

ARTIKEL PENELITIAN

Derajat Ekspresi Fibroblast Activation Protein Pada Cancer-Associated Fibroblast Karsinoma Kolorektal

Vonny Amalia¹, Noza Hilbertina², Avit Suchitra³, Yenita², Liganda Endo Mahata⁴, Noverika Windasari⁵

1. Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, Indonesia; 2. Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP Dr.M.Djamil, Padang, Indonesia; 3. Departemen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP Dr.M.Djamil Padang, Indonesia; 4. Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas/RSUP Dr.M.Djamil Padang, Indonesia; 5. Departemen Forensik dan Medikolegal, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/RSUP Dr.M.Djamil, Padang, Indonesia.

Korespondensi: Noza Hilbertina; email: noza@med.unand.ac.id; Telepon/HP: 085274595588

Abstrak

Tujuan: Untuk mengetahui derajat ekspresi *Fibroblast Activation Protein* Pada *Cancer Associated Fibroblast* karsinoma kolorektal. **Metode:** deskriptif dengan desain *Cross Sectional*. Menggunakan 36 blok parafin kasus KKR yang memenuhi kriteria inklusi. Ekspresi FAP dinilai melalui pulasan imunohistokimia dengan anti-FAP dan dilakukan pencatatan data histopatologi berupa kedalaman invasi, derajat differensiasi, invasi limfovaskular dan status metastasis kelenjar getah bening. **Hasil:** Lebih dari separuh derajat ekspresi FAP pada CAFs menunjukkan derajat ekspresi tinggi (52,8%). Ekspresi FAP derajat tinggi lebih banyak ditemukan pada kedalaman invasi T3-T4, derajat diferensiasi *low grade*, KKR tanpa invasi limfovaskular dan KKR tanpa metastasis KGB. **Kesimpulan:** terdapat variasi ekspresi FAP sebagai penanda CAFs pada karsinoma kolorektal menurut gambaran histopatologinya.

Kata kunci: *cancer-associated fibroblast*; derajat ekspresi; *fibroblast activation protein*; imunohistokimia; karsinoma kolorektal

Abstract

Objective: to determine the degree of expression of *Fibroblast Activation Protein* in *Cancer Associated Fibroblasts* of colorectal carcinoma. **Methods:** descriptive study with a cross sectional research design. Using 36 paraffin blocks of CRC cases that met the inclusion criteria. FAP expression was assessed through immunohistochemical staining with anti-FAP and histopathological data were recorded in the form of depth invasion, degree of differentiation, lymphovascular invasion and lymph node metastatic status. **Results:** FAP in CAFs showed a high expression in most cases (52.8%). High-grade expression of FAP more common at T3-T4 depth of invasion, low-grade differentiation, CRC without lymphovascular invasion and CRC without lymph node metastases. **Conclusion:** there are variations in the expression of FAP as a marker of CAFs in colorectal carcinoma histopathology features..

Keywords: *cancer-associated fibroblasts*; colorectal carcinoma; degree of expression; *fibroblast activation protein*; immunohistochemistry

PENDAHULUAN

Karsinoma kolorektal (KKR) merupakan keganasan saluran cerna tersering di dunia. Kejadian KKR di Indonesia menempati urutan ke-4 serta urutan ke-5 sebagai penyebab kematian akibat kanker. Permasalahan yang sering terjadi pada KKR berkaitan dengan perbedaan perangai biologi tumor. Tumor dengan stadium yang sama dapat memberikan gambaran klinis dan prognosis yang berbeda.¹ Karsinoma kolorektal terjadi akibat interaksi yang kompleks antara faktor genetik dan lingkungan. Namun perkembangan sel kanker dan respon terhadap terapi dikaitkan dengan lingkungan mikro yang mendukung pertumbuhan dan perkembangan sel kanker.²

Lingkungan mikro tumor (LMT) terdiri dari sel tumor, sel stroma, faktor tropik, serta matriks ekstraseluler (MES). Interaksi antara sel tumor dan lingkungan mikronya diibaratkan seperti 'benih' dan 'tanah'.³ Sel stroma menjadi faktor penting dalam invasi dan metastasis tumor. Salah satu komponen utama sel stroma adalah fibroblas. Fibroblast yang aktif pada LMT disebut *Cancer Associated Fibroblast (CAFs)*. Pada sel kanker CAFs tetap aktif secara terus menerus sehingga mengakibatkan perkembangan yang signifikan pada sel kanker.⁴ Hal ini dikaitkan dengan hubungan timbal balik yang dimilikinya CAFs dengan sel tumor. Sel tumor akan mensekresikan suatu protein yang akan mengaktivasi CAFs, sementara juga akan mensekresikan protein lain yang akan mendukung pertumbuhan dan progresi sel tumor.⁵

