

# Ekspresi CXCR4 dan Ki-67 pada Limfoma Folikuler Derajat Rendah dan Derajat Tinggi

**Ridholia, Dyah Fauziah, Nila Kurniasari***Departemen/SMF Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga  
RSUD Dr. Soetomo  
Surabaya***ABSTRAK****Latar belakang**

Limfoma folikuler adalah neoplasma yang terdiri dari proliferasi sel B *germinal centre* ganas yang bercampur dengan sel tidak ganas seperti sel T *helper* (Th), sel dendritik folikuler (FDC), makrofag, sentrosit dan sentroblas yang merupakan sel yang dominan pada limfoma folikuler. Perjalanan klinis limfoma folikuler dapat diprediksi dengan menentukan derajat berdasarkan jumlah rata-rata sentroblas pada 10 folikel neoplastik per lapang pandang besar. CXCR4 adalah reseptor kemokin yang terdapat pada sel tumor dan berikatan dengan ligan CXCL12 yang disekresi oleh sel stroma *follicular reticular* (FRCs). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa sentroblas mengekspresikan CXCR4 sedangkan sentrosit tidak mengekspresikan CXCR4. Ikatani ligan CXCL12 dengan reseptor kemokin CXCR4 akan menguraikan protein G dan mengaktifkan faktor transkripsi NFkB melalui Akt. Selain itu, aksis CXCR4/CXCL12 dapat menon-aktifkan protein BAD yang merupakan protein pro apoptosis sehingga proliferasi sel terus terjadi. Indeks proliferasi dapat diukur dengan ekspresi Ki-67. Tujuan penelitian ini untuk menganalisis ekspresi CXCR4 dan Ki-67 pada limfoma folikuler.

**Metode**

Penelitian observasional analitik ini dilakukan dengan pendekatan potong lintang. Sample penelitian adalah blok parafin dari semua kasus limfoma folikuler di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode Januari 2007-Desember 2014. Ekspresi CXCR4 dan Ki-67 dihitung secara kuantitatif. Perbedaan ekspresi CXCR4 dan Ki-67 dianalisis menggunakan uji statistik Mann-Whitney dan uji T. Hubungan ekspresi CXCR4 dan Ki-67 dianalisis dengan uji statistik korelasi Spearman.

**Hasil**

Didapatkan perbedaan bermakna antara ekspresi CXCR4 pada limfoma folikuler derajat rendah dan limfoma folikuler derajat tinggi ( $p=0,027$ ,  $p<0,05$ ) dengan nilai *cut off* 18,80. Tidak terdapat perbedaan ekspresi Ki-67 pada limfoma folikuler derajat rendah dan limfoma folikuler derajat tinggi ( $p=0,565$ ,  $p>0,05$ ). Didapatkan hubungan bermakna antara ekspresi CXCR4 dan Ki-67 pada limfoma folikuler derajat rendah ( $p=0,036$ ,  $p<0,05$ ), koefisien korelasi  $r=0,700$ . Tidak didapatkan hubungan antara ekspresi CXCR4 dan Ki-67 pada limfoma folikuler derajat tinggi ( $p=0,260$ ,  $p>0,05$ ), koefisien korelasi  $r=-0,452$ .

**Kesimpulan**

Ekspresi CXCR4 dapat digunakan untuk membedakan limfoma folikuler derajat rendah dan tinggi, sedangkan ekspresi Ki-67 tidak dapat digunakan untuk membedakan limfoma folikuler derajat rendah dan tinggi.

**Kata kunci:** CXCR4, derajat, limfoma folikuler, Ki-67.

**ABSTRACT****Background**

Follicular lymphoma is a neoplasm composed of malignant proliferation of germinal centre B cells admixed with non-malignant cells such as T helper cells (Th), follicular dendritic cells (FDCs) and macrophages, Centrocytes, centroblasts/large transformed cells are predominant cells in follicular lymphoma. Clinical outcome in follicular lymphoma can be predicted by determining the grade based on the average number of centroblasts/large transformed cells in the 10 neoplastic follicles per high power field. CXCR4 is a chemokine receptor found in tumor cells which binds to CXCL12 ligand secreted by follicular reticular stromal cells (FRCs). Previous studies showed that centroblasts express CXCR4 while centrocytes do not express CXCR4. CXCL12 and CXCR4 binding will dissociate G protein and activate the transcription factor NFkB through Akt. In addition, CXCR4/CXCL12 axis can cause protein BAD which is a pro-apoptotic protein became inactive so that the cell continue proliferation. Proliferation index can be measured by Ki-67 expression.

