

INDONESIAN JOURNAL OF CANCER

Volume 9 • No. 3 • July - September 2015

ISSN 1978 - 3744

Published every 3 month

- Trust Board :** Vice President of "Dharmais" Cancer Hospital
Board of Direction : HRD and Education Director
Medical and Treatment Director
General and Operational Director
Finance Director
- President :** Dr. dr. M. Soemanadi, Sp. OG
Finance : dr. Sariasih Arumdati, MARS
Secretary : dr. Kardinah, Sp. Rad
Artistic : dr. Edy Soeratman, Sp.P
Production Manager : dr. Zakifman Jack, Sp.PD, KHOM
Chief Editor : dr. Nasdaldy, Sp. OG
Editor-in-Chief : dr. Chairil Anwar, Sp.An (Anesthesiologist)
Editor : dr. Bambang Dwipoyono, Sp. OG (Gynecologist)
1. Dr. dr. Fielda Djuita, Sp.Rad (K) Onk Rad (Radiation Oncologist)
2. dr. Kardinah, Sp. Rad (Diagnostic Radiology)
3. Dr. dr. Dody Ranuhardy, Sp.PD, KHOM (Medical Oncologist)
4. dr. Ajoedi, Sp.B, KBD (Digestive Surgery)
5. dr. Edi Setiawan Tehuteru, Sp.A, MHA (Pediatric Oncologist)
Editorial Coordinator : dr. Edy Soeratman, Sp.P (Pulmonologist)
Peer-Reviewer : 1. Prof. dr. Sjamsu Hidajat, SpB KBD
2. Prof. dr. Errol Untung Hutagalung, SpB, SpOT
3. Prof. dr. Siti Boedina Kresno, SpPK (K)
4. Prof. Dr. dr. Andrijono, SpOG (K)
5. Prof. Dr. dr. Rianto Setiabudy, SpFK
6. Prof. dr. Djajadiman Gatot, SpA (K)
7. Prof. dr. Sofia Mubarika Haryana, M.Med.Sc, Ph.D
8. Prof. Dr. Maksun Radji, M.Biomed., Apt
9. Prof. dr. Hasbullah Thabrany, MPH, Dr.PH
10. Prof. dr. Rainy Umbas, SpU (K), PhD
11. Prof. Dr. Endang Hanani, M.Si
12. Prof. Dr. dr. Moh Hasan Machfoed, SpS (K), M.S
13. Prof. Dr. dr. Nasrin Kodim, MPH
14. Prof. Dr. dr. Agus Purwadianto, SH, MSi, SpF (K)
15. Dr. dr. Aru Sudoyo, SpPD KHOM
16. dr. Elisna Syahrudin, PhD, SpP(K)
17. Dr. dr. Sutoto, M.Kes
18. dr. Nuryati Chairani Siregar, MS, Ph.D, SpPA (K)
19. dr. Triono Soendoro, PhD
20. Dr. dr. Dimiyati Achmad, SpB Onk (K)
21. Dr. dr. Noorwati S, SpPD KHOM
22. Dr. dr. Jacub Pandelaki, SpRad (K)
23. Dr. dr. Sri Sukmaniah, M.Sc, SpGK
24. Dr. dr. Slamet Iman Santoso, SpKJ, MARS
25. Dr. dr. Fielda Djuita, SpRad (K) Onk Rad
26. Dr. Monty P. Satiadarma, MS/AT, MCP/MFCC, DCH
27. dr. Ario Djatmiko, SpB Onk (K),
28. dr. Siti Annisa Nuhoni, SpRM (K)
29. dr. Marlinda A. Yudharto, SpTHT-KL (K)
30. dr. Joedo Prihartono, MPH
31. Dr. Bens Pardamean

Accredited No.: 422/AU/P2MI-LIPI/04/2012

Secretariat:

Rumah Sakit Kanker "Dharmais" (Pusat Kanker Nasional)
Ruang Indonesian Journal of Cancer Gedung Litbang Lt. 3
Jl. Letjen S. Parman Kav. 84-86, Slipi, Jakarta 11420
Tel. (021)5681570 (ext. 2372) Fax. (021)56958965
E-mail: journal.cancer@gmail.com
Website: www.indonesianjournalofcancer.org

Published by:



Pedoman bagi Penulis

Ruang Lingkup

Majalah ilmiah *Indonesian Journal of Cancer* memuat publikasi naskah ilmiah yang dapat memenuhi tujuan penerbitan jurnal ini, yaitu menyebarkan teori, konsep, konsensus, petunjuk praktis untuk praktek sehari-hari, serta kemajuan di bidang onkologi kepada dokter yang berkecimpung di bidang onkologi di seluruh Indonesia. Tulisan hekdaknya memberi informasi baru, menarik minat dan dapat memperluas wawasan praktisi onkologi, serta member alternatif pemecahan masalah, diagnosis, terapi, dan pencegahan.

Bentuk Naskah

Naskah disusun menggunakan bahasa Indoensia, diketik spasi ganda dengan garis tepi minimum 2,5 cm. Panjang naskah tidak melebihi 10 halaman yang dicetak pada kertas A4 (21 x 30 cm). Kirimkan 2 (dua) kopi naskah beserta CD-nya atau melalui e-mail.

Naskah dikirim ke:

RS. Kanker Dharmais, Ruang Instalasi Gizi, Lt. 1
Jl. S. Parman Kav. 84-86, Slipi, Jakarta 11420
Telp.: 021 581570-71 Ext. 2115 atau 021 5695 8965
Fax.: 021 5695 8965
E-mail: info@indonesianjournalofcancer.org

Judul dan Nama Pengarang

Judul ditulis lengkap dan jelas, tanpa singkatan. Nama pengarang (atau pengarang-pengarang) ditulis lengkap disertai gelar akademiknya, institusi tempat pengarang bekerja, dan alamat pengarang serta nomor telepon, faksimili, atau e-mail untuk memudahkan korespondensi.

