

---

# Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda adezyon molekülü CEACAM1 ve kemokin reseptörü CXCR4 ekspresyonunun prognoz üzerine olan etkisi

Ahmet Selim YURDAKUL<sup>1</sup>, Nalan AKYÜREK<sup>2</sup>, Şenay DEMİRTAŞ<sup>1</sup>, Jale KARAKAYA<sup>3</sup>, Leyla MEMİŞ<sup>2</sup>, Can ÖZTÜRK<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara,

<sup>2</sup> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara,

<sup>3</sup> Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara.

## ÖZET

**Küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda adezyon molekülü CEACAM1 ve kemokin reseptörü CXCR4 ekspresyonunun prognoz üzerine olan etkisi**

Akciğer kanserlerinin prognozunun çok kötü olmasının nedeni; tümör hücrelerinin kısa sürede metastaz yapmasıdır. Tümör hücrelerinin metastaz yapmasındaki mekanizma kompleks bir yapıdır. Hücreler arası ve hücreler ile matris arasında ki ilişkilerde yer alan bazı adezyon molekülleri ile çeşitli hücrelerin gelişimini ve göçünü düzenleyen kemokinler metastaz biyolojisinde önemli bir yer tutar. Bu çalışmanın amacı, karsinoembriyjenik antijen ailesinde yer alan hücre adezyon molekülü olan CEACAM1 ve kemokin reseptörü olan CXCR4 ekspresyonunun küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olan hastalarda prognoz üzerine olan etkilerini araştırmaktır. Histopatolojik olarak KHDAK tanısı konulan 50 hastanın parafin blokları immünohistokimyasal yöntem kullanılarak, CEACAM1 ve CXCR4 ekspresyonu açısından incelendi ve hastalığın prognozu ile olan ilişkisi değerlendirildi. Yirmi bir (%42) hastada CEACAM1 pozitif, 29 (%58) hastada ise CEACAM1 negatifti. CEACAM1 pozitif hastaların sağkalım süreleri, CEACAM1 negatif olanlara göre daha kısa olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık yoktu [sırasıyla  $8.93 \pm 8$  (medyan: 8),  $12.3 \pm 11.3$  (medyan: 9),  $p > 0.36$ ]. Yirmi üç (%46) hastada CXCR4 pozitif, 27 (%54) hastada ise CXCR4 negatifti. CXCR4 pozitif hastaların sağkalım süreleri, CXCR4 negatif olanlara göre da-

---

## Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Ahmet Selim YURDAKUL, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Beşevler ANKARA - TURKEY

e-mail: ayurdakul@gazi.edu.tr

ha uzun olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık yoktu [sırasıyla  $12.8 \pm 12.4$  (medyan: 12),  $9.3 \pm 7.6$  (medyan: 8),  $p > 0.14$ ]. Sonuç olarak, akciğer kanserlerinde metastaz biyolojisinde yer alan CEACAM1 ve CXCR4 ekspresyonunun tek başına prognoz üzerinde önemli bir değişikliğe neden olmaması; metastaz oluşumundaki kompleks yapı içinde muhtemelen multifaktöriyel bir ilişki olduğunu düşündürmektedir

**Anahtar Kelimeler:** Akciğer kanseri, metastaz, kemokin, adezyon.

## SUMMARY

**The effect of adhesion molecule CEACAM1 and chemokine receptor CXCR4 expression on prognosis of non-small cell lung cancer patients**

Ahmet Selim YURDAKUL<sup>1</sup>, Nalan AKYÜREK<sup>2</sup>, Şenay DEMİRTAŞ<sup>1</sup>, Jale KARAKAYA<sup>3</sup>, Leyla MEMİŞ<sup>2</sup>, Can ÖZTÜRK<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey,

<sup>2</sup> Department of Pathology, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey,

<sup>3</sup> Department of Biostatistics, Faculty of Medicine Hacettepe University, Ankara, Turkey.