Cancer Associated Fibroblast memiliki ciri khas yang berbeda dibanding dengan fibroblas normal. *Cancer Associated Fibroblast* memiliki heterogenitas asal, fenotipe, dan fungsi yang sangat bervariasi antara individu yang berbeda, jenis tumor yang berbeda, atau bahkan pada individu yang sama.⁶ Sehingga hal ini yang mungkin dapat mengakibatkan CAFs memberikan gambaran yang berbeda pada jenis tumor yang berbeda atau bahkan pada tumor yang sama. CAFs pada jaringan tumor dapat dideteksi dengan menggunakan penanda. *Fibroblast Activation Protein (FAP)* merupakan penanda yang tersebar luas pada CAFs. FAP merupakan penanda yang secara khusus diekspresikan dalam stroma terkait kanker.⁷

Dalam suatu studi-analisis yang melibatkan 15 studi yang menilai ekspresi FAP diantaranya termasuk KKR dengan imunohistokimia (IHK) menyimpulkan bahwa FAP positif ditemukan pada 50-100% pasien. Pada FAP ekspresi lebih tinggi dikaitkan dengan lebih tingginya invasi tumor lokal, peningkatan risiko metastasis kelenjar getah bening (KGB) serta penurunan kelangsungan hidup. Pada KKR, ekspresi tinggi FAP pada sel stroma ditemukan pada stadium awal penyakit. Ekspresi tinggi FAP pada pasien dengan tumor stadium lanjut dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang buruk dan pada pasien stadium menengah setelah dilakukan kemoradioterapi dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk.⁸ Namun sebuah studi retrospektif pada kanker pankreas oleh Park, H *et al* (2017) menunjukkan bahwa ekspresi tinggi FAP dikaitkan dengan

peningkatan keseluruhan harapan hidup, sebaliknya ekspresi rendah FAP berkorelasi positif dengan penurunan harapan hidup.⁹

Berdasarkan pedoman penatalaksanaan KKR menurut klasifikasi TNM yang disetujui oleh *American Joint Commission on Cancer* (AJCC), bahwa terapi tambahan tidak direkomendasikan pada KKR stadium rendah (stadium I atau stadium II dengan risiko rendah) setelah terapi radikal. Hal ini berdasarkan teori pasien KKR stadium tersebut dapat sembuh total dan memiliki kelangsungan hidup jangka panjang.¹⁰ Namun berdasarkan nilai rata-rata *survival rate* pasien KKR terlihat adanya rekurensi dalam 4 tahun pasca bedah serta ditemukan metastasis ke hati pada sepertiga pasien yang rekuren.¹¹

Oleh karena itu stadium TNM saja tidak bisa menjadi penanda kewaspadaan awal untuk rekurensi dan metastasis. Diperlukan variabel lain yang dapat membantu memprediksi penyakit KKR tersebut. Salah satu variabel yang mempengaruhi tumor adalah CAFs pada sel stroma kanker. Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya CAFs dan sel kanker berinteraksi membentuk hubungan timbal balik apakah sebagai penekan pertumbuhan kanker atau mendukung sel kanker tersebut. Merujuk dari latar belakang diatas, maka penulis tertarik untuk mempelajari lebih lanjut bagaimana ekspresi FAP sebagai salah satu penanda CAFs pada KKR berdasarkan gambaran histopatologi yang didasarkan pada klasifikasi TNM yaitu kedalaman invasi, derajat diferensiasi, invasi limfovaskular dan metastasis ke kelenjar getah bening.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan desain penelitian *cross sectional* menggunakan temuan patologi anatomi yaitu ekspresi penanda FAP secara imunohistokimia pada CAFs karsinoma kolorektal dan data rekam medis histopatologi pasien KKR. Kriteria inklusi adalah blok paraffin dari reseksi adenokarsinoma kolorektal. Jumlah sampel 36 sampel. Data rekam medis pasien KKR yang diperoleh digunakan untuk melihat kedalaman invasi, derajat diferensiasi, LVI dan metastasis ke KGB. Blok paraffin dari slide yang sama selanjutnya dipotong ulang untuk pengerjaan pulasan imunohistokimia dengan tujuan menilai ekspresi FAP pada CAFs KKR. pemeriksaan imunohistokimia menggunakan anti-FAP serta chromogen DAB untuk menghasilkan warna cokelat.^{12,13} penilaian ekspresi pulasan imunohistokimia anti-FAP berdasarkan persentase sel yang terpulas ditandai dengan warna cokelat pada sitoplasma sel CAFs. Penilaian menggunakan mikroskop cahaya binokuler dengan perbesaran 200X pada 3 lapangan pandang.¹⁴

