

INDONESIAN JOURNAL OF
**Clinical Pathology and
Medical Laboratory**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.)	Vol. 19	No. 2	Hal. 65-139	Surabaya Maret 2013	ISSN 0854-4263
---	---------	-------	-------------	------------------------	-------------------

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

Terakreditasi No: 66b/DIKTI/KEP/2011, Tanggal 9 September 2011

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

**Susunan Pengelola Jurnal Ilmiah Patologi Klinik Indonesia
(*Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*)**

Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia Masa Bakti 2010–2013

(surat keputusan pengurus pusat PDSPATKLIN Nomor 06/PP-PATKLIN/VIII/2011 Tanggal 29 Agustus 2011)

Pelindung:

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Ketua:

Prihatini

Wakil Ketua:

Maimun Z. Arthamin

Sekretaris:

Dian Wahyu Utami

Bendahara:

Bastiana Bermawi

Anggota:

Osman D. Sianipar

Penelaah Ahli:

Riadi Wirawan, AAG Sudewa, Rustadi Sosrosumihardjo, Rahayuningsih Dharma

Penyunting Pelaksana:

Yuli Kumalawati, Ida Parwati, FM Yudayana, Krisnowati, Tahono,
Nurhayana Sennang Andi Nanggung, Sidarti Soehita, Purwanto AP, Jusak Nugraha, Endang
Retnowati, Aryati, Maimun Z. Arthamin, Noormartany

Berlangganan:

3 kali terbit per tahun

Anggota dan anggota muda PDSPATKLIN mulai Tahun 2011 gratis setelah melunasi iuran

Bukan Anggota PDSPATKLIN: Rp 175.000,-/tahun

Uang dikirim ke alamat:

**Bastiana Bermawi dr. SpPK,
Bank Mandiri KCP SBY PDAM
No AC: 142-00-1079020-1**

Alamat Redaksi:

d/a Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Jl. Majend. Prof. Dr Moestopo 6-8 Surabaya.
Telp/Fax (031) 5042113, 085-790298772 Email: majalah.ijcp@yahoo.com

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

Gambaran Klinis Sepsis dan Kadar Nitric Oxide pada Mencit yang Diimbas dengan Lipopolysaccharide (<i>Clinical Manifestation Sepsis and Nitric Oxide Level on Mice Induced by Lipopolysaccharide</i>) Sotianingsih, Soeharyo, Lisyani S, Guntur H	65-68
Air Gandarusa (<i>Justicia gendarussa</i> Burm. f.) dan Gambaran Gen Hyaluronidase Lewat Analisis PCR (<i>Gandarusa (Justicia gendarussa</i> Burm. f.) <i>Water and Expression of Hyaluronidase Gene by PCR Analysis</i>) Sri Lestari Utami, Didik P Restanto, Bambang Prajogo EW	69-75
Proteinuria dalam Strok Disertai Diabetes Melitus dan Tanpa Disertai Diabetes Melitus (<i>Proteinuria in Stroke With and Without Diabetic</i>) Misnah, Suci Aprianti, Fitriani Mangerangi, Burhanuddin Bahar	76-78
Pendekatan Stewart dalam pH Darah yang Mendasari Asidosis Metabolik (<i>The Stewart's Approach in Blood pH Underlying Metabolic Acidosis</i>) Efrida, Ida Parwati, Ike Sri Redjeki	79-87
Kuman dan Kepekaan Antimikroba di Kasus Patah Tulang Terbuka (<i>Microbes and Antimicrobial Sensitivity in Open Fracture</i>) Yanty Tandirogang, Tenri Esa, Nurhayana Sennang	88-91
Katekin Daun Teh Hijau (<i>Camelia sinensis</i>) terhadap Malondialdehyde dan Super Oxide Dismutase (<i>Katekin from Green Tea Leaves (Camellia sinensis) to Malondialdehyde and Super Oxide Dismutase</i>) Sukina B, Gwenny I.P Suhartati, Harianto N	92-97
Procalcitonin dan Interleukin-6 pada Sepsis dengan Gejala Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) (<i>Procalcitonin and Interleukin-6 in Sepsis with Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)</i>) Indranila KS, Tjahjati DM, Emma	98-104
Identifikasi Bakteri Aerob Gram Negatif dan Gram Positif Menggunakan Metode Konvensional dan Otomatik (<i>Gram Negative and Gram Positive Aerobic Bacteria Identification Using Conventional and Automatic Method</i>) Patricia M. Tauran, Irda Handayani, Nurhayana Sennang	105-111
Immature Platelet Fraction (IPF) dan Trombopoietin di Sirosis Hati (<i>Immature Platelet Fraction (IPF) and Thrombopoietin in Liver Cirrhosis</i>) Esti Rohani, Yetti Hernaningsih, Suprpto Ma'at, Ummi Maimunah	112-118
Eosinopenia dan Procalcitonin dalam Sepsis (<i>Eosinopenia and Procalcitonin in Sepsis</i>) Danny Luhulima, W. Hidayati, IGAAP Sri Rejeki, R. Permatasari	119-125

