

BAB 1

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker

Cancer, berasal dari kata *karkinos* dalam bahasa Yunani dan *cancer* dalam Bahasa Latin yang berarti “keping” karena pertama dideskripsikan oleh Hipocrates setelah menemukan adanya tumor dengan penyebaran berbentuk seperti keping di payudara (Auyang, 2016). Kanker merupakan pertumbuhan abnormal sel yang disebabkan oleh perubahan pada ekspresi gen yang mengarah pada disregulasi keseimbangan proliferasi sel dan kematian sel. Proliferasi yang tidak terkontrol ini akan berkembang menjadi populasi sel yang akan menginvasi jaringan dan bermetastasis ke tempat lain. Morbiditas yang signifikan dapat terjadi dan apabila tidak ditangani dapat mengakibatkan kematian (Ruddon, 2007).

2.2 Kanker Kolorektal**2.2.1 Definisi**

Kanker kolorektal merupakan kanker yang tumbuh di dalam kolon (usus besar) atau rectum (anus). Kanker ini dapat dinamakan kanker kolon maupun kanker rektal, tergantung dari tempat sel kanker mulai tumbuh. Kebanyakan kanker kolorektal muncul sebagai pertumbuhan pada *inner lining* kolon atau rektum, dan disebut *polyp*. Dua tipe utama polip diantaranya *adenomatous polyps* (adenomas), *hyperplastic polyps*, dan *inflammatory polyps* (American Cancer Society, 2015).

2.2.2 Etiologi dan Faktor Resiko

Kanker kolorektal merupakan proses penyakit multifaktorial. Menurut Dragovich *et al.*, (2016), etiologi dan faktor resiko kanker kolorektal diantaranya:

- Faktor genetik. Penelitian terkini mengindikasikan bahwa faktor genetik memiliki korelasi paling besar pada kanker kolorektal. Mutasi herediter pada gen *APC* merupakan penyebab dari *familial adenomatous polyposis* (FAP).
- Faktor diet. Studi epidemiologi menunjukkan bahwa terdapat peningkatan resiko kanker kolorektal dengan diet tinggi daging merah, lemak hewan, rendah serat, dan rendah asupan buah-buahan dan sayuran.
 - Gaya Hidup. Obesitas, merokok, dan kurangnya aktivitas fisik dihubungkan dengan peningkatan resiko kanker kolorektal.
 - Konsumsi alkohol. Dibandingkan dengan individu yang tidak mengonsumsi alkohol dan tidak memiliki riwayat kanker kolorektal dalam keluarga, individu yang mengonsumsi alkohol 30 g/hari atau lebih dan memiliki riwayat memiliki RR kanker kolon sebesar 2,80.
 - Indeks Massa Tubuh. Ukuran tubuh diduga dapat memengaruhi karsinogenesis kolorektal di tahap relatif awal, khususnya pada pria.
 - Riwayat keluarga. Apabila terdapat riwayat dalam keluarga yang pernah menderita polip adenomatosa, penyakit radang usus, dan kanker kolorektal maka peningkatan resiko mengalami kanker kolorektal juga semakin besar.

2.2.3 Epidemiologi

Kanker menyebabkan kematian 23% populasi generasi muda dan sekitar 530.000 kematian di Amerika pada tahun 1993. Empat kanker utama (paru-paru, kolorektal, payudara, dan prostat) telah mencapai angka 55 % kematian (Ames

dan Gold, 1998). Kanker kolorektal merupakan kanker nomor tiga di dunia yang paling banyak didiagnosa pada pria (663.000 kasus, total 10%) dan paling banyak kedua pada wanita (570.000 kasus, total keseluruhan 9.4%) (Ferlay *et al.*, 2010). Estimasi kasus total sebanyak 1,4 juta kasus dan 693.900 kematian terjadi sepanjang tahun 2012 (Torre *et al.*, 2015).

Kanker kolorektal merupakan salah satu jenis kanker yang memiliki laju insiden beberapa kali lebih tinggi di negara maju dibandingkan negara berkembang. Kanker kolorektal juga merupakan kanker yang paling banyak terdiagnosis pada laki-laki di seluruh dunia. Estimasi kasus baru kanker kolorektal di seluruh dunia sebanyak 746.300 untuk laki-laki (L) dan 614.300 untuk wanita (P). Sedangkan untuk estimasi angka kematian yang disebabkan kanker kolorektal sebanyak 373.600 (L) dan 320.300 (P). Di negara berkembang, angka estimasi kasus baru kanker kolorektal didapatkan sebesar 347.400 (L) dan 276.300 (P) dan angka kematian 198.200 (L) dan 162.500 (P) (Torre *et al.*, 2015).

Di Indonesia kanker kolorektal menempati peringkat ketiga kanker dengan insiden tertinggi. Laju insiden berdasarkan umur per 100.000 populasi di Indonesia sebesar 19.1 untuk laki-laki dan 15.6 untuk wanita. Lebih dari 30% kasus berusia 40 tahun atau lebih muda. 75% kasus kanker kolorektal di Indonesia ditemukan di rektostigmoid. (Abdullah *et al.*, 2012).