Penilaian pulasan anti-FAP pada CAFs di stroma tumor menggunakan kontrol positif yang dianggap berada pada intensitas moderate serta dilakukan secara semikuantitatif: skor 0: stroma tidak terpulas/terpulas lemah pada <1% dari sel stroma; 1: terpulas positif fokal pada 1-10% sel stroma tumor; 2: terpulas positif pada 11-50% sel tumor; 3: terpulas positif pada 51-100% sel tumor. Penilaian stroma dilakukan pada area *invasion front* yang merupakan area pertumbuhan tumor paling aktif. Ekspresi FAP dikelompokkan atas ekspresi rendah (skor 0-1) dan tinggi (skor 2-3).¹⁴

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Pasien Karsinoma Kolorektal

Karakteristik Klinis Pasien Karsinoma Kolorektal

Pada tabel 1. Terlihat pasien karsinoma kolorektal terbanyak berada pada usia ≥ 50 tahun yaitu 21 kasus (58,3%). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Izzaty AH dkk (2015) menjelaskan bahwa 90% kasus baru dan 94% kematian terjadi pada usia >50 tahun serta angka insiden kejadian KKR 15 kali lebih tinggi terjadi pada usia >50 tahun.¹⁵ Hal ini didukung oleh teori yang menjelaskan bahwa progresifitas KKR meningkat pada usia >50 tahun.¹ Pertambahan usia meningkatkan risiko terjadinya KKR dikaitkan dengan adanya mutasi DNA sel penyusun kolon yang terakumulasi seiring dengan pertambahan usia dan penurunan imunitas serta paparan agen karsinogenik.¹⁶

Berdasarkan jenis kelamin ditemukan kejadian lebih banyak dialami oleh perempuan yaitu 22 kasus (61,1%). Hal ini berbeda dari penelitian yang dilakukan RSUP. Dr.M.Djamil Padang tahun 2019 bahwa prevalensi laki-laki lebih tinggi yaitu 17 pasien (81%) dan perempuan 4 pasien (19%).¹ Penelitian lain yang dilakukan Bouk dkk (2021) menjelaskan bahwa tidak terdapat hubungan signifikan antara jenis kelamin dengan angka kejadian KKR, hal ini dikarenakan baik perempuan maupun laki-laki memiliki peluang untuk terkena KKR. Karsinoma kolorektal diduga dapat disebabkan karena faktor hormonal, hormon estrogen dianggap memiliki efek protektif terhadap kanker sehingga

kekurangan hormon estrogen pada wanita dapat meningkatkan risiko terjadinya KKR.¹⁷

Menurut lokasi tumor KKR ditemukan terbanyak pada kolon sigmoid 9 kasus (25%). Hal berbeda dari penelitian yang dilakukan Putra dkk (2019) bahwa lokasi tumor terbanyak adalah pada rektum sebanyak 46 pasien (70,8%).¹⁸ Salah satu faktor risiko terjadinya KKR adalah makanan, konsumsi tinggi karbohidrat murni serta diet rendah serat, mengakibatkan waktu yang lebih lama untuk storasi feses. Fungsi rektum sebagai tempat penyimpanan sementara feses dan defekasi menjadi lokasi yang paling sering terjadinya KKR. Hal ini dikaitkan dengan interaksi antara zat yang bersifat karsinogenik dengan mukosa kolon dan rektum.¹⁹