**Methods**

An observational analytic was conducted with cross sectional approach. Follicular lymphoma the Anatomical Pathology Laboratory of Dr. Soetomo Hospital during the period of January 2007 until December 2014 were included. Expression of CXCR4 and Ki-67 were assessed quantitatively. CXCR4 and Ki-67 expression difference was analyzed with Mann-Whitney and t-test statistic. CXCR4 and Ki-67 expression correlation was analyzed with Spearman's correlation test.

**Results**

There was a significant difference in the expression of CXCR4 in low grade follicular lymphoma and high grade follicular lymphoma ( $p=0,027$ ,  $p<0,05$ ) with cut off value 18,80. There was no significant difference in the expression of Ki-67 in the low grade follicular lymphoma and high grade follicular lymphoma ( $p=0,036$ ,  $p>0,05$ ). There was significant correlation between CXCR4 and Ki-67 expression in low grade follicular lymphoma ( $p=0,036$ ,  $p<0,05$ ), correlation coefficient is  $r=0,700$ . There was no significant correlation between CXCR4 and Ki-67 in high grade follicular lymphoma ( $p=0,260$ ,  $p>0,05$ ), correlation coefficient is  $r=-0,452$ .

**Conclusion**

Expression CXCR4 can be used as an additional marker in distinguishing low-grade from high-grade follicular lymphoma, while expression Ki-67 can't be used to differentiate follicular lymphoma low grade and high grade.

**Key words:** CXCR4, follicular lymphoma, grade, Ki-67.

**PENDAHULUAN**

Menurut *World Health Organization* (WHO) sebanyak 20% dari seluruh keganasan limfoid adalah limfoma folikuler. Insiden limfoma folikuler terbanyak terdapat di Amerika Serikat dan di Eropa barat.<sup>1</sup> Angka kejadian limfoma folikuler terendah terdapat pada populasi di Asia.<sup>2</sup> Pada penelitian epidemiologi tentang limfoma Non-Hodgkin sel B di Indonesia yang dilakukan oleh Reksodiputro periode November 2008 hingga Juli 2010 di Indonesia, limfoma folikuler menduduki peringkat kedua (10%) setelah *Diffuse Large B Cell Lymphoma* (68,2%).<sup>3</sup>

Penentuan derajat histologik limfoma folikuler penting karena prognosis dan terapi limfoma folikuler derajat rendah dan derajat tinggi berbeda. Limfoma folikuler derajat tinggi yang mempunyai jumlah sentroblas lebih banyak memiliki perilaku lebih agresif dan prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan limfoma folikuler derajat rendah. Limfoma folikuler derajat 3 (derajat tinggi) mempunyai kecenderungan berubah menjadi *Diffuse Large B-Cell Lymphoma*.<sup>1,4</sup> Semakin agresif limfoma folikuler semakin intensif terapi yang diberikan.<sup>5</sup>

Metode pembagian derajat limfoma folikuler berdasarkan jumlah sentroblas diketahui mempunyai kekurangan karena sifat subyektif diantara ahli patologi dalam mengidentifikasi sentroblas yang secara morfologi heterogen.<sup>6</sup> Hasil diagnosis derajat histopatologik limfoma folikuler yang kurang baik disebabkan oleh sistem penentuan derajat secara subyektif.<sup>7</sup>