2.2.4 Patofisiologi

Kanker kolorektal berkembang dengan lambat selama bertahun-tahun. Telah lama diketahui bahwa kanker kolorektal merupakan hasil dari akumulasi gangguan genetik dan epigenetik genom seluler yang mengubah epitelium glandular normal menjadi *adenocarcinoma* (Bardhan dan Liu, 2013).

Kebanyakan kanker kolorektal dimulai dengan munculnya polip di lapisan epitel kolon atau rektum.

Tahap awal yang terjadi adalah mutasi dari APC (*adenomatous polyposis gene*) yang dijumpai pada individu dengan *familial adenomatous polyposis* (FAP). Protein yang dikode oleh APC penting untuk aktivasi onkogen *c-myc* dan *cyclin D1*. Mutasi pada APC sangat sering terjadi pada kanker kolorektal sporadis (Dragovich *et al.*, 2016). Selain mutasi, peristiwa epigenetik seperti metilasi DNA abnormal juga dapat menyebabkan peredaman gen supresor tumor atau aktivasi onkogen (Dragovich *et al.*, 2016).

Kanker kolorektal dikarakterisasi dengan defisiensi perbaikan DNA *mismatch*. Fenotip ini dihubungkan pada mutasi gen seperti MSH2, MLH2, dan PMS2. Mutasi ini berdampak pada H-MSI (Dragovich *et al.*, 2016).

2.2.5 Klasifikasi

Pada kanker kolorektal, klasifikasi didasarkan dari hasil pemeriksaan fisik, biopsi, dan *imaging test* seperti *CT-scan*, *MRI*, dan *X-ray*. Sistem klasifikasi yang paling sering digunakan saat ini untuk kanker kolorektal adalah sistem TNM dari *American Joint Committee on Cancer* (AJCC).

Tabel 2.1. Klasifikasi Kanker Kolorektal Menurut American Joint Committee on Cancer (American Cancer Society, 2015).

Tingkatan AJCC	Tingkatan TNM	Kriteria Kanker Kolorektal
Tingkat 0	Tis N0 M0	Tis: tumor terbatas pada mukosa. <i>Cancer in-situ</i>
Tingkat I	T1 N0 M0	Tumor menginvasi submukosa
Tingkat I	T2 N0 M0	Tumor menginvasi <i>muscularis propia</i>
Tingkat II-A	T3 N0 M0	Tumor menginvasi subserosa (tanpa melibatkan organ lain)
Tingkat II-B	T4 N0 M0	Tumor menginvasi organ terdekat atau masuk pada visceral peritoneum
Tingkat III-A	T1-2 N1 M0	N1: metastasis pada area limfe nodul 1-3, T1/T2
Tingkat III-B	T3-4 N1 M0	N1: metastasis pada area limfe noduli 1-3. T3/T4
Tingkat III-C	T apapun N2 M0	N2: metastasis pada 4 atau lebih area limfe noduli.
Tingkat IV	T apapun N apapun M1	Metastase lebih jauh muncul

2.2.6 Kanker Kolorektal Metastase

Kanker kolorektal metastase merupakan suatu kondisi ketika sel kanker terlepas dari tumor yang terbentuk di kolon atau rektum, kemudian menyebar ke bagian lain dari tubuh melalui sistem peredaran darah atau pembuluh limfe. Sel-sel ini dapat menetap dan membentuk tumor baru pada organ yang berbeda. Walaupun telah menyebar pada organ yang berbeda, namun penamaannya tetap mengikuti bagian tubuh di lokasi kanker pertama kali menginvasi. Metastase kanker kolon dan rektal yang paling umum terjadi pada liver, paru-paru, dan tulang. Untuk manajemen terapi kanker kolorektal metastase digunakan irinotecan, oxaliplatin, dan fluorourasil karena mencapai *outcome* (*median survival*) yang paling baik. Penambahan obat biologis seperti anti-VEGF atau anti-EGFR meningkatkan *survival* lebih jauh. Anti-VEGF antibodi

monoklonal bevacizumab secara signifikan memperpanjang *survival* ketika ditambahkan pada terapi lini pertama atau kedua (Stefano *et al.*, 2014).

2.2.7 Terapi

Terapi kolorektal kanker diantaranya tindakan bedah yang mengangkat jaringan tumor, terapi radiasi yang menggunakan *X-ray* energi tinggi untuk menghancurkan sel kanker, dan penggunaan kemoterapi yang akan menghancurkan sel kanker melalui mekanisme penghentian kemampuan sel kanker untuk tumbuh dan membelah diri. Tipe kemoterapi untuk kanker kolorektal antara lain capecitabine (Xeloda), fluorouracil (5-FU, Aducil), irinotecan (Camptosar, dan oxaliplatin (Eloxatin). (American Society of Clinical Oncology, 2015).

