

Terapi Antiangiogenik pada Kanker Ovarium

Rustham Basyar, Rizal Sanif

Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang, Indonesia

Email : rbasyar@yahoo.com

Abstrak

Modulator angiogenesis merupakan salah satu strategi yang cukup menjanjikan dalam meningkatkan ketahanan hidup pasien kanker ovarium. *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* dan reseptornya merupakan komponen terpenting dalam proses angiogenesis tumor. Dua strategi utama dalam penghambatan jalur VEGF yaitu inhibisi ikatan VEGF dengan antibodi atau reseptornya dan inhibisi reseptor VEGF (VEGFR) dengan inhibitor tirosin kinase (*Tyrosine Kinase Inhibitors/TKIs*). Antiangiogenik yang telah diteliti meliputi golongan antibodi monoklonal IgG1 anti-VEGF *human* (Bevacizumab), VEGF trap dan inhibitor tirosin kinase. Penelitian retrospektif dan uji klinis fase II telah menunjukkan bahwa agen antiangiogenik menjanjikan pada terapi kanker ovarium. Beberapa efek samping serius ditemukan pada uji klinis antiangiogenik.

Kata Kunci: VEGF, antiangiogenik, ketahanan hidup, kanker ovarium

Abstract

Antiangiogenic Therapy in Ovarian Cancer. Modulators of angiogenesis is a promising strategy to improve the survival rate of ovarian cancer patients. *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* and their receptors are important component in tumour angiogenesis process. Two main strategies to inhibiting VEGF pathway are inhibition the binding between VEGF and their antibodies or receptors, and inhibition the VEGF receptors with *Tyrosine Kinase inhibitor/TKI*. Antiangiogenic which widely studied includes human IgG1 anti-VEGF monoclonal antibody, VEGF trap and tyrosine kinase inhibitor. Retrospective studies and phase II clinical trial shows antiangiogenic agent is a promising strategy in ovarian cancer therapy. Several side effects has been found in previous clinical trials.

Keywords: VEGF, antiangiogenic, survival rate, ovarian cancer

1. Pendahuluan

Kanker ovarium merupakan penyebab tersering ke empat kematian pada wanita akibat keganasan. Tiap tahun di seluruh dunia, lebih dari 204.000 kasus baru kanker ovarium terdeteksi, 125.000 diantaranya meninggal dunia akibat keganasan ini. Insidennya bervariasi dengan insiden tertinggi pada populasi Amerika Serikat dan Eropa Utara sedangkan insiden terendah pada populasi Afrika dan Asia.¹ Mayoritas pasien dengan kanker ovarium datang pada saat penyakit sudah lanjut (FIGO stadium III/IV). Pada kondisi ini, dengan pemberian terapi pembedahan kemudian dilanjutkan dengan kemoterapi kombinasi platinum-taxane, angka rata-rata ketahanan hidup hanya sekitar 3 tahun. Sehingga dibutuhkan suatu pendekatan terapi

baru untuk meningkatkan ketahanan hidup pada pasien dengan kanker ovarium. Salah satu strategi yang cukup menjanjikan adalah peranan modulator angiogenesis.^{1,2} Angiogenesis adalah proses perkembangan pembuluh darah baru yang berperan penting dalam pertumbuhan dan proliferasi tumor. Neovaskularisasi juga memudahkan proses metastasis, dimana kebocoran membran basalis dari kapiler immatur akan memudahkan sel kanker masuk ke dalam sistem sirkulasi. Peningkatan angiogenesis yang bermanifestasi dengan peningkatan densitas mikrovaskuler (*microvessel density/MVD*) juga berhubungan dengan luaran klinik yang buruk pada berbagai jenis tumor padat, termasuk kanker ovarium.²⁻⁴ *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* dan reseptornya merupakan komponen terpenting dalam proses angiogenesis tumor. Peranan VEGF ini telah banyak diteliti dalam dua dekade terakhir. Sampai

saat ini telah ditemukan tujuh anggota famili VEGF, yaitu VEGF A-E dan *placental growth factor (PlGF)* 1 dan 2. Aktivasi dari ke tujuh faktor pertumbuhan tersebut melalui tiga reseptor tirosin kinase, yaitu *Vascular Endothelial Growth Factor Receptors (VEGFR)* 1-3. VEGFR 1 dan 2 dapat meningkatkan angiogenesis sedangkan VEGFR 3 menstimulasi limfangiogenesis. Diketahui bahwa VEGFR 2 merupakan reseptor dominan dalam memediasi fungsi proangiogenik VEGF A, dan jalur inilah yang dimanfaatkan dalam pengembangan terapi antiangiogenik.²

2. Pembahasan

Angiogenesis merupakan salah satu faktor yang mempermudah terjadinya metastasis. Tumor memerlukan pemenuhan kebutuhan akan oksigen, nutrisi dan membuang sisa metabolisme. Pemenuhan kebutuhan tersebut dimungkinkan oleh suatu jalan atau vaskuler, namun karena pejamu (*host*) tidak menyediakan jalan atau vaskuler tersebut maka tumor berupaya membuat jalan atau vaskuler tersebut melalui suatu sistem. Untuk membentuk vaskuler atau pembuluh darah tersebut, tumor mengeluarkan berbagai atau protein multipel yang menginduksi berjalannya proses angiogenesis atau proangiogenik. Induksi terjadi karena induksi faktor proangiogenik dan menghambat faktor angiogenik.^{2,4}

Proses angiogenesis terjadi melalui mekanisme tumor memproduksi faktor yang merangsang angiogenesis. Tumor melepaskan kolagenase dan heparanase, kedua enzim ini bekerja juga merangsang pelepasan faktor angiogenik yang diproduksi dan disimpan oleh tumor. Selain itu angiogenesis akan dipicu oleh hipoksia yang akan merangsang pelepasan VEGF yang merupakan faktor angiogenik yang kuat. Sekresi VEGF diawali pada sel tumor yang berada pada perbatasan bagian nekrosis dengan bagian yang masih baik. Pada daerah ini terjadi peningkatan ekspresi VEGF mRNA.

