



Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Sebagai Sasaran Terapi Kanker Kolorektal

Santosa*, C. Suharti**

Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I, ** Kepala Sub Bagian Hematologi Onkologi Medik Bagian Penyakit Dalam FK UNDIP/RS. Dr. Kariadi Semarang

ABSTRAK

Karsinoma kolorektal merupakan keganasan keempat di seluruh dunia dengan perkiraan kasus baru 1.023.000 dan kematian 529.000 tiap tahun. Di Indonesia dari berbagai laporan terdapat kenaikan jumlah kasus tetapi belum ada angka yang pasti berapa insiden karsinoma kolorektal.

Masalah-masalah dalam pengelolaan adalah karena pasien sering datang pada stadium lanjut, refrakter terhadap regimen sitostatika, dan efek samping sitostatika; sehingga dikembangkan pilihan terapi yang ditujukan pada sasaran spesifik pada *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR).

EGFR bersama ligand spesifiknya seperti EGF (*epidermal growth factor*), bFGF (*basic fibroblast growth factor*), VEGF (*vascular endothelial growth factor*), dan TGF- β (*transforming growth factor- β*) berperan penting dalam pertumbuhan dan *survival* kanker kolorektal. Ekspresi EGFR pada kanker kolorektal berhubungan dengan agresivitas penyakit dan prognosis yang buruk. Aktivasi EGFR menstimulasi pertumbuhan dan progresi tumor melalui beberapa mekanisme yaitu memacu proliferasi, angiogenesis, invasi, metastasis dan menghambat apoptosis, adesi dan differensiasi. Terdapat variabilitas ekspresi atau disregulasi EGFR pada keganasan.

EGFR merupakan target rasional pada strategi antitumor. Pengembangan sasaran terapi ditujukan terhadap interaksi ikatan domain ligand ekstraseluler seperti antibodi monoklonal (mAbs) dan yang berikatan intraseluler seperti tirosin kinase inhibitor. Antibodi monoklonal (mAbs) bereaksi terhadap EGFR melalui mekanisme sebagai berikut :

1. Ikatan ekstraseluler
2. Internalisasi kompleks reseptor antibodi
3. Inhibisi jalur sinyal EGFR
4. Meningkatkan stimulasi respon imunologis.

Tyrosine Kinase Inhibitor (TKIs) langsung bereaksi terhadap EGFR melalui mekanisme aksi :

1. Ikatan intraseluler
2. mencegah aktivasi tirosin kinase
3. Inhibisi jalur sinyal EGFR.

Penelitian paling luas mengenai mAbs anti EGFR adalah cetuximab, yang dikenal sebagai IMC-25 atau C225, suatu mAb *chimeric* yang dirancang khusus menghambat EGFR. Cetuximab telah disetujui penggunaannya oleh *Food and Drug Administration* dan *Swiss Medical Control Agency* untuk pengobatan kanker kolorektal yang tidak respon terhadap irinotecan. Bevacizumab merupakan antibodi manusia yang berperan menghambat VEGF. FDA mengakui penggunaan bevacizumab dalam kombinasi dengan regimen flurouracil intravena sebagai terapi awal kanker kolorektal lanjut. Uji klinis gefitinip untuk kanker kolorektal masih terbatas.

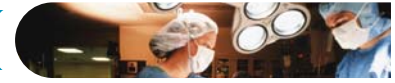
PENDAHULUAN

Karsinoma kolorektal merupakan keganasan ke empat di seluruh dunia dengan perkiraan kasus baru 1.023.000 dan kematian 529.000 tiap tahun.¹ Di Amerika Serikat menduduki urutan keganasan ke tiga dan menjadi penyebab kematian ke dua terbanyak. Pada tahun 2005 diperkirakan akan ditemukan 145.290 kasus baru dengan kematian 56.290.²

Di Indonesia dari berbagai laporan terdapat kenaikan jumlah kasus tetapi belum ada angka pasti insiden karsinoma kolorektal. Sjamsuhidajat (1986) dari evaluasi data di Departemen Kesehatan mendapatkan 1,8 per 100.000 penduduk. Tirtosugondo (1986) untuk Kodya Semarang, melaporkan peningkatan karsinoma kolorektal dengan *Age Standardized Rate* (ASR) per 100.000 penduduk untuk laki-laki tahun 1970-1974: 2,5; tahun 1980-1981: 3,2; sementara untuk wanita tahun 1970-1974: 2,2 tahun 1982: 3,4 dan menduduki urutan ke lima di antara keganasan lain.³

Modalitas terapi kanker kolorektal adalah pembedahan, radioterapi dan kemoterapi sesuai stadium penyakitnya. Terapi kanker kolorektal stadium dini dilakukan dengan pembedahan, tetapi keadaan lanjut dan tidak dapat dibedah merupakan masalah dan sering fatal. Deteksi dini merupakan suatu upaya untuk menemukan kanker kolorektal stadium awal. Radioterapi dan kemoterapi merupakan pilihan pada stadium lanjut.⁴⁻¹⁰