TELAAH PUSTAKA

C-X-C Receptor 4 (CXCR4) Metastasis Kanker Payudara (<i>C-X-C Receptor 4 (CXCR4) in Metastasis of Breast Cancer</i>) I Wayan Sudarsa, I Wayan Putu Sutirta Yasa	126-131
--	---------

LAPORAN KASUS

Leukemia Sel Berambut (<i>Hairy Cell Leukaemia</i>) Reini Meilani Isbach, Agus Alim Abdullah, Mansyur Arif	132-135
---	---------

INFOMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU	136-139
---	---------

Ucapan terima kasih kepada penyunting Vol. 19 No. 2 Maret 2013

Krisnowati, Maimun Z. Arthamin, Rahayuningsih Dharma, Purwanto AP, Ida Parwati, AAG Sudewa,
Endang Retnowati, Jusak Nugraha, Noormartany, M. Yolanda Probahoosodo

Dewan Redaksi Majalah IJCP

G-X-C RECEPTOR 4 {CXCR4} METASTASIS KANKER PAYUDARA

(C-X-C Receptor 4 {CXCR4} in Metastasis of Breast Cancer)

I Wayan Sudarsa^{1,3}, I Wayan Putu Sutirta Yasa^{2,3}

ABSTRACT

The chemokine receptors CXCR4 (chemokine C-X-C motif receptor 4) and its ligand (stromal derived factor-1/SDF-1 or chemokine motif ligand 12/CXCL12) play an important role in cancer invasion and metastasis. The spread of breast cancer follows a nonrandom metastatic pattern typically involving spread of tumor to regional lymph nodes, lung, liver, and/or bone marrow. The ligand for CXCR4, SDF-1/CXCL12, is highly expressed by stromal fibroblasts within these tissues. The chemokine receptors CXCR4 is structurally related to chemokine receptor belonging to the superfamily of the seven transmembrane G-protein coupled receptors. In contrast to normal breast tissue, breast cancer cells typically express high levels of functional CXCR4 receptors that can direct chemotaxis and invasive responses. Expression of SDF-1/CXCL-12 in turn, promotes the progression of breast cancer by directly enhancing tumor-cell growth and by recruiting endothelial progenitor cells that are required for tumor angiogenesis. High-level expression of CXCR4 on neoplastic cells is associated with relatively poor overall survival and bad prognosis in patients with breast cancer. The promising results in the preclinical tumor models indicate that CXCR4 antagonists may have to reduce the spread of cancer that is called anti tumor activity in patients with breast cancer. The chemokine receptors CXCR4 antagonists, although initially developed for treatment of acquired immunodeficiency diseases syndrome (AIDS), actually may become effective agents as a molecular targeted therapy for breast cancer.

Key words: CXCR4, SDF-1/CXCL12-CXCR4 axis, breast cancer, metastasis

ABSTRAK

Reseptor kemokin C-X-C(CXCR4) dan ligandnya (stromal derived factor-1/SDF-1 atau chemokine motif ligand 12/CXCL12) memegang peran penting dalam proses kanker memasuki (invasi) dan menyebar (metastasis). Penyebaran kanker payudara mengikuti pola metastasis yang bersifat non random yang biasanya secara khusus menuju ke kelenjar getah bening regional, paru, hati dan atau ke sumsum tulang. Protein SDF-1/CXCL12 yang merupakan ligand dari CXCR4 diekspresikan secara berlebihan di organ tersebut. Secara struktural reseptor kemokin CXCR4 merupakan keluarga kelompok reseptor the seven transmembrane G-protein coupled receptors. Berbeda dengan sel jaringan payudara normal, sel kanker payudara secara khusus mengekspresikan reseptor CXCR4 dengan kadar yang tinggi, sebagai respons langsung terhadap kemotaksis dan penyerbuan. Sebaliknya ekspresi SDF-1/CXCL12 dapat merangsang kemajuan kanker payudara secara langsung dengan meningkatkan pertumbuhan sel dan dengan menarik endothelial progenitor cells yang diperlukan untuk angiogenesis tumor. Sel kanker payudara yang mengekspresikan reseptor kemokin CXCR4 yang tinggi berhubungan dengan ramalan jalannya penyakit yang relatif buruk dan angka bertahan hidup yang rendah di penderita kanker payudara. Kajian preklinik di model sel tumor menunjukkan bahwa pemberian antibodi monoklon antagonis CXCR4 beraktivitas mengurangi penyebaran kanker, sehingga disebut sebagai anti kanker dan menjanjikan di masa yang akan datang pada pengobatan kanker payudara. Zat antagonis CXCR4 walaupun pada awalnya dikembangkan untuk pengobatan penderita human immunodeficiency virus (HIV) atau acquired immunodeficiency diseases syndrome (AIDS), kenyataannya juga dapat dipakai sebagai molecular targeted therapy terhadap kanker payudara.

