

**HUBUNGAN EKSPRESI FAT4 DENGAN *GRADING*
HISTOPATOLOGI DAN STADIUM KLINIS
ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL**

TESIS

**Untuk memenuhi salah satu syarat ujian
Guna memperoleh gelar Spesialis Patologi Anatomi
Program Pendidikan Dokter Spesialis I
Bagian Patologi Anatomi**



**Oleh:
dr. Erinne Defriani
NIM : 04062782125003**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
PATOLOGI ANATOMI FK UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RS KEMENKES MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG 2025**

**HUBUNGAN EKSPRESI FAT4 DENGAN *GRADING*
HISTOPATOLOGI DAN STADIUM KLINIS
ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL**

TESIS

**Untuk memenuhi salah satu syarat ujian
Guna memperoleh gelar Spesialis Patologi Anatomi
Program Pendidikan Dokter Spesialis I
Bagian Patologi Anatomi**



**Oleh:
dr. Erinne Defriani
NIM : 04062782125003**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
PATOLOGI ANATOMI FK UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RS KEMENKES MOHAMMAD HOESIN
PALEMBANG 2025**

LEMBAR PENGESAHAN

Nama : dr. Erinne Defriani
Bagian : Patologi Anatomi FK Universitas Sriwijaya Palembang
NIM : 04062782125003
Judul Tesis : HUBUNGAN EKSPRESI FAT4 DENGAN GRADING
HISTOPATOLOGI DAN STADIUM KLINIS
ADENOKARSINOMA KOLOREKTAL

Palembang, 29 April 2025

Disetujui oleh :

Tanda tangan

Pembimbing I

dr. Suly Auline Rusminan, Sp.P.A., Subsp. D.H.B (K)

NIP. 19691007 200912 2 001



Pembimbing II

dr. Citra Dewi, Sp.P.A., Subsp.O.G.P (K)

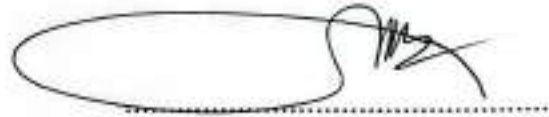
NIP. 19801205 201012 2 001



Pembimbing III

dr. Erial Bahar, M.Sc

NIP. 19511114 197701 1 001



Mengetahui

Ketua Bagian Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya
Palembang

Koordinator Program Studi
PPDS I Patologi Anatomi Fakultas
Kedokteran Universitas Sriwijaya



**Prof. dr. Krisna Murti, Sp.P.A., Subsp. H.L.E.
(K)., M.Biotech, Stud., Ph.D
NIP. 19631210 1991032 002**



**dr. Ika Kartika, Sp.P.A., Subsp. K.A. (K)
NIP. 19630310 199002 2 002**



HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. Erinne Defriani

NIM : 04062782125003

Judul : Hubungan Ekspresi FAT4 dengan Grading Histopatologi dan Stadium
Klinis Adenokarsinoma Kolorektal

Menyatakan bahwa Tesis saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/ *plagiat*. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/ *plagiat* dalam Tesis ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 11 Juli 2025



dr. Erinne Defriani

ABSTRAK

Latar Belakang: Adenokarsinoma kolorektal merupakan kanker dengan insidensi kedua tertinggi dan angka kematian ketiga di dunia. Kompleksitas karsinogenesis adenokarsinoma kolorektal dipengaruhi oleh berbagai mutasi gen supresor tumor, salah satunya gen *FAT4* yang berfungsi menghambat EMT dan proliferasi sel kanker. Namun, hanya sedikit penelitian yang menyelidiki peran *FAT4* pada organ kolorektal, sehingga penelitian ini bertujuan untuk menilai hubungan ekspresi *FAT4* dengan *grading* histopatologi dan stadium klinis.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan desain *cross sectional* dan menggunakan 42 sampel blok parafin adenokarsinoma kolorektal. Data klinis berupa usia, jenis kelamin, lokasi tumor, stadium klinis dan *grading* histopatologi diperoleh melalui rekam medis, kemudian dianalisis menggunakan *Chi-square* atau *fisher's exact test* dan multivariat regresi linear *multiple* dengan metode *backward*.

Hasil: Terdapat hubungan signifikan antara ekspresi *FAT4* dengan *grading* histopatologi (p 0.014), dimana ekspresi *FAT4* yang rendah memiliki risiko *grading* histopatologi yang tinggi (*high grade*) sebesar 4.3 kali. Ekspresi *FAT4* tidak berhubungan signifikan dengan stadium klinis (p 0.36). Analisis multivariat menunjukkan bahwa usia, jenis kelamin, dan lokasi tumor tidak memiliki pengaruh terhadap ekspresi *FAT4* dengan *grading* histopatologi.

Kesimpulan: Ekspresi *FAT4* yang tinggi cenderung dijumpai pada adenokarsinoma kolorektal *low grade* dan sebaliknya.

Kata Kunci: Ekspresi *FAT4*, adenokarsinoma kolorektal, *grading* histopatologi, stadium klinis.

ABSTRACT

Background: Colorectal adenocarcinoma is the cancer with the second highest incidence and third highest mortality rate in the world. The complexity of colorectal adenocarcinoma carcinogenesis is influenced by various mutations of tumor suppressor genes, one of which is the FAT4 gene which functions to inhibit EMT and cancer cell proliferation. However, few studies have investigated the role of FAT4 in colorectal organs, so this study aims to assess the relationship of FAT4 expression with histopathological grading and clinical stage.

Methods: This study was a descriptive analytic study with a cross sectional design and used 42 colorectal adenocarcinoma paraffin block samples. Clinical data in the form of age, gender, tumor location, clinical stage and histopathological grading, obtained through medical records, then analyzed using Chi-square or fisher's exact test and multivariate logistic regression with the backward method.

Results: There was a significant association between FAT4 expression and histopathological grading ($p = 0.014$), where low FAT4 expression is associated with a 4.3-fold increased risk of high-grade histopathological classification. FAT4 expression was not significantly associated with clinical staging ($p = 0.36$). Multivariate analysis indicated that age, sex, and tumor location do not influence the relationship between FAT4 expression and histopathological grading.