Karakteristik Histopatologi Pasien Karsinoma Kolorektal

Pada tabel 2. terlihat bahwa kedalaman invasi karsinoma kolorektal terbanyak berada T3 yaitu 22 kasus (61,1%). Hal ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Astuti dkk (2019) bahwa 47,6 % pasien KKR ditemukan berada pada kedalaman invasi T3-T4.¹ Hal ini dikaitkan karena KKR biasanya tidak memberikan gejala pada awal penyakit sehingga setelah KKR mencapai lapisan yang lebih dalam barulah muncul gejala yang dirasakan oleh pasien.¹⁶ Menurut derajat diferensiasi lebih banyak ditemukan *low grade* sebanyak 34 kasus (94,4%). Serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Kurniawan dkk (2017) sebagian besar KKR berada pada derajat diferensiasi baik sampai sedang yaitu (40,17%) dan (49,57%) hanya ditemukan 10,26% diferensiasi buruk. Hal ini berkaitan dengan sebagian besar ($>90\%$) KKR berjenis adenokarsinoma yang ditandai dengan pembentukan kelenjar Karsinoma.²⁰

Kolorektal tanpa invasi limfovaskular ditemukan lebih banyak yaitu 23 kasus

(63,9%). Serupa dengan penelitian yang dilakukan Coto-Llerena *et al.* (2020) KKR ditemukan terbanyak tanpa LVI (54,8%).²¹ Hal ini dikarenakan kebanyakan pasien KKR yang terdiagnosis masih berada pada stadium menengah dan belum mengalami metastasis. Serta untuk keterlibatan KGB, KKR tanpa metastasis ke KGB ditemukan lebih banyak yaitu pada 16 kasus (44,4%), namun masih terdapat status KGB yang tidak dapat dinilai. Serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Astuti dkk (2019) bahwa kebanyakan pasien yang terdiagnosis KKR tidak ditemukan metastasis KGB (47,6%).¹ Hal ini berkaitan dengan jumlah minimal sampel KGB yang tidak selalu memenuhi kriteria minimal 12 KGB yang diperiksa sehingga memiliki kemungkinan terjadinya hasil negatif palsu.

Derajat Ekspresi FAP pada CAFs Karsinoma Kolorektal

Dari tabel 3. didapatkan derajat ekspresi FAP pada *Invasion front* KKR ditemukan terbanyak pada FAP ekspresi tinggi yaitu 19 kasus (52,8%). Hasil serupa didapatkan Coto-Llerena *et al.* (2020) ditemukan FAP ekspresi tinggi (51,4%) lebih banyak dibanding ekspresi rendah (48,6%).²¹ *Invasion front* menjadi bagian yang penting karena dianggap merupakan bagian yang paling aktif pada sel kanker. Sehingga adanya FAP ekspresi tinggi pada *invasion front* ini mungkin saja menggambarkan bahwa sel kanker yang aktif akan mengekspresikan FAP yang tinggi ataupun sebaliknya ekspresi FAP yang tinggi mungkin saja berperan dalam perkembangan aktif sel kanker. Sehingga hal ini sesuai dengan teori bahwa FAP sebagai penanda CAFs memiliki hubungan timbal balik dengan sel kanker.⁵ (Gambar .1)

Derajat Ekspresi FAP Menurut Kedalaman Invasi

FAP ekspresi tinggi ditemukan lebih banyak pada kedalaman invasi T3-T4 yaitu 53,3%. Hal ini memperlihatkan bahwa semakin tinggi tingkat kedalaman invasi KKR kecenderungan FAP yang diekspresikan semakin tinggi. Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Busek *et al.* (2018) yang menunjukkan ekspresi tinggi FAP dikaitkan dengan semakin tingginya kedalaman invasi dari tumor.⁸ *Cancer-associated fibroblast* teraktivasi secara berlebih pada sel tumor yang diakibatkan karena adanya interaksi timbal balik yang dimilikinya dengan sel tumor. Hal inilah yang mungkin menyebabkan tingginya ekspresi FAP pada kedalaman invasi yang lebih tinggi.⁷