Abstrak

Naskah tinjauan pustaka dan artikel asli hendaknya disertai abstrak berbahasa Indonesia dan Inggris, ditulis pada halaman pertama di bawah nama dan institusi. Panjang abstrak 100-150 kata untuk naskah panjang atau 50-100 kata untuk naskah pendek.

Tabel dan Gambar

Tabel harus singkat dan jelas. Judul table hendaknya ditulis di atasnya dan catatan di bawahnya. Jelaskan semua singkatan yang dipergunakan. Gambar hendaknya jelas dan lebih disukai bila telah siap untuk dicetak. Judul gambar ditulis di bawahnya.

Asal rujukan table atau gambar dituliskan di bawahnya. Tabel dan gambar hendaknya dibuat dengan program Power Point, Free Hand, atau Photoshop, (mengggunakan format jpeg).

Daftar Pustaka

Rujukan di dalam nas (teks) harus disusun menurut angka sesuai dengan urutan pemanpilannya di dalam nas, dan ditulis menurut sistem Vancouver. Untuk singkatan nama majalah ikutilah *List of Journal Indexed in Index Medicus*. Tuliskan sebua nama pengarang bila kurang dari tujuh. Bila tujuh atau lebih, tuliskan hanya 3 pengarang pertama dan tambahkan dkk. Tuliskan judul artikel dan halaman awal-akhir. Akurasi data dan kepastakaan menjadi tanggung jawab pengarang.

Jurnal

1. *Naskah dalam majalah/jurnal*
Gracey M. The contaminated small-bowel syndrome: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Am J Clin Nutr* 1979; 32:234-43.

2. *Organisasi sebagai pengarang utama*
Direktorat Jenderal PPM & PLP, Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman pengobatan malaria. *Medika* 1993; 34:23-8.
3. *Tanpa nama pengarang*
Imaging of sinusitis [editorial]. *Ped Infect J* 1999; 18:1019-20.
4. *Suplemen*
Solomkim JS, Hemsel DL, Sweet R, dkk. Evaluation of new infective drugs for the treatment of intrabdominal infections. *Clin Infect Dis* 1992, 15 Suppl 1:S33-42.

Buku dan Monograf

1. *Penulis pribadi*
Banister BA, Begg NT, Gillespie SH. *Infectious Disease*. Edisi pertama. Oxford: Blackwell Science; 1996.
2. *Penulis sebagai penyunting*
Galvani DW, Cawley JC, Penyunting. *Cytokine therapy*. New York: Press Syndicate of University of Cambridge; 1992.
3. *Organisasi sebagai penulis dan penerbit*
World Bank. *World development report 1993; investing in health*. New York: World Bank; 1993.
4. *Bab dalam buku*
Loveday C. *Virology of AIDS*. Dalam: Mindel A, Miller R, penyunting. *AIDS, a pocket book of diagnosis and management*. Edisi kedua. London: Arnold Holder Headline Group; 1996. H. 19-41.
5. *Attention: konferensi*
Kimura J, Shibasaki H, penyunting. *Recent advanced in clinical neurophysiology*. Presiding dari the 10th International 15-19 Oktober 1995.
6. *Naskah konferensi*
Begston S, Solheim BG, *Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics*. Dalam : Lun KC, Degoultet P, Piemme TE, Reinhoff o, penyunting *MEDINFO 92*. Presiding the 7th World Congress on Medical Informatics: Sep 6-10, 1992; Genewa, Swiss. Amsterdam: North Holland; 1993. H. 1561-5.
7. *Laporan ilmiah*
Akutsu T. *Total heart replacement device*. Bethesda: National Institute of Health, Nation Heart and Lung Institute; 1974 Apr. Report No: NHH-NHL1-69-2185-4.
8. *Disertasi*
Suyitno RH. *Pengamatan vaksinasi dalam hubungannya dengan berbagai tingkat gizi [disertasi]*. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, 1983.

Publikasi lain

1. *Naskah dalam Koran*
Bellamy C. Gizi bayi adalah investasi masa depan. *Kompas* 26 Januari 2000; hal 8 kolom 7-8.
2. *Naskah dari audiovisual*
AIDS epidemic: the physician's role [rekaman video]. Cleveland: Academy of Medicine of Cleveland, 1987.
3. *Naskah belum dipublikasi (sedang dicetak)*
Connellv KK. *Febrile neutrDpenia*. *J Infect Dis*. In press.
4. *Naskah Jurnal dalam bentuk elektronik*
Morse SS. *Factors in the emergence of infectious disease*. *Emerg Infect Dis* [serial online] Jan-Mar 1995 [cited 5 Jan 1996] 1910: [24 screen]. Didapat dari URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.
5. *Monograf dalam format elektronik*
CDI. *LiniGii dermatology illustrated [monograph pada enROM]*. Reeves JRT, Maibach H, CMEAMultimedia Lnnip, produser, edisi ke-2. Versi 2.0. San Diego: CMEA; 1995.
6. *Naskah dari file computer*
Hemodynamics III: the ups and down of hemodynamics [program computer]. Versi 2.2. Orlando (FL); Computerized Educational System; 1993.