Pemeriksaan tambahan yang telah banyak digunakan selama dua dekade ini adalah pemeriksaan imunohistokimia. Penelitian yang telah dilakukan sebelumnya adalah membandingkan gambaran histologik dengan pulasan imunohistokimia menggunakan panel antibodi CD20, BCL-6, PAX-5 pada masing-masing derajat limfoma folikuler. Hasil pulasan dengan antibodi CD20, BCL-6, PAX-5 tidak menunjukkan hasil yang signifikan dalam menentukan derajat limfoma folikuler.<sup>6</sup>

Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa CXCR4 adalah penanda yang dapat membedakan sentroblas dan sentrosit. Sentroblas mengekspresikan CXCR4 sedangkan sentrosit tidak mengekspresikan CXCR4. Telah diketahui sebelumnya bahwa jumlah sentroblas dan sentrosit penting untuk menentukan derajat limfoma folikuler.<sup>8</sup>

Penelitian yang telah dilakukan oleh Martin *et al.* menggunakan *Flow Cytometry* untuk menentukan tingkat aktivitas proliferasi sel menunjukkan bahwa tingkat proliferasi sel berhubungan dengan derajat limfoma folikuler. Antibodi Ki-67 untuk menentukan tingkat proliferasi sel telah digunakan pada jaringan limfoma non hodgkin untuk menentukan aktivitas proliferasi sel. Antigen Ki-67 terekspresi pada seluruh siklus sel yang sedang aktif berproliferasi namun tidak terekspresi pada sel yang diam (*quiescent*).<sup>7,9</sup> penelitian ini dilakukan untuk menganalisis ekspresi CXCR4 dan Ki-67 pada limfoma folikuler.

**METODE PENELITIAN**

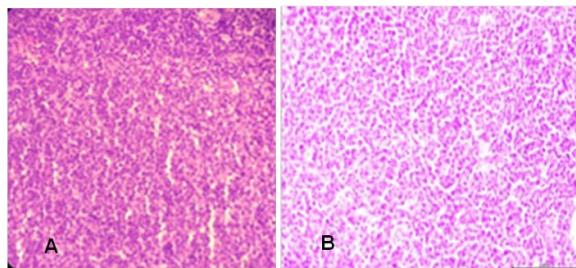
Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan menggunakan rancangan potong lintang semua kasusPopulasi dan sampel penelitian adalah blok parafin dari semua kasus sediaan yang didiagnosis sebagai limfoma folikuler yang tersimpan di Instalasi Patologi Anatomik RSUD Dr. Soetomo periode 1 Januari 2007 hingga 31 Desember 2014. Setelah dilakukan baca ulang sediaan limfoma folikuler oleh dua pengamat secara *blind* tanpa melihat derajat histopatologik limfoma folikuler sebelumnya dan ditemukan seluruhnya 17 kasus yang terdiri atas 9 kasus limfoma folikuler derajat rendah dan 8 kasus limfoma folikuler derajat tinggi. Penentuan derajat histopatologik limfoma folikuler berdasarkan kriteria WHO, yaitu dengan cara menghitung jumlah sentroblas dalam 10 folikel neoplastik menggunakan mikroskop cahaya, pembesaran obyektif 40x kemudian dibagi 10. Masing-masing kasus dipulas dengan antibodi CXCR4 dan Ki-67. Antibodi CXCR4 adalah antibodi *polyclonal rabbit* terhadap *anti-human CXCR4* dari Biocare. Sitoplasma terpulas warna coklat dikatakan sebagai positif dan dievaluasi secara kuantitatif dengan menilai jumlah sentroblas yang terpulas positif dengan pembesaran obyektif 40x pada 10 folikel neoplastik kemudian dibagi 10.<sup>1</sup> Ki-67 dipulas dengan antibodi *monoclonal rabbit* terhadap protein Ki-67 Biocare dan dievaluasi secara kuantitatif. Inti sel yang terpulas positif dihitung secara visual menggunakan mikroskop cahaya binokuler dengan pembesaran obyektif 40x. Dipilih 5 folikel neoplastik yang masing-masing mengandung 200 sel sehingga diperoleh jumlah 1.000 sel. Indeks proliferasi Ki-67 diperoleh dengan menghitung sel yang terpulas positif

pada inti dibagi 1.000 kemudian dikalikan 100%.<sup>5</sup> Perbedaan ekspresi CXCR4 dan Ki-67 pada limfoma folikuler derajat rendah dan derajat tinggi dianalisis dengan uji statistik Mann-Whitney. Hubungan antara ekspresi CXCR4 dan Ki-67 pada limfoma folikuler derajat rendah dan derajat tinggi dianalisis dengan uji statistik korelasi Spearman, dikatakan signifikan jika  $p<0,05$ .