Dalam penggunaan kemoterapi seringkali dikombinasi dengan obat golongan *targeted therapy*. *Targeted therapy* merupakan pengobatan yang memiliki target gen spesifik kanker, protein, atau jaringan yang berkontribusi pada pertumbuhan dan perkembangan kanker. Terapi ini memblokir pertumbuhan dan persebaran sel kanker dengan keuntungan membatasi kerusakan pada sel sehat. Tipe *targeted therapy* yang digunakan untuk kanker kolorektal antara lain (American Society of Clinical Oncology, 2015):

a) Terapi anti-angiogenesis

Memiliki mekanisme menghentikan angiogenesis yang merupakan proses pembentukan pembuluh darah baru. Dengan dihambatnya angiogenesis maka diharapkan sel tumor akan mengalami kekurangan nutrisi dan akhirnya mati. Contoh dari obat tipe ini yaitu bevacizumab (Avastin), Ziv-aflibercept, dan ramucirumab.

b) *Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor*

Mekanisme dari *targeted therapy* tipe ini adalah dengan memblokir EGFR sehingga pertumbuhan sel kolorektal kanker dapat diperlambat. Contoh dari obat tipe ini adalah cetuximab dan panitumumab.

Menurut American Society of Clinical Oncology (2015), kemoterapi dan *targeted therapy* seringkali digunakan dalam regimen kombinasi, meliputi:

- a) 5-FU + leucovorin + oxaliplatin (FOLFOX)
- b) 5-FU + leucovorin + irinotecan (FOLFIRI)
- c) 5-FU + leucovorin
- d) Capecitabine + irinotecan/oxaliplatin
- e) FOLFIRI + ziv-aflibercept/ramucirumab

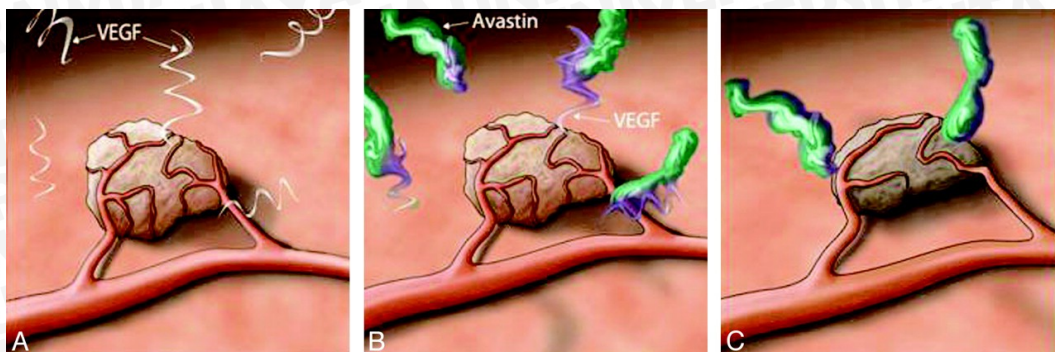
2.3 Bevacizumab

2.3.1 Definisi

Bevacizumab merupakan *recombinant humanized monoclonal antibody*. Bevacizumab termasuk dalam kelas angiogenesis *inhibitor* dan merupakan terapi pertama yang disetujui oleh FDA untuk menghambat angiogenesis (Mukherji, 2009). Angiogenesis memainkan peran penting pada progresi tumor, khususnya pada pertumbuhan dan metastasis tumor solid. Hambatan tumor angiogenesis telah menjadi salah satu strategi penting untuk terapi kanker. Beberapa angiogenesis *inhibitor* yang tersedia antara lain bevacizumab (Avastin), sorafenib (Nexavar), dan sunitinib (Sutent) telah berhasil menjadi terapi klinis tumor solid dikombinasi dengan kemoterapi (Liu *et al.*, 2012). Bevacizumab berwarna jernih hingga sedikit keruh, tidak berwarna hingga coklat pucat, steril, dan memiliki pH 6,2 untuk sediaan infus intravena (Juffali, 2007).

2.3.2 Mekanisme Aksi

Mekanisme kerja bevacizumab dijelaskan pada Gambar 2.1 berikut:



Gambar 2.1 Mekanisme Kerja Bevacizumab (Mukherji, 2010).

Ketika massa tumor semakin membesar maka faktor pro-angiogenik akan dilepaskan untuk memicu pertumbuhan pembuluh baru disekitar jaringan tumor. Pembuluh ini menyediakan suplai darah yang memberikan nutrisi untuk pertumbuhan tumor melebihi 2-3 mm (Vasudev dan Reynolds, 2014). Pertumbuhan pembuluh baru memerlukan ekspresi *pro-angiogenic growth factor*, termasuk *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Bevacizumab mengikat VEGF-A, salah satu bentuk isoform VEGF yang menstimulasi proliferasi sel endotel, sehingga menghambat proses angiogenesis. Tidak terbentuknya pembuluh darah akan menyebabkan berkurangnya suplai darah yang membawa nutrisi dan oksigen untuk sel kanker (Mukherji, 2009). Selain itu tidak adanya pembuluh akan membuat *waste product* menumpuk di dalam sel hingga akhirnya menyebabkan kematian sel (Juffali, 2007).