INDONESIAN JOURNAL OF CANCER



Volume 9 • No. 3 • July - September 2015

Published every 3 month

Daftar Isi

- 99 – 103 Hubungan antara Ekspresi mRNA Gen Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) dengan Penurunan Kadar β -hCG Serum Pasca-evakuasi Mola Hidatidosa Komplit
(*LAURENS DAVID PAULUS, YUDI MULYANA HIDAYAT, SUPRIADI GANDAMIHARDJA*)
- 105 – 110 Profil Pasien Kanker Payudara di Rumah Sakit Onkologi Surabaya, 2014
(*LOELITA MARCELIA LUMINTANG, ADI SUSANTO, RAISSA GADRI, ARIO DJATMIKO*)
- 111 – 117 Pemahaman Perawat Mengenai Medication Errors di Bangsal Perawatan Kanker Anak RSUP Dr. Sardjito
(*SRI MULATSIH, IWAN DWIPRAHASTO, SUTARYO*)
- 119 – 125 Koagulasi Intravaskuler Diseminata pada Kanker
(*ANDREE KURNIAWAN, NATA PRATAMA HARDJO LUGITO*)
- 127 – 132 Cancer Stem Cell-Targeted Therapy: Harapan Baru Terapi Kanker
(*I GUSTI AYU ARTINI*)
- 133 – 138 Schwannoma Nervus Ulnaris
(*ACHMAD FAUZI KAMAL, HENDRA MASKA*)

Cancer Stem Cell-Targeted Therapy: Harapan Baru Terapi Kanker

I GUSTI AYU ARTINI

Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

Diterima: 6 Maret 2015; Direview: 8 Maret 2015; Disetujui: 11 Agustus 2015

ABSTRACT

Cancer stem cell (CSC) is subpopulation of tumor cell that posses stem cell properties such as self-renewal capacity and able to produce heterogenous progeny. CSC has been said to be related to cancer development, recurrency, metastasis, and resistance to conventional therapy. Signaling pathway responsible for proliferation and differentiation of CSC are Notch, Hedgehog and Wnt pathway. CSC eradication can be achieved by administering drug or gene-specific molecule targeted to CSC-specific pathway, CSC marker, DNA repair mechanism, apoptosis inhibitor, CSC microenvironment (niche), differentiation therapy, or delivering drug as polymer conjugate (nanocarrier).

Keyword: cancer stem cell, targeting, nanoparticle

ABSTRAK

Cancer stem cell (CSC) adalah subpopulasi sel tumor yang memiliki properti stem cell, yaitu memiliki kemampuan memperbarui diri dan dapat menghasilkan turunan yang heterogen. Keberadaan CSC dikatakan berkaitan dengan perkembangan kanker, rekurensi, metastasis, dan resistansi terhadap terapi konvensional. Jalur sinyal yang berperan dalam proliferasi dan diferensiasi CSC adalah jalur Notch, Hedgehog, dan Wnt. Eradikasi CSC dapat dicapai dengan obat atau molekul spesifik yang menarget jalur sinyal CSC, penanda CSC, mekanisme perbaikan DNA, inhibitor apoptosis, lingkungan mikro CSC (niche), terapi diferensiasi, atau mengirim obat dalam bentuk konjugat polimer (nanocarrier).

Kata Kunci: Cancer stem cell, targeting, nanopartikel

PENDAHULUAN

Tumor umumnya terdiri dari populasi sel yang heterogen. Pada analisis proliferasi dan diferensiasi populasi sel tumor, diketahui bahwa terdapat suatu subpopulasi sel tumor yang memiliki properti *stem cell*, yang disebut sebagai *cancer stem cell* (CSC). Populasi CSC memiliki kemampuan memperbarui diri, dapat menghasilkan turunan yang heterogen (pluripotensi), kehilangan kontrol terhadap proliferasi, dan mempunyai potensi malignansi. Keberadaan CSC dikatakan berkaitan dengan perkembangan kanker, rekurensi, metastasis, dan resistansi terhadap terapi konvensional.^{1,2,3,4}

Walaupun telah terdapat berbagai terapi personal untuk pengobatan kanker, masih banyak kasus resistansi terhadap pengobatan yang menyebabkan prognosis pasien memburuk. Populasi CSC sangat penting dalam kaitannya dengan potensi malignansi dan respons terhadap terapi. Telah diketahui bahwa terapi yang menarget

KORESPONDENSI:

dr. I Gusti Ayu Artini, SpFK
Bagian Farmakologi
Fakultas Kedokteran
Universitas Udayana Bali
Email:
iga_artini@yahoo.com

tumor bulk dapat menghasilkan regresi parsial yang umumnya diikuti oleh munculnya klon tumor baru yang berkembang dari populasi CSC yang ada. Oleh karena itu, mengidentifikasi dan menarget CSC diduga akan menjadi alternatif yang menjanjikan dan efektif dalam pengobatan kanker. Dikatakan bahwa dengan menarget CSC akan menghasilkan regresi tumor yang lebih nyata dan stabil.^{1,5}

CSC umumnya membelah secara lambat sehingga bertanggung jawab terhadap terjadinya resistansi tumor terhadap terapi kanker konvensional. Resistansi CSC terhadap terapi diduga disebabkan oleh adaptasi genetik dan seluler, antara lain kinetik siklus sel yang relatif lambat/*dormant*, perbaikan DNA yang efisien, ekspresi transporter Multi Drugs Resistance (MDR), dan resistansi terhadap apoptosis.^{1,2,6,7,8,9} Mengingat pentingnya peranan CSC dalam perkembangan tumor, rekurensi, dan resistansi terhadap kemoterapi maka potensi CSC sebagai target terapi pun sangat besar. Oleh karena itu, sangat penting untuk didiskusikan mengenai potensi *CSC-targeted therapy* sebagai alternatif terapi kanker saat ini.

