10. Takalkar UV, Advani S. Journal of Cancer Research Forecast. *J Cancer Res Forecas.* 2018;1(1):1–4.
11. Kumarguru B, Ramaswamy A, Shaik S, Karri A, Srinivas V, Prashant B. Tumor budding in invasive breast cancer - An indispensable budding touchstone. *Indian J Pathol Microbiol.* 2020 Feb 1;63(5):117.
12. Sriwidyani NP, Manuaba IBTW, Alit-Artha IG, Mantik-Astawa IN. Tumor Budding in Breast Carcinoma: Relation to E-Cadherin, MMP-9 Expression, and Metastasis Risk. *Bali Med J.* 2016;5(3):150.
13. Liang F, Cao W, Wang Y, Li L, Zhang G, Wang Z. The prognostic value of tumor budding in invasive breast cancer. *Pathol - Res Pract.* 2013 May 1;209(5):269–75.
14. Gujam FJA, McMillan DC, Mohammed ZMA, Edwards J, Going JJ. The relationship between tumour budding, the tumour microenvironment and survival in patients with invasive ductal breast cancer. *Br J Cancer.* 2015;113(7):1066–74.
15. Masilamani S, Kanmani CP, Masilamani S. Evaluation of clinicopathologic significance of tumor budding in breast carcinoma. *Int J Clin Diagnostic Pathol.* 2019 Jan 1;2(1):171–3.