## HASIL

Pada penelitian ini, data usia pasien berkisar antara 39-64 tahun dengan rerata 52,35 tahun  $\pm 7,83$  tahun. Usia penderita terbanyak terdapat pada rentang 51-60 tahun (58,8%). Frekuensi Jenis kelamin perempuan sedikit lebih tinggi yaitu sebanyak 9 sampel (52,9%) dibandingkan dengan laki-laki yaitu sebanyak 8 sampel (47,1%).

Lokasi limfoma folikuler yang paling sering ditemukan pada penelitian ini adalah daerah leher sebanyak 41,2% dan inguinal sebanyak 35,3% sedangkan lokasi yang jarang yaitu nasofaring dan submandibula masing-masing sebanyak 11,8%.



Gambar 1. A. Limfoma folikuler derajat rendah, B. Limfoma folikuler derajat tinggi (pembesaran 200x).

### Perbedaan ekspresi CXCR4 yang signifikan pada limfoma folikuler derajat rendah dan derajat tinggi.

Analisis uji statistik Mann-Whitney menunjukkan terdapat perbedaan ekspresi CXCR4 yang bermakna antara limfoma folikuler derajat rendah dan derajat tinggi,  $p=0,027$  ( $p<0,05$ ) (Tabel 5). Analisis kurva ROC, diperoleh nilai *cut off* sebesar 18,80 dengan sensitivitas 87,5% dan spesifitas 66,7%.

Ekspresi CXCR4 pada derajat histopatologi Limfoma folikuler berdasarkan nilai *cut off* dapat dilihat pada Tabel 2.

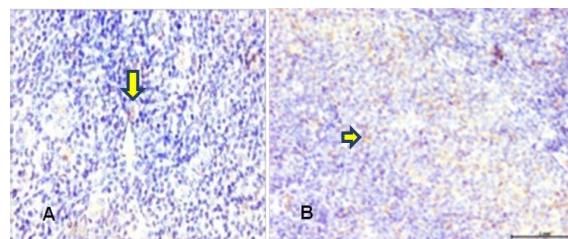
Tabel 1. Perbedaan ekspresi CXCR4 dengan derajat histopatologi limfoma folikuler.

Derajat HPA	n	Ekspresi CXCR4				p
		Mean	SD	Min	Mak	
Rendah	9	13,62	12,30	2,9	37,0	0,027*
Tinggi	8	34,29	20,26	16,9	80,8	

Mann-Whitney  $p = 0,027^*$  signifikan pada  $p<0,05$

Tabel 2. Ekspresi CXCR4 pada derajat histopatologi limfoma folikuler berdasarkan nilai *cut off*.

Derajat histopatologi	Ekspresi CXCR4	
	< 18,80	$\geq 18,80$
Rendah	6 (35,29%)	3 (17,65%)
Tinggi	1 (5,88%)	7 (41,18%)



Gambar 2. A. Ekspresi CXCR4 pada limfoma folikuler derajat rendah, B. Limfoma folikuler derajat tinggi (pembesaran 400x).

### Perbedaan ekspresi Ki-67 pada limfoma folikuler derajat rendah dan derajat tinggi

Perbedaan ekspresi Ki-67 pada limfoma folikuler derajat rendah dan derajat tinggi dinilai dengan uji statistik t-test diperoleh hasil tidak didapatkan hasil yang signifikan ekspresi Ki-67 pada limfoma folikuler derajat rendah dan derajat tinggi,  $p=0,565$  ( $p>0,05$ ) (Tabel 3).

Tabel 3. Perbedaan ekspresi Ki-67 dengan derajat histopatologi limfoma folikuler.