IDENTIFIKASI CSC

CSC terdapat pada semua tipe keganasan, baik keganasan hematologi maupun tumor solid. Penanda permukaan CSC telah teridentifikasi pada banyak tipe kanker, antara lain pada leukemia (CD34+/CD38-), kanker payudara (CD44+/ESA+/CD24-), kanker otak (CD133+), *multiple myeloma* (CD138-), kanker pankreas (CD44+/CD24+//ESA+), kanker kolon (CD133+), kanker hati (CD133+), kanker prostat (CD44+/CD133+), kanker paru (CD133+), dan kanker ovarium (CD133+/CD44+/CD117+). Identifikasi ekspresi CSC sangat beragam sehingga marker identifikasinya pun berbeda-beda, tergantung sub tipe tumor dan derajat histologinya. Hingga saat ini belum terdapat marker yang spesifik untuk CSC.^{1,5,10,11,12}

ALDH (*aldehyde dehydrogenase*) dan CXCR6 (*chemokine (C-X-C motif) receptor 6*) juga umum digunakan sebagai marker untuk identifikasi CSC. ALDH digunakan untuk isolasi CSC pada kanker payudara, otak, melanoma maligna, dan leukemia akut. Adanya ALDH menentukan kelangsungan hidup sel, karena bila memiliki ALDH berarti bahwa sel dapat melakukan detoksifikasi banyak molekul sitotoksik, termasuk obat, sehingga terjadi resistansi obat. ALDH merupakan enzim detoksifikasi yang mengoksidasi aldehyd intraseluler, serta berperan dalam diferensiasi *stem cell* melalui metabolisme

retinal menjadi asam retinoat. ALDH sering disebut sebagai marker universal. CXCR6 merupakan reseptor kemokin yang diekspresikan selektif pada permukaan sel T CD4+, CD8+, NKT, sel NK, dan sel plasma. Ekspresi CXCR6 berlebihan pada banyak sel kanker.^{5,10,11,12}

JALUR SINYALING CSC

Beberapa jalur sinyaling berperan dalam mengontrol proliferasi dan diferensiasi *stem cell*, termasuk CSC. Beberapa jalur sinyaling yang berperan antara lain yang dimediasi *Phosphatase and Tensin homolog (PTEN)*, Serine/threonine kinase (*Akt*), *Wingless Drosophila melanogaster segment-polarity gene and integrase-1 vertebrate homologue (Wnt)*, Bone Morphogenic Protein (*BMP*), Fibroblast Growth Factor (*FGF*), *Hedgehog*, dan *Notch*. Di antara jalur-jalur tersebut, *The Holy Trinity* (jalur *Notch*, *Hedgehog* dan *Wnt*) adalah jalur yang paling banyak dipelajari.^{1,4,13}

Jalur *Notch* berperan penting pada CSC dan *stem cell* normal. Terdapat 4 reseptor *Notch* pada manusia. *Notch 1* dan *2* terdistribusi lebih luas, sedangkan *Notch 3* dan *4* diekspresi lebih spesifik pada otot polos pembuluh darah serta sel endotel. *Notch* berperan dalam pemeliharaan *stem cell* pada glioblastoma, kanker payudara, dan tumor lain. Pada *stem cell* normal, reseptor *Notch* penting untuk proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis. Deregulasi jalur *Notch* menghasilkan proliferasi abnormal, menurunnya diferensiasi, dan terhentinya apoptosis pada kasus *Acute Lymphocytic Leukimia (ALL)*, melanoma, kanker payudara, meningioma, dan kanker paru.^{1,3}

Hedgehog (Hh) adalah molekul yang bertanggung jawab terhadap perkembangan awal bagian-bagian tubuh yang berbeda. Terdapat 3 homolog *Hedgehog* yang berbeda, yaitu *Sonic Hedgehog (SHH)*, *Desert Hedgehog (DHH)*, dan *Indian Hedgehog (IHH)*. SHH terdapat pada *stem cell* embrio dan dewasa, bertanggung jawab terhadap perkembangan CNS, tungkai dan *axial skeleton*. IHH terlibat dalam diferensiasi kartilago, sedangkan DHH sangat berkaitan dengan perkembangan sel *germ line* dan sel *Schwann*. Hiperaktivasi jalur *Hedgehog* berkaitan dengan beberapa tipe kanker seperti karsinoma sel basal, kanker prostat lanjut, adenokarsinoma gaster lanjut, dan meduloblastoma.¹ Jalur sinyaling *Hedgehog* mengatur proliferasi, migrasi, dan diferensiasi sel target. Beberapa studi menyatakan bahwa sinyaling *Hedgehog* mengontrol CSC pada kasus glioblastoma,

adenokarsinoma pankreas, kanker payudara, *multiple myeloma*, dan *Chronic Myeloid Leukimia* (CML).³

Jalur lain yang terlibat dalam pertumbuhan, kelangsungan hidup, dan kemampuan memperbaiki diri *stem cell* adalah jalur *wingless Drosophila melanogaster segment-polarity gene and integrase-1 vertebrate homologue (Wnt)*. Jalur *Wnt* dikatakan berkaitan dengan kanker kolorektal, meduloblastoma, dan leukemia limfoblastik.^{1,3}

CSC-TARGETED THERAPY

Terapi kanker konvensional menunjukkan *survival* yang terbatas pada kanker stadium lanjut karena umumnya terapi ditargetkan pada *tumor bulk*, bukan pada CSC. Terapi konvensional menarget sel kanker yang tumbuh dengan cepat sehingga CSC akan mampu bertahan dan menimbulkan resistansi obat. CSC dan *stem cell* normal memiliki kesamaan karakteristik sehingga perlu diperhatikan pengembangan obat yang dapat membunuh CSC, namun mempertahankan fungsi *stem cell* normal atau kombinasi dengan terapi lain untuk meningkatkan spesifisitasnya.^{1,3,4}

Eradikasi CSC dapat dicapai dengan obat atau molekul spesifik yang menarget jalur sinyaling; penanda CSC (dengan mengikat reseptor atau sebagai antibodi terhadap marker); mekanisme perbaikan DNA, inhibitor apoptosis (*myc*, *bcl-2*, NF- κ B dan *survivin*); lingkungan mikro CSC (*niche*), transporter efluks obat, diferensiasi CSC, *microRNA*; atau mengirim obat dalam bentuk konjugat polimer atau nanopartikel. Penggunaan *CSC-targeted therapy* sebagai terapi kanker diarahkan untuk pemberian secara kombinasi dengan kemoterapi konvensional. Studi yang telah dilakukan saat ini mengenai *CSC-targeted therapy* kebanyakan masih dalam tahap uji *in vivo* dan *in vitro*, namun beberapa sudah masuk uji klinik fase I dan II.^{2,7,13,14,15,16,17}