Terapi sitostatika untuk kanker kolorektal di beberapa pusat kanker menggunakan fluorourasil (FU), irinotecan dan obat baru oxaliplatin. Masalah dalam pengelolaan karsinoma kolorektal adalah refrakter terhadap regimen sitostatika dan adanya efek samping sehingga diperlukan pilihan terapi lain.¹¹⁻¹⁵



Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) bersama ligand spesifiknya seperti EGF (*epidermal growth factor*), bFGF (*basic fibroblast growth factor*), VEGF (*vascular endothelial growth factor*), dan TGF- β (*transforming growth factor- β*) berperan penting dalam pertumbuhan dan *survival* kanker kolorektal. Ekspresi EGFR pada kanker kolorektal berhubungan dengan agresivitas penyakit dan prognosis yang buruk.^{13,16} Sasaran terapi terhadap EGFR merupakan strategi baru untuk pengobatan kanker kolorektal. Pada makalah ini akan dibahas terapi biologi dengan inhibitor EGFR yang merupakan pilihan terapi baru dalam pengelolaan kanker kolorektal.

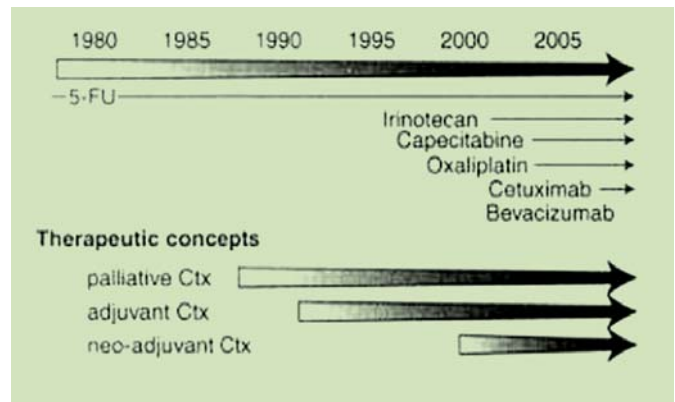
PENGELOLAAN KANKER KOLOREKTAL

Modalitas terapi untuk kanker kolon adalah pembedahan, radio-terapi dan kemoterapi menggunakan obat sitotoksik. Terapi yang baru adalah terapi biologis yang ditunjukkan pada sasaran molekul spesifik yang berkaitan dengan pertumbuhan tumor. Stadium patologi masih merupakan indikator prognostik penting. *American Joint Committee on Cancer* memperkenalkan sistem TNM dalam menentukan stadium kanker kolorektal dan memprediksi *five-year survival rate* (**Tabel 1**).^{3,17}

Terapi pembedahan tetap merupakan pilihan utama pada penatalaksanaan kolorektal yang masih terlokalisir. Terapi adjuvan dengan radiasi digunakan untuk memperbaiki hasil terapi dan mengurangi kekambuhan lokal. Radiasi dapat dilakukan pra dan pasca bedah dikombinasi dengan kemoterapi. Radiasi dapat berupa radiasi eksternal atau brakiterapi.³

Kemoterapi telah dikenal lama untuk kanker kolorektal lanjut. Pilihan pengobatan untuk kanker kolorektal lanjut telah meluas untuk beberapa tahun terakhir termasuk sitotoksik baru dan terapi biologi (**Gambar 1**). Obat-obat sitotoksik lama adalah 5-fluorouracil (5-FU), capecitabine, sedangkan yang baru adalah irinotecan dan oxaliplatin. 5-fluorouracil (5-FU) masih merupakan tulang punggung pengobatan kanker kolorektal. Antibodi monoklonal cetuximab dan bevacizumab merupakan agen biologi yang telah digunakan untuk kanker kolorektal yang metastasis.^{17,18}

Pasien karsinoma kolorektal stadium II-III berisiko tinggi mengalami kekambuhan lokal maupun sistemik. Rekomendasi tingkat A oleh Kelompok Kerja Adenokarsinoma Kolorektal (2004) adalah kemoterapi pada stadium III/Dukes C dengan 5-FU/FA atau capecitabine hingga 6 bulan dan pada stadium IV/metastasis dengan 5-FU/FA atau capecitabine hingga 6 bulan ditambah oxaliplatin atau irinotecan selama 6 bulan. Rekomendasi tingkat B: dipertimbangkan pemberian kemoterapi pada stadium IIA/Dukes B1. Rekomendasi tingkat D pada stadium IIB/Dukes B2: kemoterapi 5-FU/FA atau capecitabine, hingga 6 bulan.³



Gambar 1. Obat-obat yang diakui FDA dalam pengelolaan kanker kolorektal lanjut dan median *survival* keseluruhan pada percobaan fase III.¹⁷

Keterangan: 5-FU: 5-fluorouracil, Ctx:kemoterapi

Protokol kombinasi menggunakan 5-FU/LV, per infus (bukan bolus) ditambah irinotecan (FOLFIRI) dan oxaliplatin (FOLFOX) lebih baik dibandingkan 5-FU/LV dengan IFL (bolus 5-FU/LV ditambah irinotecan), standar yang dipakai mulai tahun 2000. Pada **tabel 2** dapat dilihat ringkasan percobaan klinis penggunaan irinotecan dan oxaliplatin sebagai terapi lini pertama kanker kolorektal.