Faktor angiogenik yang bekerja secara langsung (*direct acting*) antara lain VEGF, angiotensin, angiogenin, *Platelet Derived Growth Factor (PDGF)*. Faktor proangiogenik yang bekerja secara tidak langsung (*indirect acting*) merupakan protein proangiogenik yang bekerja merangsang beberapa proangiogenik *direct acting*. Beberapa protein yang termasuk proangiogenik *indirect acting* antara lain *transforming growth factor- α* , *hepatocytes growth factor*, *inflammatory cytokines*, seperti interleukin-6 dan interleukin-8, *granulocyte-colony stimulating factor*, estrogen dan androgen.^{4,5}

Tumor yang membesar mengalami hipoksia dan hipoksia ini akan merangsang tumor untuk mensekresi *Hypoxia Inducing Factor (HIF)*. Sekresi HIF akan merangsang tumor mensekresi VEGF. VEGF bekerja merangsang protease endothel, merangsang proliferasi dan migrasi endothel dan meningkatkan terbentuknya jaringan

mikrovaskuler. VEGF juga meningkatkan ketahanan endothel serta menghambat aktivitas apoptosis. *Fibroblast Growth Factor (FbGF)* diduga juga mempunyai peranan pada awal proses angiogenesis.

Proses angiogenesis diawali dengan pembentukan tabung endothel yang berasal dari endothel pembuluh darah induk yang mengalami degradasi lokal membrana basalis. Degradasi lokal ini terjadi karena *proangiogenic growth factor* yang disekresi oleh tumor dan enzim proteolitik yang disintesis dan disekresi oleh tumor. Beberapa enzim proteolitik yang disekresi antara lain *matrix metalloproteinase* dan *urokinase plasminogen activator*. Degradasi lokal endothel akan diikuti dengan pergerakan dan diferensiasi endothel menuju massa tumor.⁴ Pembuluh darah hasil angiogenesis mempunyai struktur dan morfologi yang berbeda (*abnormal*). Pembuluh darahnya tidak mempunyai membran basalis atau mengandung membran basalis yang *abnormal*. Pembuluh darahnya berdilatasi, berkelok-kelok dan seringkali seperti jalur kusut. Pembuluh darahnya mudah bocor dan mempunyai permeabilitas yang *abnormal* sehingga mudah terjadi ekstrasvasasi.^{2,4} Beberapa organ diketahui tidak mentoleransi pembentukan angiogenesis. Pada penelitian terbukti bahwa organ tersebut mengandung zat antiangiogenesis endogen. Beberapa zat diidentifikasi sebagai zat antiangiogenesis, antara lain *trombospondin-1 (TSP-1)*, *endostatin*, *tumstatin*, *canstatin*, *vasohibin* dan *angiostatin*.⁴ Trombospondin adalah suatu protein matriks ekstraseluler yang bekerja menghambat proliferasi sel endothel, migrasi sel endothel dan menghambat angiogenesis. INF bekerja menghambat proliferasi sel endothel, menghambat aktivitas FGF, menghambat pertumbuhan endothel dan menghambat pembentukan kapiler. Angiostatin dan endostatin merupakan protein endogen tumor yang bekerja menghambat angiogenesis.⁴

Kanker ovarium epitel menyebar melalui pembesaran lokal, tumbuh pada rongga peritonium dan menginvasi melalui saluran limfe, dengan penyebaran yang kurang sering melalui rute hematogen. Namun demikian, beberapa peneliti mengungkapkan bahwa densitas mikrovaskuler (MVD) memiliki nilai prognostik yang bermakna terhadap ketahanan pasien kanker ovarium. Pada suatu penelitian menyimpulkan, wanita yang menderita kanker ovarium dengan MVD yang tinggi memiliki rata-rata ketahanan hidup 2,7 tahun, jauh di bawah penderita dengan MVD rendah yang memiliki rata-rata ketahanan hidup 7,9 tahun. Secara keseluruhan publikasi penelitian menyatakan bahwa angiogenesis tumor derajat tinggi merupakan prediktif yang buruk terhadap luaran klinik pasien kanker ovarium. Penelitian preklinik dan klinik yang memfokuskan pada VEGF menunjukkan peranan penting angiogenesis pada patofisiologi kanker ovarium.^{2,3} Pada penelitian kanker ovarium pada binatang, menunjukkan blokade terhadap VEGF akan menghambat pembentukan asites dan memperlambat pertumbuhan tumor. Beberapa penelitian retrospektif pada kanker ovarium juga menunjukkan ekspresi VEGF intratumor dan VEGFR-2 serta

polimorfisme gen VEGF akibat peningkatan eksresi VEGF merupakan faktor prognostik independen yang buruk. Neuropilin 1-2 merupakan protein permukaan yang akan berikatan dengan VEGF A dan dapat bekerja sebagai co-reseptor yang akan meningkatkan pensinyalan VEGF melalui VEGFR-1. Ekspresi neuropilin meningkat pada kanker ovarium.² Vaskularisasi intratumor cenderung abnormal secara struktural dan fungsional dengan gambaran pembuluh darah yang mudah bocor, melebar, immatur dengan aliran darah yang buruk. Ketahanan sel-sel endotelial pada pembuluh darah yang baru terbentuk tersebut sangat tergantung pada VEGF sebagai mitogen. Diduga penghambatan VEGF dan normalisasi vaskulatur intratumor akan menimbulkan pengangkutan oksigen yang lebih baik dan akan membantu keberhasilan kemoterapi.²