Targeting Jalur Sinyaling CSC

Jalur sinyaling *Notch* berperan penting dalam memutuskan nasib sel. *Notch* berperan dalam pemeliharaan *stem cell* pada glioblastoma, kanker payudara, dan tumor lain. Penghambatan *Notch* pada glioblastoma mengurangi CD133+ dan merangsang peningkatan responsivitas terhadap radiasi. Penghambatan *Notch* dapat melalui penghambatan γ -secretase, inaktivasi reseptor *Notch* atau ligand *Notch* seperti *Delta-like ligand 4* (DLL4), dan memodulasi sinyaling *Notch* melalui jalur lain seperti jalur PI3K/Akt pada melanoma. Penghambatan jalur *Notch* diyakini merupakan

strategi efektif untuk mengatasi resistansi obat dan metastasis kanker.^{3,6}

Sinyaling *Hedgehog* aktif dijumpai pada beberapa jenis kanker. Antibodi monoklonal (*Anti-Hh 5E1*) dilaporkan merangsang apoptosis sel Acute Myelogenous Leukimia (AML) yang resistan terhadap cytarabine. Modulator SHH juga dilaporkan efektif untuk terapi meduloblastoma, karsinoma sel basal, kanker pankreas, dan kanker prostat.^{1,7}

Jalur sinyaling *Wnt* penting untuk memperbaiki diri dan diferensiasi CSC. Aktivasi sinyaling *Wnt* meningkatkan resistansi CSC terhadap obat pada kanker paru dan kolon. Penghentian aktivitas *Wnt* dengan *siRNA* terhadap β -catenin dapat secara efektif menghambat proliferasi dan resistansi obat pada kanker paru. Penghambatan jalur *Wnt* pada sel kanker kolon CD133+ dilaporkan mengembalikan responsivitas terhadap 5FU.⁶

Banyak bahan yang juga dilaporkan bermanfaat memodulasi sinyal *Wnt*/ β -catenin, seperti non steroid anti inflammatory drugs NSAID (melalui hambatan secara langsung target *Wnt* COX2) dan celecoxib (melalui degradasi TCF). *Parthenolide* pada karsinoma nasofaring juga dilaporkan menurunkan ekspresi COX-2 sehingga merangsang kematian sel CSC karsinoma nasofaring. Persentase CSC pada sel karsinoma nasofaring CNE1 dilaporkan menurun dari 1,44% menjadi 0,91%; 0,19%; dan 0,00% setelah diberikan *parthenolide* 10; 20; dan 30 μ M. Hal serupa juga dijumpai pada sel karsinoma nasofaring CNE2. Populasi CSC mengalami penurunan dari 3,12% menjadi 1,34%; 0,41%; dan 0,30% setelah diberikan *parthenolide* 10; 20; dan 30 μ M. Secara umum, *parthenolide* menimbulkan efek inhibisi sebesar 80% pada sel karsinoma nasofaring, sedangkan 5-FU hanya sebesar 40%. *Parthenolide* menyebabkan penghambatan kadar COX-2 pada sel karsinoma nasofaring menjadi 50,1%; 38,7%; dan 23,1% setelah 24 jam pemberian *parthenolide* 10; 20; dan 30 μ M. Setelah 72 jam pemberian *parthenolide* 10 μ M, kadar COX-2 pada sel karsinoma nasofaring menjadi 21,6%.^{3,18}

Curcumin dapat merangsang pemecahan β -catenin yang dimediasi *caspase 3*, menyebabkan inaktivasi jalur sinyaling *Wnt*/ β -catenin pada sel kanker intestinal. Curcumin menurunkan aktivitas transkripsi β -catenin/TCF semua *cell line* kanker yang diuji. Kombinasi curcumin dan *epigallocatechin gallate* (EGCG) dilaporkan menurunkan populasi CSC kanker payudara CD44+ pada *cell line* kanker MDA-MB-231 dan MCF7-HER2 (dari 99,05% menjadi 97,91%).

Kombinasi tersebut secara spesifik menghambat fosforilasi STAT3 dan sinyaling STAT3-NFκB.^{3,19}

Sulforaphane dapat mengeliminasi CSC pankreas melalui penurunan aktivitas NFκB tanpa merangsang efek toksik. Beberapa studi juga menyatakan sulforaphane menyebabkan penurunan jalur *Akt* pada kanker ovarium, prostat, dan kolorektal.

Trifluoperazine yang dikenal sebagai antipsikotik, dilaporkan memiliki efek menghambat sinyaling *Wnt/β-catenin* pada *gefitinib-resistant lung cancer* dan menurunkan ekspresi CD44/CD133. Populasi CSC menurun secara signifikan dari 2,13% menjadi 0,11% dengan pemberian trifluoperazine 5 μM pada sel kanker paru CL141 dan dari 1,89% menjadi 0,06% pada sel kanker paru CL152.¹⁵

Metformin dilaporkan menurunkan persentase CSC pada tumor pada hari ke-25 secara bermakna dibandingkan dengan doxorubicin (5% vs. 20%) dan dibandingkan dengan tanpa terapi (5% vs. 15%).²⁰ Vitamin A dan D berkompetisi dengan cara berinteraksi dengan *β-catenin/TCF* dan memungkinkan *E-cadherin* untuk merelokasi *β-catenin* ke membran. Vitamin D3 telah diketahui mengurangi insiden kanker payudara, prostat dan kolon, serta merangsang apoptosis dan terhentinya siklus sel dari berbagai sel kanker. Vitamin D merangsang diferensiasi sel karsinoma kolon melalui induksi ekspresi *E-cadherin* dan hambatan sinyaling *β-catenin*. Reseptor vitamin D berkompetisi dengan TCF-4 untuk berikatan dengan *β-catenin*, dan selanjutnya menurunkan level *c-Myc*, PPAR, TCF-1, dan CD44.³