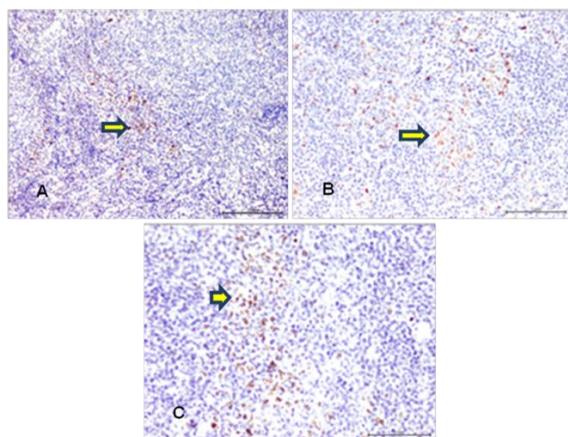
Derajat HPA	n	Ekspresi Ki-67				t-test (p)
		Mean	SD	Min	Maks	
Rendah	9	39,44	31,60	10,0	96,1	0,565
Tinggi	8	46,01	9,13	37,2	65,6	

Signifikan  $p<0,05$   $p=0,565$

### Hubungan ekspresi CXCR4 dan Ki-67 pada limfoma folikuler derajat rendah dan derajat tinggi

Analisis hubungan ekspresi CXCR4 dan Ki-67 pada limfoma folikuler dengan uji statistik regresi linear menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi CXCR4 dengan Ki-67 pada limfoma folikuler. Terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi CXCR4 dan Ki-67 pada limfoma

folikuler derajat rendah namun tidak didapatkan hubungan yang bermakna pada limfoma folikuler derajat tinggi.



Gambar 3. A. Ekspresi Ki-67 pada limfoma folikuler derajat 1; B. Ekspresi Ki-67 pada limfoma folikuler derajat 2 (pembesaran 200x); C. Ekspresi Ki-67 pada limfoma folikuler derajat 3 (pembesaran 200x).

## DISKUSI

### Ekspresi CXCR4 pada limfoma folikuler derajat rendah dan derajat tinggi.

CXCR4 merupakan reseptor kemokin yang berperan mengatur lalu lintas sel hematopoietik, aktivasi sel dan differensiasi sel. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa sel sentroblas mengekspresikan CXCR4. Jumlah sentroblas pada limfoma folikuler berguna untuk menentukan derajat histologik.<sup>8,9</sup> Pada penelitian ini, analisis uji statistik Mann-Whitney perbedaan ekspresi CXCR4 yang bermakna antara limfoma folikuler derajat rendah dengan derajat tinggi nilai  $p=0,027$ . Pada Sembilan kasus limfoma folikuler derajat rendah, empat kasus menunjukkan ekspresi CXCR4 yang tinggi sedangkan lima kasus menunjukkan ekspresi CXCR4 yang rendah. Limfoma folikuler derajat tinggi seluruhnya menunjukkan ekspresi CXCR4 yang tinggi. Nilai *cut off* ekspresi CXCR4 pada penelitian ini adalah 18,80. Penelitian sebelumnya menerangkan bahwa ekspresi CXCR4 pada limfoma folikuler derajat rendah dan derajat tinggi, telah menghitung skor *International Prognostic Index* (IPI). Pasien yang mempunyai skor IPI  $\leq 2$  dan terdapat overekspresi CXCR4 mempunyai nilai *overall survival* dan *progression-free survival*

yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien dengan skor IPI  $>2$  dengan nilai *cut off* 20%.<sup>10</sup>