Poor prognosis in the lung cancer result from early metastatic potential of the tumoral cells. The mechanisms of tumoral cell metastasis are complex. Adhesion molecules play an important role in metastatic process, which is cell-to-cell and cell-to-matrix interactions and chemokins which arrange the migration and growth of the cells are also important in metastatic biology. The aim of this study is to investigate the prognostic relevance of carcinoembryonic antigen cell adhesion molecule 1 (CEACAM1) and chemokine receptor CXCR4 expression in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Using immunohistochemical analysis, we evaluated CEACAM1 and CXCR4 expression in parafine specimens from 50 patients with NSCLC confirmed histopathologically and the relationship between CEACAM1 and CXCR4 expression and the prognosis. Twenty-one (42%) patients were positive and 29 (58%) were negative for CEACAM1 expression. Patients whose tumors had CEACAM1-positive staining had a shorter duration of survival than patients whose tumors had no expression, but it was not significant statistically [ $8.93 \pm 8$ , (median: 8) vs  $12.3 \pm 11.3$ , (median: 9),  $p > 0.36$ ]. Twenty-three (46%) patients were positive and 27 (54%) were negative for CXCR4 expression. Patients whose tumors had CXCR4-positive staining had a longer duration of survival than patients whose tumors had no expression, but it was not significant statistically [ $12.8 \pm 12.4$ , (median: 12) vs  $9.3 \pm 7.6$ , (median: 8),  $p > 0.14$ ]. In conclusion, CEACAM1 and CXCR4 played a part in metastatic process in lung cancer may not affect on survival independently. The biologic mechanisms leading to the spread of tumor cells are complex and related multifactoriel process.

**Key Words:** Lung cancer, metastasis, chemokin, adhesion.

Akciğer kanseri hem insidans hem de mortalite açısından dünyada başta gelen malignitedir ve 2002 yılı itibarıyla 1.35 milyon yeni olgu ile tüm yeni saptanan kanserlerin %12.4'ünü temsil etmektedir. Aynı zamanda 1.18 milyon ölüm ile kanserden ölümlerin en sık nedenini oluşturmaktadır (1,2). Türkiye'de yaşa standardize edilmiş akciğer kanseri insidansı; erkeklerde yüzbinde 75.8, kadınlarda yüzbinde 9.6'dır (3).

Tüm kanserler içinde akciğer kanserinin prognozu diğerlerine göre daha kötüdür. Evre III'de

beş yıllık yaşam süresi %5-15 iken, evre IV'de %2 ve daha azdır (4). Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK), akciğer kanserlerinin yaklaşık olarak %80'ini kapsamaktadır (5). Akciğer kanserlerinin prognozunun çok kötü olmasının nedeni; tümör hücrelerinin kısa sürede metastaz yapmasıdır. Tümör hücrelerinin metastaz yapmasındaki mekanizma kompleks bir yapıdır ve tam olarak anlaşılamamıştır. Hücre adezyonları, tümör invazyon ve metastazlarında anahtar bir rol oynar (6). İmmünglobulin süper ailesinin bir subgrubu olan ve karsinoembriyogenik antijen

ailesinde yer alan, önceden bilier glikoprotein veya CD66 olarak bilinen hücre adezyon molekülü olan CEACAM1 epitel, endotel ve miyeloid hücreler gibi normal insan dokularında eksprese edilmektedir (6). Bununla birlikte, hücreler arası ve hücreler ile matris arasındaki ilişkilerde yer alan bazı adezyon molekülleri ile çeşitli hücrelerin gelişimini ve göçünü düzenleyen kemokinler metastaz biyolojisinde önemli bir yer tutar. İmmün sistemde lökosit ve adezyon trafiğini düzenleyen unsurlar arasında yer alan kemokinler, immün savunma sistemlerinde çok önemli rol oynarlar (7). Ayrıca kemokinler T ve B hücre gelişimi, dentritik hücre matürasyonu, T hücre ve infeksiyon cevabı ve anjiyogenesizde kritik öneme sahiptirler (8). Yapılan çalışmalarda CEACAM1 ve CXCR4'ün kolon, meme, prostat, melanoma gibi malign epitelyal tümörlerde eksprese edildikleri gösterilmiştir (9-11).