Conclusion: High FAT4 expression tends to be found in low grade colorectal adenocarcinoma and vice versa.

Keywords: FAT4 expression, colorectal adenocarcinoma, histopathologic grading, clinical stage.

PRAKATA

Bismillahirrohmanirrohim,

Puji dan syukur kehadiran Allah SWT atas segala rahmat karunia serta hidayah-Nya jualah karya tulis akhir ini dapat diselesaikan. Karya tulis akhir merupakan salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang.

Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Direksi RS Kemenkes Mohammad Hoesin Palembang, dan Kepala Laboratorium Barokah sebagai jejaring pendidikan Sp-1 PPDS PA yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh pendidikan.

Penulis secara khusus mengucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada Prof. dr. Krisna Murti, Sp.P.A., Subsp. H.L.E. (K)., M. Biotech, Stud., Ph.D sebagai Kepala Bagian Program Studi Patologi Anatomi dan dr. Ika Kartika, Sp.P.A., Subsp. K.A. (K) sebagai Koordinator Program Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Anatomi, yang telah banyak memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan, serta mendorong, membimbing dan memberikan bekal ilmu, serta inspirasi selama penulis menjalani proses pendidikan.

Terima kasih yang mendalam dan penghargaan setinggi-tingginya kepada dr. Citra Dewi, Sp.P.A., Subsp. O.G.P. (K) sebagai Kepala Kelompok Staf Medik Patologi Anatomi RS Kemenkes Mohammad Hoesin sekaligus sebagai pembimbing substansi II yang telah memberikan kesempatan terlaksananya penelitian ini serta membantu melakukan pembacaan pemeriksaan imunohistokimia, memberikan motivasi, bimbingan, arahan.

dan koreksi selama proses penyusunan tesis ini.

Terima kasih yang tak terhingga pula penulis ucapkan kepada dr. Suly Auline Rusminan, Sp.P.A., Subsp. D.H.B. (K) sebagai pembimbing substansi I yang telah membantu melakukan pembacaan pemeriksaan imunohistokimia dan banyak sekali memberikan motivasi, bimbingan, arahan, serta koreksi pada penelitian ini. Terima kasih yang tak terhingga penulis berikan kepada dr. Erial Bahar, Msc sebagai Pembimbing Metodologi, yang telah banyak memberikan ilmu, wawasan, motivasi, bimbingan dan koreksi dalam metode dan penghitungan statistik dalam penelitian ini. Terima kasih yang tak terhingga penulis berikan kepada dr. Kemas Ya'kub Rahadiyanto, Sp.PK, M. Kes sebagai pembimbing etik yang telah memberikan banyak masukan dan kepercayaan kepada peneliti untuk menyelesaikan penelitian ini dengan baik.

Terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada dr. Aida Farida, Sp.P.A. selaku pembimbing akademik atas segala motivasi, bimbingan, arahan, dan saran yang diberikan mulai dari awal hingga akhir pendidikan. Terima kasih pula dan penghargaan setinggi-tingginya kepada dr. Mezfi Unita, Sp.P.A. Subsp. Kv.R.M. (K), sebagai generasi awal Program Pendidikan Dokter Spesialis I Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Penghargaan dan terima kasih yang tulus dan sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada para guru-guru di Bidang Patologi Anatomi, dr. Henny Sulastri, Sp.P.A., Subsp. O.G.P. (K), dr. Zulkarnain Musa, Sp.PA, dr. Fifie Julianita, Sp.PA, dr. Heni Maulani, Sp.P.A., Subsp. O.G.P. (K), dr. Wresnindyatsih, Sp.P.A., Subsp. O.G.P. (K), M.Kes, dr. Aspitriani, Sp.PA, dr. Nursanti Apriyani, Sp.PA, MARS, dan dr. Susilawati, Sp.P.A., Subsp. Kv.R.M. (K), dr. Maria Ulfa, Sp.P.A., dr. Nyiayu Fauziah Kurniawaty, Sp.P.A., dr. Desyani Oktari, Sp.P.A, dr. Soraya Sagita Desmaradd, Sp.P.A. atas semua ilmu, arahan, motivasi, teladan, kesabaran dan kasih sayang, ketulusan hati, serta pengorbanan dan bimbingan yang telah diberikan, semoga menjadi amal jariyah bagi para guru dan semoga ilmu yang didapat dapat

dimanfaatkan sebaik-baiknya oleh penulis. Guru-guru tanpa tanda jasa yang tidak pernah lelah dan tanpa pamrih membimbing, mengajarkan, mendidik, memotivasi, dan mengarahkan penulis untuk menjadi seorang patologi yang baik dan berakhlak, sehingga dapat bermanfaat untuk masyarakat.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada senior dan rekan sejawat sesama Sp1 Patologi Anatomi, dr. Neti, Sp.PA, dr. Ria Yuniarti, Sp.PA, dr. Eka Putra Pratama, Sp.PA, dr. Dedy Kurniawan, Sp.PA, dr. Esti Fitria Hatami, Sp.PA, dr. Nora Ramkita, Sp.PA, dr. Adi Cahya Kumara, dr. Andi Seda, dr. Pratia Mega Sari, dr. Dianli Fitriani, dr. Zahra Fitria, dr. Sandria dan dr. Nunung Noviyanti, dr. Vivin Noprianti, dr. Eduwardo Libel Septario, dr. Yayuk Suzena, dr. Fadly Septa Perdana, dr. Eka Fitria Lestari, dr. Hein Intan Wulandari, dr. Yessy Tiara, dr. Lucky Tiya, dr. Vaquita Fabellandari, dr. Indah Fitri Nurdianti, dr. Novasari, dr. Indah Trijayanti, dr. Fitri Amaliah, dr. Nina Atizah atas bantuan, motivasi, kerjasama yang baik, dengan rasa kekeluargaan serta persaudaraan selama penulis menjalani pendidikan. Semoga hubungan yang baik dan silaturahmi bisa terus terjalin di antara kita.