Tabel 1. Sistem Stadium TNM untuk Kanker Kolorektal¹⁷

Stadium	Klasifikasi TNM	Five-Year survival (%)
I	T1-2,N0,M0	>90
IIA	T3,N0,M0	60-85
IIB	T4,N0,M0	
IIIA	T1-2,N1,M0	25-65
IIIB	T3-4,N1,M0	
IIIC	Semua T, N2,M0	5-7
IV	Semua, semua N, M1	

Tumor primer (T)

- TX : Tumor primer tak dapat ditentukan
- N0 : Tidak ditemukan tumor primer
- Tis : Carcinoma in situ
- T1 : Tumor menyebuk sub mukosa
- T2 : Tumor menyebuk muskularis propia
- T3 : Tumor menembus muskularis propia ke sub serosa atau ke peritoneum atau jaringan perirektal
- T4 : Tumor menginfiltrasi organ atau struktur atau ke peritoneum visceral

Kelenjar limfe regional(N)

- NX : KGB regional tidak dapat ditentukan
- N0 : Tak terdapat keterlibatan KGB regional
- N1 : Metastasis ke 1-3 KGB regional
- N2 : Metastasis ke 4 atau lebih KGB regional

Metastasis jauh (M)

- MX : Tidak dapat ditentukan adanya metastasis jauh
- M0 : Tidak ditemukan metastasis jauh
- M1 : Ditemukan metastasis jauh



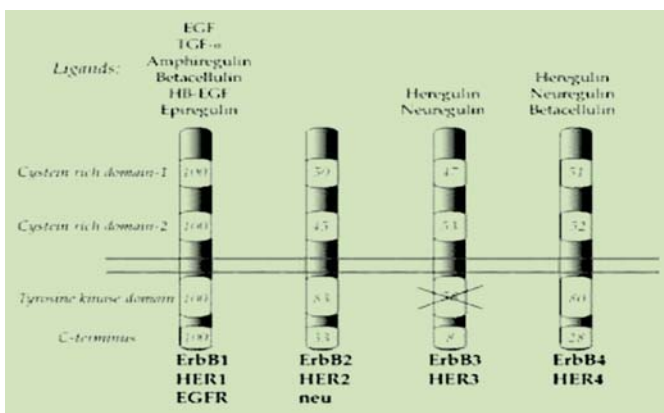
Tabel 2. Perbandingan Percobaan-percobaan Irinotecan dan Oxaliplatin sebagai Terapi Lini Pertama untuk Kanker Kolorektal¹⁷

Percobaan dan regimen	Jumlah pasien	Rerata respon	p	Median waktu progresi	p	Median survival keseluruhan	p
Goldber dkk							
IFL	264	31		7,0		15,0	
FOLFOX	267	45	<0,001	9,3	0,002	19,5	<0,001
IROX	264	35	0,3	6,5	0,5	17,4	0,04
Tournigand dkk.							
FOLFIRI	109	56		8,5		21,5	
FOLFOX	111	54	TB	8,0	0,3	20,6	0,99
Grothey dkk.							
Irinotecan + capecitabine	79	43		7,9		>16	
Oxaliplatin + capecitabine	82	51	0,3	7,9	0,3	>16	TB

EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR SEBAGAI SASARAN TERAPI PADA KANKER KOLOREKTAL

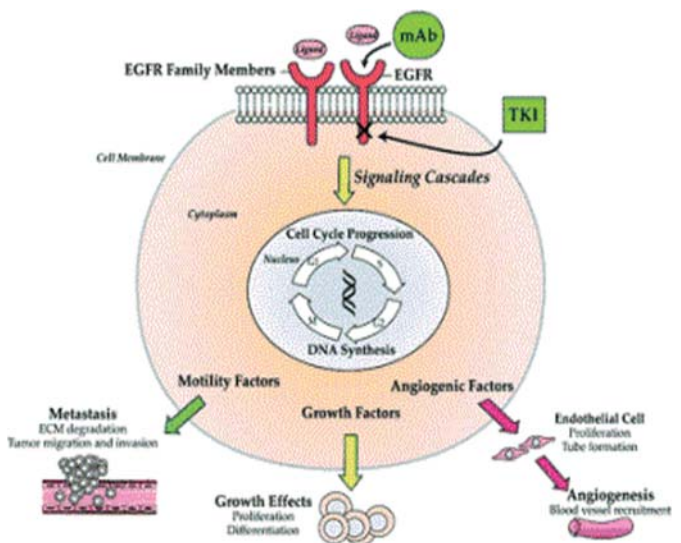
Struktur dan Fungsi EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)

Growth factor dan reseptor kinase transmembran berperan penting dalam proliferasi, survival, adesi, migrasi dan diferensiasi. EGFR terdiri dari empat reseptor transmembran, yaitu: EGFR (HER1/erbB-1), HER2 (erbB-2/neu), HER3 (erbB-3) dan HER4 (erbB-4). EGFR (HER1/erbB-1) merupakan glikoprotein 170 kDa yang terdiri dari 3 domain fungsional utama yaitu domain ligan ikatan ekstraseluler, domain transmembran hidrofilik dan domain tirosin kinase sitoplasmik (Gb.1).^{16,18,19,20,21}