Bu çalışmanın amacı; immünglobulin süper ailesinin bir subgrubu olan ve karsinoembriyjenik antijen ailesinde yer alan hücre adezyon molekülü olan CEACAM1 ve kemokin reseptörü olan CXCR4 ekspresyonunun KHDAK'lı hastalarda prognoz üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

### MATERYAL ve METOD

Çalışmamıza histopatolojik olarak KHDAK tanısı konan 50 hasta alındı. KHDAK tanısı konulan 50 hastanın parafin blokları immünhistokimyasal yöntem kullanılarak CEACAM1 ve CXCR4 ekspresyonu açısından incelendi ve hastalığın prognozu ile olan ilişkisi değerlendirildi. Sağkalım süreleri hastalığın tanısından itibaren ölüm veya son kontrol tarihine göre hesaplandı. Evre III hastalar kemoterapi ve radyoterapi ile destek tedavisi, evre IV hastalar ise kemoterapi ve destek tedavisi aldılar. Hastaların evrelendirilmesi TNM sistemine göre yapıldı (4).

### İmmünhistokimyasal Yöntem

Formalinde tespit edilmiş tümör dokusu içeren parafin bloklardan 4 µ kalınlığındaki kesitler 56°C'lik etüvde deparafinize edildi. Endojen peroksidazı bloke etmek için %3'lük hidrojen peroksitte 10 dakika süre ile bekletildi. Fosfat tamponlu salin (Phosphate buffered saline; PBS) ile yıkandıktan sonra CXCR4 ve CEACAM1 antikoları için 0.01M sodyum sitrat buffer (pH 6.0) çözeltisi içinde toplam 20 dakika süre ile mikrodalga

fırında işlemden geçirildi. İmmünhistokimyasal boyama streptavidin-biyotin peroksidaz metodu kullanılarak yapıldı. Kesitler anti-CXCR4 poliklonal antikoru (1:200 dilüsyon, klon C-20, Santa Cruz, CA, USA) ve anti-CEACAM1 monoklonal antikoru (1:50 dilüsyon, klon N-19, Santa Cruz) ile oda sıcaklığında iki saat süre ile bekletildi. Renk vererek görüntülemeyi sağlamak amacıyla 3-amino-9-etilkarbazol (AEC, LabVision, NeoMarkers) ile 10 dakika süre ile inkübe edildi. Kesitler Mayers hematoksilen ile zemin boyaması yapılarak kapatıldı. Ayrıca primer antikorum uygulanmadığı negatif kontrol boyama yapıldı. Pozitif doku kontrolü olarak CEACAM1 antikoları için plasenta ve CXCR4 antikoru için dalak dokuları kullanıldı. Değerlendirmede CXCR4 ve CEACAM1 immünreaktivitesi yarı kantitatif olarak (0= negatif, 1= %1-%25, 2= %25-%50, 3= %50'den fazlası) derecelendirildi. Skorun 1 ve daha fazla olması pozitif olarak kabul edildi.

### İstatistiksel Analiz

Sağkalım sürelerinin hesaplanmasında Kaplan-Meier yöntemi ve sonuçların karşılaştırılmasında log-rank testi ve Cox regresyon analizleri kullanıldı. İstatistiksel değerlendirme sonucu  $p < 0.05$  değerleri anlamlı kabul edildi.

### BÜLGÜLER

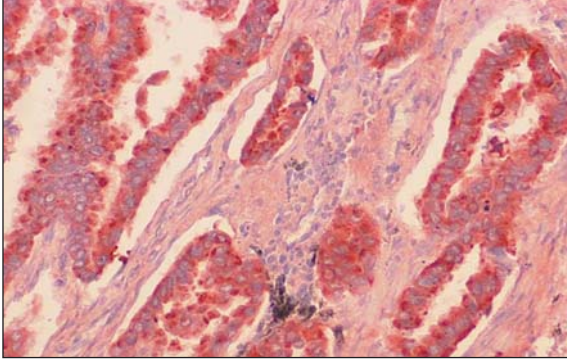
Histopatolojik olarak KHDAK tanısı konulan hastaların yaş ortalaması  $59.9 \pm 10.5$  olarak bulundu (Tablo 1).