Terima kasih tak terhingga juga penulis sampaikan kepada para staff, teknisi, karyawan Patologi Anatomi RS Kemenkes Mohammad Hoesin Palembang, atas kesempatan belajar yang diberikan, yang telah banyak membantu, mendorong, bekerjasama dengan baik, dengan rasa kekeluargaan serta persaudaraan selama penulis menjalani pendidikan di FK Unsri/ RS Kemenkes Mohammad Hoesin Palembang.

Terima kasih atas kasih sayang yang tak terhingga kepada orang tua saya, Ayahanda H. Deva Deviza, S.Sos, M.Kes, ibunda Hj. Titin Sumarni. SKM, MM, ayahanda mertua alm Brigjend TNI (Purn) H. Sigit Yuwono, dan ibunda mertua almh Hj. Iis Betty, Bbm yang dengan penuh ketulusan dan keikhlasan tanpa henti membantu, mendorong, mendoakan, mendidik, memberi nasihat, motivasi, dan kesempatan yang luas kepada anak-anaknya untuk meraih pendidikan yang diinginkan.

Adik-adik saya, dr. Rifka Defriani dan Apt. M. Hammam Muhaimin, yang juga merupakan sumber kekuatan, inspirasi, dan motivasi penulis. Terima kasih yang setulusnya atas segala keridhoan, dukungan, pengertian, pengorbanan, kesabaran, keikhlasan, dan doa yang tidak putus-putusnya selama penulis menjalani pendidikan.

Teristimewa untuk suamiku tercinta, Mayor Czi Hari Nugroho, S.S, MM, yang dengan setia mendampingi dalam suka maupun duka selama penulis menjalani pendidikan, serta buah hati tersayang, Rayhan Diandra Nugroho dan Hafidzan Airlangga Nugroho yang merupakan sumber kekuatan, inspirasi, dan motivasi penulis. Terima kasih yang setulusnya atas segala keridhoan, dukungan, pengertian, pengorbanan, kesabaran, keikhlasan, dan doa yang tidak putus-putusnya selama penulis menjalani pendidikan, semoga ridho Allah SWT menjadi muara dari perjuangan kita dalam mengarungi kehidupan, menguatkan ikatan kasih sayang, melimpahkan keberkahan, hidayah, dan maghfirah-Nya kepada keluarga kita.

Palembang, April 2025

Penulis,

Erinne Defriani

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
<i>ABSTRACT</i>	iv
PRAKATA	v
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR BAGAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Permasalahan	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Hipotesis Penelitian	3
1.4 Tujuan Penelitian	3
1.4.1 Tujuan utama	3
1.4.2 Tujuan khusus	3
1.5 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Anatomi Kolon	5

2.2	Histologi Kolon	6
2.3	Adenokarsinoma Kolorektal.....	7
2.3.1	Definisi	7
2.3.2	Lokasi	8
2.3.3	Epidemiologi	8
2.3.4	Etiologi dan faktor risiko.....	9
2.3.5	Gambaran klinis dan makroskopik	10
2.3.6	Subtipe histopatologi	12
2.3.7	<i>Grading</i> adenokarsinoma kolorektal	19
2.3.8	Stadium pTNM dan stadium AJCC (stadium klinis).....	19
2.4	Jalur Molekuler yang Berperan pada Patogenesis Karsinoma Kolorektal	23
2.4.1	Jalur <i>Chromosomal Instability</i> (CIN).....	26
2.4.2	Jalur <i>CpG Island Methylator Phenotype</i> (CIMP)	29
2.4.3	Jalur <i>Microsatellite Instability</i> (MSI).....	31
2.5	Molekuler <i>FAT</i> (<i>FAT Atypical Cadherin 4</i>).....	33
2.5.1	Molekuler genomik <i>FAT family</i>	33
2.5.2	Molekuler jalur pensinyalan dan peranan FAT4.....	35
2.5.2.1	Struktur molekuler dan interaksi protein FAT4	35
2.5.2.2	Keterlibatan jalur EMT melalui pensinyalan Wnt- β <i>catenin</i> , PI3K/Akt dan jalur <i>Hippo</i>	37
2.6	Hubungan FAT4 dengan Stadium Klinis	47
2.7	Hubungan FAT4 dengan <i>Grading</i> Histopatologi	51
BAB III	KERANGKA KONSEPTUAL.....	59

BAB IV	METODE PENELITIAN	61
4.1	Rancangan Penelitian	61
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian	61
4.3	Populasi dan Sampel Penelitian	61
4.3.1	Populasi penelitian	61
4.3.2	Sampel penelitian	61
4.4	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	62
4.4.1	Kriteria inklusi	62
4.4.2	Kriteria eksklusi	62
4.5	Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	62
4.6	Variabel Penelitian	63
4.7	Definisi Operasional	64
4.8	Peralatan dan Bahan pada Pemeriksaan Imunohistokimia	66
4.8.1	Peralatan pulasan imunohistokimia	66
4.8.2	Bahan kimiawi	66
4.8.3	Mikroskop	67
4.8.4	Proses pulasan imunohistokimia antibodi FAT4	67
4.9	Metode Pembacaan Hasil Ekspresi FAT4	68
4.10	Alur Penelitian	69
4.11	Analisis Data	70
4.12	Personalia Penelitian	71
4.13	Pengolahan Data dan Analisis Statistik	71
4.13.1	Pengolahan Data	71

4.13.2	Analisis statistik	71
BAB V	HASIL PENELITIAN	73
5.1	Analisis Univariat	74
5.1.1	Distribusi Karakteristik Klinikopatologi	74
5.2	Analisis Bivariat	76
5.2.1	Hubungan antara ekspresi FAT4 dengan <i>grading</i> histopatologi	76
5.2.2	Hubungan antara ekspresi FAT4 dengan stadium klinis	78
5.3	Analisis Multivariat	79
BAB VI	PEMBAHASAN	80
6.1	Distribusi karakteristik klinikopatologi	80
6.2	Analisis Bivariat	85
6.2.1	Hubungan antara ekspresi FAT4 dengan <i>grading</i> histopatologi	85
6.2.2	Hubungan antara ekspresi FAT4 dengan stadium klinis.....	87
6.3	Analisis Multivariat.....	89
6.4	Keterbatasan Penelitian.....	89
BAB VII	KESIMPULAN DAN SARAN	90
7.1	Kesimpulan.	90
7.2	Saran.....	90
DAFTAR PUSTAKA		91
LAMPIRAN		97

DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 2.1	Anatomi kolon	5
Gambar 2.2	Histologi kolon	6
Gambar 2.3	Makroskopik adenokarsinoma kolon	11
Gambar 2.4	<i>Adenocarcinoma</i> NOS	12
Gambar 2.5	<i>Mucinous adenocarcinoma</i>	13
Gambar 2.6	<i>Signet ring cell carcinoma</i>	14
Gambar 2.7	<i>Medullary adenocarcinoma</i>	15
Gambar 2.8	<i>Micropapillary adenocarcinoma</i>	15
Gambar 2.9	<i>Serrated adenocarcinoma</i>	16
Gambar 2.10	<i>Adenoma-like adenocarcinoma</i>	17
Gambar 2.11	<i>Adenosquamous carcinoma</i>	17
Gambar 2.12	<i>Carcinoma with sarcomatoid components</i>	18
Gambar 2.13	<i>Undifferentiated carcinoma</i>	18
Gambar 2.14	Langkah-langkah perubahan genetik pada tumorigenesis kolorektal	25
Gambar 2.15	Jalur <i>chromosomal instability</i>	27
Gambar 2.16	Jalur pensinyalan Wnt	28
Gambar 2.17	Jalur <i>CpG island methylator phenotype high</i>	30
Gambar 2.18	Gambaran mutasi <i>frameshift</i>	31
Gambar 2.19	Mekanisme <i>microsatellite instability</i> (MSI)	32
Gambar 2.20	Arsitektur domain dan pohon filogenetik anggota famili FAT.	36

Gambar 2.21	Pengikatan domain ekstraseluler protein <i>E-cadherin</i>	38
Gambar 2.22	Keterlibatan jalur pensinyalan dalam karsinoma kolorektal	40
Gambar 2.23	Jalur <i>Hippo</i>	44
Gambar 2.24	Representasi skematik EMT	45
Gambar 2.25	Jalur EMT, PI3K dan Wnt/ β -catenin	47
Gambar 2.26	Regulasi adhesi sel oleh RAS/MAPK, RAS/PI3K/Akt dan pensinyalan β -catenin.....	50
Gambar 2.27	Ekspresi FAT4 dalam sitoplasma sel kanker kolorektal	53
Gambar 2.28	Ekspresi FAT4 pada adenokarsinoma kolorektal	54
Gambar 2.29	Diagram sistematis mekanisme FAT4 menghambat EMT.....	57

DAFTAR TABEL

Halaman

Tabel 2.1	Faktor risiko karsinoma kolorektal	10
Tabel 2.2	Perbedaan <i>grading</i> histopatologi adenokarsinoma kolorektal berdasarkan WHO 2010 dan 2019	19
Tabel 2.3	Klasifikasi stadium pTNM karsinoma kolorektal	20
Tabel 2.4	Klasifikasi <i>stage</i> berdasarkan AJCC (stadium klinis).....	22
Tabel 4.1	Definisi operasional	64
Tabel 5.1	Karakteristik sampel berdasarkan klinikopatologi	75
Tabel 5.2	Hubungan antara ekspresi FAT4 dengan <i>grading</i> histopatologi	77
Tabel 5.3	Hubungan antara ekspresi FAT4 dengan stadium klinis.....	78
Tabel 5.4	Analisis multivariat hubungan ekspresi FAT4 dengan variabel perancu.....	79

DAFTAR BAGAN

	Halaman
Bagan 2.1 Kerangka teori	58
Bagan 3.1 Kerangka konseptual	60
Bagan 4.1 Alur penelitian.....	70
Bagan 5.1 Cara pemilihan sampel.....	73

DAFTAR SINGKATAN

AJCC	: <i>American Joint committee on cancer</i>
AKT	: <i>Alpha serine/threonine protein kinase</i>
AMPK	: <i>Adenosine monophosphate-activated protein kinase</i>
APC	: <i>Adenomatous polyposis coli</i>
Ascl2	: <i>Achaete scute-like 2</i>
BRAF	: <i>V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1</i>
CIMP	: <i>CpG island methylator phenotype</i>
CIN	: <i>Chromosomal instability</i>
CpG	: <i>Cytosine preceding guanine</i>
CTNNB1	: <i>Catenin beta 1</i>
DAB	: <i>Diaminobenzidine tetrahydrochloride</i>
DCC	: <i>Deleted in colorectal cancer</i>
DFS	: <i>Disease free survival</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
DS	: <i>Dachsous</i>
DSB	: <i>Double-strand break</i>
Dvl	: <i>Disheveled</i>
ECM	: <i>Extracellular matrix</i>
EGFR	: <i>Epidermal growth factor</i>
EMT	: <i>Epithelial mesenchymal transition</i>
ERK	: <i>Extracellular signal-regulated kinase</i>

FAP	: <i>Familial adenomatous polyposis</i>
FAT4	: <i>FAT atypical cadherin 4</i>
GLOBOCAN	: <i>Global burden cancer</i>
GSK3	: <i>Glycogen synthase kinase 3</i>
GPCR	: <i>G-protein coupled receptor</i>
HNPCC	: <i>Hereditary non polyposis colorectal cancer</i>
HRP	: <i>Horseradish peroxidase</i>
IARC	: <i>International agency for research on cancer</i>
IBD	: <i>Inflammatory bowel disease</i>
ICD	: <i>Intracellular domain</i>
IHK	: <i>Imunohistokimia</i>
KGB	: <i>Kelenjar getah bening</i>
KRAS	: <i>Kirsten rat sarcoma</i>
LATS	: <i>Large tumor suppressor</i>
LiCO ₃	: <i>Lithium carbonate</i>
MAP	: <i>MUYTH-associated polyposis</i>
MAPK	: <i>Mitogen activated protein kinase</i>
MLH	: <i>MutL homolog</i>
MMR	: <i>Missmatch repair</i>
MSH	: <i>MutS homolog</i>
MSI	: <i>Microsatellite instability</i>
MUC1	: <i>Transmembrane glycoprotein mucin 1</i>
NOS	: <i>Not otherwise specified</i>