2.3.3 Indikasi

Bevacizumab telah digunakan secara luas sebagai regimen terapi lini pertama untuk kanker kolorektal metastase dikombinasi dengan kemoterapi berbasis *fluoropyrimidine* (Dranitsaris *et al.*, 2010; Loupakis *et al.*, 2014), dikombinasi dengan kemoterapi berbasis platinum untuk kanker paru non-small

cell (Vokes *et al.*, 2013), dikombinasi dengan paclitaxel untuk terapi lini pertama kanker serviks (Tewari *et al.*, 2014). Kombinasi bevacizumab dengan capecitabine atau paclitaxel digunakan untuk terapi lini pertama kanker payudara metastase (Montero *et al.*, 2012), dikombinasi dengan interferon alfa-2a untuk terapi lini pertama kanker ginjal metastase atau tingkat lanjut (Escudier *et al.*, 2008), dan dikombinasi dengan carboplatin dan paclitaxel untuk terapi lini pertama dengan kanker epitel ovarium, tuba falopi, atau kanker peritoneal primer (European Medicines Agency, 2013).

2.3.4 Pemberian

Dalam penggunaannya, bevacizumab dikombinasi dengan agen kemoterapi lain. Bevacizumab di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang diberikan secara kombinasi dengan antineoplastik lain yaitu FOLFOX dan FOLFIRI dengan dosis 5 – 10 mg/kg BB. Secara umum dosis dan jadwal penggunaan bevacizumab untuk berbagai tipe kanker tersaji dalam Tabel 2.2 berikut:

Tabel 2.2. Dosis dan Jadwal Penggunaan Bevacizumab

Tipe Kanker	Kemoterapi	Dosis Avastin	Jadwal
NSCLC	Paclitaxel/carboplatin	15 mg/kg IV	Setiap 3 minggu
rGBM	-	10 mg/kg IV	Setiap 2 minggu
prOC	Paclitaxel (Setiap minggu)	10 mg/kg IV	Setiap 2 minggu
	<i>Pegylated liposomal doxorubicin</i>	10 mg/kg IV	
	Topotecan (setiap minggu)	10 mg/kg IV	
	Topotecan (setiap 3 minggu)	15 mg/kg IV	
mRCC	IFN	10 mg/kg IV	Setiap 2 minggu
CC	Cisplatin/paclitaxel	15 mg/kg IV	Setiap 3 minggu
	Topotecan/paclitaxel		
MCRC	IFL (irinotecan/5FU/leucovorin)	5 mg/kg IV	Setiap 2 minggu
	FOLFOX4 (5FU/LV/oxaliplatin)	10 mg/kg IV	
	Fluoropyrimidine /irinotecan/oxaliplatin	5 mg/kg IV 7.5 mg/kg IV	

(Avastin Prescribing Information, 2015)

Keterangan :

NSCLC (*Non-squamous non-small cell lung cancer*)mRCC (*metastatic renal cell carcinoma*)CC (*cervical cancer*)rGBM (*Recurrent Glioblastoma*)MCRC (*Metastatic Colorectal Cancer*)

Bevacizumab lazim diberikan sebagai kombinasi dengan agen kemoterapi lain setiap 2-3 minggu hingga 6 siklus (Bonomi *et al.*, 2013), 12 siklus (Loupakis *et al.*, 2014). Rata-rata pemberian bevacizumab sebanyak 6 siklus dengan rentang 1-24 siklus (Dranitsaris *et al.*, 2010). Ketika siklus dengan kombinasi kemoterapi telah selesai, bevacizumab dapat dilanjutkan sebagai monoterapi (Hoffman La-Roche, 2009).

Pemberian infus intravena untuk dua infus pertama diberikan secara perlahan, infus pertama dalam rentang waktu lebih dari 90 menit dan infus kedua lebih dari 60 menit. Untuk pemberian intravena selanjutnya diberikan selama 30 menit (European Medicines Agency, 2013).

2.3.5 Efek samping obat

Bevacizumab memiliki efek samping yang dibedakan menjadi dua, pertama *infusion-related-reactions*, yaitu efek samping yang dapat muncul selama infus atau hingga 24 jam kedepan. Yang kedua adalah efek samping yang dapat muncul beberapa hari hingga beberapa minggu kemudian. Neutropenia dapat muncul karena bevacizumab dapat menurunkan jumlah sel darah putih yang diperlukan untuk melawan infeksi dan membantu pembekuan darah. Efek samping yang paling sering muncul (dialami oleh lebih dari 1 pada 10 pengguna) termasuk: peningkatan tekanan darah, kesemutan di tangan dan kaki, perasaan lemah dan tidak bertenaga, lelah, diare, mual, muntah, dan nyeri perut (European Medicines Agency, 2013). Efek samping yang dilaporkan dari penelitian skala besar oleh Chabter dan Longo (2011) tersaji pada Tabel 2.3 berikut ini:

Tabel 2.3. Efek samping bevacizumab yang dilaporkan dari penelitian fase-III skala besar (Chabner dan Longo, 2011).