Kata kunci: CXCR4, aksis SDF-1/CXCL12-CXCR4, kanker payudara, metastasis

PENDAHULUAN

Di negara maju, angka kejadian kanker payudara terus meningkat dan merupakan penyebab kematian nomor dua terkait kanker setelah kanker paru.¹ Walaupun terdapat kemajuan yang sangat pesat dalam penanganan kanker payudara, akan tetapi sebagian besar kematian penderita kanker payudara terjadi

oleh karena ada penyebaran kanker ke organ lainnya seperti: paru, hati atau otak. Penyebaran kanker payudara merupakan proses *multistep non random* yang sangat rumit mulai sel kanker melepaskan diri dengan sekitarnya, melisiskan membran basal, masuk ke dalam stroma, proses angiogenesis, peredaran dalam pembuluh darah atau getah bening, ekstrasvasasi, proses menuju balik (homing) melalui

¹ Divisi Bedah Onkologi, Departemen Bedah FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar.

² Departemen Patologi Klinik FK Unud/RSUP Sanglah Denpasar. E-mail: psutirtayasa@yahoo.com

³ Pascasarjana Universitas Udayana

ikatan antara reseptor dan ligan serta tumbuh di organ sekunder tertentu. Penyebaran ini memerlukan interaksi antara sel kanker dan sel stroma lingkungan *tumor microenvironment* seperti sel *fibroblast*, *myofibroblast*, sel imun dan sel pembuluh darah.^{2,3}

Untuk terjadi perpindahan dan penyebaran dari sel kanker payudara, sel stroma mengekspresikan kemokin (*chemokine motif ligand 12/CXCL12*) atau juga disebut *stromal derived factor-1* (SDF-1) sebagai *chemoattractant*, yang berikatan dengan reseptor kemokin (*chemokine C-X-C motif receptor 4/CXCR4*) yang diekspresikan oleh sel kanker payudara.⁴

Reseptor kemokin CXCR4 adalah salah satu macam reseptor kemokin CXC, yang merupakan keluarga dari *Seven transmembrane domain G-protein coupled cell surface receptors*. Pada awalnya kajian terhadap reseptor kemokin CXCR4 ini banyak dipusatkan untuk peran dalam pembentukan penyakit infeksi HIV-1. Namun beberapa kajian terakhir menyatakan bahwa reseptor kemokin CXCR4 memegang peran penting sebagai pengatur dalam proses memajukan dan menyebarkan kanker, termasuk kanker payudara.⁴

Kajian saat ini juga menyatakan bahwa overekspresi CXCR4 dapat dipakai sebagai petanda ramalan jalannya penyakit yang buruk kanker payudara.⁵ Dengan pemahaman terhadap struktur molekul dan fungsi reseptor CXCR4 ini, maka telah dikembangkan pengobatan sasaran yaitu CXCR4 *antagonist* yang pada awalnya dikembangkan untuk pengobatan penderita AIDS, dapat dipakai pada pengobatan kanker payudara.^{4,6,7}

Tujuan penulisan ini adalah untuk memahami pengetahuan struktur, fungsi reseptor kemokin CXCR4 dalam proses memajukan penyerbuan dan penyebaran kanker payudara dan peran dokter spesialis Patologi Klinik untuk ikut membantu atau

memberi pertimbangan memulai pemberian obat CXCR4 *antagonist* oleh Ahli/Spesialis onkologi.

STRUKTUR MOLEKUL CXCR4

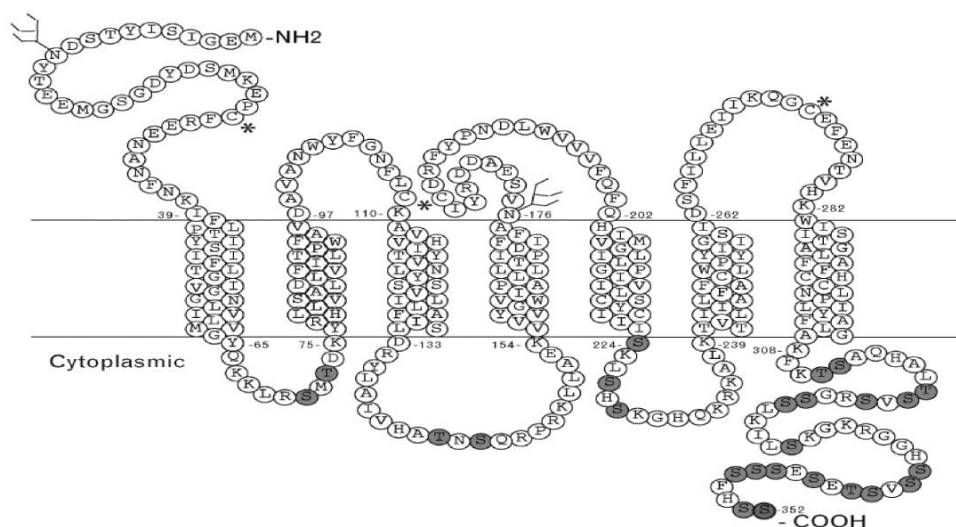
Reseptor *chemokine C-X-C motif receptor 4* (CXCR4) adalah anggota kelompok reseptor kemokin CXC, yaitu reseptor jenis tersebut yang terdiri dari tujuh reseptor kemokin CXCR1,2,3 sampai dengan CXCR6. Reseptor kemokin ini merupakan *seven-transmembrane α -helical domain G protein-coupled receptors*.^{4,8}