Targeting Marker CSC

CSC dapat diidentifikasi melalui beberapa antigen permukaan sel seperti CD133, CD90, CD44, OV6, dan CD326 (EpCAM). Pendekatan *targeting therapy* berbasis antibodi terhadap CD133, CD90, CD44, OV6, dan CD326 telah banyak dikembangkan. Analog vitamin D terbaru, yaitu BXL0124, dilaporkan mampu menurunkan secara bermakna ekspresi CD44 melalui reseptor vitamin D dan mekanisme *p53-dependent*.³ Walaupun antibodi spesifik dikatakan efektif untuk eradikasi CSC, umumnya tidak cukup untuk eradikasi seluruh tumor. Diduga bahwa sel tumor dapat lolos dari efek sitotoksik antibodi spesifik dengan cara menurunkan ekspresi antigen permukaan, mengembangkan resistansi terhadap kemoterapi atau dengan mengalami beberapa mutasi. Oleh karena itu, dikembangkan studi menggunakan kombinasi *targeting therapy* CSC dengan terapi kanker konvensional. Beberapa contoh antara lain kombinasi asam retinoat dengan kemoterapi pada Acute Myelogenous

Leukimia (AML). Telah dikembangkan pula *triple* kombinasi yang terdiri dari penghambat jalur *Hedgehog*, rapamycin, dan gemcitabine pada kanker pankreas.^{1,7,21}

ALDH adalah enzim detoksifikasi yang dapat digunakan sebagai marker identifikasi pasien yang berisiko tinggi kanker paru dan kanker payudara. Kadar ALDH yang tinggi sering berhubungan dengan CSC sehingga digunakan untuk identifikasi CSC. Sel CSC ALDH^{hi}CD44⁺ lebih resistan terhadap kemoterapi konvensional. Inhibitor ALDH diethylamino-benzaldehyde (DEAB) ataupun all-trans retinoic acid (ATRA) dapat menghambat aktivitas ALDH. Terapi dengan penghambat multikinase sorafenib dan sulforaphane dapat pula menurunkan aktivitas ALDH1 pada sel kanker pankreas dan menyebabkan hambatan pertumbuhan tumor.^{6,16}

Populasi CSC dengan ALDH⁺ mengalami penurunan dengan pemberian trifluoperazine 5μM dari 4,31% menjadi 0,84% pada sel kanker paru CL141 dan dari 3,73% menjadi 1,08% pada sel kanker paru CL152.¹⁵ Antagonis telomerase, imetelstat, juga menurunkan ekspresi marker CSC pada *cell line* kanker payudara HER2(+) selain menghambat aktivitas telomerase secara *in vitro* dan *in vivo*, baik secara tunggal maupun kombinasi dengan trastuzumab.²²

Targeting Lingkungan Mikro (Niche) CSC

Niche adalah lingkungan mikro di mana CSC berada dan di mana CSC berinteraksi dengan tipe sel lain. *Niche* adalah properti intrinsik CSC yang memungkinkan CSC bersembunyi pada jaringan dan menghindari kemoterapi. Oleh karena itu, terapi yang menarget *niche* CSC akan memaksa CSC dormant untuk masuk ke dalam siklus sel. Hal ini akan mengembalikan sensitivitas CSC terhadap kemoterapi konvensional. Inflamasi dapat mempertahankan lingkungan yang suportif untuk CSC dengan merekrut sel imun yang mengekspresikan sitokin. Oleh karena itu, antiinflamasi dapat menjadi pilihan terapi target CSC yang berfokus pada pembuluh darah *niche*. Salah satu contoh adalah IFN-β yang dapat merusak pembuluh darah *niche* CSC glioma. Bevacizumab yang menarget VEGF juga dapat merusak *niche* CSC dan menurunkan jumlah CSC pada glioblastoma.^{6,16,17}

Targeting Transporter Efluks Obat

Beberapa *agent* mampu mengeradikasi CSC melalui penghambatan pada *transporter efluks* obat yang bertanggung jawab pada resistansi CSC terhadap kemoterapi konvensional. Salinomycin menghambat CSC dengan cara menghambat *P-gp170*

yang memompa obat keluar sel. Pada uji *in vitro* dilaporkan bahwa curcumin memiliki efek terhadap sel kanker dan CSC *cell line* glioma tikus C6.^{3,16}

Targeting Diferensiasi CSC

Terapi diferensiasi bertujuan menginduksi diferensiasi sehingga kehilangan potensi memperbarui diri. Salah satu terapi diferensiasi adalah vitamin A dan analognya (retinoid). Terapi diferensiasi akan merangsang CSC untuk mengalami mitosis asimetris seperti halnya *stem cell* normal.³ Kombinasi all-trans-retinoic acid (ATRA) dan doxorubicin dalam nanopartikel dapat mengirimkan obat secara efisien ke CSC dan non-CSC. ATRA merangsang diferensiasi CSC glioma secara *in vitro* dan *in vivo*. Hal yang sama juga dilaporkan pada CSC kanker payudara. *Bone morphogenic protein 4* (BMP4) merangsang diferensiasi sel CSC kolorektal yang resistan kemoterapi dan dapat meningkatkan sensitivitas CSC kolorektal terhadap kemoterapi 5FU dan oxaliplatin.^{16,23}

Targeting MicroRNA

MicroRNA (*non coding RNA* dengan 21 nukleotida) mengontrol perkembangan kanker melalui kontrol kemampuan memperbarui diri, diferensiasi, dan tumorigenesis CSC. *MicroRNA* dapat berperan sebagai *suppressor* ataupun onkogen. Sebagai *suppressor*, *miRNA* menekan onkogen (*c-Met*, *Notch 1*, *Notch 2*, *CDK-6*) dan merangsang diferensiasi CSC pada beberapa tumor seperti tumor otak, glioma, dan prostat. *miR-34a* mentarget CD44 pada CSC prostat CD44⁺. Sebagai onkogen, *miR-21* dan *miR-205* menghambat *tumor suppressor gene* pada *cell line* kanker kepala dan leher. Terapi dengan *antimicroRNA oligonucleotide* (AMO) dapat menekan *miRNA-21* pada kasus ini.^{16,24}