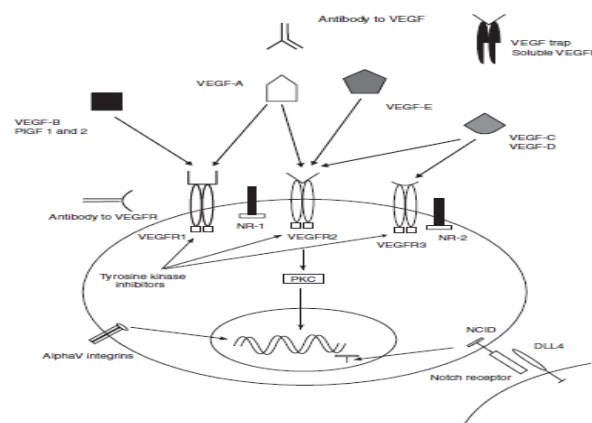
Peranan VEGF dalam Kanker Ovarium

Kanker ovarium seperti kebanyakan keganasan, menghasilkan faktor proangiogenik termasuk *vascular endothelial growth factors (VEGF)*, *fibroblast growth factor*, *platelet-derived growth factor (PDGF)* dan sitokin proangiogenik seperti *tumor necrosis factor alpha (TNF-α)* interleukin 6 dan 8. Anggota famili VEGF merupakan faktor proangiogenik yang paling poten. Aktivasi VEGF meningkatkan proliferasi dan migrasi sel endotel yang akan meningkatkan pembentukan pembuluh darah baru serta meningkatkan permeabilitas pembuluh darah. VEGF juga menghambat proses apoptosis pembuluh darah baru yang bersifat hiperpermeabel. Dengan mekanisme ini, VEGF juga memegang peranan penting dalam pembentukan asites dan efusi pleura.² Ekspresi VEGF lebih tinggi pada kanker ovarium dibandingkan pada jaringan ovarium normal atau neoplasma ovarium jinak. Peningkatan ekspresi VEGF baik pada fraksi sitosolik dari kanker ovarium ataupun kadar VEGF serum pada serum preoperatif berhubungan dengan stadium lanjut atau ketahanan yang buruk. Bahkan pada pasien stadium awal, pasien dengan peningkatan ekspresi VEGF dan kadar VEGF serum preoperatif berhubungan dengan resiko kekambuhan penyakit dan perburukan yang tinggi. Penelitian Paley menunjukkan peningkatan ekspresi VEGF merupakan faktor prognostik yang buruk dibandingkan dengan faktor resiko yang lain.^{2,3} Pada wanita dengan kanker stadium lanjut, kadar VEGF serum yang tinggi telah terbukti berhubungan dengan perjalanan penyakit yang progresif dan merupakan faktor resiko terjadinya asites, meningkatnya kejadian metastase, suboptimal *debulking* tumor dan menurunnya ketahanan hidup. Hubungan yang kuat antara angiogenesis tumor, ekspresi dan kadar VEGF serum dan luaran klinik pada kanker ovarium menjadikan jalur VEGF sebagai terapi target.^{2,3}

Terapi Target VEGF pada Kanker Ovarium

Pentingnya peranan VEGF baik pada fisiologi ovarium normal maupun pada kanker ovarium membuat uji klinis terhadap agen yang bekerja pada jalur ini makin banyak dilakukan. Dua strategi utama dalam penghambatan jalur VEGF yaitu :

1. Inhibisi ikatan VEGF dengan antibodi atau reseptor
2. Inhibisi reseptor VEGF (VEGFR) dengan inhibitor tirosin kinase (*Tyrosine Kinase Inhibitors/TKIs*).



Gambar 1. Penghambatan jalur VEGF²

Terapi yang khusus bekerja pada ikatan VEGF atau reseptornya (VEGFR-1 dan VEGFR-2) hanya menghambat jalur VEGF. Sedangkan TKI yang bekerja pada reseptor memiliki efek inhibisi yang lebih luas dan dapat mengganggu jalur sekunder lain yang dimediasi melalui kinase reseptor. Bevacizumab (Avastin) merupakan obat yang banyak diteliti sebagai antibodi monoklonal yang berikatan dengan ikatan VEGF.^{2,3}

Bevacizumab adalah antibodi monoklonal IgG1 anti-VEGF *human* rekombinan dengan berat molekul 149 kDa. Obat ini sudah diakui FDA untuk pengobatan kanker kolorektal metastatik, payudara dan kanker paru *non-small cell*. Bevacizumab juga menjanjikan pada pengobatan kanker ovarium.³ Efikasi dan tolerabilitas terapi tunggal bevacizumab pada pengobatan kanker ovarium epitel residif serta kanker peritoneum dan tuba fallopii telah dievaluasi pada dua penelitian fase II yaitu GOG170 dan AVF2949 (Tabel 1). Penelitian yang dilakukan oleh Burger dan Cannistra ini menyatakan, meskipun angka respon terhadap bevacizumab tunggal adalah rendah pada beberapa jenis tumor namun obat ini menunjukkan aktivitas agen tunggal yang sangat baik pada pasien dengan kanker ovarium residif yang kebanyakan merupakan pasien-pasien resisten terhadap platinum. Dosis bevacizumab yang diujikan pada penelitian ini adalah 15mg/kg tiap 3 minggu.^{6,7}