Derajat Ekspresi FAP Menurut Derajat Diferensiasi

Berbanding terbalik dengan kedalaman invasi (tabel 4.) didapatkan FAP ekspresi tinggi lebih banyak ditemukan pada derajat diferensiasi *low grade* sebesar 52,9%. Hal ini menjelaskan bahwa tumor yang memiliki kemiripan dengan jaringan normal akan mengekspresikan FAP lebih tinggi sedangkan tumor yang berdiferensiasi buruk mengekspresi FAP lebih rendah. Penelitian lain yang dilakukan pada karsinoma kolorektal dengan metode yang sama baik pada derajat diferensiasi *low grade* maupun *high grade* ditemukan FAP ekspresi tinggi.²¹ *Cancer-associated fibroblast* memiliki heterogenitas sehingga akan berbeda baik antar individu, jenis kanker, dan lainnya. Selain itu CAFs juga memiliki peran ganda yaitu sebagai penekan tumor ataupun mempercepat pertumbuhan tumor.¹⁸ Bisa jadi dalam keadaan ini CAFs tidak mempercepat progresifitas tumor

karena menggambarkan derajat diferensiasi baik-sedang.

Derajat Ekspresi FAP Menurut Invasi Limfovaskular

Perkembangan sel kanker serta kemampuan menyebar (metastasis) dikaitkan dengan adanya invasi limfovaskular. FAP ekspresi tinggi ditemukan lebih banyak pada karsinoma kolorektal tanpa invasi limfovaskular yaitu 56,5% (tabel 4.). Hal yang sama juga diperlihatkan dalam penelitian yang dilakukan Solano-Iturri *et al.* (2020) ekspresi tinggi FAP ditemukan pada KKR tanpa invasi limfovaskular.²² Hal ini mungkin saja disebabkan karena peran *Cancer-associated fibroblast* bersama fibroblast normal terlibat dalam menekan perkembangan tumor.²³ Dalam hal ini bisa jadi FAP memiliki efek melindungi ke pembuluh

Derajat Ekspresi FAP Menurut metastasis KGB

Salah satu parameter penting dalam menentukan prognosis serta pilihan terapi pada pasien KKR adalah keterlibatan KGB. Ekspresi tinggi FAP ditemukan terbanyak pada karsinoma kolorektal tanpa metastasis ke KGB yaitu 62,5% (tabel 4.) Hal ini menggambarkan pasien KKR tanpa metastasis KGB cenderung memiliki ekspresi FAP yang lebih tinggi. Pada penelitian yang di Coto-Llerena *et al.* (2020) KKR dengan atau tanpa metastasis KGB didominasi oleh FAP ekspresi rendah.²¹ Penelitian lainnya yang dilakukan Solano-Iturri *et al.* (2020) menjelaskan ekspresi FAP (+) lebih sedikit ditemukan pada KKR dengan metastasis KGB.²²

SIMPULAN

Dalam penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat variasi derajat ekspresi FAP sebagai penanda CAFs karsinoma kolorektal. Ekspresi tinggi FAP lebih banyak ditemukan pada kedalaman invasi T3-T4, derajat diferensiasi *low grade*, KKR tanpa invasi limfovaskular dan KKR tanpa metastasis KGB.

DUKUNGAN FINANSIAL

Tidak ada dukungan finansial pada penelitian ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada seluruh pihak yang berkontribusi dalam penelitian ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan pada penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Astuti NSA, Rafli R, Zeffira L. Profil Dan Kesintasan Penderita Kanker Kolorektal di RSUP Dr.M. Djamil Padang. *Heme*. 2019;1:45–9.
2. Wang M, Zhao J, Zhang L, Wei F, Lian Y, Wu Y, et al. Role of tumor microenvironment in tumorigenesis. *J Cancer*. 2017;8(5):761–73.
3. Hernanda PY. Pengaruh Lingkungan Mikro terhadap Perkembangan Jaringan Tumor / Kanker : Peran Sel Punca Mesenkimal The Effect of Microenvironment to Tumor Growth : Role of Mesenchymal Stem Cell. *eJKI*. 2019;7(1):78–84.
4. Yuan Y, Jiang YC, Sun CK, Chen QM. Role of the tumor microenvironment in tumor progression and the clinical applications (Review). *Oncol Rep*. 2016;35(5):2499–515.
5. Tommelein J, Verset L, Boterberg T, Demetter P, Bracke M, De Wever O. Cancer-associated fibroblasts connect metastasispromoting communication in colorectal cancer. *Front Oncol*. 2015;5(March):1–11.
6. Chiu K-J, Chiou H-YC, Huang C-H, Lu P-C, Kuo H-R, Wang J-W, et al. Natural