Gb 1. Diagram skema empat famili Erb beserta ligand-ligand spesifiknya. Angka (sebagai prosentase) menunjukkan tingkat homologi relatif terhadap Erb1/EGFR. Dengan perkecualian kinase-deficient Erb3 karena terdapat tingkat homologi yang tinggi dalam domain tirosin kinase.²¹

Terdapat tujuh ligand yang berbeda secara genetis seperti EGF, TGF- α , heparin-binding EGF, amphiregulin, betacellulin, epiregulin, neuregulin G2 yang mampu berikatan dengan EGFR. EGFR memberikan jalur sinyal transduksi intraseluler seperti Ras/mitogen-activated protein kinase (MAPK). Ikatan growth factor dan reseptornya merupakan awal organisasi dan proses biokimia sel. Proses tersebut adalah aktivasi reseptor, kaskade fosforilasi dengan identifikasi protein kinase dan pada tingkat nukleus terjadi aktivasi faktor transkripsi. Gambar 2 merupakan ilustrasi sederhana interaksi sistem EGFR dan kaskade Ras/kaskade MAPK yang merupakan salah satu jalur sinyal seluler utama. Respon biologi terhadap sinyal EGFR adalah pleiotropik, yaitu: mitogenesis, penurunan apoptosis, mempercepat motilitas sel, sekresi protein dan diferensiasi atau dediferensiasi.^{21,22}



Gb 2. Ilustrasi skematik jalur EGFR pengaruh terhadap sel dan jaringan. Lokasi inhibitor EGFR dapat ditempati monoklonal antibodi (Abs) dan tyrosine kinase inhibitor (TKIs).²¹

Peran EGFR dalam Onkologi

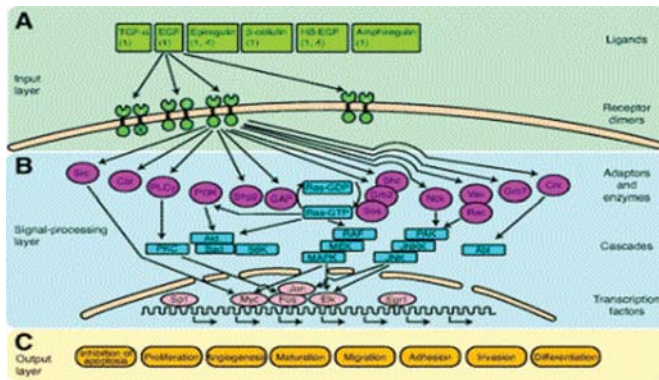
Efek aktivasi EGFR pada sel tumor adalah beragam dan konvergen sehingga terjadi pertumbuhan sel yang tidak terkontrol, peningkatan mobilitas, proliferasi sel, invasi, metastasis, penurunan kemampuan apoptosis serta stimulasi angiogenesis (Gambar 3).¹⁶ Secara normal EGFR terekspresi oleh banyak jenis sel seperti epitel dan jaringan mesenkim. Tetapi terdapat variabilitas rekspreasi atau disregulasi EGFR pada keganasan. Telah diketahui sebagian besar kanker epitel banyak mengekspresikan EGFR.^{21,23} Overekspreasi EGFR terjadi pada kanker kandung kemih, otak, payudara, servik, uterus, kolon, esofagus, glioma, ovarium, ginjal dan paru non-small-cell.²¹ Tumor dengan ekspresi EGFR cenderung lebih agresif dan invasif. Ekspresi EGFR kanker kolorektal kurang lebih 70-75 %, sehingga keganasan ini dapat diidentifikasi dalam pengembangan klinis inhibitor EGFR. Ekspresi EGFR pada kanker kolorektal berhubungan dengan penyakit yang lebih agresif dan prognosis yang buruk.^{14,15}



Terdapat mekanisme lain dalam meningkatkan sinyal ekspresi EGFR yaitu:

1. Peningkatan jumlah reseptor
2. Peningkatan jumlah ligan
3. Heterodimerisasi reseptor
4. Mutasi reseptor.

Mekanisme multipel aktivasi EGFR secara skematis dapat dilihat pada **gambar 4**.²²

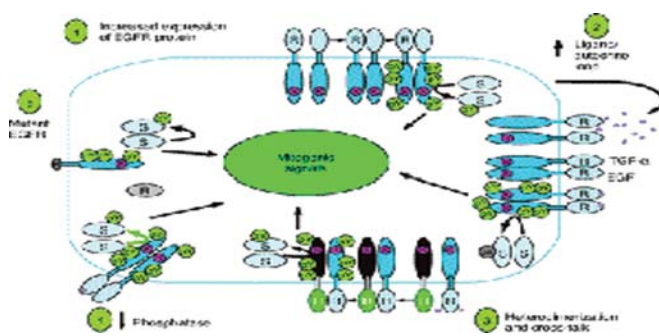


Gambar 3. Peranan EGFR pada kanker kolon. Lapisan A adalah tempat interaksi ligan dengan EGFR. Lapisan C adalah proses kaskade sinyal intraseluler yang kompleks. Pada lapisan C diperlihatkan efek akhir aktivasi EGFR tersebut seperti hambatan apoptosis, proliferasi, angiogenesis, maturasi, migrasi, adesi, invasi dan diferensiasi.