PCP	: <i>Planar cell polarity</i>
PI3K	: <i>Phosphatidylinositol 3 kinase</i>
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
RS	: <i>Rumah sakit</i>
SCNAs	: <i>Somatic copy number alterations</i>
SMAD	: <i>Suppressor of mothers against decapentaplegic</i>
SMO	: <i>Spermine oksidase</i>
SPSS	: <i>Statistical programme for social sciences</i>
TAZ	: <i>Transcriptional coactivator with PDZ-binding motif</i>
TCF	: <i>T-cell factor family</i>
TCGA	: <i>The cancer genome atlas</i>
TEAD	: <i>Transcriptional enhanced associate domain</i>
TNM	: <i>Tumor, nodal, metastasis</i>
TR	: <i>Tandem repeat</i>
TRS	: <i>Target retrieval solution</i>
TSG	: <i>Tumor supressor gene</i>
TORC1	: <i>Target of rapamycin complex 1</i>
ULK1	: <i>Unc-51 like autophagy activity kinase 1</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>
WHO	: <i>World health organization</i>
WNT	: <i>Wingless related integration site</i>
5-FU	: <i>5-fluorouracil</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Permasalahan

Kanker kolorektal merupakan kanker dengan insidensi kedua tertinggi dan angka kematian ketiga di dunia.¹ Data *Global Burden Cancer* (GLOBOCAN) tahun 2022 melaporkan bahwa ada sekitar 935.000 (1:10 kasus) angka kematian dan 1.9 juta kasus baru dari adenokarsinoma kolorektal, baik pada laki-laki maupun perempuan.¹ Data dari *International Agency for Research on Cancer* (IARC) tahun 2022 menyebutkan di Indonesia terdapat 35.676 kasus baru pasien terdiagnosis adenokarsinoma kolorektal dengan angka kematian mencapai 7,9% pasien.² Berdasarkan data Registrasi Kanker Berbasis Rumah Sakit di RS Mohammad Hoesin Palembang periode 2012-2019 dilaporkan bahwa terdapat 6,5% kasus neoplasia ganas yang berasal dari organ kolon, dimana sebanyak 67% diantaranya merupakan kasus *adenocarcinoma* NOS yang menduduki peringkat pertama.³

Kanker kolorektal merupakan kasus sporadik yang terjadi sekitar 70-80%. Kanker ini dipengaruhi oleh faktor lingkungan seperti pola diet, aktivitas fisik, merokok dan konsumsi alkohol.⁴ Kompleksitas patogenesis kasus sporadik didominasi oleh mekanisme adenoma-karsinoma sekuens yang melibatkan mutasi gen *Adenomatous Polyposis Coli* (APC), mutasi tambahan pada *Kirsten Rat Sarcoma* (KRAS), dan mutasi gen supresor tumor lainnya seperti gen *SMAD2*, *SMAD4*, *TP53* dan *FAT4* maupun disregulasi jalur pensinyalan.⁴ Setiap mutasi, terjadi perubahan progresif yang terlihat pada epitel kolon. Untuk permulaan karsinoma kolorektal, terjadi mutasi gen *adenomatous polyposis coli* (APC) dan

terlibat pada pengaturan adhesi sel dengan mempengaruhi Wnt/ β -catenin sehingga terjadi mutasi *E-cadherin* termasuk *FAT4* yang menyebabkan adhesi antar sel terganggu. Gen *FAT4* melibatkan jalur *epithelial-mesenchymal transitional* (EMT), dimana berkaitan dengan berbagai mekanisme molekuler seperti keterlibatan kaskade Wnt/ β -catenin dan Hippo/*Yesrelated protein 1* (YAP1) serta PI3K/Akt, sehingga *FAT4* mempengaruhi proliferasi sel, kedalaman invasi dan menghambat proses metastasis sel kanker kolorektal.⁵

Umumnya, penelitian tentang ekspresi *FAT4* dilakukan pada organ lambung dan belum banyak diteliti pada organ kolorektal. Sampai saat ini, peneliti baru menemukan tiga penelitian utama mengenai *FAT4* pada organ kolorektal.⁶ Beberapa dari hasil penelitian tersebut menunjukkan penurunan regulasi *FAT4* yang terkait dengan patogenesis dari beberapa keganasan dan *FAT4* sendiri telah diidentifikasi sebagai gen penekan tumor pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker lambung, payudara dan kolorektal.^{6,7} Namun sebaliknya, terdapat penelitian dengan hasil yang berbeda dimana terdapat beberapa jenis kanker yang tidak berhubungan dengan *FAT4* yaitu *adrenocortical cancer*, *large B cell lymphoma*, dan kanker esofagus.⁸

Salah satu faktor prognosis kanker kolorektal ditentukan berdasarkan stadium klinis dan *grading* histopatologi tumor. Semakin tinggi stadium dan *grade* maka prognosis pasien akan semakin buruk. Berdasarkan data tersebut, penelitian tentang *FAT4* pada kanker kolorektal sangat penting untuk dilakukan guna memahami peranannya dalam patogenesis dan meningkatkan pemahaman tentang kanker kolorektal.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah apakah terdapat hubungan ekspresi FAT4 dengan *grading* histopatologi dan stadium klinis adenokarsinoma kolorektal.

1.3 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan ekspresi FAT4 dengan *grading* histopatologi dan stadium klinis adenokarsinoma kolorektal.

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan umum

Penelitian ini secara umum bertujuan untuk mengetahui hubungan ekspresi FAT4 dengan *grading* histopatologi dan stadium klinis adenokarsinoma kolorektal.

1.4.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui distribusi karakteristik klinikopatologi adenokarsinoma kolorektal, meliputi usia, jenis kelamin, dan lokasi tumor.
2. Mengetahui hubungan ekspresi FAT4 berdasarkan *grading* histopatologi pada adenokarsinoma kolorektal.
3. Mengetahui hubungan ekspresi FAT4 dengan stadium klinis pada adenokarsinoma kolorektal.