Çalışmaya alınan 50 KHDAK'lı hastanın 21 (%42)'inde CEACAM1 pozitif, 29 (%58)'unda ise negatif olarak saptandı (Resim 1). CEACAM1

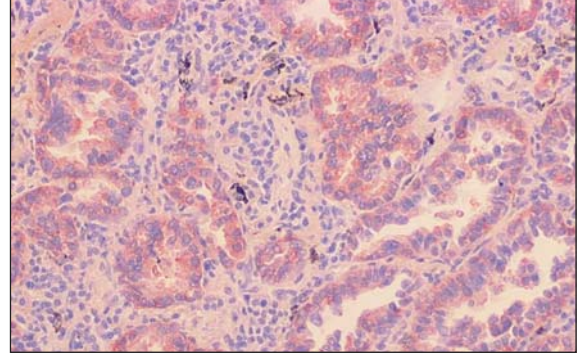
**Tablo 1. KHDAK'lı hastaların demografik özellikleri.**

|                        |             |
|------------------------|-------------|
| Yaş, ortalama (yıl)    | 59.9 ± 10.5 |
| Cinsiyet, Kadın/Erkek  | 4/46        |
| Sigara (paket/yıl)     | 49.4 ± 28.3 |
| Epidermoid karsinom    | 40 (%80)    |
| Adenokarsinom          | 5 (%10)     |
| Adenoskuamöz karsinom  | 1 (%2)      |
| Tip ayrımı yapılamayan | 4 (%8)      |
| Evre III               | 24 (%48)    |
| Evre IV                | 26 (%52)    |

KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri.



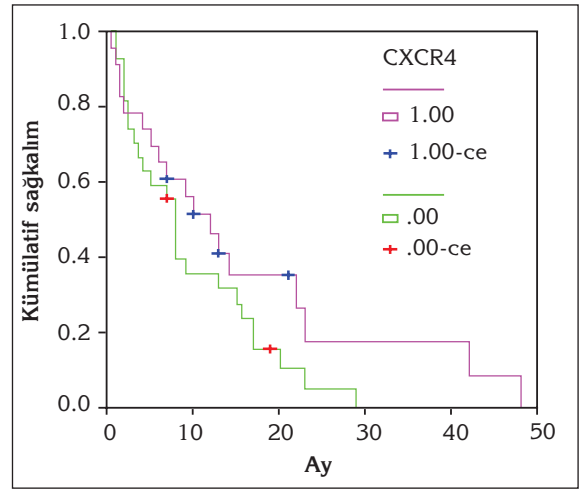
Resim 1. Adenokarsinom hücrelerinde sitoplazmik CEACAM1 pozitifliği izlenmektedir (CEACAM1 x200 büyütme).



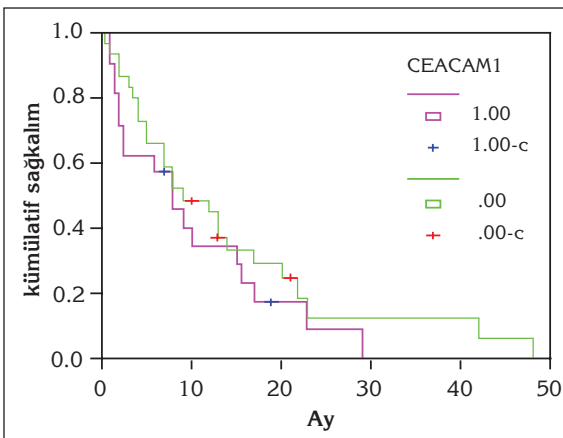
Resim 2. Adenokarsinom hücrelerinde sitoplazmik CXCR4 pozitifliği izlenmektedir (CXCR4 x200 büyütme).

pozitif hastaların sağkalım süreleri, CEACAM1 negatif olanlara göre daha kısa olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı [sırasıyla  $8.93 \pm 8.0$  (medyan: 8),  $12.3 \pm 11.3$  (medyan: 9),  $p > 0.36$ ] (Şekil 1). Bununla birlikte hastalığın evresi, tümörün patolojik tipi, yaş ve cinsiyet ile CEACAM1 arasında ilişki bulunamadı ( $p > 0.05$ ).