Growth factor mengatur perkembangan kanker melalui beberapa mekanisme:

1. Pertumbuhan sel kanker yang tidak terkendali akibat produksi *growth factor* autokrin oleh sel kanker
2. Stimulasi neovaskularisasi sebagai akibat rangsang parakrin sel epitel normal oleh *angiogenic growth factor* yang disekresi sel kanker.¹³

Angiogenesis tumor merupakan proses dalam pembentukan pembuluh darah baru dalam masa tumor yang berperan dalam *survival* sel kanker, pertumbuhan tumor dan perkembangan metastasis jauh. Pembentukan pembuluh darah baru penting dalam menyediakan asupan oksigen dan nutrisi bagi perkembangan masa tumor dan metastasis. Perkembangan pembuluh darah diatur oleh produksi beberapa *growth factor* dan *growth inhibitor*. Telah diidentifikasi *growth factor* yang berbeda seperti: bFGF, VEGF, dan TGF- β sebagai regulator angiogenesis. Zat ini disekresi oleh sel kanker untuk merangsang pertumbuhan sel endotel normal melalui mekanisme parakrin. VEGF merupakan mitogen yang poten dan spesifik untuk sel endotel yang mengaktifkan perubahan angiogenesis *in vivo* dan meningkatkan permeabilitas vaskuler. Peningkatan ekspresi VEGF telah diamati pada kanker manusia seperti kanker kolorektal, payudara, ovarium dan berhubungan langsung dengan peningkatan neovaskularisasi.¹³



Gambar 4. Berbagai mekanisme yang meningkatkan aktivasi EGFR (EGF; epidermal growth factor, TGF- β (transforming growth factor- β), R: receptor, S;substrate, K: tyrosine, Py:phosphorylated tyrosine residue.

INHIBITOR EGFR PADA KANKER

EGFR merupakan target rasional dalam strategi antitumor. Terdapat 2 jenis inhibitor EGFR yang dikembangkan yaitu :

1. Monoklonal antibodi (mAbs) yang ditujukan terhadap domain ekstraseluler reseptor
2. Tirosin kinase inhibitor.^{19,24}

Monoklonal antibodi (mAbs) bereaksi terhadap EGFR melalui mekanisme :

1. Ikatan ekstraseluler
2. Internalisasi kompleks reseptor antibodi
3. Inhibisi jalur sinyal EGFR
4. Meningkatkan stimulasi respon imunologis.²¹

Tyrosine Kinase Inhibitor (TKIs) langsung bereaksi terhadap EGFR melalui mekanisme sebagai berikut:

1. Ikatan intraseluler
2. Mencegah aktivasi tirosin kinase
3. Inhibisi jalur sinyal EGFR.

Masing-masing tempat aksi mAbs dan TKIs dapat dilihat pada ilustrasi Gambar 1.²¹

Inhibitor monoklonal antibodi terhadap EGFR

Beberapa mAbs langsung menghambat EGFR dalam berbagai stadium perkembangan klinik (**Tabel 3**).

Tabel 3. Monoklonal antibodi EGFR dalam percobaan klinik²¹

Nama	Jenis	Nama generik
IMC- C225	Chimeric IgG1	*Cetuximab/Erbitux
ABX-EGF	Fully human IgG2	Panitumumab
EMD 72000	Humanized IgG1	
MDX-447	Humanized, bispecific: EGFR/FcR 1	HuMab-Mouse
h-R3	Humanized	TheraCIM
Mab 806	Anti-EGFR VIII	

* Telah diakui penggunaannya.

Cetuximab

Penelitian paling luas mengenai mAbs anti EGFR adalah untuk cetuximab, yang dikenal sebagai IMC-25 atau C225, suatu mAb *chimeric* yang dirancang khusus menghambat EGFR. Cetuximab telah disetujui penggunaannya oleh *Food and Drug Administration* dan *Swiss Medical Control Agency* untuk pengobatan kanker kolorektal yang tidak respon terhadap irinotecan.^{21,25}

Antibodi *chimeric* ini dikembangkan dengan mengkombinasi berbagai regio prekursor antibodi tikus (mAb 225) dengan regio konstan imunoglobulin G1 manusia untuk mengurangi reaksi imunologi pasien. Cetuximab sangat spesifik untuk EGFR dan menyebabkan internalisasi reseptor dan *down regulation*. Efek menghambat proliferasi sel tumor tergantung dosis. Inhibisi proliferasi sel ini menyebabkan siklus sel terhenti pada fase G1 dan/atau meningkatkan apoptosis.^{21,25,26}



Mekanisme lain inhibisi pertumbuhan tumor adalah antiangiogenesis. Cetuximab menghambat produksi VEGF (*vascular epithelial growth factor*) sel karsinoma epidermoid, sehingga mengurangi jumlah pembuluh darah tumor; *down regulation* VEGF, interleukin 8 dan ekspresi bEGF (*basic fibroblast growth factor*) pada xenograft tumor. Cetuximab juga menghambat pertumbuhan serta metastasis tumor 253J B-V dan tumor prostat manusia.²¹