Dalam keadaan normal, CXCR4 merupakan reseptor yang diekspresikan oleh banyak sel punca (*stem-cell*), sel limfoid dan sel epitel.⁹

Gen *cxcr4* terletak di kromosom 2q21, dengan 5160 *base pair*(bp), yang menyandi 352 urutan asam amino. Gen ini terdiri dari dua exon yaitu exon 103 bp dan 1563 bp yang dibatasi intron 2132 bp, tepatnya di antara kodon 5 dan 6 dari urutan kodonnya.^{10,11}

Satu-satunya *ligand* dari CXCR4 adalah *chemokinemotif ligand 12* (CXCL12) atau juga disebut sebagai *stromal cell derived factor-1*(SDF-1). *Stromal cell derived factor-1* adalah *ligand* yang berasal dari keluarga CXC, terdiri dari 68 asam amino dan mempunyai dua buah *isoform* yaitu SDF-1 α dan SDF-1 β , tetapi secara biologis perbedaan fungsinya belum diketahui dengan jelas. *Isoform* SDF-1 pertama kali dibiakkan dari sel sumsum tulang. Kemudian diketahui bahwa *ligand* SDF-1 diekspresikan oleh jantung, kelenjar getah bening, paru, hati, otak dan otot rangka dan sumber utamanya adalah endotel vaskular, stroma fibroblas dan osteoblas.¹²

Pada awalnya kajian mengenai CXCR4 ini lebih terpusat pada penimbulan perjalanan penyakit infeksi HIV, tempat CXCR4 berfungsi sebagai *co-receptor*



Gambar 1. Struktur kemokin C-X-C motif receptor 4.⁸

untuk virus T-tropic(X4) HIV-1 masuk ke dalam CD4⁺ T cell.⁴ *Stromal cell derived factor-1* atau CXCL12 juga dapat berfungsi sebagai *paracrine growth factor* untuk limfosit B dan beberapa sel lainnya. Dalam kajian ini menunjukkan bahwa CXCL12 ini mendukung pertumbuhan dan pertahanan hidup dari beberapa jenis sel normal ataupun sel kanker, termasuk sel kanker payudara.⁷

Ikatan antara *ligand* SDF-1 dengan reseptor CXCR4 banyak berfungsi dalam aktivitas biologis terutama sebagai *chemotactic* atau penggerak sel yang mengekspresikan CXCR4 ke tempat yang banyak mengekspresikan SDF-1. Dengan demikian poros/axis SDF-1 - CXCR4 ini dapat berperan dalam proses fisiologis seperti: organogenesis, pembaharuan jaringan, reaksi imunologis, ataupun proses patologis seperti: tumorigenesis. Di samping itu poros/axis SDF-1 - CXCR4 ternyata juga berpengaruh sebagai faktor proliferasi dan telah dibuktikan bahwa aktivitas proliferasi ini melalui jalur aktivasi *extracellular signal regulator kinase* (ERK) dan jalur Akt (*Akt pathway*).¹³ Fungsi penting lain dari poros/axis SDF-1 - CXCR4 ini adalah pada perbaikan dan pembaharuan jaringan. Perbaikan di cedera tidak berdarah (iskemik) melibatkan pembaharuan sel progenitor baik dari jaringan sekitarnya maupun dari peredaran. *Hypoxia-inducible factor-1* (HIF-1) memegang peran penting dalam keadaan kekurangan oksigen jaringan (hipoksia), HIF-1 akan merangsang ekspresi CXCL12 dari sel endotel untuk menarik sel punca (*stem cell*) dan sel progenitor ke lokasi cedera jaringan, HIF-1 juga