Efek samping	IFL +/- BV (%)		E4599 (%)		E2100 (%)	
	BV	Control	BV	Control	BV	Control
HTN	11.0	2.3	7.0	0.7	14.8	0
Proteinuria	0.8	0.8	3.1	0	3.5	0
Perdarahan	3.1	2.5	4.4	0.7	0.5	0
Venous thromboembolism	12.5	11.4	TD	TD	2.1	1.5
Arterial thrombosis	6.9	4.8	TD	TD	1.9	0
Perforasi saluran cerna	1.5	0	TD	TD	0.5	0
Sakit kepala	TD	TD	3.0	0.5	2.2	0
Neutropenia	TD	TD	25.5	16.8	0	0.3

Irinotecan, 5-FU and leucovorin (IFL) +/- bevacizumab pada kanker kolorektal lanjutan ; E4599: Carboplatin dan paclitaxel +/- bevacizumab pada kanker NSCLC; E2100: Paclitaxel +/- bevacizumab pada kanker payudara lanjutan ; BV: bevacizumab; TD: tidak dilaporkan

2.4 Hipertensi

2.4.1 Definisi dan Klasifikasi

Hipertensi (HTN) atau dikenal sebagai tekanan darah tinggi didefinisikan sebagai kondisi tekanan darah sistolik (SBP) terukur > 140 mmHg dan tekanan darah diastolik terukur > 90 mmHg (Bell *et al.*, 2015). Hipertensi merupakan faktor resiko utama untuk miokard infark, stroke, penyakit vaskular, dan *chronic kidney disease*. Faktor pemicu hipertensi dapat dibedakan menjadi faktor yang dapat dikontrol (*controlled factor*) seperti kebiasaan merokok, obesitas, aktivitas fisik, dan pola diet makanan tinggi garam dan lemak jenuh. Sedangkan faktor yang tidak dapat di kontrol (*uncontrolled factor*) diantaranya usia, jenis kelamin, dan riwayat hipertensi pada keluarga.

National Heart Foundation Australia (2016) berdasarkan JNC 8 mengklasifikasikan tingkatan tekanan darah pada orang dewasa menjadi 7 kategori yaitu Optimal, Normal, Prehipertensi (*High-normal*), Hipertensi Grade I (*mild*), Hipertensi Grade II (*moderate*), Hipertensi Grade III (*severe*), dan *isolated systolic hypertension*. Apabila tekanan darah sistolik dan diastolik masuk dalam kategori yang berbeda maka kategori tertinggi diaplikasikan pada subyek dan manajemen hipertensi dapat diterapkan. Klasifikasi tekanan darah pada orang dewasa disajikan pada Tabel 2.4 berikut :

Tabel 2.4 Klasifikasi Tekanan Darah Pada Orang Dewasa

Kategori Diagnosa	Sistolik (mmHg)	Diastolik (mmHg)
Optimal	< 120	< 80
Normal	120 – 129	80 – 84
Prehipertensi (Tinggi-Normal)	130 – 139	85 – 89
Hipertensi Tingkat 1 (Ringan)	140 – 159	90 – 99
Hipertensi Tingkat 2 (Sedang)	160 – 179	100 – 109
Hipertensi Tingkat 3 (Berat)	≥ 180	≥ 110
<i>Isolated systolic hypertension</i>	>140	< 90

2.4.2 Etiologi

Hipertensi dapat dibedakan menjadi hipertensi primer dan sekunder. Hipertensi primer tidak diketahui penyebabnya dan tidak dapat disembuhkan sepenuhnya, namun dapat dikontrol dengan terapi yang tepat. Hipertensi sekunder muncul karena adanya kondisi medis yang mendasari atau karena pemakaian obat-obatan tertentu. Penyebab hipertensi sekunder tersaji dalam

Tabel 2.5 berikut: (Bell *et al.*, 2015):

Tabel 2.5. Penyebab Hipertensi Sekunder

Penyakit yang Mendasari	Obat-obatan dan produk
<ul style="list-style-type: none"> • Penyakit ginjal • Tumor kelenjar adrenal • Gangguan pembuluh darah kongenital • Penyakit tiroid • Konsumsi alkohol kronis • Gangguan tidur obstruktif 	<ul style="list-style-type: none"> • NSAIDS • Kontrasepsi oral • Decongestan • Cocain • Amfetamin • Kortikosteroid • Makanan tinggi garam • Alkohol • Obat-obatan lain