Pada penelitian AVF 2949g dijumpai 11% kasus perforasi saluran cerna sedangkan pada GOG170d tidak dijumpai kejadian perforasi saluran cerna. Efek samping lain yang juga ditemukan pada kedua penelitian tersebut adalah kejadian tromboemboli pada 3 pasien dengan 1 kematian akibat iskemia serebral dan infark miokardial. Hipertensi *grade 3* ditemukan pada hampir 10% pasien pada kedua penelitian dengan satu kejadian ensefalopati

hipertensif yang menyebabkan kematian ketiga pada penelitian AVF 2949g. Sedangkan pada penelitian GOG170d, walaupun ditemukan 2 kejadian tromboemboli vena dalam dan 1 emboli paru namun tidak dijumpai kejadian perforasi saluran cerna, tromboemboli arterial maupun kematian akibat terapi.^{6,7} Kejadian perforasi saluran cerna pada penelitian AVF2949 lebih tinggi dibandingkan dengan penelitian sebelumnya pada jenis kanker yang lain. Data dari beberapa penelitian menyebutkan bahwa secara keseluruhan resiko perforasi saluran cerna lebih tinggi pada terapi bevacizumab pada pasien kanker ovarium (5,4%) dibandingkan kanker kolorektal (2,4%).^{2,7} Penelitian kohort retrospektif yang lain membandingkan 68 pasien yang diberikan terapi bevacizumab dengan 195 pasien yang diterapi kemoterapi sitotoksik tanpa bevacizumab. Hasil dari penelitian ini menyimpulkan bahwa angka kejadian perforasi saluran cerna pada kedua kelompok kurang lebih sama (7,2% pada kelompok bevacizumab dan 6,5% pada kelompok kemoterapi sitotoksik). Perforasi lebih sering terjadi pada usus kecil pada kelompok bevacizumab (80%) sedangkan pada kelompok kemoterapi sitotoksik, perforasi kolon lebih dominan (69%). Penelitian ini juga menyimpulkan bahwa wanita dengan kanker ovarium residif memiliki resiko 7% terjadi perforasi saluran cerna dan bevacizumab tidak secara bermakna meningkatkan resiko perforasi saluran cerna dibandingkan dengan pengobatan standar kasus relaps. Namun demikian pemilihan pasien diperlukan dan bevacizumab harus diberikan dengan hati-hati.⁸ Beberapa penelitian penggunaan bevacizumab pada jenis kanker lain menunjukkan keterbatasan aktifitas tunggal bevacizumab tapi terdapat peningkatan aktifitas pada kombinasi dengan sitotoksik. Secara hipotesis keuntungan terapi kombinasi ini antara lain² efek independen dari masing-masing agen, meningkatkan penyampaian kemoterapi pada tumor setelah pemberian bevacizumab dan normalisasi vaskulatur tumor, sensitisasi sel endotel terhadap kemoterapi dan mengurangi pembentukan faktor pertumbuhan baik yang dihasilkan oleh tumor maupun endotel yang dapat meningkatkan pertumbuhan tumor dan perkembangan neovaskularisasi.

Penelitian retrospektif kombinasi bevacizumab dengan beberapa obat sitotoksi untuk terapi kanker ovarium residif menunjukkan profil toksisitas yang masih dapat diterima, dengan angka respon berkisar 30% sampai 40%. Hasil penelitian fase II (NCI 5789) menunjukkan aktivitas yang bermakna pada kombinasi bevacizumab dengan dosis rendah siklofosfamid oral, dengan angka respon sebesar 24%. Nilai tengah ketahanan bebas progresi adalah 7,2 bulan dan nilai tengah ketahanan keseluruhan adalah 16,9 bulan. Efek samping tersering adalah gangguan hematologis dan hipertensi. Tiga pasien mengalami perforasi saluran cerna, satu diantaranya meninggal dunia. Dua pasien meninggal akibat hipertensi pulmonal. Secara keseluruhan, kombinasi bevacizumab dan siklofosfamid dapat ditoleransi dan bermakna bermanfaat secara klinis.⁹

Kombinasi bevacizumab dengan obat lain juga telah diuji pada penelitian terapi kanker ovarium epitel lanjut. Penelitian TEACO (*Taxotere, Eloxatin, Avastin in Cancer of the Ovary*) merupakan penelitian fase II kombinasi bevacizumab dengan oxaliplatin dan docetaxel pada wanita dengan kanker ovarium epitel stadium IB-IV, kanker peritoeum atau tuba fallopii. Penelitian fase II lainnya dilakukan oleh Micha dan kawan-kawan yang mengevaluasi kombinasi bevacizumab dengan carboplatin dan paclitaxel. Analisis pendahuluan penelitian TEACO didapatkan respon keseluruhan adalah 70% sampai 80% dengan angka kemungkinan bebas progresi selama 1 tahun sebesar 70.1%. efek samping terbanyak adalah myelosupresi yang terjadi sekitar 39% dari pasien yang mengikuti penelitian TEACO dan hampir 50% pada penelitian Micha dan kawan-kawan. Sama dengan penelitian lain, 10% pasien mengalami hipertensi dan satu pasien dilaporkan mengalami perforasi saluran cerna.¹⁰⁻¹¹