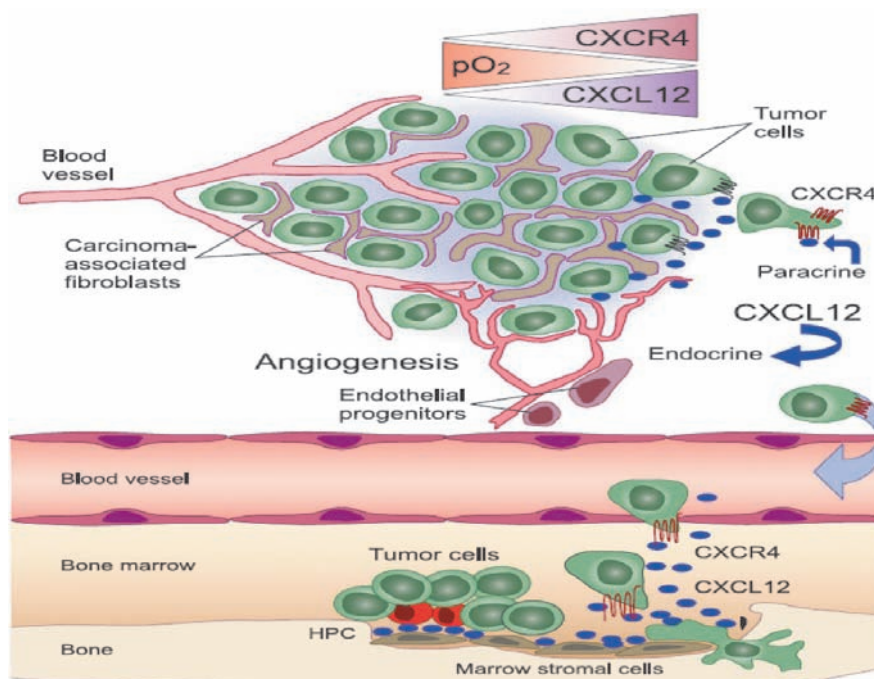
dapat meningkatkan ekspresi dan fungsi CXCR4 baik di sel normal maupun sel kanker.¹⁴

Kemokin CXCR4 bekerja melalui reseptor *seven-transmembrane*, berpasangan secara heterotrimetrik dengan protein G_i yang terdiri dari subunit αβγ. Kemokin CXCR4 mengawali isyarat transduksi melalui aktivasi protein G_i, dan kompleks CXCL12-heterotrimetrik G_i mengalami pemisahan menjadi unit α dan βγ. Subunit G_iα menghambat *adenylyl cyclase* dan subunit Gβγ dimer mengaktifasi dua pengisyarat enzim yaitu enzim *phospholipase Cβ* dan *phosphatidylinositol 3-kinase* (Pi3-K). Kedua enzim ini mengaktifasi melalui beberapa proses *downstream* seperti penggerakan kalsium, polimerisasi aktin dan *chemotaxis*.^{15,16}

CXCR4 KANKER PAYUDARA

Penyebaran kanker payudara mengikuti pola sebaran yang berbeda-beda dan secara khusus biasanya melalui penyebaran ke kelenjar getah bening: ketiak (aksila), paru, hati dan atau sumsum tulang. *Ligand* dari kemokin CXCR4 yaitu SDF-1 atau CXCL12 diekspresikan sangat tinggi oleh *stromal* jaringan fibroblas organ tempat penyebaran tersebut.¹⁷

Muller *et al.*,¹⁸ melaporkan bahwa kanker payudara mengekspresikan kemokin CXCR4 yang sangat tinggi dibandingkan dengan sel jaringan payudara yang normal, dan merupakan respons kemotaksis langsung terhadap proses memasuki dan menyebar kanker payudara. Dilaporkan pula bahwa pengobatan dengan



Gambar 2. Peran kemokin CXCR4 dan *ligand* CXCL12 tumor *microenvironment* dan terhadap sasaran penyebaran.⁴

menggunakan antibodi monoklon terhadap CXCR4 dapat menghambat penyebaran sel kanker payudara ke organ sasaran secara *in-vivo*.¹⁸

Di beberapa telitian juga ditemukan bahwa ekspresi CXCR4 yang tinggi di sel kanker payudara berhubungan dengan ramalan jalannya penyakit yang buruk dengan angka harapan hidup yang pendek dari penderita kanker payudara tersebut.¹⁹ Ekspresi *human epidermal growth factor receptor-2* (HER2) yang tinggi di sebagian (30%) penderita kanker payudara, terbukti dapat meningkatkan ekspresi dan fungsi CXCR4.^{5,19}

Telah diketahui bahwa jaringan stromal paling banyak mengandung fibroblas sebagai komponen selular *microenvironment* di kanker payudara. Fibroblas yang berhubungan dengan kanker atau yang dikenal dengan *carcinoma-associated fibroblasts* (CAFs) ini menggambarkan protein mRNA CXCL12 yang tinggi pada kanker payudara.^{7,9,17}

