



Hubungan antarparameter klinikopatologis pada karsinoma kolorektal *post*-reseksi: analisis 227 kasus periode tahun 2010-2014



Novitasari, I Ketut Mulyadi

Bagian/SMF Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/
Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar Bali
e-mail: medicina_fkudayana@yahoo.co.id

Abstrak

Karsinoma kolorektal (KKR) merupakan suatu tumor ganas epitelial yang berasal dari usus besar. Karsinoma kolorektal telah menjadi masalah kesehatan yang serius di Indonesia dan di Bali pada khususnya. Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif dengan tujuan untuk mengetahui hubungan antarparameter klinikopatologis KKR. Data dikumpulkan dari buku registrasi di RSUP Sanglah dan laboratorium swasta sejak 1 Januari 2010 hingga 31 Desember 2014. Klasifikasi tumor-tumor kolorektal mempergunakan sistem klasifikasi oleh *World Health Organization*, 2010. Klasifikasi faktor prognosis mempergunakan konsensus oleh *The American Joint Committee's* tahun 1999 yang dipublikasi ulang tahun 2011. Hubungan antarparameter klinikopatologis dianalisis dengan uji Chi-square. Terdapat 227 kasus KKR *post*-reseksi selama kurun waktu 5 tahun (2010-2014). Lokasi tumor berhubungan bermakna dengan umur ($P=0,001$) dan ukuran tumor ($P=0,015$). Derajat diferensiasi berhubungan bermakna dengan tingkat kedalaman invasi (pT) ($P=0,000$) dan tipe histologis ($P=0,000$). Disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara lokasi tumor dengan umur dan ukuran tumor, serta derajat diferensiasi dengan tingkat kedalaman invasi dan tipe histologis [MEDICINA.2016;50(1):30-38]

Kata kunci : karsinoma kolorektal, parameter klinikopatologis

Abstract

Colorectal carcinoma is a malignant epithelial tumor originating in the large bowel. This malignancy has been burdened serious health problem in Indonesia, including Bali. This retrospective study aimed to evaluate the association between clinico-pathological interparameters of colorectal carcinoma. Data were collected from registration in Sanglah hospital and a private laboratory, since January 1st, 2010 until December 31st, 2014. Classification of colorectal tumors used classification system by World Health Organization, 2010. Classification of prognostic factors used the American Joint Committee's consensus, 1999, republished in 2011. Inter-relationship between clinicopathological parameters were analyzed their significancies using Chi-square test. There were total 227 cases of *post*-resection colorectal carcinoma between 2010-2014 (5 years). Tumor location was significantly associated with age ($P=0.001$) and tumor size ($P=0.015$). Grading was significantly associated with the local extent (pT) ($P=0.000$) and histological type ($P=0.000$). It was concluded that there are association between tumor location and age and tumor size, and between grading and the local extent and histological type. [MEDICINA.2016;50(1):30-38]

Keywords : colorectal carcinoma, clinicopathological parameters

Pendahuluan

Insidens karsinoma kolorektal (KKR) di negara-negara barat dan di Indonesia masih relatif tinggi. Hal ini mengakibatkan angka kematian KKR juga tinggi. Pelaksanaan skrining yang baik dan terstruktur di negara-negara barat telah terbukti menurunkan angka kesakitan dan kematian akibat KKR. Pemeriksaan skrining yang bersifat primer dan dapat mendeteksi adanya perubahan neoplasia pada kolorektal adalah tes darah samar dari feses yang dilanjutkan dengan tes imunokimia dan DNA dari feses tersebut. Pemeriksaan untuk mendeteksi adanya polip adenomatus dan karsinoma dapat dilakukan dengan sigmoidoskopi fleksibel, kolonoskopi, barium enema dengan dobel kontras, dan *CT scan* kolonografi.¹⁻³ Saat ini telah banyak dilakukan pemeriksaan kolonoskopi pada pasien-pasien dengan gangguan pola defekasi sebagai dasar surveilans skrining untuk membuktikan adanya inflamasi, tumor-tumor jinak seperti polip dan adenoma, dan keganasan.⁴ Tidak semua kasus-kasus KKR yang terdeteksi dapat dilakukan terapi pembedahan. Hal ini disebabkan oleh stadium yang lanjut pada sebagian kasus yang memerlukan pengobatan kemoterapi. Pemeriksaan KKR secara histopatologis dari spesimen *post-reseksi* bernilai untuk meramalkan prognosis pasien. Penelitian paradigma yang lebih dalam dengan imunohistokimia dan molekuler dapat menentukan prognosis, menentukan target terapi, dan memprediksi hasil terapi. Berdasarkan masalah tersebut, akan dilakukan evaluasi hasil pemeriksaan kliniko-patologis KKR *post-reseksi* untuk menentukan karakteristik KKR sebagai dasar untuk penelitian lebih lanjut.