1.5 Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian dapat dijadikan sebagai faktor prediktor prognostik pada adenokarsinoma kolorektal.
2. Hasil penelitian dapat membuka wawasan dan memberikan pengetahuan mengenai peranan FAT4 pada adenokarsinoma kolorektal.
3. Hasil penelitian dapat digunakan sebagai landasan dalam uji prognosis selanjutnya.
4. Hasil penelitian dapat dijadikan sebagai referensi di bidang kedokteran dan menjadi data awal untuk penelitian mendatang mengenai adenokarsinoma kolorektal di Laboratorium Patologi Anatomi RS Kemenkes Mohammad Hoesin Palembang.

DAFTAR PUSTAKA

1. Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Transl Oncol* 2021;14(10):1-7.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49.
3. Dewi C, Dian P, Sandria, Ramkita, R. Dr. Mohammad Hoesin Hospitals cancer incidence: hospital-based cancer registration data. *Jurnal RSMH Palembang* 2024; 4(2), 285-94.
4. Lu B, Li N, Luo CY, Cai J, Lu M, Zhang YH, et al. Colorectal cancer incidence and mortality: the current status, temporal trends and their attributable risk factors in 60 countries in 2000-2019. *Chin Med J* 2021;134(16):1941-51.
5. Blank A, Roberts DE, Dawson H, Zlobec I, Lugli A. Tumor heterogeneity in primary colorectal cancer and corresponding metastases. Does the apple fall far from the tree? *Front Med* 2018;5(1):1-8.
6. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2020;70:145-64.
7. Chowdhury S, Hofree M, Lin K, Maru D, Kopetz S, Shen JP. Implications of intratumor heterogeneity on consensus molecular subtype (CMS) in colorectal cancer. *Int Biol Biomed J* 2021;3(3):105-11.
8. Angka RN, Medema JP. Tumor microenvironment in colorectal cancer development: a review of 3D study analysis. *IJCC* 2024;18(1):99-106.
9. Dahl J, Greenson JK. Colon. In: Mills SE. Histology for pathologist. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;2020. 673-86.
10. Lindberg MR, Lamps LW. Large intestine. In: Diagnostic pathology normal histology. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Ltd; 2018. 238-45.
11. Pitchumoni C, Broder A. Epidemiology of colorectal cancer. In: Colorectal neoplasia and the colorectal microbiome. 1st ed. Philadelphia:Elsevier; 2020. 5-33.
12. Kumar V, Abbas A, Aster J. Neoplasia. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th ed.Philadelphia:Elsevier;2020. 187-240.
13. WHO Classification of Tumours Editorial Board Digestive Tumour. *WHO Classification of Tumours*. 5th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020. 177-87.
14. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Natrev Gastroenterol Hepatol* 2020;17(1):220-40.
15. Wang W, Kandimalla R, Huang H, Zhu L, Li Y, Gao F, et al. Molecular subtyping of colorectal cancer: recent progress, new challenges and emerging opportunities. *Semin Cancer Biol* 2020;55(1):37-52.

16. Menter DG, Davis JS, Broom BM, Overman MJ, Morris J, Kopetz S. Back to the colorectal cancer consensus molecular subtype future. *Curr Gastroenterol Rep* 2020;21(5):1-12.
17. Huang A, Yang Y, Shi JY, Li YK, Xu JX. Mucinous adenocarcinoma: A unique clinicopathological subtype in colorectal cancer. *World J Gastrointest Surg* 2021; 13(12): 1567-83.
18. Korphaisarn K, Morris V, Davis JS, Overman MJ, Fogelman DR. Signet ring cell colorectal cancer: genomic insights into a rare subpopulation of colorectal adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2020;121(2):505-10.
19. Fatima Z, Sharma P, Youssef B, Krishnan K. Medullary carcinoma of the colon: a histopathologic challenge. *Cureus* 2021;13(6): 15831-7.
20. Gonzalez RS, Huh WJ, Cates JM, Washington K. Micropapillary colorectal carcinoma: clinical, pathologic, and molecular properties, including evidence of epithelial mesenchymal transition. *Hum Pathol* 2020 ; 70(2): 223-31.
21. Gonzalez BA, Calderon FF, Dolores M, Esteban A. Biology and therapeutic targets of colorectal serrated adenocarcinoma; clues for a histologically based treatment against an aggressive tumor. *Int J Mol Sci* 2020;21(6):1991-2010.
22. Bauer PS, Liu J, Chatterjee D. Adenoma-like adenocarcinoma: clinicopathologic characterization of a newly recognized subtype of colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2021;107(1):9-19.
23. Lieb DA, Thompson HM, Verheij FS, Shia J, Vega FS. Colonic adenosquamous carcinoma: a single-center review of patient clinicopathologic characteristics, genetics, and clinical outcomes. *Cancers* 2024;16(1): 2641-52.
24. Naser ZJ, Morrissey S. Sarcomatoid carcinoma of the ascending colon: a case report and literature review. *Am J Case Rep* 2022; 23(1):201-8.
25. Jnawali A, Alavi K, Ali T, Yang M. Rare undifferentiated colonic adenocarcinoma: a diagnostic challenge. *Hum Pathol* 2021; 24(2):344-8.
26. Jurescu A, Vaduva A, Gheju A, Comea R, Vita O. Colorectal carcinomas: searching for new histological parameters associated with lymph node metastases. *Medicina* 2023;59(1):1761-73.
27. Zhou P, Cao Y, Li M, Ma Y. HCCANet: histopathological image grading of colorectal cancer using CNN based on multichannel fusion attention mechanism. *Sci Rep* 2022;12(2):15103-15.
28. Rafiyath S, Braden CD, Espat NJ. Colon cancer staging. *Medscape* 2024;13(3):105-10.
29. Huang Z, Yang M. Molecular network of colorectal cancer and current therapeutic options. *Front Oncol* 2022;12(2):323-36.
30. Nie X, Liu H, Liu L, Wang YD, Chen WD. Emerging roles of Wnt ligands in human colorectal cancer. *Front Oncol* 2020;10(2):1-13.
31. Malki A, Elruz AR, Gupta I, Allouch A, Vranic S. Molecular mechanisms of colon cancer progression and metastasis: recent insights and advancements. *Int J Mol Sci* 2021;22(2):130.