Ekspresi *ligand* CXCL12 secara langsung meningkatkan pertumbuhan dan kemajuan sel kanker payudara dengan cara meningkatkan pengerahan *endothelial progenitor cells* yang diperlukan untuk proses angiogenesis tumor. Dengan demikian CXCL12 yang dihasilkan oleh CAFs ini dapat dikatakan bekerja secara *paracrine* dan *endocrine* di dalam merangsang pertumbuhan dan kemajuan kanker payudara.⁷ Di samping itu *vascular endothelial growth factor* (VEGF) secara *autocrine* dapat mengimbas ekspresi kemokin CXCR4 sel kanker payudara yang selanjutnya berpindah ke organ yang mengekspresikan *ligand* CXCL12/SDF-1.²⁰ Kajian oleh Helbig *et al.*,²¹ juga menemukan bahwa faktor penyalinan faktor inti κ B (NF- κ B) dapat merangsang ekspresi kemokin CXCR4 di sel kanker payudara untuk bersebaran atau mengalami proses *homing* ke organ khusus seperti ke organ paru.²¹

Kekurangan oksigen jaringan (hipoksia) atau di keadaan pO₂ yang rendah dan ekspresi *Hypoxia-inducible factor-1* (HIF-1) yang tinggi merupakan faktor yang merangsang proses angiogenesis tumor. Dalam keadaan hipoksia di jaringan tumor, ekspresi *ligand* SDF-1/CXCL12 oleh CAFs dan kemokin CXCR4 sel tumor akan merangsang daya gerak dan masuk sel kanker payudara. *Ligand* CXCL12 secara *paracrine* merangsang pertumbuhan sel kanker melalui peningkatan ekspresi kemokin CXCR4 dan secara *endocrine* membentuk baru sel endotel progenitor untuk proses angiogenesis. Ekspresi *ligand* CXCL12 yang tinggi di stromal jaringan tempat sasaran penyebaran sel kanker seperti kelenjar getah bening, tulang, paru dan hati akan menarik sel kanker payudara yang mengekspresikan kemokin CXCR4 di dalam peredaran untuk *homing* ke jaringan sasaran penyebaran tersebut. Kemudian sel kanker payudara

dapat memasuki dan mendesak jaringan tempat sebarannya.⁷

Di beberapa kajian ditemukan bahwa ekspresi kemokin CXCR4 yang tinggi di kanker payudara berhubungan dengan kejadian penyebaran di kelenjar getah bening regional dan memburuknya ramalan jalannya penyakit.^{5,22-24} Demikian juga ekspresi kemokin CXCR4 yang tinggi berhubungan dengan kejadian penyebaran ke tulang.²⁵

Di telitian Muller *et al.*,¹⁸ dilaporkan bahwa kemokin CXCR4 tidak pernah diekspresikan di sel payudara yang sehat dan hanya diekspresikan yang terkena kanker.¹⁸ Dengan demikian ekspresi kemokin CXCR4 di kanker payudara dapat dipakai sebagai faktor praduga buruknya ramalan jalannya penyakit dan kemudian berkembang bahwa ekspresi kemokin CXCR4 ini dapat dipakai sebagai faktor peramalan respons terhadap pemberian obat sasaran anti CXCR4 dikemudian hari. Saat ini telah dikembangkan pengobatan sasaran terhadap kemokin CXCR4 yaitu CXCR4 *antagonist* yang pada awalnya dikembangkan untuk pengobatan penderita AIDS dan kemudian dapat dipakai sebagai pengobatan kanker payudara.^{4, 26, 27}

Ekspresi kemokin CXCR4 di kanker payudara diteliti kembali di Indonesia agar dapat dipakai sebagai faktor peramal respons terhadap pengobatan target anti CXCR4 (CXCR4 *antagonist*). Apa bila laboratorium Klinik (Patologi Klinik) dapat mengembangkan pemeriksaan kemokin CXCR4 tersebut di pusat pendidikan atau dikembangkan satu pusat sebagai pusat rujukan, maka dokter patologi klinik di daerah dapat merujuk dan hasilnya dipakai olehnya untuk ikut berperan serta membantu atau memberi pertimbangan bilamana waktu yang tepat memulai pemberian obat *antagonist* CXCR4 oleh spesialis/ahli penyakit tumor (*oncologist*).

Ekspresi kemokin CXCR4 sel kanker payudara dapat diperiksa memakai beberapa metode sesuai kemampuan laboratorium setempat. Salah satu metode yang dipakai adalah imunohistokimiawi atau imunohistokimia dengan tambahan petanda fluoresensi.²⁸ Bahan pemeriksaan yang dipakai adalah hasil biopsi jaringan, kelemahan metode ini adalah dipengaruhi oleh faktor pandangan pribadi pembaca preparat, ketelitian analis dalam bekerja secara manual untuk mempersiapkan bahan sampai dapat dibaca di bawah mikroskop atau mikroskop fluoresensi. Untuk itu diperlukan pembaca dan penganalis yang handal untuk melakukan uji imunohistokimiawi. Metode PCR kuantitatif, untuk memeriksa ekspresi gen CXCR4, mempunyai hasil yang teliti. Kelemahannya adalah belum ada bukti kenasaban positif antara ekspresi gen CXCR4 dengan ekspresi protein dari reseptor CXCR4 dari sel kanker payudara tersebut, dan kelemahan

berikutnya adalah harus mempunyai seperangkat alat yang relatif mahal. Metode lainnya adalah Western Blot. Metode ini sulit dilakukan di pusat yang golongannya menengah ke bawah, sehingga diharapkan salah satu pusat besar menjadi tempat rujukan bagi pusat di daerah pinggiran.²⁹