Bevacizumab

Pemahaman bahwa tumor dapat menginduksi pembentukan pembuluh darah baru, membuat peneliti berusaha mengontrol pertumbuhan dan penyebaran kanker melalui penghambatan angiogenesis. Usaha yang paling berhasil adalah menetralkan *vascular endothelial growth factor* (VEGF), suatu protein terlarut yang berperan dalam angiogenesis. Bevacizumab merupakan antibodi manusia yang berperan menghambat VEGF. Bahan ini telah dicoba sebagai terapi kombinasi pada beberapa percobaan klinik pada pasien dengan kanker kolorektal.¹⁷

Tyrosine Kinase Inhibitor (TKIs)

TKIs merupakan sintesis derivat *quinazoline*, berat molekul rendah yang berinteraksi dengan beberapa reseptor domain tirosin kinase intraseluler termasuk EGFR, dan menghambat fosforilasi reseptor yang diinduksi ligan melalui kompetisi pada tempat ikatan Mg-ATP. Lebih dari 20 tahun lalu telah dikembangkan beberapa ratus TKIs. Telah cukup banyak mengenai penelitian TKIs (Tabel 4).²¹

Tabel 4. Tyrosine Kinase Inhibitor (TKIs) dalam percobaan klinik²¹

Nama	Jenis	Nama generik
ZD1839	erbB1	*Gefitinib/Iressa
OSI-774	erbB1	Erlotinib HC1/Tarceva
CI-1033	pan erbB	Canertinib
EKB-569	erbB1/2	-
GW2016	erbB1/2	-
PKI-166	erbB1/2	-

Gefitinib yang dikenal sebagai ZD1839 telah mendapat pengakuan dari 18 negara, termasuk USA, Kanada, Jepang, Australia. Gefitinib merupakan bahan aktif oral dengan berat molekul rendah, *aniloquinazoline* sintetik yang menghambat beberapa reseptor tirosine kinase terutama EGFR. Pada konsentrasi yang lebih tinggi memungkinkan menghentikan aktivitas tyrosine kinase *in vivo*. Proses ini terjadi sebagai akibat konsentrasi ATP intraseluler yang tinggi. Pada dosis 100 kali lipat dosis yang diperlukan untuk mem-blok EGFR, Gefitinib mengikat reseptor tirosine kinase lain termasuk HER2. Aktivitas reseptor tambahan ini mungkin memiliki makna klinis tetapi efeknya masih dalam proses penelitian.²¹

Gefitinib menunjukkan efek antiproliferatif pada kultur sel tumor dan xenograf tumor manusia, baik sebagai obat tunggal ataupun dalam kombinasi dengan obat sitotoksik atau radioterapi. Penambahan gefitinib akan memberikan efek aditif atau kadang sinergis. Efek aditif atau sinergis yang dicapai dalam kombinasi terapi membuat ekspresi EGFR dari model tumor tidak terlalu tinggi. Temuan preklinik ini memberikan arti bahwa ekspresi EGFR tumor bukan merupakan kriteria yang diperlukan dalam penelitian. Chung dkk. menyatakan bahwa tumor dengan ekspresi EGFR negatif mungkin berespon baik terhadap Gefitinib.^{15,21}

Penelitian preklinik menunjukkan bahwa gefitinib memiliki efek jalur sinyal intraseluler yang sama seperti mAbs. Gefitinib menghambat pertumbuhan sel kanker manusia *in vitro* dan *in vivo*. Efek gefitinib terjadi melalui penghentian siklus sel dan/atau apoptosis. TKIs memiliki beberapa mekanisme antitumor, seperti dapat secara langsung menghambat angiogenesis pada pertumbuhan kanker kolon, payudara, ovarium dan kanker manusia secara *in vitro*, hambatan produksi VEGF, bFGF dan TGF- β . Akibat penghambatan ini adalah penurunan densitas pembuluh darah mikro tumor.^{21,22,28}

PENELITIAN KLINIK INHIBITOR EGFR PADA KANKER KOLOREKTAL

Monoklonal antibodi (mAbs) dan Tirosin Kinase Inhibitors (TKIs) memiliki profil farmakokinetik yang berbeda dalam cara dan frekuensi pemberian. Cetuximab merupakan protein yang dapat di-degradasi di saluran cerna sehingga diberikan secara intravena. Sebaliknya gefitinib dapat diberikan secara oral sehingga memungkinkan pemakaian jangka panjang.²¹

Cetuximab, ABX-EGF, gefitinib dan erlotinib telah dievaluasi secara klinis sebagai obat tunggal dan dalam kombinasi bersama kemoterapi dan radioterapi konvensional. EGFR dan terapi antikanker konvensional bekerja melalui cara yang berbeda, sehingga terapi kombinasi akan memberikan efek potensiasi atau sinergi. Beberapa penelitian preklinik telah menunjukkan aktivitas antitumor yang sinergis atau tambahan baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.²¹