Bahan dan metode

Penelitian ini adalah deskriptif analitik dengan desain *cross-sectional*. Penelitian ini telah mendapatkan ijin dari Komisi Etika Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar. Data KKR *post reseksi* dikumpulkan dari buku registrasi histopatologi di RSUP Sanglah dan satu buah laboratorium patologi anatomi swasta di Denpasar sejak 1 Januari 2010 sampai 31 Desember 2014. Klasifikasi tumor-tumor pada kolon dan rektum mempergunakan klasifikasi menurut *World Health Organization* (WHO) tahun 2010 (*World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System*). Setiap kasus dicatat mengenai beberapa parameter klinikopatologis, meliputi: umur, jenis kelamin, lokasi, morfologi dan ukuran tumor secara makroskopis, serta kesimpulan histopatologisnya (jenis tumor, derajat diferensiasi, dan stadium patologis). Analisis dilakukan secara deskriptif untuk menghitung frekuensi dari masing-masing parameter klinikopatologis. Nilai rerata dipakai sebagai nilai ambang batas untuk mengkategorikan variabel numerik. Hubungan antarparameter dianalisis dengan uji *Chi-square* dengan tingkat kemaknaan (α) ditetapkan pada $P < 0,05$.

Hasil

Selama periode 1 Januari 2010 sampai 31 Desember 2014 didapatkan total 227 kasus KKR yang menjalani terapi pembedahan/reseksi. Terdapat variasi jumlah kasus per tahunnya, dan terlihat adanya tendensi peningkatan jumlah kasus dari tahun ke tahun. Pada tahun 2010 didapatkan 36 kasus (15,9%),

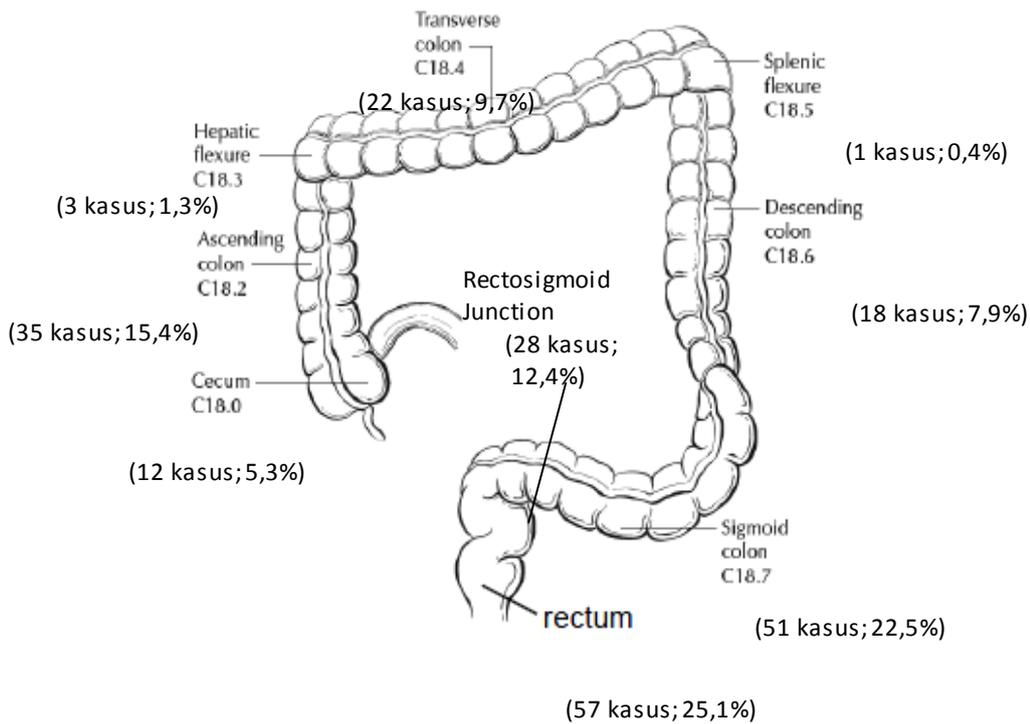
menurun sedikit pada tahun 2011 menjadi 28 kasus (12,3%). Selanjutnya jumlah kasus cenderung meningkat dari tahun 2012 sampai 2014 berturut-turut sebanyak 40 (17,6%), 45 (19,8%), dan 78 kasus (34,4%).