### Ekspresi Ki-67 pada limfoma folikuler derajat rendah dan derajat tinggi.

Antigen Ki-67 ditemukan di inti sel yang sedang berproliferasi, pada seluruh fase aktif siklus pembelahan sel, namun tidak ditemukan pada sel yang diam (*quiescent*).<sup>11</sup> Penelitian lain menunjukkan hubungan yang signifikan antara Ki-67 dengan derajat histopatologi limfoma folikuler. Namun beberapa laporan terbaru menunjukkan limfoma folikuler derajat rendah mempunyai indeks proliferasi yang tinggi. Kasus limfoma folikuler derajat rendah dengan indeks proliferasi tinggi mempunyai perjalanan klinik yang lebih agresif dibandingkan dengan limfoma folikuler derajat rendah dengan indeks proliferasi rendah atau sama dengan limfoma folikuler derajat tinggi (derajat 3).<sup>6</sup> Penelitian terdahulu menemukan bahwa 20% kasus limfoma folikuler derajat rendah mempunyai indeks proliferasi tinggi limfoma folikuler berhubungan dengan angka bebas penyakit yang rendah dan angka 5 tahun bebas penyakit sama dengan limfoma folikuler derajat 3.<sup>12</sup>

Hasil analisis statistik pada penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan ekspresi Ki-67 antara limfoma folikuler derajat rendah dan tinggi.<sup>5</sup> Antigen Ki-67 terdapat pada sel normal dan sel tumor, sehingga sel normal yang berada pada fase selain G0 dapat terpulas dengan antibodi Ki-67.<sup>13</sup> Sel sentrosit intrafolikel mempunyai kemampuan proliferasi namun dalam tingkat yang lebih rendah dibandingkan dengan sentroblas. Sel yang terpulas positif dengan antibodi Ki-67 pada area intrafolikuler seluruhnya dihitung.<sup>14</sup> Limfoma folikuler derajat rendah terdiri atas jumlah sel sentrosit yang lebih banyak dari sel sentroblas, namun sel sentrosit tetap mempunyai kemampuan proliferasi sehingga sel sentrosit juga terpulas dengan Ki-67. Penelitian terakhir menunjukkan bahwa Cx43 mendukung pertumbuhan dan kelangsungan hidup FDC pada limfoma folikuler. Ekspresi BCL-2 pada limfoma folikuler menyebabkan sel tumor terhindar dari apoptosis, akan tetapi pada percobaan *ex vivo* sel B limfoma folikuler tidak dapat tumbuh pada kultur tanpa faktor yang dihasilkan oleh FDC dan sel CD4+ T helper yaitu CD40L, IL-2, IL-4. Faktor yang dihasilkan tersebut membuat sel B limfoma folikuler tetap ada. Pada penelitian ini, jumlah sel FDC pada masing-masing tumor tidak dinilai

lebih lanjut. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk melihat hubungan antara jumlah sel dendrit folikel (FDC) terhadap derajat limfoma folikuler.<sup>15</sup>

Chiu *et al.* meneliti limfoma folikuler derajat rendah yang sebagian besar terdiri atas sel sentrosit, akan tetapi mempunyai indeks proliferasi tinggi. Secara morfologi, sel tumor didominasi oleh sel sentrosit, namun berukuran lebih besar dengan kromatin yang lebih jelas disebut gambaran *blastoid*. Gambaran ini mempunyai profil gen yang berbeda dari limfoma folikuler pada umumnya, yaitu tidak terdapat translokasi kromosom t (14;18) dengan indeks proliferasi rata-rata >80%.<sup>16</sup>

#### **Hubungan ekspresi CXCR4 dan Ki-67 pada limfoma folikuler derajat rendah dan derajat tinggi.**

Pada penelitian ini, tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara CXCR4 dan Ki-67 pada seluruh tumor limfoma folikuler. Pada limfoma folikuler derajat rendah didapatkan hubungan yang signifikan antara CXCR4 dan Ki-67, sedangkan pada limfoma folikuler derajat tinggi, tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara CXCR4 dan Ki-67.