Kombinasi bevacizumab dengan carboplatin dan paclitaxel sebagai terapi primer juga telah diteliti pada penelitian fase III, GOG 218 dan *International Collaborative Ovarian Neoplasma trial (ICON7)*. GOG 218 selesai dilakukan pada bulan Juni 2009 dan penelitian ini menginklusi hanya wanita dengan kanker ovarium epitel stadium lanjut, kanker peritoneal dan tuba fallopii. Sedangkan ICON7 yang selesai pada bulan Februari 2009 menginklusi wanita dengan kanker ovarium stadium IIB-IV juga karsinoma ovarium stadium awal resiko tinggi (stadium I-IIA, *grade 3*, atau histologi *clear cell*). Analisis pendahuluan didapatkan sebanyak 1873 pasien diteliti pada GOG 218 menunjukkan peningkatan ketahanan bebas progresi sebesar 3,8 bulan. Ketahanan bebas progresi pada kelompok bevacizumab adalah 14, 1 bulan berbanding 10,3 bulan pada kelompok kemoterapi standar.¹²

Penelitian GOG terkini yang sedang berlangsung adalah GOG 252 yang meneliti adjuvan bevacizumab dikombinasikan dengan kemoterapi intravena dan intraperitoneal paclitaxel dan platinum. Tujuan penelitian ini adalah membandingkan kemoterapi intraperitoneal dengan terapi intravena carboplatin atau cisplatin serta menentukan apakah regimen cisplatin intraperitoneal dan paclitaxel intravena pada hari pertama terapi ditambah paclitaxel intra peritoneal pada hari ke 8 meningkatkan ketahanan bebas progresi dibandingkan dengan carboplatin intraperitoneal dan paclitaxel intravena setiap minggu. Semua subyek penelitian mendapat bevacizumab sejak tahap awal sebanyak 16 seri. Penelitian ini masih berlangsung.² GOG 213 merupakan penelitian lainnya yang mengevaluasi kombinasi bevacizumab dengan agen sitotoksik. Penelitian fase III ini mengevaluasi peranan *debulking* sekunder dan bevacizumab dalam kombinasi dengan carboplatin dan paclitaxel untuk terapi rekuren, kanker ovarium epitel yang platinum sensitif serta kanker peritoneal dan tuba fallopii. *The Ovarian Cancer*

Evaluation of Avastin and Safety-AVF4095b trial (OCEANS) adalah penelitian fase III yang membandingkan pemberian gemcitabine dan carboplatin dengan atau tanpa pemberian bevacizumab pada pasien dengan kanker ovarium residif, kanker peritoneum primer atau kanker tuba fallopii yang sensitif terhadap platinum. Setelah 6 sampai 8 seri terapi kombinasi, terapi dilanjutkan dengan pemberian bevacizumab atau plasebo sampai 51 minggu.²

Tabel 1. Beberapa Uji Klinis Terapi Bevacizumab pada Kanker Ovarium³

Uji Klinis	Rekuren/Primer	Regimen	Luaran	Toksistas
GOG 170D	Rekuren	Bevacizumab 15mg/kg	RR 21% SD 21% OS 16,9 bln PFS 4,7 bln	Gangguan saluran cerna 6,5% Hipertensi 9,7% Proteinuria 1%
AVF 2949g	Rekuren	Bevacizumab 15mg/kg	PR 15,9% SD 61,4% OS 10,7 bln PFS 4,4 bln	Perforasi saluran cerna 11% Trombosis 6,8% Hipertensi 9,1%
NCI 5789	Rekuren	Bevacizumab 10mg/kg +ciclofosfa mid 50mg	PR 24% SD 63 % OS 16,9 bln PFS 7,2 bln	Toksistas hematologi 23% Hipertensi 8,2% Perforasi saluran cerna 4%
TEAC O	Primer	Bevacizumab 15mg/kg + docetaxel 75 mg/m ² + oxaliplatin 85 mg/m ²	RR 75% SD 14% PFS 69,1 mgg	Netropenia 39% Hipertensi 8,2% Kelelahan 7,3% Perforasi saluran cerna 1,1%
Micha dkk.	Primer	Bevacizumab 15mg/kg +paclitaxel 175 mg/m ² +carboplatin AUC 5	RR 80%	Netropenia 48,3% Hipertensi 11% Trombosis Vena Dalam 11%

RR = Response Rate, CR = Complete Response, PR = Partial Response, SD = Stable Disease, PFS = median Progression Free Survival

VEGF Trap

VEGF trap (aflibercept, AVE0005) adalah protein gabungan yang merupakan kombinasi antara bagian Fc dari human IgG1 dengan ikatan ekstraseluler utama VEGFR-1 dan VEGFR-2. Aflibercept bekerja sebagai decoy VEGF dengan afinitas yang tinggi. Tidak seperti bevacizumab, aflibercept dibentuk oleh hampir semua sekuen protein manusia, sehingga menghasilkan afinitas ikatan yang sangat tinggi terhadap VEGF dan memiliki kemampuan untuk berikatan dengan anggota VEGF lainnya, termasuk placental growth factor (PlGF). Penelitian in vivo preklinik menunjukkan, terapi dengan aflibercept menurunkan massa tumor sampai 56% dibandingkan kelompok kontrol serta menimbulkan resolusi asites lengkap. Sebagai tambahan, penggunaan aflibercept juga menurunkan kepadatan vaskulatur di sekitar tumor.³