32. Yan L, Shi J, Zhu J. Cellular and molecular events in colorectal cancer: biological mechanisms, cell death pathways, drug resistance and signalling network interactions. *Discov Oncol* 2024;15(1):294-323.
33. Katoh M. Function and cancer genomics of FAT family genes (review). *Int J Oncol* 2012; 41(2):1913-8.
34. Tomczak K, Czerwinska P, Wiznerowicz M. The cancer genome atlas (TCGA): an immeasurable source of knowledge. *Contemp Oncol* 2015;19(1):68-77.
35. Zhang X, Liu J, Liang X, Chen J, Hong J, Li L, et al. History and progression of fat cadherins in health and disease. *Onco target & therapy* 2016;1(1):1-7.
36. Ma L, Cui J, Xi H, Bian S, Wei B, Chen L. FAT4 suppression induces YAP translocation accounting for the promoted proliferation and migration of gastric cancer cell. *Cancer biology & therapy* 2020;17(1): 36-47.
37. Mao W, Zhou J, Hu J, Zhao K, Fu Z, Wang J, et al. A pan - cancer analysis of fat atypical cadherin 4 (FAT4) in human tumors. *Frontiers in public health* 2022;1(1): 1-13.
38. Yoshida S, Yamashita S, Niwa T, Mori A, Ito S, Ichinose M, et al. Epigenetic inactivation of FAT4 contributes to gastric field cancerization. *Gastric Cancer* 2019;20(1):136-45.
39. Pilehchian LM, Nikbakhsh N, Samadani A, Fattahi S, Taheri H, Shafaei S, et al. FAT4 hypermethylation and grade dependent downregulation in gastric adenocarcinoma. *J Cell Commun Signal* 2019; 11(2):69-75.
40. Cai J, Feng D, Hu L, Chen H, Yang G, Cai Q, et al. FAT4 functions as a tumour suppressor in gastric cancer by modulating Wnt/ β -catenin signalling. *Br J Cancer* 2020;113(1):1720-9.
41. Wang LL, Zheng W, Liu XL, Yin F. Somatic mutations in FAT cadherin family members constitute an underrecognized subtype of colorectal adenocarcinoma with unique clinicopathologic features. *World J Clin Oncol* 2022; 13(10):779-88.
42. Wei R, Xiao Y, Song Y, Yuan H, Luo J, Xu W. FAT4 regulates the EMT and autophagy in colorectal cancer cells in part via the PI3K-AKT signaling axis. *J Exp Clin Cancer Res* 2019;38(2):112-26.
43. Liang K, Zhou G, Zhang Q, Li J, Zhang C. Expression of hippo pathway in colorectal cancer. *Saudi J Gastroenterol* 2020;20(2):188-94.
44. Pan D. The hippo signaling pathway in development and cancer. *Elsevier* 2019;19(1):211-5.
45. Zhao B, Li L, Lei Q, Guan KL. The Hippo-YAP pathway in organ size control and tumorigenesis: an updated version. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2020;24(1):862-74.
46. Konsavage WM, Kyler SL, Rennoll SA, Jin G, Yochum GS. Wnt/beta-catenin signaling regulates Yes-associated Protein (YAP) gene expression in colorectal carcinoma cells. *J Biol Chem* 2020; 287(3):11730-9.
47. Jung HY, Cho H, Oh MY, Lee JH, Jang SH, Lee MS. Loss of FAT Atypical Cadherin 4 Expression Is Associated with High Pathologic T Stage in Radically Resected Gastric Cancer. *J Gastric Cancer* 2015;15(1):39-45.
48. Cho SY, Gwak JW, Shin YC, Moon D, Ahn J, Kim S, et al. Expression of hippo pathway genes

and their clinical significance in colon adenocarcinoma. *Oncol letters* 2020;15(1):4926-36.

49. Malki A, Elruz RA, Gupta I, Allouch A, Vranic S, Al Moustafa AE. Molecular mechanisms of colon cancer progression and metastasis: recent insights and advancements. *Int J Mol Sci* 2020;22(1):1-24.
50. Li Q, Zhou X, Fang Z, Pan Z, Zhou H. Up-regulation of FAT4 enhances the chemosensitivity of colorectal cancer cells treated by 5-FU. *Transl Cancer Res* 2020;9(1):309-22.
51. Xu M, Liu C, Pu L, Lai J, Li J, Ning Q, *et al.* Systemic analysis of the expression levels and prognosis of breast cancer-related cadherins. *Exp Biol Med* 2021; 246(2):1706-20.
52. Pu LL, Xie SL, Li JS. Biological actions of down-regulation of FAT atypical cadherin 4 in triple negative breast cancer cells and the mechanism. *Chin J General Surgery* 2021;30(4):1318-26.
53. Abuderman AA, Harb OA, Gertallah LM. Prognostic and clinic-pathological significances of HOXB8, ILK, and FAT4 expression in colorectal cancer. *Contemp Oncol (Pozn)* 2020; 24(1):183-92.
54. Huang FY, Wong DK, Tsui VW, Seto W, Mak L, Cheung T, *et al.* Targeted genomic profiling identifies frequent deleterious mutations in FAT4 and TP53 genes in HBV-associated hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2019;19(12):789-95.
55. Wang L, Li K, Wang C. miR-107 regulates growth and metastasis of gastric cancer cells via activation of the PI3K-AKT signaling pathway by down-regulating FAT4. *Cancer Med* 2019;8(1):5264-73.
56. Missiaglia E, Jacobs B, D'Ario G, Di Narzo AF, Sonesson C, Budinska E, *et al.* Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. *Ann Oncol* 2014;25(10):1995-2001.
57. Yue T, Chen S, Zhu J, Guo S, Huang Z, Wang P, *et al.* The aging-related risk signature in colorectal cancer. *Albany NY* 2021;13(5):7330-49.
58. Abotchie PN, Vernon SW, Du XL. Gender differences in colorectal cancer incidence in the United States. *J Womens Health* 2012;21(4):393-400.
59. Purnomo HD, Permatadewi CO, Prasetyo A, Indiarso D, Hutami HT, Puspasari D. Colorectal cancer screening in Semarang, Indonesia: A multicenter primary health care based study. *PLoS one* 2023;18(1):279-90.
60. Nevala SM, Valo S, Ristimäki A, Sarhadi V, Knuutila S, Nystrom M, *et al.* DNA methylation changes and somatic mutations as tumorigenic events in Lynch syndrome-associated adenomas retaining mismatch repair protein expression. *EBioMedicine* 2019;39(1):280-91.
61. Wernly S, Wernly B, Semmler G, Bachmayer S, Niederseer D, Sticker F, *et al.* A sex-specific propensity-adjusted analysis of colonic adenoma detection rates in a screening cohort. *Sci Rep* 2021;11(1):177-85.
62. Rennert G, Rennert HS, Pinchev M, Lavie O, Gruber SB. Use of hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2019;27(27):4542-7.
63. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers

in 185 Countries. *CA A Cancer J Clinicians* 2021;71(3):209–49.

64. Hases L, Archer A, Indukuri R, Birgersson M, Savva C, Korach-André M, *et al.* High-fat diet and estrogen impacts the colon and its transcriptome in a sex-dependent manner. *Sci Rep* 2020;10(1):161–70.
65. Lewandowska A, Rudzki G, Lewandowski T, Strykowska-Góra A, Rudzki S. Risk Factors for the Diagnosis of Colorectal Cancer. *Cancer Control* 2022;29(10):287–97.
66. Maugeri A, Barchitta M, Magnano San Lio R, Li Destri G, Agodi A, Basile G. Epigenetic Aging and Colorectal Cancer: State of the Art and Perspectives for Future Research. *Int J Mol Sci* 2020;22(1):200–15.
67. Valerie Jones. Cancer in the sigmoid colon: What it means when colon cancer is on the left side. *MD Anderson Cancer Center* 2024;9(1):200–10.
68. Steele RJC, White A, Ironmonger L, Ormiston-Smith N, Crawford C, Seims A. A review of sex-related differences in colorectal cancer incidence, screening uptake, routes to diagnosis, cancer stage and survival in the UK. *BMC Cancer* 2018;18(1):901–6.
69. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. 2019;14(2):89–103.
70. Xi Y, Xu P. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Translational Oncology* 2021;14(10):100–17.
71. Mao W, Zhou J, Hu J, Zhao K, Fu Z, Wang J, *et al.* A pan-cancer analysis of FAT atypical cadherin 4 (FAT4) in human tumors. *Front Public Health* 2022;10:969–75.
72. Abuderman A, Harb O, Gertallah L. Prognostic and clinic-pathological significances of HOXB8, ILK and FAT4 expression in colorectal cancer. *WO* 2020;24(3):183–92.
73. Katoh M. Multi-layered prevention and treatment of chronic inflammation, organ fibrosis and cancer associated with canonical WNT/ β -catenin signaling activation (Review). *Int J Mol Med* 2018;42(2):713–25.
74. Nazemalhosseini ME, Kishani FR, Mehrizi M, Baghaei K, Yaghoob TM, Golmohammadi M, *et al.* Prognostic Value of BRAF and KRAS Mutation in Relation to Colorectal Cancer Survival in Iranian Patients: Correlated to Microsatellite Instability. *J Gastrointest Cancer* 2020; 51(10):53–62.
75. Pan M, Chen Q, Lu Y, Wei F, Chen C, Tang G, *et al.* MiR-106b-5p regulates the migration and invasion of colorectal cancer cells by targeting FAT4. *Biosci Rep* 2020;40(11):202–11.
76. Fu M, Hu Y, Lan T, Guan KL, Luoand T, Luo M. The Hippo signalling pathway and its implications in human health and diseases. *Springer nature* 2022;7(1):376–80.
77. Ibrahim HM, Abdelrahman AE, Elwan A, Bakry A, Fahmy MM, Abdelhamid MI, *et al.* Prognostic Impact of FSTL3, ADAM12, and FAT4 in Patients of Colon Cancer: Clinicopathologic Study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2023;31(10):673–81.
78. Calses PC, Crawford JJ, Lill J. Hippo pathway in cancer: aberrant regulation and therapeutic opportunities. *Trends Cancer* 2019;5(2): 297–307.
79. Ten HS, Back TR, Sommeijer DW, Vermeulen L. Clinical Value of Consensus Molecular

Subtypes in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2021;6(2):106-10.

80. Pinto JC, Rosa I, Martins C, Marques I. Colon Adenocarcinoma Stage IIA-Can We Predict Relapse?. *J Gastrointest Cancer* 2020;51(1):116-20.
81. Stoffel EM, Murphy CC. Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults. *Gastroenterology* 2020 ;158(2):341-53.
82. Zhang C, Yin S, Tan Y, Huang J, Wang P, Hou W, *et al.* Patient Selection for Adjuvant Chemotherapy in High-Risk Stage II Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Oncol* 2020; 439(6): 279-87.
83. Sadaf, Zafar M, Massey S, Aloliqi AA, Anwar S, Ali A, *et al.* LATS2 and FAT4 as key candidate genes of hippo pathway associated with the risk and progression cancer: an in-silico approach. *Sci Rep* 2024;14(1):257-88.
84. Sabouni E, Nejad MM, Mojtavavi S, Khosdhooz S, Mojtavavi M, Nadafzadeh N, *et al.* Unraveling the function of epithelial-mesenchymal transition (EMT) in colorectal cancer: Metastasis, therapy response, and revisiting molecular pathways. *Biomed Pharmacother* 2023; 160(1):120- 39.
85. Li Q, Zhou X, Fang Z, Pan Z, Zhou H. Up-regulation of FAT4 enhances the chemosensitivity of colorectal cancer cells treated by 5-FU. *Transl Cancer Res* 2020;9(1):309-22.