Penelitian sebelumnya tentang peran TGF- $\beta$  pada galur sel limfoma sel B. Telah diketahui sebelumnya bahwa sensitivitas terhadap TGF- $\beta$  menurun pada beberapa tipe kanker yang disebabkan oleh mutasi reseptor (Smad). Limfoma sel B yang diteliti menunjukkan penu-runan sensitivitas terhadap TGF- $\beta$  dibandingkan dengan sel B primer. Hal ini mengindikasikan hilangnya sensitivitas terhadap efek hambatan pertumbuhan oleh TGF- $\beta$  yang berperan penting dalam perkembangan limfoma sel B. Penelitian terdahulu menunjukkan terdapat hubungan yang jelas antara sensitivitas hambatan pertumbuhan oleh TGF- $\beta$  dan fosforilasi Smad 1/5. TGF- $\beta$  menginduksi fosforilasi Smad 1/5 pada yang sensitif. Penelitian yang dilakukan oleh Bakkebo *et al.* mengindikasikan regulasi proliferasi oleh TGF- $\beta$  bergantung pada p38 MAPK yang teraktifasi. Jalur transduksi sinyal CXCR4/CXCL12 dan pengaruhnya terhadap proliferasi sel melibatkan p38. Terdapat mekanisme yang dapat menghambat proliferasi sel limfoma selain induksi proliferasi sel yang melibatkan faktor p38 yang teraktifasi melalui jalur sinyal CXCR4/CXCL12.<sup>17,18</sup>

Pada penelitian ini, tidak terdapat hu-

bungan antara ekspresi CXCR4 dengan ekspresi Ki-67 pada seluruh tumor limfoma folikuler dan tumor limfoma folikuler derajat tinggi dapat disebabkan ekspresi reseptor kemokin CXCR4 yang tinggi diikuti dengan ekspresi ligan spesifik untuk reseptor CXCR4 yaitu CXCL12 oleh sel dendritik folikuler (FDC) pada lingkungan mikro limfoma folikuler. Sitokin CXCL12 yang tinggi dapat menekan proliferasi sel tumor melalui *cell cycle arrest* sebelum memasuki fase G2. Pada tumor limfoma folikuler derajat rendah diperoleh hubungan yang kuat antara ekspresi CXCR4 dan Ki-67. Ekspresi CXCL12 pada tumor limfoma folikuler derajat rendah tidak sebesar pada limfoma folikuler derajat tinggi sehingga proliferasi sel masih sebanding dengan besarnya ekspresi CXCR4.

Penelitian terdahulu tentang peran CXCL12 terhadap pertumbuhan tumor adenokarsinoma pankreas. Kanker pankreas mengekspresikan CXCR4 dalam jumlah tinggi dan penurunan ekspresi CXCL12 dibandingkan dengan sel pankreas normal dan pankreatik intraepithelial neoplasia (PanIN). Penurunan potensi pertumbuhan tumor dari ekspresi CXCL12 yang diteliti menggunakan pewarnaan propidium iodide menunjukkan bahwa penurunan sekitar 50% sel kanker pankreas yang mengekspresikan CXCL12 terjadi pada fase G2 siklus sel. Data ini menunjukkan bahwa sel yang mengekspresikan CXCL12 menurun disebabkan oleh *cell cycle arrest* sebelum memasuki fase G2. Namun penelitian lebih lanjut pada sel limfoma folikuler belum pernah dilaporkan.<sup>19</sup>

Namun belum ada penelitian lebih lanjut tentang perbedaan besar ekspresi CXCL12 pada limfoma folikuler derajat rendah dan derajat tinggi serta hubungan ekspresi CXCL12 dan indeks proliferasi Ki-67 dengan derajat histo-patologi limfoma folikuler.

#### **KESIMPULAN**

Ekspresi CXCR4 dapat digunakan untuk membedakan limfoma folikuler derajat rendah dan tinggi, sedangkan ekspresi Ki-67 tidak dapat digunakan untuk membedakan limfoma folikuler derajat rendah dan tinggi.

#### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Swerdlow SH, E Campo, NL Harris, ES Jaffe, SA Pileri, H Stein, J Thiele, JW Vardiman. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. 4<sup>th</sup> ed.