Dari total 227 kasus tersebut, dinilai profil-profil klinikopatologisnya (**Tabel 1**). Terdapat 127 kasus pada lelaki dan 100 kasus pada perempuan. Berdasarkan rentangan umur pasien, didapatkan nilai rerata 55 tahun. Jumlah pasien yang berumur ≤ 55 tahun dan > 55 tahun hampir seimbang yaitu 109 dan 118 kasus. Sebagian besar tumor ditemukan pada kolon sisi kiri sebanyak 98 kasus (43,2%) (**Gambar 1**). Morfologi tumor secara makroskopis terbanyak ditemukan sebagai massa tumor yang eksofitik ke dalam lumen kolon (130 kasus; 57,3%). Berdasarkan tipe histologis, adenokarsinoma didapatkan sebanyak 191 kasus (84,1%), adenokarsinoma musinus 27 kasus (11,9%), disusul oleh karsinoma sel cincin sebanyak 5 kasus (2,2%), dan masing-masing 1 kasus (0,4%) untuk

mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC), small cell neuroendocrine carcinoma (NEC), synchronous tumor (adenokarsinoma dan neuroendocrine carcinoma pada segmen kolon yang berbeda), dan cribriform comedo-type adenocarcinoma. Berdasarkan rentangan ukuran terbesar dari tumor, didapatkan nilai rerata 5,5 cm. Jumlah kasus dengan ukuran tumor $\leq 5,5$ cm sebanyak 134 kasus (59,0%) dan ukuran tumor $> 5,5$ cm sebanyak 93 kasus (41,0%). Derajat diferensiasi sedang dengan bentukan glanduler sebanyak 50-95% (G2) merupakan derajat diferensiasi terbanyak, yaitu 163 kasus (71,8 %). Tingkat kedalaman invasi tumor yang menembus lapisan muskularis propria hingga subserosa (pT3) mendominasi kasus, sebanyak 136 kasus (59,9%). Data mengenai keterlibatan kelenjar getah bening masih sangat kurang. Begitu juga dengan data mengenai keberadaan metastasis jauh.

Tabel 1. Profil klinikopatologis pasien karsinoma kolorektal *post*-reseksi

Profil klinikopatologis	Total (N=227)
Umur (tahun), n (%)	
≤ 55	109 (48,0)
> 55	118 (52,0)
Jenis kelamin, n (%)	
Lelaki	127 (55,9)
Perempuan	100 (44,1)
Lokasi, n (%)	
Kolon kanan	72 (31,7)
Kolon kiri	98 (43,2)
Rektum	57 (25,1)
Morfologi tumor, n (%)	
Eksofitik	130 (57,3)
Infiltratif	28 (12,3)
Papilomatik & polipoid	20 (8,8)
Ulserasi	49 (21,6)
Tipe histologis, n (%)	
Adenokarsinoma	191 (84,2)
Adenokarsinoma musinus	27 (11,9)
Karsinoma sel cincin	5 (2,2)
<i>Small cell</i> NEC	1 (0,4)
MANEC	1 (0,4)
<i>Synchronous tumor</i> (Adenokarsinoma and NEC)	1 (0,4)
<i>Cribriform comedo-type</i> <i>adenocarcinoma</i>	1 (0,4)
Ukuran tumor, n (%)	
≤ 5,5 cm	134 (59,0)
>5,5 cm	93 (41,0)
Derajat diferensiasi, n (%)	
Baik	34 (15,0)
Sedang	163 (71,8)
Buruk	30 (13,2)
Kategori pT, n (%)	
pT1	5 (2,2)
pT2	33 (14,5)
pT3	136 (59,9)
pT4	53 (23,3)
Kategori N, n (%)	
Negatif	53 (23,3)
Positif	41 (18,1)
Tidak diketahui	133 (58,6)
Kategori M, n (%)	
Positif	1 (0,4)
Tidak diketahui	226 (99,6)