Tew dan kawan-kawan melakukan penelitian multisenter fase II dengan pemberian aflibercept pada 215 wanita dengan kanker ovarium residif. Kriteria inklusi termasuk riwayat pemberian 3 atau 4 regimen terapi sebelumnya dan dinyatakan resisten terhadap platinum, topotecan dan atau doxorubisin. Terhadap subyek dilakukan randomisasi untuk pemberian aflibercept 2mg/kg/IV atau 4mg/kg/IV tiap 2 minggu. Hasil akhir yang paling utama diamati adalah angka rasio respon. Sedangkan hasil akhir tambahan yang diamati adalah waktu untuk mencapai progresi, ketahanan bebas progresi, angka ketahanan keseluruhan, respon CA-125 dan keamanan terapi. Respon terhadap terapi dinilai oleh investigator dan juga oleh komite peninjau independen. Hasil penilaian investigator didapatkan respon obyektif sebesar 7,3% pada kelompok yang mendapat dosis 4mg/kg/IV dan 3,8% pada kelompok yang mendapat 2mg/kg/IV. Sedangkan menurut penilaian komite independen angka respon berturut-turut sebesar 4,6% dan 0,9%. Respon terhadap CA-125 didefinisikan sebagai penurunan kadar protein CA-125 sampai 50%, ditemukan pada 11% pada kedua kelompok. Nilai tengah ketahanan bebas progresi sebesar 13,3 minggu pada kelompok yang mendapat terapi dengan dosis 4mg/kg/IV dan 13,0 minggu pada kelompok 2mg/kg/IV. Angka ketahanan secara keseluruhan adalah 49,3 dan 55,4 minggu berturut-turut pada kedua kelompok. Empat puluh pasien dari kedua kelompok yang dari awal terdapat asites, 77,5% mengalami remisi kompli.¹³

Efek samping aflibercept tersering adalah hipertensi tingkat 3-4. Insiden perforasi usus jarang dengan persentase 1,8%. Penelitian pendahuluan dilakukan terhadap 12 pasien dengan kanker ovarium epitel stadium lanjut dan gejala asites diberikan aflibercept 4mg/kg tiap 2 minggu. Dari pasien tersebut didapatkan efek samping obstruksi saluran cerna sebanyak 40%, mual muntah 30%, anoreksia dan edema 20% dan 1 kasus perforasi saluran cerna. Coleman dan kawan-kawan melakukan penelitian kombinasi aflibercept dengan docetaxel. Aflibercept diberikan dengan dosis 2, 4 atau 6mg/kg sebagai dosis tunggal pada seri 0 dan dikombinasikan

dengan 75mg/m² docetaxel. Penelitian ini menyimpulkan bahwa aflibercept dapat diberikan dengan aman dengan dosis 6mg/kg bersama docetaxel. Efek samping tersering adalah sakit kepala, hipertensi, lemah dan ulserasi.^{14,15}

Inhibitor Tirosin Kinase (Tyrosine Kinase Inhibitor/ TKI)

Beberapa inihitor tirosin kinase yang telah diteliti menunjukkan efek hambatan terhadap VEGF secara langsung. Cediranib (penelitian AZD2171) merupakan inhibitor tirosin kinase oral yang bekerja pada ketiga VEGFR. Penelitian yang merupakan penelitian fase II pada pasien kanker ovarium residif, kanker peritoneum dan tuba fallopii. Hasil penelitian ini menunjukkan manfaat cediranib yang cukup bermakna dengan angka keberhasilan sekitar 30%. Kombinasi cediranib dengan paclitaxel dan cisplatin ovarium residif pada wanita dengan kanker ovarium juga telah diteliti pada penelitian fase III (ICON6).¹⁶ Sorafenib (Nexavar) adalah inhibitor tirosin kinase yang bekerja pada VEGFR-2 dan 3 serta reseptor beta PDGF. Obat ini sudah mendapat pengakuan FDA untuk terapi karsinoma ginjal dan sudah mulai diteliti untuk pengobatan kanker ovarium. GOG 170F adalah penelitian fase III yang meneliti penggunaan sorafenib tunggal pada pasien dengan kanker ovarium residif atau kanker peritoneum primer yang mengalami progresi dalam 12 bulan terapi berbasis platinum. Analisis pendahuluan pada 59 pasien didapatkan 12 pasien yang mengalami masa bebas progresi 6 bulan. Dua pasien mengalami respon parsial, 20 pasien dalam kondisi stabil (tetap), dan 30 mengalami progresi penyakit. Efek samping yang ditemukan antara lain kemerahan kulit, gangguan metabolik dan gangguan saluran cerna, kardiovaskuler serta paru. Tidak ditemukan kematian akibat efek terapi. Sorafenib juga telah diuji sebagai terapi kombinasi dengan gemcitabine pada penelitian fase I oleh Siu dan kawan-kawan. Pada penelitian ini dilakukan pengujian pada 42 kasus, 6 diantaranya adalah pasien kanker ovarium stadium lanjut. Dua pasien mengalami respon parsial dan 12 pasien penyakitnya tetap. Penelitian acak fase II lainnya juga membandingkan efek sorafenib 400 mg dua kali sehari dengan plasebo pada wanita dengan kanker ovarium primer lanjut atau kanker peritoneum lanjut yang telah mengalami remisi kompli setelah pembedahan dan pemberian kemoterapi 1 kali.^{17,18}

Sunitinib (SU1248) merupakan inhibitor tirosin kinase oral yang bekerja pada ketiga VEGFR dan PDGFR. Sama dengan sorafenib, obat ini telah diakui untuk terapi tumor stroma saluran cerna dan karsinoma sel ginjal. Dua penelitian fase II yang meneliti sunitinib sedang dilakukan terhadap pasien dengan kanker epitel ovarium lanjut dan metastatik, kanker peritoneum dan tuba fallopii.¹⁹