TARGETING CSC BERBASIS NANOMEDICINE

Nanopartikel (NP) mampu membawa obat dengan *payload* tinggi tanpa memengaruhi molekul *carrier*, mampu mengatur kecepatan pelepasan obat, dan meningkatkan permeabilitas serta retensi obat. Melalui nanopartikel, memungkinkan sistem *delivery* obat yang menarget CSC secara langsung dan lebih efisien.^{2,25,26,27,28}

Drug delivery system (DDS) berukuran nano dapat mengatasi keterbatasan banyak obat antikanker seperti kelarutan dalam air dan stabilitas yang rendah, toksisitas nonspesifik yang tinggi, serta di lain pihak meningkatkan waktu sirkulasi dan bioavailabilitas obat yang dienkapsulasi. Pelepasan

obat yang terkontrol, *targeting* spesifik, dan modalitas diagnostik tambahan yang terdapat pada DDS dapat memberi keuntungan untuk terapi kanker. Nanopartikel yang dapat didegradasi memberi keuntungan dalam hal toksisitas yang rendah dan pelepasan obat yang dipertahankan.^{6,25,26,27,28}

Targeting gen yang aktif pada CSC dapat dicapai dengan *siRNA nanodelivery*. Salah satu contohnya adalah dengan memberikan *anti-MDR1 siRNA* pada PEG-PLGA NP sebagai bagian dari terapi kombinasi *paclitaxel-siRNA* untuk tumor yang resistan kemoterapi. Bentuk ini akan merangsang penurunan ekspresi *P-gp* pada sel kanker payudara *murine* yang resistan obat.⁶ Destruksi CSC di lingkungan mikronya dapat pula dilakukan melalui pengiriman *local vectorized nanoparticle* yang dilanjutkan dengan iradiasi tubuh untuk thermoablasi atau *photodynamic therapy* (PDT).⁶

KESIMPULAN

CSC-targeted therapy dapat menjadi alternatif dalam pengobatan kanker, terutama pada kasus kemoresistan atau radioresistan. Pemberiannya dapat dikombinasikan dengan kemoterapi konvensional dan nanopartikel. Namun demikian, masih perlu studi lebih lanjut mengingat studi masih terbatas pada uji *in vitro* dan *in vivo*. Studi lebih lanjut juga diperlukan untuk mengetahui efek *CSC-targeted therapy* pada *stem cell* normal dalam upaya mengantisipasi efek samping terapi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ciurea ME, Georgescu AM, Purcaru SO, Artene SA, Emami GH, Boldeanu MV, Tache DE, Dricu A. Cancer stem cells, biological functions and therapeutically targeting. *International Journal of Molecular Sciences* 2014;15:8169-8185.
2. Ablett MP, Singh JK, Clarke RB. Stem cells in breast tumours: are they ready for the clinic? *European Journal of Cancer* 2012;48:2104-2116.
3. Hu Y dan Fu L. Targeting cancer stem cells: a new therapy to cure cancer patients. *American Journal of Cancer Research* 2012;2(3):340-356.
4. Tu LC, Foltz G, Lin E, Hood L, Tian Q. Targeting stem cells: clinical implication for cancer therapy. *Current Stem Cell Research Therapy* 2009;4(2):147-153.
5. La Porta CAM. Thoughts about cancer stem cells in solid tumors. *World Journal of Stem Cells* 2012;4(3):17-20.
6. Vinogradov S dan Wei X. Cancer stem cells and drug resistance: the potential of nanomedicine. *Nanomedicine* 2012;7(4):597-615.