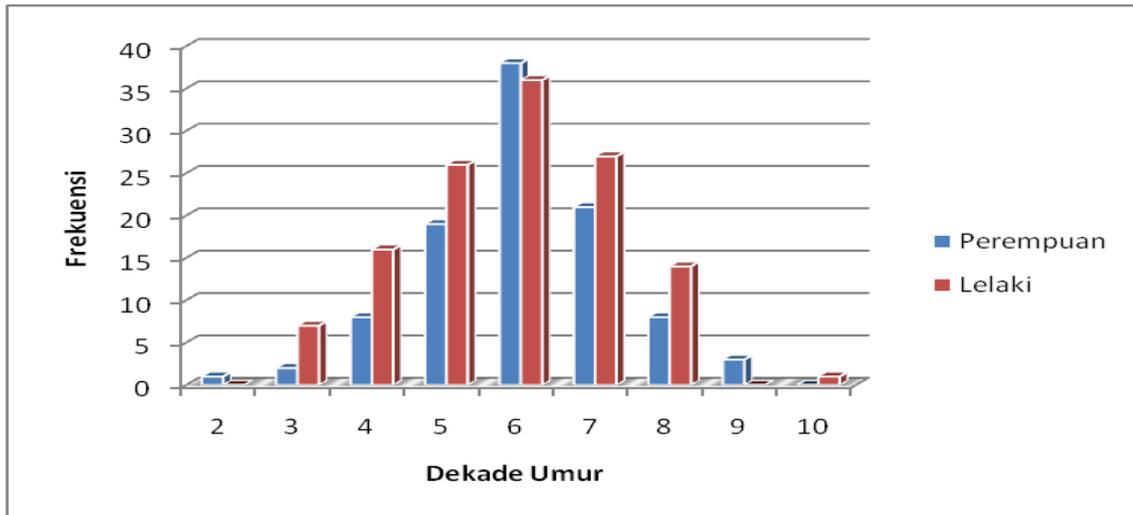
Gambar 1. Distribusi karsinoma kolorektal *post*-reseksi berdasarkan lokasi.

Analisis deskriptif jenis kelamin dan umur pasien ditunjukkan pada **Tabel 2** dan **Gambar 2**. Terlihat bahwa mayoritas umur pasien didapatkan pada **Tabel 2**. Distribusi karsinoma kolorektal *post*-reseksi berdasarkan umur dan jenis kelamin

dekade keenam (51-60 tahun) dengan jumlah total sebanyak 74 kasus (32,6%).

Jenis kelamin		Umur (dekade)									Total
		2	3	4	5	6	7	8	9	10	
P	Jumlah	1	2	8	19	38	21	8	3	0	100
	(%)	0,45	0,9	3,5	8,4	16,7	9,2	3,5	1,3	0	44,1
L	Jumlah	0	7	16	26	36	27	14	0	1	127
	(%)	0	3,1	7,1	11,4	15,9	11,9	6,2	0	0,45	55,9
Total	Jumlah	1	9	24	45	74	48	22	3	1	227
	(%)	0,45	4,0	10,6	19,8	32,6	21,1	9,7	1,3	0,45	100

Catatan: P=perempuan, L=lelaki



Gambar 2. Grafik distribusi karsinoma kolorektal berdasarkan umur dan jenis kelamin.

Analisis hubungan antarparameter klinis dan patologis dilakukan dengan uji *Chi-square*, dan didapat bahwa lokasi tumor berhubungan secara signifikan dengan umur ($P=0,001$) dan ukuran tumor

($P=0,015$). Selain itu, derajat diferensiasi tumor berhubungan secara signifikan dengan tingkat kedalaman invasi (pT) ($P<0,0001$) dan tipe histologis ($P<0,0001$) (**Tabel 3**).