Inhibitor tirosin kinase lainnya yang telah diteliti adalah pazopanib dan vatalanib. Pazopanib bekerja seperti sunitinib dan sorafenib. Sedangkan vatalanib bekerja lebih selektif terhadap VEGFR 2. Analisis awal penelitian terapi dengan vatalanib menunjukkan bahwa vatalanib secara bermakna menghambat pertumbuhan sel tumor dan pembentukan

asites. Penelitian fase I yang mengkombinasikan vatalanib dengan carboplatin dan paclitaxel menyimpulkan bahwa kombinasi tersebut dapat ditoleransi dan dapat dipertimbangkan sebagai terapi lini pertama pada pasien dengan kanker ovarium stadium IC-IV. Penelitian terus dilanjutkan untuk meneliti kombinasi vatalanib dengan agen lain pada wanita yang sensitif terhadap platinum.^{20,21}

Toksitas Terapi Antiangiogenesis

Terapi antiangiogenesis secara umum telah diterima meskipun beberapa efek samping diketahui sebagai akibat dari terapi antiangiogenesis. Efek samping inhibitor angiogenesis adalah perdarahan, gangguan penyembuhan luka, hipertensi, hipotiodisme, proteinuria dan edema, kerusakan kulit, leukopenia, limfopenia dan imunomodulasi.²²

Perdarahan dan Gangguan Penyembuhan Luka

Terapi antiangiogenesis sangat mungkin dapat mengganggu interaksi sel endotel dan trombosis. Hilangnya integritas vaskuler akan menyebabkan komplikasi perdarahan, perforasi gastrointestinal dan gangguan penyembuhan luka dan ulkus. Komplikasi perdarahan telah dilaporkan pada 44% pasien yang diberikan terapi bevacizumab dan terjadi pada 20-60% pasien yang diberikan terapi inhibitor tirosin kinase. Masalah penyembuhan luka meningkat dari 3,4% menjadi 13% bila pembedahan dilakukan pada pasien yang mendapat terapi kombinasi bevacizumab dan kemoterapi dibandingkan dengan pasien yang mendapat kemoterapi tunggal.^{2,3,22}

Trombosis

Sel-sel endotelial mempunyai peranan penting dalam reaksi koagulasi pada daerah trauma dan mencegah penyebaran bekuan darah ke daerah yang endoteliumnya utuh. Untuk tujuan ini, beberapa faktor diproduksi dan disekresi oleh sel-sel endotel untuk mencegah aktivasi dan pembentukan kaskade koagulasi. VEGF merangsang koagulasi dengan menginduksi aktivitas faktor jaringan (*tissue factor/TF*), permeabilitas vaskuler dan proliferasi sel endotel dan migrasi ke konsentrasi yang lebih tinggi. Pada konsentrasi rendah, VEGF merupakan faktor pertahanan dan pemeliharaan lapisan sel endotelial. Penghambatan pada jalur VEGF secara in vivo dapat menyebabkan apoptosis sel endotel daripada hambatan aktivitas angiogenik VEGF. Oleh sebab itu, baik proliferasi sel endotel maupun apoptosis sel endotelial dapat mempengaruhi koagulasi. Kejadian trombosis telah ditemukan pada pasien yang diberi terapi inhibitor angiogenesis, dan bevacizumab secara primer meningkatkan resiko terhadap trombosis arterial. Namun demikian, insiden trombosis rendah pada pemberian inhibitor tirosin kinase sebagai monoterapi.^{2,3,22}

Hipertensi

Terapi kanker dengan inhibitor angiogenesis telah diketahui dapat menyebabkan hipertensi dan menurunkan *Left Ventricular Ejection Fraction*. Meskipun regulasi tekanan darah dengan anti hipertensi tidak terlalu efektif pemberiannya dapat dipertimbangkan untuk penyelamatan nyawa.^{3,22}

Hipotiroidisme

Kelenjar tiroid memiliki banyak kapiler dan pemberian inhibitor tirosin kinase dapat mempengaruhi homeostasis tiroid. Pada 36% pasien ditemukan hipotiroidisme setelah terapi inhibitor tirosin kinase. Gangguan pada fungsi tiroid ini dapat menimbulkan gejala kelelahan.²²

Proteinuria dan edema

Proteinuria dapat digunakan sebagai indikator kerusakan ginjal. Fungsi ginjal separuhnya diregulasi oleh VEGF dan inhibisi VEGF dapat menyebabkan proteinuria ringan. Lebih lanjut karena sejumlah besar hilang bersama urin, keseimbangan tekanan osmotik antara darah dan interstisial menjadi terganggu. Hal ini akan meningkatkan sekresi cairan ke dalam ruang interstisial dan menyebabkan edema.^{3,22}

Gangguan Kulit

Inhibisi angiogenesis dapat pula menyebabkan toksisitas yang berat pada kulit. Faktor pertumbuhan terlibat pada homeostasis kulit. Pada terapi dengan sunitinib atau sorafenib ditemukan gangguan kulit seperti depigmentasi, rambut rontok dan eritema akral.²²

Leukopenia, Limfopenia dan Immunomodulasi

VEGFR dihasilkan oleh hampir seluruh sel-sel hematopoetik dan prekursor sel endotelial. Karena itu, sangat mungkin suatu penghambatan angiogenesis dapat menyebabkan leukopenia, limfopenia dan juga trombositopenia. Sebagai tambahan, VEGF juga diketahui menghambat fungsi maturasi sel dendritik progenitor sehingga inhibisi terhadap VEGF dapat menimbulkan efek pada sistem imun dan menimbulkan immunomodulasi.^{3,22}

3. Simpulan

Penelitian retrospektif dan uji klinis fase II telah menunjukkan bahwa agen antiangiogenik menjanjikan pada terapi kanker ovarium. Diharapkan penelitian klinis fase III akan lebih menguatkan bukti bahwa hambatan pada VEGF dapat meningkatkan ketahanan hidup pada wanita dengan kanker ovarium. Beberapa efek samping serius ditemukan pada uji klinis inhibitor angiogenesis. Perlu penelitian lebih lanjut untuk menyimpulkan besarnya rasio manfaat dan kerugian terapi antiangiogenesis.