RINGKASAN

Kemokin CXCR4 merupakan salah satu reseptor *ligand* CXCL12 atau SDF-1 yang berperan dalam proses *homing* sel: progenitor, imun dan hemopoetik serta sel kanker.

Di banyak penelitian telah terbukti bahwa reseptor kemokin CXCR4 sering kali mengalami upregulasi di beberapa jenis kanker termasuk kanker payudara. Aksis CXCR4/SDF-1 telah diketahui pula bahwa sangat berperan di dalam mekanisme proses menyebar di kanker payudara.

Ekspresi kemokin CXCR4 yang tinggi di kanker payudara bernasab dengan faktor ramalan jalannya penyakit yang buruk lainnya seperti umur muda, tumor yang lebih besar, kelenjar getah bening positif, HER2/neu positif, *Estrogen Receptor/Progesteron Receptor* (ER/PR) negatif, dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) positif.

Dengan demikian ekspresi CXCR4 di penderita kanker payudara dapat dipakai sebagai salah satu faktor peramalan jalannya penyakit yang buruk dan dapat dikembangkan sebagai sasaran pengobatan permolekulan dengan memakai antagonis CXCR4 di kanker payudara.

Pemahaman yang sangat mendalam di bidang biologik permolekulan dan imunologik kanker seperti reseptor kemokin CXCR4 ini hendaknya dapat dipakai sebagai dasar untuk mengetahui patobiologis dan imunologis proses menyebar kanker payudara. Pemahaman ini dapat mengubah gagasan penanganan kanker payudara dan identifikasi penderita kanker payudara berkebahayaan tinggi, sehingga pengobatan kanker payudara lebih bersifat individual (*tailoring therapy*).