Tabel 3. Hubungan antarparameter klinikopatologis

	Jenis kelamin	Lokasi	Morfologi	Tipe histologis	Ukuran tumor	Derajat diferensiasi	pT
Umur	0,121	0,001	0,984	0,083	0,323	0,253	0,359
Jenis kelamin		0,732	0,834	0,619	0,738	0,662	0,582
Lokasi			0,547	0,507	0,015	0,392	0,353
Morfologi				0,815	0,842	0,735	0,092
Tipe histologis					1,000	<0,0001	0,790
Ukuran tumor						0,139	0,140
Derajat diferensiasi							<0,0001

Diskusi

Terdapat peningkatan bukti akan adanya peningkatan jumlah insidens KKR secara global disertai perubahan pola distribusinya. Faktor-faktor yang turut berkontribusi terhadap perubahan ini meliputi peningkatan program skrining KKR, perbaikan prosedur penatalaksanaan pasien, penuaan

pasien, modifikasi gaya hidup, serta faktor makanan dan lingkungan. Pemahaman dan pengetahuan yang terkini mengenai pola distribusi adalah penting dan akan berdampak pada strategi skrining endoskopi.

Penelitian deskriptif ini dirancang untuk memberikan garis

besar parameter-parameter klinikopatologis pasien KKR untuk dasar pertimbangan tindakan dan prognosis. Jumlah total pasien yang diteliti adalah 227 pasien. Rerata umur pasien untuk keseluruhan kasus KKR pada penelitian ini adalah 55,0 (SB 13,1) tahun dengan median umur 56,0 tahun. Hal ini sesuai dengan data WHO yang menyebutkan bahwa insiden KKR meningkat seiring dengan penambahan umur dan KKR jarang terjadi pada umur di bawah 40 tahun, kecuali pada individu dengan predisposisi genetik atau suatu kondisi predisposisi tertentu seperti *inflammatory bowel disease* yang menahun.⁵ Rerata umur pasien pada penelitian ini termasuk lebih muda bila dibandingkan rerata umur pada penelitian-penelitian sebelumnya, yaitu 66,1 (SB 13,3) tahun,⁶ dan 69,2 tahun.⁷ Median umur pasien pada penelitian ini juga lebih muda bila dibandingkan dengan penelitian sebelumnya, yaitu 70,0 tahun.⁷ Rentang umur pasien pada penelitian ini adalah 14–95 tahun, serupa dengan penelitian sebelumnya 28–95 tahun.⁷

Berdasarkan jenis kelamin, dari 227 pasien, 127 pasien (55,9%) adalah lelaki. Didapatkan sedikit predominasi lelaki dibandingkan perempuan dengan rasio 1,3 : 1. Data ini serupa dengan hasil penelitian sebelumnya lelaki : perempuan = 53,7% : 46,3%;⁶ 52,6% : 47,4%;⁷ dan 64% : 36%.⁸

World Health Organization menyebutkan bahwa sebagian besar KKR berlokasi pada kolon sigmoid dan rektum, dengan kecenderungan KKR terjadi pada kolon sisi kiri dibandingkan sisi kanan. Selain itu terdapat juga bukti bahwa terjadi perubahan lokasi dengan meningkatnya proporsi karsinoma pada bagian yang lebih proksimal seiring dengan peningkatan umur.⁵ Insidens KKR berdasarkan distribusi lokasinya adalah: *caecum* dan kolon asenden 25%,

kolon transversum 15%, kolon desenden 5%, kolon sigmoid 25%, rektosigmoid 10%, dan rektum 20%.⁹ Pada penelitian ini, KKR ditemukan di kolon sisi kanan sebanyak 31,7%, kolon sisi kiri 43,2%, dan rektum 25,1%. Pada penelitian sebelumnya, didapatkan presentase KKR pada kolon sisi kanan sebanyak 37,1%, kolon sisi kiri 38,7%, dan rektum 24,2%; dengan jumlah terbanyak di kolon sigmoid sebanyak 458 kasus (25,4%).⁶ Penelitian yang lain mendapatkan distribusi KKR pada kolon kanan sebanyak 34%, kolon kiri sebanyak 31,5%, dan rektum sebanyak 34,5%.⁷ Begitu juga penelitian Halder dkk⁸ yang mendapatkan hasil serupa, insidens KKR pada kolon kanan sebanyak 33,3%, kolon kiri sebanyak 28,7%, dan rektum sebanyak 38%.