CETUXIMAB

Cetuximab diberikan secara intravena dengan dosis 200-400/m² dan memiliki waktu paruh 114 (75-188) jam, sehingga memungkinkan diberikan setiap minggu. Kinetik cetuximab belum dipahami secara jelas dan bersihan sistemik terjadi secara lengkap.²¹

Untuk menilai efikasi dilakukan percobaan fase 2 cetuximab+irinotecan pada pasien kanker kolorektal yang refrakter terhadap irinotecan (n=121), hasilnya menunjukkan respon sebagian pada 23% pasien dan sedikit respon atau stabil pada 31 pasien. Dari total 138 pasien yang dilaporkan rata-rata respon lengkap adalah 15% dan median durasi respon 6,5 bulan.^{17,21} Percobaan fase II yang lebih besar di Eropa (*the BOND study*) dilakukan untuk membandingkan kombinasi cetuximab dan irinotecan (218 pasien) dengan cetuximab sebagai obat tunggal (111 pasien) pada pasien kanker kolorektal metastasis yang positif EGFR dan refrakter terhadap irinotecan.



Hasil analisis menunjukkan rerata respon 22,9% (cetuximab+irinotecan) dan 10,8% (cetuximab sebagai monoterapi). Median *survival rate* lebih lama pada pasien yang mendapat terapi kombinasi (8,6 bulan) daripada cetuximab saja (6,9 bulan), tetapi perbedaan ini secara statistik tidak bermakna. Kemaknaan ini dapat dipengaruhi protokol penelitian. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa Oxaliplatin gagal pada 63% pasien.^{19,21}

Di Amerika Serikat telah dilakukan percobaan fase II (*the EPIC study*) menggunakan cetuximab+irinotecan vs irinotecan, sebagai pengobatan lini kedua pada pasien kanker kolorektal metastasis dengan EGFR positif. Juga telah dilakukan penelitian fase III (*the EXPLORE study*) yang melibatkan pasien kanker kolorektal metastasis dengan ekspresi EGFR positif. Pada penelitian ini dilakukan evaluasi cetuximab sebagai kombinasi dengan 5FU/leukovorin (LV) dan oxaliplatin(FOLVOX) yang dibandingkan dengan pemberian oxaliplatin (FOLVOX).^{19,21}

Saltz dkk. memberikan kombinasi cetuximab dan irinotecan pada pasien kanker kolorektal lanjut yang tidak respon terhadap irinotecan. Hasilnya 19% pasien mengalami perbaikan ukuran tumor secara radiologis. Untuk menentukan apakah efek anti tumor ini akibat efek sinergis kedua obat atau aktivitas independen cetuximab, 60 pasien yang sama hanya diterapi dengan cetuximab; dari evaluasi radiografi 10% terdapat regresi tumor yang bermakna.¹⁷

Pengalaman tersebut dikaji ulang oleh Cunningham dkk. yang secara acak melakukan percobaan pada 329 pasien dengan kanker kolorektal lanjut yang refrakter terhadap irinotecan. (Tabel 5). Hasil penelitian ini hampir identik, regresi terjadi pada 23% pasien yang mendapat terapi kombinasi dan 11% pada yang mendapat cetuximab tunggal.¹⁷

Cetuximab telah diakui dalam pengobatan kanker kolorektal yang refrakter terhadap irinotecan. Efek samping pemberian cetuximab biasanya ringan seperti *rash* seperti jerawat, kulit kering dan fisura. Jarang terjadi reaksi infus (3% pasien); 90% berhubungan dengan infus pertama. Keadaan ini jarang fatal (kematian kurang dari 1 dalam 1000). Penggunaan gefitinib bersamaan dengan terapi kanker konvensional, berisiko menyebabkan penyakit paru interstitial. Kejadian ini dilaporkan 3 dari 633 pasien (<3%) dengan kanker kolorektal lanjut yang diberikan cetuximab. Efek samping lain yang serius adalah demam (5%), sepsis (3%), gagal ginjal (2%), emboli paru (1%), dehidrasi (5% pada cetuximab+irinotecan; 2% pada cetuximab), dan diare (6% pada cetuximab + irinotecan, 0% pada cetuximab saja).^{17,19,21}

Data tersebut mendukung bahwa cetuximab efektif pada subgrup pasien kanker kolorektal lanjut. Percobaan ini hanya melibatkan pasien dengan bukti ekspresi EGFR melalui pemeriksaan histokimia. Tetapi tampaknya tingkat ekspresi tidak berhubungan dengan regresi penyakit. Ini menimbulkan pertanyaan apakah dalam melakukan terapi harus ditentukan ada tidaknya ekspresi EGFR dan apakah obat bertinteraksi dengan target molekular lain.^{13,17,21}