DAFTAR PUSTAKA

- Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, *et al.* Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59: 225–49.
- Disis ML. Global Role of the Immune System in Identifying Cancer Initiation and Limiting Disease Progression. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 8923–5.
- Bracke ME, De Maeseneer D, van Mark V, Derycke L, Vanhoecke B, De Wever O, *et al.* Cell Motility and Breast Cancer Metastasis In: Mansel RE, editor. *Metastasis of Breast Cancer.* London, Springer, 2008; 47–75.
- Burger JA, Kipps TJ. CXCR4: A Key Receptor in the Crosstalk Between Tumor Cells and their Microenvironment. *Blood.* 2006; 107 (5): 1761–7.
- Liu Y, Ji R, Li J, Gu Q, Zhao X, Tao Sun T, *et al.* Correlation Effect of EGFR and CXCR4 and CCR7 Chemokine Receptors in Predicting Breast Cancer Metastasis and Prognosis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research.* 2010; 29: 16–25.
- Smith MCP, Luker KE, Garbow JR, Prior JL, Jackson E, Piwnicka-Worms D, *et al.* Regulates Growth of Both Primary and Metastasis Breast Cancer. *Cancer Research.* 2004; 64: 8604–12.
- Orimo A, Gupta PB, Sgroi DC, Arenzana-Seisdedos F, Delaunay T, Naeem R, *et al.* Stromal fibroblasts present in invasive human breast carcinomas promote tumor growth and angiogenesis through elevated SDF-1/CXCL12 secretion. *Cell Cycle.* 2005; 121: 335–48.
- Alkhatib G. The Biology of CCR5 and CXCR4. *Current Opinion in HIV and AIDS.* 2009; 4: 96–103.
- Orimo A, Weinberg RA. Stromal Fibroblasts in Cancer: A Novel Tumor-Promoting Cell Type. *Cell Cycle.* 2006; 5 (15): 1597–601.
- Wegner SA, Ehrenberg PK, Chang G, Dayhoff DE, Sleeker AL, N.L. M. Genomic Organization And Functional Characterization of The Chemokine Receptor CXCR4, A Major Entry Co-Receptor For Human Immunodeficiency Virus Type 1. *J Biol Chem.* 1998; 20 (273 (8)): 4754–60.
- Zhou N, Luo Z, Luo J, Liu D, Hall JW, Pomerantz RJ, *et al.* Structural and Functional Characterization of Human CXCR4 as A Chemokine Receptor and HIV-1 Co-Receptor by Mutagenesis and Molecular Modeling Studies. *J Biol Chem.* 2001; 276 (46): 42826–33.
- Kryczek I, Wei S, Keller E, Liu R, Zou W. Stroma-derived Factor (SDF-1/CXCL12) and Human Tumor Pathogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007; C987-C95.
- Ming Zhao, Mueller BM., DiScipio RG., Schraufstatter IU. Akt plays an important role in breast cancer cell chemotaxis to CXCL12. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2008; 10 (2): 211–22.
- Schioppa T, Uranchimeg B, Saccani A, Biswas SK, Doni A, Rapisarda A, *et al.* Regulation of the Chemokine Receptor CXCR4 by Hypoxia. *The Journal of Experimental Medicine.* 2003; 198 (9): 1391–402.
- Kofuku Y, Yoshiura C, Ueda T, Terasawa H, Hirai T, Tominaga S, *et al.* Structural Basis of the Interaction between Chemokine Stromal Cell-derived Factor-1/CXCL12 and Its G-protein-coupled Receptor CXCR4. *Sci Signal.* 2008; 1 (37): ra4.
- Veldkamp CT, Seibert C, Peterson FC, De la Cruz NB, Haugner JC, Basnet IH, *et al.* Structural Basis of CXCR4 Sulfotyrosine Recognition by the Chemokine SDF-1/CXCL12. *Sci Signal.* 2008; 1 (37): ra4.
- Allinen M, Beroukhi R, Cai L, Brennan C, Lahti-Domenici J, Huang H, *et al.* Molecular Characterization of the Tumor Microenvironment in Breast Cancer. *Cancer Cell.* 2004; 6: 17–32.
- Muller A, Homey B, Soto H, Ge N, Catron D, Buchanan ME, *et al.* Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* 2001; 410: 50–6.
- Li YM, Pan Y, Wei Y, Cheng X, Zhou BP, Tan M, *et al.* Upregulation of CXCR4 is Essential For Her2-Mediated Tumor Metastasis. *Cancer Cell.* 2004; 6: 459–69.
- Bachelder RE, Wendt MA, A.M. M. Vascular Endothelial Growth Factor Promotes Breast Carcinoma Invasion in an Autocrine Manner by Regulating the Chemokine Receptor CXCR4. *Cancer Research.* 2002; 62: 7203–6.
- Helbig G, Christopherson II KW, Bhat-Nakshatri P, Kumar S, Kishimoto H, Miller KD, *et al.* NF- κ B Promotes Breast Cancer Cell Migration and Metastasis by Inducing the Expression of the Chemokine Receptor CXCR4. *The Journal of Biological Chemistry.* 2003; 278 (24): 21631–8.

22. Kato M, Kitayama J, Kazama S., Nagawa H. Expression Pattern of CXCR4 Chemokine Receptor-4 Is Correlated with Lymph Node Metastasis In Human Invasive Ductal Carcinoma. *Breast Cancer Res.* 2003; 5: R144-R50.
23. Yasuoka H, Tsujimoto M, Yoshidome K, Nakahara M, Kodama R, Sanke T, *et al.* Cytoplasmic CXCR4 Expression in Breast Cancer: Induction by Nitric Oxide and Correlation with Lymph Node Metastasis and Poor Prognosis. *BMC Cancer.* 2008; 8: 340–9.
24. Kim J-O, Suh K-S, Lee D-H, Sul H-J, Lee J-U, Song K-S. Expression of CXCR4 and SDF-1 α in Primary Breast Cancers and Metastatic Lymph Nodes. *J Breast Cancer.* 2009; 12 (4): 249–56.
25. Cabioglu N, Sahin AA, Morandi P, Meric-Bernstam P, Islam R, Lin HY, *et al.* Chemokine receptors in advanced breast cancer: differential expression in metastatic disease sites with diagnostic and therapeutic implications. *Ann Oncol* 2009; 20 (6): 971.
26. Murphy PM. Chemokines and The Molecular Basis of Cancer Metastasis. *N Engl J Med.* 2001; 345 (11): 833–5.
27. Hassan S, Ferrario C, Saragovi U, Quenneville L, Louis Gaboury L, Baccarelli A, *et al.* The Influence of Tumor-Host Interactions in the Stromal Cell-Derived Factor-1/CXCR4 Ligand/Receptor Axis in Determining Metastatic Risk in Breast Cancer. *Am J Pathol.* 2009; 175: 66–73.
28. Nynke S, Berg VD, Buckle T, Kuil J, Wesseling J, and Leeuwen WB. Immunohistochemical Detection of the CXCR4 Expression in Tumor Tissue Using the Fluorescent Peptide. 2011; 4 (4): 224–30.
29. Carlisle AJ, Lyttle CA, Carlisle RY and Maris JM. CXCR4 expression heterogeneity in neuroblastoma cells due to ligand-independent regulation. *Molecular Cancer* 2009; 8: 126–32.