- Lyon; 2008.
2. Mozahab Z, Aledavood A. Diet and non-Hodgkin Lymphoma risk, Proceeding of EHA, 16<sup>th</sup> Congress of the European Hematologic Association, pp s615, ISSN 0390-6078, London, UK, June 9-12, 2011.
  3. Reksodiputro AH. Multicentre epidemiology and survival study of b cell non hodgkin lymphoma patients in indonesia. *J Blood Disorders Transf.* 2015; 6: 1-5.
  4. Takata K, Miyata-Takata T, Sato Y, Yoshino T. Pathology of limfoma folikuler. *J Clin Exp Hematopathol.* 2014; 54: 3-9.
  5. Koster AD, Tromp HA, Raemaekers JM, Borm GF, Hebeda K, MacKenzie MA et al. The prognostic significance of the intra-follicular tumor cell proliferative rate in limfoma folikuler. *Haematologica.* 2007; 92: 184-90.
  6. Martinez AE, Lin L, Dunphy CH. Grading of limfoma folikuler. Comparison of routine histology with immunohistochemistry. *Arch Pathol.* 2007; 131: 1084-8.
  7. Martin AR, Wesenburger DD, Chan WC, Ruby EL, Anderson JR, Vose JM, et al. Prognostic value of cellular proliferation and histologic grade in limfoma folikuler. *Blood.* 1995; 85: 3671-8.
  8. Caron G, Gallou SL, Lamy T, Tarte K, Fest T. 2009. CXCR4 expression functionally discriminates centroblasts versus centrocytes within human germinal center B cells. *J Immunol.* 2009; 182: 7595-602.
  9. Estes JD, Keele BF, Tenner-Racz K, Racz P, Redd MA, Thacker TC, et al. 2002. Follicular dendritic cell-mediated up-regulation of CXCR4 expression on CD4 T cells and HIV pathogenesis. *J Immunol.* 2002; 169: 2313-22.
  10. Chen J, Xu-Monette ZY, Deng L, Shen Q, Manyam GC, Martinez-Lopez A, et al. Dysregulated CXCR4 expression promotes lymphoma cell survival and independently predicts disease progression in germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. *Oncotarget.* 2015; 6: 5597-614.
  11. Kill JI. Localisation of the Ki-67 antigen within the nucleolus: Evidence for a fibrillarin-deficient region of the dense fibrillar component. *J Cell Sci.* 1996; 109: 1253-63.
  12. Wang SA, Wang L, Hochber EP, Muzikansky A, Harris NL, Hasserjian RP et al. Low histologic grade limfoma folikuler with high proliferation index: Morphologic and clinical features. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29:1490-6.
  13. Murphy KM. Janeway's immunobiology. 2012. Chapter 10: The Humoral Immune Response. p.397-8.
  14. Szczuraszek K, Mazur G, Jellen M, Djiegil P, Surowiak P, Zabel M. Prognostic significance of Ki-67 antigen expression in Non-Hodgkin's lymphoma. *Anticancer Res.* 2008; 28: 1113-8.
  15. Rajnai H, Teleki I, Kisznér G, Meggyeshazi N, Balla P, Vancsik T, et al. Connexin 43 communication channels in follicular dendritic cell development and in limfoma folikuler. *J Immunol Res.* 2015: 1-10.
  16. Chiu A, Frizzera G, Mathew S, Hyjek EM, Chadburn A, Tam W. et al. Diffuse blastoid B-cell lymphoma: a histologically aggressive variant of t (14;18)-negative limfoma folikuler. *Mod Pathol.* 2009; 22: 1507-7.
  17. Bakkebo M, Huse K, Hilden VI, Smeland EB, Oksvold MP. TGF- $\beta$ -induced growth inhibition in B-cell lymphoma correlates with Smad 1/5 signalling and constitutively active p38 MAPK. *BMC Immunol.* 2010: 1-10.
  18. Teicher BA, Fricker SP. CXCL12 (SDF-1)/CXCR4 Pathway in Cancer. *Clin Cancer Res.* 2010; 16: 2927-31.
  19. Roy I, Zimmerman NP, Mackinnon AC, Tsai S, Evans DB, Dwinnel MB. 2014. CXCL12 Chemokine expression suppresses human pancreatic cancer growth and metastasis. *PLoS ONE.* 2014; 9: 1-13.
  - 20.