Daftar Acuan

1. Schorge J.O et.al. editors. Williams Gynecology. New York : Mac Graw-Hill.2008.
2. Kumaran GC, Jayson GC, Clamp AR. Antiangiogenic drug in ovarian cancer. *BJ Cancer*. 2009;100:1-7.
3. Deana GK, Secord AA. Antiangiogenic therapies in epithelial ovarian cancer. *Cancer Control*. 2011;18(1):31-43.
4. Andrijono. Biologi molekuler. Dalam : Sinopsis kanker ginekologi. Jakarta : Pustaka Spirit. 2009;42-45.

5. Gardlik R, Celec P, Bernadic M. Targeting angiogenesis for cancer (gene) therapy. *Bratisl Lek Listy*. 2011;112(8):428-434.
6. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5165-5171.
7. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5180-5186.
8. Sfakianos GP, Numnum TM, Halverson CB, et al. The risk of gastrointestinal perforation and/or fistula in patients with recurrent ovarian cancer receiving bevacizumab compared to standard chemotherapy: a retrospective cohort study. *Gynecol Oncol*. 2009;114(3):424-426.
9. Garcia AA, Hirte H, Fleming G, et al. Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia. *J Clin Oncol*. 2008;26(1):76-82.
10. Rose PG, Drake R, Braly PS, et al. Preliminary results of a phase II study of oxaliplatin, docetaxel, and bevacizumab as first-line therapy of advanced cancer of the ovary, peritoneum, and fallopian tube. *J Clin Oncol, 2009 ASCO Ann Meet Proc (Post-Meet Ed)*. 2009;27(15S May 20 suppl):5546. Abstract.
11. Micha JP, Goldstein BH, Rettenmaier MA, et al. A phase II study of outpatient first-line paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab for advanced-stage epithelial ovarian, peritoneal, and fallopian tube cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17(4):771-776.
12. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal cancer (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2010;28(18s):LBA1. Abstract.
13. Tew WP, Colombo N, Ray-Coquard I et al. VEGF-Trap for patients (pts) with recurrent platinum-resistant epithelial ovarian cancer (EOC): preliminary results of a randomized, multicenter phase II study. *J Clin Oncol, 2007 ASCO Ann Meet Proc (Post-Meet Ed)*. 2007;25(18S June 20 suppl): 5508. Abstract.
14. Colombo N, Mangili G, Mammoliti S et al. Aflibercept (VEGF Trap) for advanced epithelial ovarian cancer (EOC) patients (pts) with symptomatic malignant ascites: Preliminary results of a pilot study. *J Clin Oncol, 2008 ASCO Ann Meet Proc (Post-Meet Ed)*. 2008;26(15S May 20 suppl):14598. Abstract.

15. Coleman RL, Kamat A, Iyer R et al. Phase I and pharmacokinetic study of the novel VEGF-directed fusion protein, aflibercept, in combination with docetaxel in women with recurrent ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *J Clin Oncol, 2009 ASCO Ann Meet Proc (Post-Meet Ed)*. 2009;27(15S May 20 suppl):5549. Abstract.
16. Matulonis UA, Berlin S, Ivy P, et al. Cediranib, an oral inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor kinases, is an active drug in recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(33):5601-5606.
17. Moore M, Hirte HW, Siu L, et al. Phase I study to determine the safety and pharmacokinetics of the novel Raf kinase and VEGFR inhibitor BAY 43-9006, administered for 28 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumors. *Ann Oncol*. 2005;16(10):1688-1694.
18. Matei D, Sill MW, DeGeest K, et al. Phase II trial of sorafenib in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer (EOC) or primary peritoneal cancer (PPC): A Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *J Clin Oncol, 2008 ASCO Ann Meet Proc (Post-Meet Ed)*. 2008;26(15S May 20 suppl):5537. Abstract.
19. Buckstein R, Meyer RM, Seymour L, et al. Phase II testing of sunitinib: the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group IND Program Trials IND.182-185. *Curr Oncol*. 2007;14(4):154-161.
20. Friedlander M, Hancock KC, Benigno B, et al. Pazopanib (GW786034) is active in women with advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers: initial results of a phase II study. *J Clin Oncol, 2007 ASCO Ann Meet Proc (Post-Meet Ed)*. 2007;25(18S June 20 suppl):5561. Abstract.
21. Juretzka MM, Aghajanian C, Hensley ML, et al. Phase I trial of PTK787/ZK222584 (PTK/ZK) in combination with carboplatin (C) and paclitaxel (T) in platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian (EOC), fallopian tube (FT), or primary peritoneal (PPC) cancers. *J Clin Oncol, 2007 ASCO Ann Meet Proc (Post-Meet Ed)*. 2007;25(18S June 20 suppl):5564. Abstract.
22. Wu HC, Huang CT, Chang DK. Anti-angiogenic Therapeutic drugs for treatment of human cancer. *J. Cancer Mol*. 2008;4(2): 37-45.