Çalışmaya alınan 50 KHDAK'lı hastanın 23 (%46)'ünde CXCR4 pozitif, 27 (%54)'ünde ise negatif saptandı (Resim 2). CXCR4 pozitif saptanan hastaların sağkalım süreleri, CXCR4 negatif olanlara göre daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla  $12.8 \pm 14.7$  (medyan: 12),  $9.3 \pm 7.6$  (medyan: 8),  $p > 0.14$ ) (Şekil 2). Bununla birlikte hastalığın evresi, tümörün patolojik tipi, yaş ve cinsiyet ile CXCR4 arasında ilişki bulunamadı ( $p > 0.05$ ).



Şekil 2. CXCR4 pozitif ve negatif KHDAK'lı olguların sağkalım süreleri.



Şekil 1. CEACAM1 pozitif ve negatif KHDAK'lı olguların sağkalım süreleri.

## TARTIŞMA

Akciğer kanserinde ölümlerin nedeni tümörün metastaz yapmasıdır. Metastaz biyolojisinde hücre-hücre ve hücre-matriks ilişkileri ile bu ilişkileri düzenleyen hücre adezyon molekülleri rol oynar (12). Karsinoembriyonik antijen ailesinden olan ve daha önce CD66 olarak bilinen hücre adezyon molekülü olan CEACAM1 biliyer duktus, pankreatik duktus, kolonik mukoza, meme bezi, prostat, özefagus ve endometrium gibi normal insan epitel dokularından salınımı olur (13). Prostat, endometrium, kolon ve meme tümör dokularında CEACAM1 salınımında azalma olması veya bulunmaması özellikle tümör hücrelerinde hücreler arası adezyon ilişkileri azaltarak metastaz oluşumunda önemli bir rol oynar.

dığını düşündürmektedir (9,14-16). CEACAM1 normal bronşiyal ya da alveoler epitelden eksprese edilmez. Akciğerin tümöral dokularında CEACAM1'in artan ekspresyonu diğer organ tümörlerindeki azalmanın aksine yeni bir bulgudur (13). Normal bronşiyal mukozada tespit edilmeyen CEACAM1 ekspresyonu metastatik tümörlerde artış göstermektedir. Çalışmamızda da CEACAM1 pozitif olguların yaşam süreleri CEACAM1 negatif tespit edilen olgulara göre daha kısa bulunmuştur. Bu durum bize CEACAM1'in artan ekspresyonunun tümörün metastaz kabiliyetini artırdığını düşündürmektedir. Thom ve arkadaşları CEACAM1 pozitif olgularda yaşam sürelerinin CEACAM1 negatif olgulara göre daha kısa olduğunu tespit etmişlerdir (17). Dango ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada da artmış CEACAM1 ekspresyonunun anjiyogenesizi indükte ettiği ve yeni damarlar oluşturarak kötü prognoza neden olduklarını göstermişlerdir (6). Bu durumu CEACAM1 ekspresyonunun VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C ve Ang2 gibi anjiyogenik faktörlerin ekspresyonunda artışa neden olarak etki ettiğini belirterek açıklamışlardır (6).

Ayrıca çalışmamızda CEACAM1 ekspresyonu ile tümörün patolojik tipi arasında ilişki bulunamaması, CEACAM1 ekspresyonunun tümör tipi ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda adenokarsinomlarda CEACAM1 ekspresyonunun yüksek olduğunu ve hastalığın lenfo-hematojen yayılımı ile korele olduğu yönünde çalışmalar da mevcuttur (17).

Kemokinler, çeşitli hücre tiplerinin gelişimi ve migrasyonlarını düzenleyen düşük kemotaktik faktörlerdir (18). Kemokinler dört gruba (CXC, CX3C, CC ve C) ayrılmıştır ve 19 kemokin reseptörü tanımlanmıştır. Bir kemokin reseptörü olan CXCR4 ilk olarak inflamatuvar dokularda lenfositlerde tanımlanmıştır (19,20). CXCR4 ligandı olan CXCL12/SDF1, akciğer, kemik ve karaciğerde eksprese edilmektedir ve bu organlarda lenfositler üzerinde kemotaktik etkisi olduğu belirtilmektedir (21). Bazı araştırmacılar CXCR4'ün lenfositler üzerindeki etkileri nedeniyle metastaz biyolojisinde yer aldığını düşünmektedirler (22). Normal akciğer dokusunda ekspresyonu olmayan CXCR4'ün meme, tiroid, böbrek ve küçük hücreli akciğer kanserlerinde eksprese edildiği