- Compounds Targeting Cancer-Associated Fibroblasts against Digestive System Tumor Progression: Therapeutic Insights. *Biomedicines*. 2022;10(3):713.
7. Xin L, Gao J, Zheng Z, Chen Y, Lv S, Zhao Z, et al. Fibroblast Activation Protein- α as a Target in the Bench-to-Bedside Diagnosis and Treatment of Tumors: A Narrative Review. *Front Oncol*. 2021;11
8. Busek P, Mateu R, Zubal M, Kotackova L, Sedo A. Targeting Fibroblast activation protein in cancer - Prospects and caveats. *Front Biosci - Landmark*. 2018;23(10):1933–68.
9. Park H, Lee Y, Lee H, Kim JW, Hwang JH, Kim J, et al. The prognostic significance of cancer-associated fibroblasts in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Tumor Biol*. 2017;39(10):1–9
10. Novitasari, Ketut Mulyadi LPLIM. Hubungan derajat diferensiasi dan tingkat kedalaman invasi tumor terhadap densitas sel limfosit T CD3+ dan limfosit B CD20+ pada adenokarsinoma kolorektal. *Dep Patol Anat Fak Kedokteran, Univ Udayana*. 2017;26(2).
11. Tjokroprawiro A, Setiawan PB, Santoso D, Soegiarto G, Rahmawati LD. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Univ Airlangga: Airlangga University Press; 2015. p. 117.
12. Ha SY, Yeo SY, Xuan YH, Kim SH. The prognostic significance of cancer-associated fibroblasts in esophageal squamous cell carcinoma. *PLoS One*. 2014;9(6).
13. Son GM, Kwon MS, Shin DH, Shin N, Ryu D, Kang CD. Comparisons of cancer-associated fibroblasts in the intratumoral stroma and invasive front in colorectal cancer. *Medicine (United States)*. 2019;98(18).
14. Choi SY, Sung R, Lee SJ et all. Podoplanin, α -Smooth Muscle Actin, or S100A4 Expressing Cancer-associated Fibroblast are Associated with different prognosis in colorectal cancer. *J Korean Med Sci*. 2013; 28: 1293-1301
15. Izzaty AH. Hubungan antara Faktor Usia Dengan Kejadian Kolorektal Di RSUD Moewardi Surakarta Tahun 2010-2013; Universitas Muhamadiyah Surakarta; 2015.
16. Komite Penanggulangan Kanker Nasional. Panduan Penatalaksanaan Kanker kolorektal. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2018: 4-5, 9-12, 13-18
17. Bouk LAE, Sasputra IN, Wungouw HPL, Rante SDT. Faktor Risiko yang Berhubungan dengan Kejadian Kanker Kolorektal di RSUD Prof. Dr.W.Z. Johannes Kupang. *Cendana Medical Journal(CMJ)*. 2021;9(1):135-140
18. Putra IH. Karakteristik Pasien Kanker Kolorektal Di RSUD DR. M. Djamil Padang Periode Januari-Desember 2017 (skripsi). Fak Kedokt Univ Andalas Padang. 2019
19. Tatuhey WS, Nikijuluw H, Mainase J. Karakteristik Kanker Kolorektal di RSUD Dr. M HAULUSSY Ambon Periode Januari 2012-Juni 2012. *Molucca Medica*. 2014;4(2):150-157
20. Kurniawan T, Zahari A, Asri A. Artikel Penelitian Hubungan Usia dengan Kedalaman Invasi dan Gambaran Histopatologi pada Penderita Karsinoma Kolorektal di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran UNAND pada Tahun 2008 sampai 2012. *JKA*. 2012;6(2):351–6.
21. Coto-Llerena M, Ercan C, Kancherla V, Taha-Mehlitz S, Eppenberger-Castori S, Soysal SD, et al. High Expression of FAP in Colorectal Cancer Is Associated With Angiogenesis and Immunoregulation Processes. *Front Oncol*. 2020;10:979
22. Solano-iturri JD, Beitia M, Errarte P, Calvete-candenias J, María C, Loizate A, et al. Altered expression of fibroblast activation protein- α (FAP) in colorectal adenoma-carcinoma sequence and in lymph node and liver metastases. *pubMed*. 2020;12(11):10337–58.
23. Gieniec KA, Butler LM, Worthley DL, Woods SL. Cancer-associated fibroblasts—heroes or villains?. *PubMed*. 2019;121(4):293–302.