2.4.3 Patofisiologi

Hipertensi primer terjadi karena dua faktor, pertama karena adanya masalah hormonal [hormon natriuretik, *renin-angiotensin-aldosterone system* (RAAS)] atau adanya gangguan elektrolit (natrium, klorida, kalium). Hormon natriuretik menyebabkan peningkatan konsentrasi natrium di dalam sel dan mengakibatkan peningkatan tekanan darah. RAAS meregulasi natrium, kalium, dan volume darah yang akan meregulasi tekanan darah di arteri. Dua hormon yang terlibat di sistem RAAS termasuk angiotensin II dan aldosteron. Angiotensin II menyebabkan penyempitan pembuluh darah, meningkatkan pelepasan senyawa yang meningkatkan tekanan darah, dan meningkatkan produksi aldosteron. Aldosteron menyebabkan natrium dan air tertahan di darah. Hasilnya volume darah menjadi lebih besar dan akan meningkatkan tekanan di jantung dan meningkatkan tekanan darah (Bell *et al.*, 2015). Selain itu, sintesis *nitric oxide* (NO) juga merupakan regulator kuat tekanan darah yang apabila dihambat maka akan menyebabkan peningkatan tekanan darah (Sander *et al.*, 1999). Disfungsi endotel dan defisiensi NO akibat dihambatnya *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) terimplikasi dalam patogenesis hipertensi (Zhao *et al.*, 2009).

2.5 Hipertensi Pada Pengguna Bevacizumab

Hipertensi menjadi salah satu efek samping yang paling sering muncul pada penggunaan terapi anti-angiogenic. Tak terkecuali dengan bevacizumab. Dari studi yang dilakukan oleh Pande *et al.* (2007), 35% pasien kanker mengalami hipertensi setelah menggunakan bevacizumab dalam regimen terapinya dengan rincian sebanyak 20% mengalami onset HT baru dan 80% mengalami eksaserbasi HT yang telah diderita.

Pada tabel 2.3 disebutkan bahwa penggunaan bevacizumab dengan IFL memiliki insiden hipertensi sebesar 11% dibandingkan kelompok kontrol yang tidak menggunakan bevacizumab. Pada regimen terapi berbasis oxaloplatin (E-4599) yang dikombinasi dengan bevacizumab insiden hipertensi muncul sebesar 7% dibandingkan kelompok kontrol. Sedangkan kombinasi paclitaxel dengan bevacizumab memunculkan efek samping hipertensi sebesar 14,8 % dibandingkan kelompok kontrol (Chabner dan Longo, 2011)

Tabel 2.6 Studi Klinis Mengenai Insiden Hipertensi yang Disebabkan Oleh Bevacizumab (Pande *et al.*, 2007).

Table III. Incidence of bevacizumab induced hypertension: clinical studies.

No.	Pathological disease	Dose of drug	Incidence of hypertension, grade III/IV	Reference
1	Metastatic colorectal cancer - BV/FU/LV	5 mg/kg	16%	Kabbinavar <i>et al.</i> (13;14)
2	Metastatic colorectal cancer - BV/Irinotecan/FU/LV	5 mg/kg	11%	Hurwitz H <i>et al.</i> (8)
3	Metastatic colorectal cancer - BV/FOLFIRI	5 mg/kg	15%	Hoff PM <i>et al.</i> (15)
4	Advanced pancreatic cancer -BV/Capecitabine/Gemcitabine	15 mg/kg	11.7%	Javle MM <i>et al.</i> (16)
5	Metastatic pancreatic cancer - BV/Gemcitabine	10 mg/kg	19%	Friberg G <i>et al.</i> (3)
6	Metastatic renal cell carcinoma - BV	10 mg/kg	20.5%	Yang JC <i>et al.</i> (7)
7	Metastatic non small cell lung cancer - BV/Carboplatin/Paclitaxel	15 mg/kg	5.7%	Johnson DH <i>et al.</i> (17)
8	Metastatic breast cancer - BV/Capecitabine	15 mg/kg	17.9%	Miller KD <i>et al.</i> (18)

Abbreviations: FU= 5-fluorouracil; LV= leucovorin; FOLFIRI= 5-FU, LV and irinotecan.

Studi klinis pada Tabel 2.6 menyebutkan insiden hipertensi rata-rata muncul pada kanker colon metastase, kanker pankreas metastase, kanker pankreas lanjutan, kanker sel ginjal metastase, kanker paru non-small cell

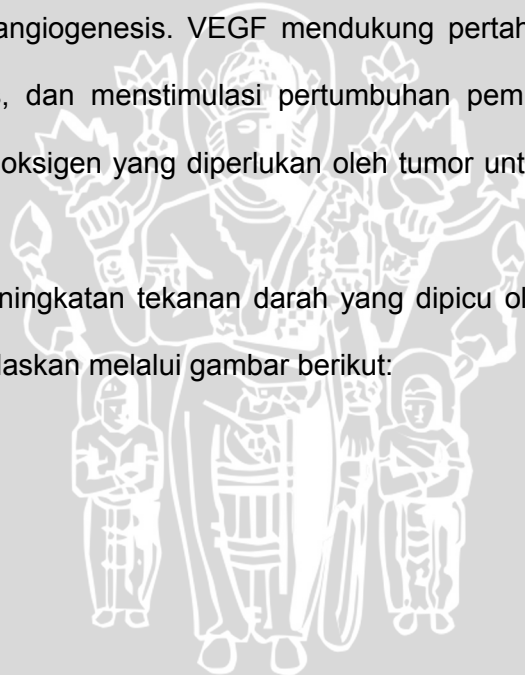
metastase, dan kanker payudara metastase dalam berbagai kombinasi kemoterapi dan berbagai dosis (Pande *et al.*, 2007).