gösterilmiştir (23-26). Karsinogenesiz sırasında CXCR4 ekspresyonunun, Akt ve PI3 kinaz aktivasyonunu yönlendiren SDF1 ile CXCR4 arasındaki ilişkiyle ilgili olduğu belirtilmektedir (26,27). Çalışmamızda immünohistokimyasal olarak CXCR4 pozitif saptanan olguların yaşam sürelerinin daha uzun olduğu tespit edildi. CXCR4 pozitif saptanan olguların iyi prognoz göstermesi, bir solubl kemokin olan SDF1 tarafından aktivitesi düzenlenen ve transmembran protein olan CXCR4'ün SDF1 tarafından düzenlenen sinyallerin oluşumunu inhibe etmesinden kaynaklandığı belirtilmektedir (22). Ayrıca Oonakahara ve arkadaşları KHDAK'lı hastalarda yüksek eksprese edilen CXCR4'ün reseptörlerin fonksiyonel blokajına neden olarak lenf nodu, kemik iliği ve plevral boşluğa metastazları önlediklerini göstermişlerdir (7). Spano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da CXCR4 pozitif olguların yaşam sürelerinin anlamlı olarak daha iyi olduğu görülmüştür (22). Ayrıca daha önce yapılan çalışmalarda da CCR2 kemokininin meme kanserinde, CCR7'nin ise mide kanserlerinde prognostik değerlerinin olduğu gösterilmiştir (28,29). Ayrıca Zeelenberg ve arkadaşları intraselüler CXCR4 reansiyonunun metastazı azalttığı ve yaşam süresini uzattığını hayvan deneylerinde göstermiştir (30). Minamiya ve arkadaşları akciğer adenokarsinomlarında artmış CXCR4 ekspresyonunun iyi bir prognoz kriteri olduğu ve CXCR4'ün farklı tümörlerde ve hücresel bazda farklılıklar gösterebileceğini belirtmişlerdir (31).

Sonuç olarak; akciğer kanserlerinde metastaz biyolojisinde yer alan CEACAM1 ve CXCR4 ekspresyonunun tek başına prognoz üzerinde önemli bir değişikliğe neden olmaması; metastaz oluşumundaki kompleks yapı içinde muhtemelen multifaktöriyel bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin D. *GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. Lyon, France: IARC Press; 2004.
2. Spiro SG, Porter JC. *Lung cancer-Where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment*. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1166-96.