Karsinoma kolorektal mempunyai gambaran makroskopis yang bermacam-macam, diantaranya: pola eksofitik/*fungating* dengan predominasi pertumbuhan intralumen, pola endofitik/ulseratif dengan predominasi pertumbuhan intramural, pola anular dengan keterlibatan dinding kolorektal secara sirkumferensial dan stenosis lumen, serta pola infiltratif difus atau *linitis plastica*. Sering pula ditemukan adanya gabungan pola pertumbuhan.⁵ Pada penelitian ini, gambaran makroskopis tumor didominasi pola eksofitik sebanyak 57,3% sedangkan bentuk papilomatik/polipoid adalah yang paling jarang (8,8%).

Berdasarkan klasifikasi tumor kolorektal oleh WHO, lebih dari 90% KKR merupakan adenokarsinoma.⁵ Pada penelitian ini adenokarsinoma mendominasi dengan 84,1%. Tipe histologis lainnya adalah adenokarsinoma musinus 11,9%, karsinoma sel cincin 2,2%, *small cell* NEC, MANEC, *synchronous tumor* (adenokarsinoma dan NEC), dan

cribriform *comedo-type*
adenocarcinoma masing-masing
sebanyak 0,45%. Berdasarkan data yang
ada frekuensi adenokarsinoma
didapatkan sekitar 75-80%,
adenokarsinoma musinus 8-10%, dan
karsinoma sel cincin 2%.¹ Jadi
didapatkan proporsi untuk
adenokarsinoma, adenokarsinoma
musinus, dan karsinoma sel cincin yang
serupa dengan data epidemiologi.

Parameter-parameter klinis
maupun patologis yang menjadi faktor-
faktor prognosis KKR dapat
diklasifikasikan dalam empat kategori
sesuai dengan konsensus dari *American
Joint Committee* pada tahun 1999 yang
dipublikasi ulang oleh Gomez dkk¹⁰
pada tahun 2011. Kategori I yang sudah
terbukti dengan pasti, penting dalam
prognosis, berdasarkan bukti-bukti
berbagai penelitian, dan umumnya
dipakai dalam penatalaksanaan pasien.
Kategori IIA yaitu parameter yang
sudah dipelajari dengan ekstensif secara
biologis dan atau klinis, bernilai
prognosis untuk terapi, serta perlu
diperhatikan dalam laporan patologis.
Kategori IIB ditujukan untuk parameter
yang dipelajari dengan baik tetapi
belum bisa ditegakkan, masih belum
cukup data untuk memasukkannya
dalam kategori I atau IIA. Kategori III
yaitu faktor-faktor potensial yang masih
kurang dipelajari dengan baik dan
belum bisa ditegakkan nilai
prognosisnya, sedangkan kategori IV
berarti parameter yang tidak
mempunyai signifikansi prognosis yang
konsisten.^{1,10}

Faktor-faktor prognosis yang
termasuk dalam kategori I antara lain
kedalaman invasi tumor berdasarkan
penilaian patologis (pT), metastasis ke
kelenjar getah bening regional (pN), ada
tidaknya invasi pembuluh darah dan
pembuluh limfatik, adanya residu tumor
pada tepi reseksi, dan peningkatan kadar

serum *carcinoembryonic antigen*
(CEA). Faktor-faktor prognosis yang
termasuk dalam kategori IIA antara lain
kehadiran residu tumor pada spesimen
reseksi setelah mendapatkan terapi
tambahan (ypTNM), tepi reseksi radial /
sirkumferensial, derajat diferensiasi,
dan morfologi tumor. Faktor-faktor
prognosis yang termasuk dalam kategori
IIB antara lain infiltrasi limfositik pada
jaringan tumor dan peritumoral, tipe
histologis, marka-marka molekuler
jaringan tumor.^{1,10}

Faktor-faktor prognosis yang
termasuk dalam kategori III meliputi
kandungan DNA, marka molekuler
lainnya (kecuali *loss of heterozygosity*
18q/DCC dan MSI-H), invasi
perineural, densitas *microvessel*, *tumor
cell-associated proteins* atau
karbohidrat, fibrosis peritumoral, respon
inflamasi peritumoral, fokal diferensiasi
neuroendokrin, *nuclear organizing
region* dan indeks proliferasi. Semua
faktor-faktor tersebut masih belum
cukup data untuk memberikan
rekomendasi spesifik.¹⁰