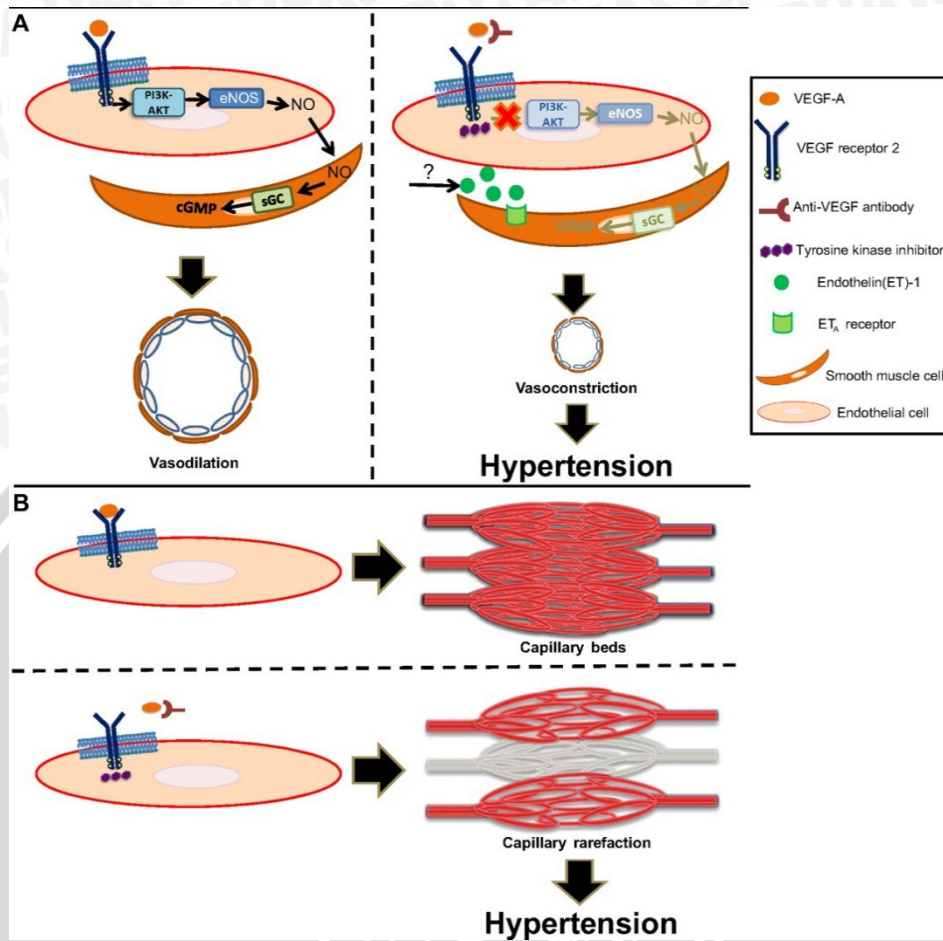
Efek bevacizumab telah diketahui dapat meningkatkan tekanan darah. Namun secara spesifik, setelah mendapatkan bevacizumab, terjadi sedikit peningkatan tekanan darah diastolik sedangkan pada tekanan darah sistolik peningkatan terjadi secara insignifikan (Naz *et al.*, 2014).

2.6 Mekanisme

Vascular endothelial growth factor (VEGF) adalah faktor utama yang terlibat dalam tumor angiogenesis. VEGF mendukung pertahanan sel endotel, migrasi, permeabilitas, dan menstimulasi pertumbuhan pembuluh darah yang mensuplai nutrisi dan oksigen yang diperlukan oleh tumor untuk tumbuh (Cai *et al.*, 2013).

Mekanisme peningkatan tekanan darah yang dipicu oleh inhibitor VEGF *signaling pathway* dijelaskan melalui gambar berikut:

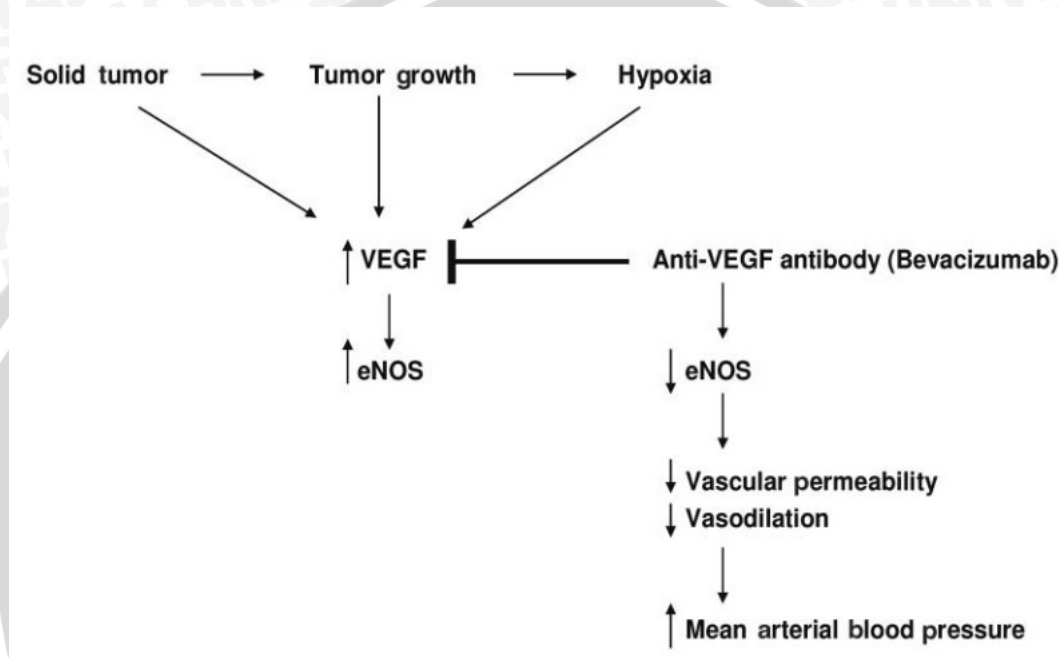




Gambar 2.2 Mekanisme Peningkatan Tekanan Darah yang Dipicu Oleh Terapi Anti-Angiogenik (de Jesus-Gonzalez et al., 2012).

Hasil penelitian mengimplikasikan peningkatan resistensi vaskular perifer dalam patofisiologi hipertensi yang dipicu terapi anti-angiogenik. VEGF yang terikat pada VEGFR2 mengaktifasi aktivitas tyrosine kinase intrinsik, dan pada akhirnya mengaktifasi endothelial NO synthase dan meningkatkan produksi NO (Aktivasi VEGF receptor 2 (VEGFR-2) oleh VEGF-A mengarah pada aktivasi beragam jalur termasuk phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K)-AKT, PI3K-AKT memfosforilasi dan mengaktifasi *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS), menyebabkan peningkatan produksi NO. NO bermigrasi pada sel otot polos vaskuler tetangga dan mengikat *soluble guanylate cyclase* (sGC), mengarah

pada vasodilatasi yang dimediasi *cGMP – dependent kinase*. Ketika *signaling pathway* VEGF dihambat, *NO pathway* juga ikut ditekan dan endothelin (ET)-1 *pathway* distimulasi sehingga memicu vasokonstriksi dan akhirnya timbul hipertensi (de Jesus-Gonzalez *et al.*, 2012).



Gambar 2.3 Mekanisme Hipertensi Yang Disebabkan Terapi Anti-Angiogenesis (Pande *et al.*, 2007).

NO yang diproduksi oleh eNOS memainkan peran vital dalam mengontrol *mean arterial pressure* melalui mekanisme sebagai berikut : (i) penghambatan agregasi platelet dan leukosit, (ii) penghambatan proliferasi sel otot polos vaskuler, (iii) penurunan resistensi vaskuler, (iv) dan peningkatan ekskresi natrium melalui urin. Dengan demikian NO penting untuk menjaga volume plasma dan tekanan darah. Hipertensi yang dipicu terapi anti-angiogenik juga diduga merupakan konsekuensi dari peningkatan resistensi mikrovaskuler dan regresi vaskuler dari apoptosis sel endotel (Pande *et al.*, 2007).

2.7 Terapi

Hipertensi yang dipicu oleh bevacizumab dapat diatasi dengan pemberian agen antihipertensi oral. Inisiasi obat-obatan antihipertensi harus dipertimbangkan ketika TD > 14/90 mmHg atau ketika ada peningkatan DBP > 20 mmHg. Jika terdapat kondisi sebagai berikut: (i) SBP > 160 mmHg dan DBP > 100mmHg, (ii) terdapat *hypertensive crisis*, (iii) atau ketika intervensi antihipertensi tidak memberikan perbaikan pada TD maka dosis terapi antiangiogenik harus diturunkan atau dihentikan hingga terapi antihipertensi memberikan efek (de-Jesus Gonzalez, 2012).

Obat-obatan antihipertensi yang digunakan untuk mengatasi hipertensi yang disebabkan terapi antiangiogenik termasuk *calcium channel blockers* (CCB), *RAS inhibitor*, *beta-blocker*, dan diuretik. Penggunaan diuretik untuk mengatasi hipertensi tidak disarankan untuk pasien yang menerima regimen kemoterapi berbasis cisplatin (European Medicines Agency, 2013). Pande *et al.* (2007) melaporkan bahwa *ACE-inhibitor* (quinapril) merupakan agen yang paling efektif dan paling sering digunakan untuk mengatasi hipertensi yang disebabkan oleh terapi anti-angiogenesis.