3. Türk Toraks Derneği, Akciğer ve Plevra Maligniteleri Çalışma Grubu. Türkiye'nin akciğer kanseri haritası projesi, 2005.
4. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
5. Schottenfeld D. Etiology and epidemiology of lung cancer. In: Pass IH, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD(eds). *Lung Cancer*. Philadelphia, USA: Lippincott williams and wilkins. Second edition. 2000: 367-88.
6. Dango S, Sienel W, Schreiber M, et al. Elevated expression of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (CEACAM1) is associated with increased angiogenic potential in non-small-cell lung cancer. *Lung cancer* 2008; 60: 426-33.
7. Su L, Zhang J, Xu H, et al. Differential expression of CXCR4 is associated with the metastatic potential of human non-small cell lung cancer cells. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 8273-80.
8. Otsuka S, Bebb G. The CXCR4/SDF-1 chemokine receptor axis. *J Thorac Oncol* 2008; 12: 1379-83.
9. Neumaier M, Paululat S, Chan A, et al. Biliary glycoprotein, a potential human cell adhesion molecule, is down-regulated in colorectal carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 10744-8.
10. Luo W, Tapolsky M, Earley K, et al. Tumor-suppressive activity of CD66a in prostate cancer. *Cancer Gene Ther* 1999; 6: 313-21.
11. Thies A, Moll I, Berger J, Wagener C, Brummer J, Schulze HJ, et al. CEACAM1 expression in cutaneous malignant melanoma predicts the development of metastatic disease. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2530-6.
12. Laack E, Nikbakht, Peters A, et al. Expression of CEACAM1 in adenocarcinoma of the lung: a factor of independent prognostic significance. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4279-84.
13. Prall F, Nollau P, Neumaier M, et al. CD66a (BGP), an adhesion molecule of the carcinoembryonic antigen family, is expressed in epithelium, endothelium, and myeloid cells in a wide range of normal human tissues. *J Histochem* 1996; 44: 35-41.
14. Riethdorf L, Liboa BW, Henkel U, et al. Differential expression of CD66a (BGP), a cell adhesion molecule of the carcinoembryonic antigen family, in benign, premalignant, and malignant lesions of the human mammary gland. *J Histochem Cytochem* 1997; 45: 957-63.
15. Kleinerman DI, Troncoso P, Lin SH, et al. Consistent expression of an epithelial cell adhesion molecule (C-CAM) during human prostate development and loss of expression in prostate cancer: implication as a tumor suppressor. *Cancer Res* 1995; 55: 1215-20.
16. Bamberger AM, Riethdorf L, Nollau P, et al. Dysrrregulated expression of CD66a (BGP, C-CAM), an adhesion molecule of the CEA family, in endometrial cancer. *Am J Pathol* 1998; 153: 1401-6.
17. Thom I, Schult-Kronefeld O, Burkholder I, et al. Expression of CEACAM1 in pulmonary adenocarcinomas and their metastases. *Anticancer Research* 2009; 29: 249-54.
18. Homey B, Muller A, Zlotnik A. Chemokines: agents for the immunotherapy of cancer? *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 175-84.
19. Murdoch C. CXCR4: chemokine receptor extraordinaire. *Immunol Rev* 2000; 177: 175-84.
20. Horuk R. Chemokine receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 2001; 12: 313-35.
21. Nagasawa T, Tachibana K, Kawabata K. A CXC chemokine SDF-1/PBSF: a ligand for a HIV coreceptor, CXCR4. *Adv Immunol* 1999; 71: 211-28.
22. Spano JP, Andre F, Morat L, et al. Chemokine receptor CXCR4 and early-stage non-small cell lung cancer: pattern of expression and correlation with outcome. *Ann Oncol* 2004; 15: 613-7.
23. Muller A, Homey B, Soto H, et al. Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* 2001; 410: 50-6.
24. Hwang JH, Hwang JH, Chung HK, et al. CXC chemokine receptor 4 expression and function in human anaplastic thyroid cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 408-16.
25. Schrader AJ, Lechner O, Templin M, et al. CXCR4/CXCL12 expression and signalling in kidney cancer. *Br J Cancer* 2002; 86: 1250-6.
26. Kijima T, Maulik G, Ma PC, et al. Regulation of cellular proliferation, cytoskeletal function, and signal transduction through XCR4 and c-Kit in small cell lung cancer cells. *Cancer Res* 2002; 62: 6304-11.
27. Ptasznik A, Urbanowska E, Chinta S, et al. Crosstalk between BCR/ABL oncoprotein and CXCR4 signaling through a Src family kinase in human leukemia cells. *J Exp Med* 2002; 196: 667-78.
28. Ueno T, Toi M, Saji H, et al. Significance of macrophage chemoattractant protein-1 in macrophage recruitment, angiogenesis, and survival in human breast cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3282-9.
29. Mashino K, Sadanaga N, Yamaguchi H, et al. Expression of chemokine receptor CCR7 is associated with lymph node metastasis of gastric carcinoma. *Cancer Res* 2002; 62: 2937-41.
30. Zeelenberg IS, Ruuls-Van Stalle L, Roos E. Retention of CXCR4 in the endoplasmic reticulum blocks dissemination of a T cell hybridoma. *J Clin Invest* 2001; 108: 269-77.
31. Minamiye Y, Saito H, Takahashi N, et al. Expression of the chemokine receptor CXCR4 correlates with a favorable prognosis in patients with adenocarcinoma of the lung. *Lung cancer* 2010; 68: 466-71.