Berdasarkan data yang ada,
tidak ada bukti mengenai hubungan
antara ukuran tumor dan luaran yang
telah dilaporkan. Berdasarkan tipe
histologis, hanya sebuah analisis
multivariat yang menunjukkan bahwa
karsinoma musinus sebagai prediktor
independen luaran yang berlawanan.^{10,11}
Oleh karena itu, baik ukuran tumor
maupun tipe histologis karsinoma
musinus tidak menunjukkan signifikansi
prognosis pada pasien KKR sehingga
masuk dalam kategori IV.¹⁰

Pada penelitian ini, dilakukan
analisis hubungan antarparameter
klinikopatologis yang masing-masing
mewakili faktor prognosis kategori I-
IV, kecuali kategori III. Tampak bahwa
lokasi tumor berhubungan secara
signifikan dengan umur dan ukuran
tumor. Derajat diferensiasi tumor

berhubungan secara signifikan dengan tingkat kedalaman invasi (pT) dan tipe histologis.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Roxburgh dkk¹² tahun 2009, menilai sepuluh parameter klinikopatologis dari 179 kasus KKR *post*-reseksi, yaitu: kategori pT, pN, derajat diferensiasi, invasi limfovaskular, keterlibatan peritoneum, keterlibatan tepi reseksi, invasi perineural, morfologi tumor, kriteria Jass, dan kriteria Klintrup. Analisis hubungan antarvariabel juga dilakukan dengan beberapa yang menunjukkan

Daftar pustaka

1. Redston M, Driman DK. Epithelial Neoplasms of the Large Intestine. Dalam: Odze RD, Goldblum JR, penyunting. *Odze and Goldblum Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract, and Pancreas*. Edisi ke-3. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. h. 737-78.
2. Siew C, Wong SH. Colorectal cancer screening in Asia. *British Medical Bulletin*. 2013;105:29-42.
3. Tang V, Boscardin WJ, Cenzer IS, Lee SJ. Time to benefit for colorectal cancer screening: survival meta-analysis of flexible sigmoidoscopy trials. *British Medical Journal*. 2015;350:1662-6.
4. Fenoglio-Preiser CM. *Gastrointestinal Pathology: An Atlas and Text*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. h. 899-1036.
5. Hamilton SR, Vogelstein B, Kudo S, Riboli E, Nakamura S, Hainaut P. Tumours of the colon and rectum. Dalam: Hamilton SR, Aaltonen A, penyunting. *World Health Organization: classification of tumours, pathology and genetics of tumours of the digestive system*. Edisi ke-3. Lyon: IARC Press; 2010. h. 104-19.
6. Yang JF, Tang AJ, Wu R, Yang Q. Distribution Patterns of Colorectal Cancer and its Precursors. *North American Journal of Medicine and Science*. 2013;6(2):57-62.
7. Ghazi S, Berg E, Lindblom A, Lindfors U. Clinicopathological analysis of colorectal cancer: a comparison between emergency and elective surgical cases. *World Journal of Surgical Oncology*. 2013;11:1-11.
8. Halder SK, Bhattacharjee PK, Bhar P, Pachaury A, Biswas RR, Majhi T, Pandey P. Epidemiological, Clinico-pathological Profile and Management of Colorectal Carcinoma in a Tertiary Referral Center of Eastern India. *Journal of Krishna Institute of Medical Sciences University*. 2013;2(1):45-50.
9. Rubin P, Hansen JT. *TNM Staging Atlas with Oncoanatomy*. Edisi ke-2. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams and Wilkins; 2012. h. 352-61.
10. Gomez ML, Casado E, Cejas P, Feliu J. Prognostic and predictive factors in colorectal cancer: The importance of reliable markers for effective selection of therapy.

- Dalam: Cidon EU, penyunting. The challenge of colorectal cancer: a review book. Madrid: Research Signpost; 2011. h. 285-308.
11. Marzouk O, Schofield J. Review of histopathological and molecular prognostic features in colorectal cancer. *Cancers*. 2011;3:2767-810.
 12. Roxburgh CSD, Salmond JM, Horgan PG, Oien KA, McMillan DC. Tumour Inflammatory Infiltrate Predicts Survival Following Curative Resection for Node-Negative Colorectal Cancer. *European Journal of Cancer*. 2009;45(12):2138-45.