7. Gottschling S, Schnabel PA, Herth FJF, Herpel E. Are we missing the target? Cancer stem cells and drug resistance in non small cell lung cancer. *Cancer Genomics and Proteomics* 2012;9:275-286.
8. Mimeault M dan Batra SK. Targeting of cancer stem/progenitor cells plus stem cell-based therapies: the ultimate hope for treating and curing aggressive and recurrent cancers. *Panminerva Medicine* 2008;50(1):3-18.
9. Niero ELO, Rocha-Sales B, Lauand C, Cortez BA, de Souza MM, Rezende-Teixeira P, Urabayashi MS, Martens AA, Neves JH, Machado-Santelli GM. The multiple facets of drug resistance: one history, different approaches. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research* 2014;33:37.
10. Tomao F, Papa A, Strudel M, Rossi L, Lo Russo G, Panici PB, Ciabatta FR, Tomao S. Investigating molecular profiles of ovarian cancer: an update on cancer stem cells. *Journal of Cancer* 2014;5:301-310.
11. Skidan I dan Steiniger SCJ. In vivo models for cancer stem cell research: a practical guide for frequently used animal models and available biomarkers. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2014;65(2):157-169.
12. Wakamatsu Y, Sakamoto N, Oo HZ, Naito Y, Uraoka N, Anami K, Sentani K, Oue N, Yasui W. Expression of cancer stem cell markers ALDH1, CD44 and CD133 in primary tumor and lymph node metastasis of gastric cancer. *Pathology International* 2012;62:112-119.
13. Mimeault M, Hauke R, Mehta PP, Batra SK. Recent advances in cancer stem/progenitor cell research: therapeutic implications for overcoming resistance to the most aggressive cancers. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2007;11(5):981-1011.
14. Shtivelman E, Hensing T, Simon GR, Dennis PA, Otterson GA, Bueno R, Salgia R. Molecular pathways and therapeutic targets in lung cancer. *Impact Journal* 2014:1-34.
15. Yeh CT, Wu ATH, Chang PMH, Chen KY, Yang CN, Yang SC, Ho CC, Chen CC, Kuo YL, Lee PY, Liu YW, Yen CC, Hsiao M, Lu PJ, Lai JM, Wang LS, Wu CH, Chiou JF, Yang PC, Huang CYF. Trifluoperazine, an antipsychotic agent, inhibits cancer stem cell growth and overcomes drug resistance of lung cancer. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2012;186(11):1180-1188.
16. Han L, Shi S, Gong T, Zhang Z, Sun X. Cancer stem cell: therapeutic implications and perspectives in cancer therapy. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2013; 3(2): 65-75.
17. Chen K, Huang YH, Chen JJ. Understanding and targeting cancer stem cells: therapeutic implications and challenges. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2013; 34: 732-740.
18. Liao K, Xia B, Zhuang QY, Hou MJ, Zhang YJ, Luo B, Qiu Y, Gao YF, Li XJ, Chen HF, Ling WH, He CY, Huang YJ, Lin YC, Lin ZN. Parthenolide inhibits cancer stem-like side population of nasopharyngeal carcinoma cells via suppression of the NFκB/COX-2 pathway. *Theranostics*. 2015; 5(3): 302-322.
19. Chung SS dan Vadgama JV. Curcumin and epigallocatechin gallate inhibit the cancer stem cell phenotype via down regulation of STAT3-NFκB signaling. *Anticancer Research*. 2015; 35(1): 39-46.
20. Hirsch HA, Iliopoulos D, Struhl K. Metformin inhibits the inflammatory response associated with cellular transformation and cancer stem cell growth. *PNAS* 2013;110(3):972-979.
21. Kim BYS, Rutka JT, Chan WCW. Nanomedicine. *New England Journal of Medicine* 2010;363:2434-43.
22. Koziel JE dan Herbert BS. The telomerase inhibitor imetelstat alone, and in combination with trastuzumab, decreases the cancer stem cell population and self-renewal of HER2(+) breast cancer cells. *Breast Cancer Research and Treatment* 2015; 149(3): 607-618.
23. Sun R, Liu Y, Li SY, Shen S, Du XJ, Xu CF, Cao ZT, Bao Y, Zhu YH, Li YP, Yang XZ, Wang J. Codelivery of all-trans-retinoic acid and doxorubicin for cancer therapy with synergistic inhibition of cancer stem cells. *Biomaterials* 2015; 37: 405-414.
24. Prokopi M, Kousparou CA, Epenetos AA. The secret role of microRNAs in cancer stem cell development and potential therapy : a notch pathway approach. *Cancer Molecular Target and Therapeutics* 2015; 4(389): 1-6.
25. Jain S dan Das M. Conference scene: nanomedicine kindles the development of the 'elixir of life'. *Nanomedicine* 2011;6(4):599-603.
26. Nie S. Understanding and overcoming major barriers in cancer nanomedicine. *Nanomedicine* 2010;5(4):523-528.
27. Podila R dan Brown JM. Toxicity of engineered nanomaterials: a physicochemical perspective. *Journal of Biochemical Molecular Toxicology* 2013;27(1):50-55.
28. Tomao F, Papa A, Rossi L, Strudel M, Vici P, Lo Russo G, Tomao S. Emerging role of cancer stem cells in the biology and treatment of ovarian cancer: basic knowledge and therapeutic possibilities for an innovative approach. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research* 2013;32:48.

A	
ACHMAD FAUZI KAMAL	IJOC 9 ; 3 ; 133 – 138
ADI SUSANTO	IJOC 9 ; 3 ; 105 – 110
ANDREE KURNIAWAN	IJOC 9 ; 3 ; 119 – 125
ARIO DJATMIKO	IJOC 9 ; 3 ; 105 – 110
H	
HENDRA MASKA	IJOC 9 ; 3 ; 133 – 138
I	
I GUSTI AYU ARTINI	IJOC 9 ; 3 ; 127 – 132
IWAN DWIPRAHASTO	IJOC 9 ; 3 ; 111 – 117
L	
LAURENS DAVID PAULUS	IJOC 9 ; 3 ; 99 – 103
LOELITA MARCELIA LUMINTANG	IJOC 9 ; 3 ; 105 – 110
N	
NATA PRATAMA HARDJO LUGITO	IJOC 9 ; 3 ; 119 – 125
R	
RAISSA GADRI	IJOC 9 ; 3 ; 105 – 110
S	
SRI MULATSIH	IJOC 9 ; 3 ; 111 – 117
SUPRIADI GANDAMIHARDJA	IJOC 9 ; 3 ; 99 – 103
SUTARYO	IJOC 9 ; 3 ; 111 – 117
Y	
YUDI MULYANA HIDAYAT	IJOC 9 ; 3 ; 99 – 103

Ucapan Terimakasih Mitra Bestari

Redaksi Indonesian Journal of Cancer menyampaikan ucapan terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada para Mitra Bestari atas Kontribusinya pada penerbitan Indonesian Journal of Cancer Volume 9, edisi no. 3 tahun 2015.

Prof. dr. Errol Untung Hutagalung, SpB, SpOT
Departemen Traumatology & Orthopaedy Fakultas kedokteran Universitas Indonesia/RSUP. Dr. Cipto Mangunkusomo Jakarta

Prof. Dr. dr. Andrijono, SpOG (K)
Divisi Ginekologi-Onkologi Fakultas kedokteran Universitas Indonesia/RSUP.
Dr. Cipto Mangunkusomo Jakarta

Dr. dr. Dimyati Achmad, SpB Onk (K)
Divisi Bedah Onkologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RS.
Hasan Sadikin Bandung

Dr. Noorwati Sutandyo, SpPD KHOM
Hematologi-Onkologi Medik RS. Kanker "Dharmais" Jakarta