BEVACIZUMAB

Percobaan fase 2 yang membandingkan Bevacizumab dengan fluorouracil dan leukovorin menunjukkan bahwa Bevacizumab meningkatkan repon tumor. Huwitz dkk. melakukan percobaan pada 815 pasien yang diberi IFL bersama bevacizumab dibanding IFL ditambah plasebo. Penambahan bevacizumab meningkatkan rerata respon dan memperpanjang median *survival* 4,7 bulan secara bermakna. Pada penelitian melibatkan pasien yang dipertimbangkan tidak dapat mentolerir irinotecan, Kabbivanavar dkk menunjukkan bahwa bevacizumab yang ditambahkan pada fluorouracil dan leucovorin meningkatkan rerata respon dan memperlambat progresi tumor, tetapi tidak memperpanjang median *survival*. Pada dua penelitian tersebut bevacizumab berhubungan dengan hipertensi dan proteinuria yang reversibel dan relatif ditolerir dengan baik. Peningkatan median *survival* secara bermakna dilaporkan pada penambahan bevacizumab pada FOLFOX, yang dibandingkan dengan pemberian FOLFOX saja. Penelitian terakhir ini dilakukan pada kanker kolorektal yang telah diberi terapi irinotecan.¹⁷

Tabel 5. Percobaan Terapi pada Kanker Kolorektal¹⁷

Percobaan dan regimen	Jenis penelitian	Jumlah pasien	Rerata respon	Median waktu progresi	Median survival
Cetuximab Saltz dkk. - cetuximab dan irinotecan	Fase 2	121	19	TD *	TD
Saltz dkk. - hanya cetuximab	Fase 2	57	11	1,4	6,4
Cunningham dkk - Cetuximab saja - Cetuximab dan irinotecan	Randomized, fase 2	111 218	11 23	1,5 4,1	6,9 8,6
Bevacizumab Kabbinar dkk. - Fluorouracil dan leukovorin - Flourouracil, leukovorin dan bevacizumab	Randomized, fase 2	36 68	17 32	5,2 7,4	13,8 16,1 dan 21,5
Kabbinar dkk. - Fluorouracil dan leukovorin - Flourouracil, leukovorin dan bevacizumab	Fase 3	105 104	15 26 (p=0,06)	5,5 9,2 (p<0,001)	12,9 16,6 (p=0,16)
Hurwitz dkk. - IFL - IFL dan bevacizumab	Fase 3	412 403	35 45 (p=0,004)	6,2 10,6 (p<0,001)	15,6 20,3 (p<0,001)

* TD tidak dilaporkan dan IFL : irinotecan, fluouracil dan leucovorin. Pada kelompok cetuximab dilakukan pertukaran dengan kelompok cetuximab dan irinotecan. Empat puluh empat pasien secara acak kemudian ditukar mendapat cetuximab sebagai obat tunggal, hasilnya 3,6 terjadi respon parsial dan 35,7 % penyakit menjadi stabil.

Pada percobaan ini, dua kelompok mendapat bevacizumab:satu kelompok mendapat 10 mg per kg BB dengan hasil median survival 16,1 bulan dan pada kelompok lain yang mendapat 5 mg per kgBB memiliki median survival secara keseluruhan. ^{21,5.}



Food and Drug Administration mengakui penggunaan bevacizumab dalam kombinasi dengan regimen fluorouracil IV sebagai terapi awal pada kanker kolorektal lanjut. Belum jelas apakah aktivitasnya terutama melalui mekanisme antiangiogenesis saja atau apakah pengaruhnya terhadap vaskularisasi tumor, sehingga meningkatkan masuknya bahan kemoterapi ke dalam sel kanker.¹⁷

GEFITINIB

Pemberian dosis tunggal hingga 700 mg pada relawan sehat dan pasien dengan keganasan lanjut menghasilkan konsentrasi puncak plasma dicapai pada 3-7 jam, dengan waktu paruh eliminasi kurang lebih 48 jam. Pemberian oral pada pasien kanker memberikan akumulasi 2 kali lipat dibandingkan dengan dosis tunggal, konsentrasi plasma keadaan *steady state* dicapai dalam 10 hari. Pemberian Gefitinib jangka panjang umumnya ditolerir pada dosis hingga 600 mg/hari. Toksisitas gastrointestinal tampaknya sebagai akibat paparan langsung sel epitel intestinal.²¹

Efek samping yang perlu diwaspadai adalah penyakit paru interstitial.; insidensinya mencapai 1%, kurang lebih 2/3 kasus fatal. Toksisitas pada hepar perlu diwaspadai, ditandai peningkatan transaminase serum. Efek lain adalah diare, *rash*, kulit kering, mual, muntah, pruritus, anoreksia, astenia dan penurunan berat badan. Efek samping ini tergantung dosis yang diberikan.²¹

Penelitian klinis fase III gefitinib telah dilakukan pada pasien dengan kanker kolorektal. Pada percobaan ini dilakukan biopsi sebelum dan sesudah pengobatan sebagai kriteria evaluasi. Penilaian keberhasilan dinilai dari adanya proliferasi, apoptosis dengan pemeriksaan histokimia. Hasil penelitian disimpulkan bahwa ZD1839 menghambat sinyal EGFR dan proliferasi sel kanker pada pasien dengan kanker kolorektal metastasis. ZD1839 juga menginduksi apoptosis sel kanker.^{28,29,30}

Gefitinib telah dicoba sebagai terapi tumor padat, tetapi uji klinis untuk kanker kolorektal masih terbatas. Banyak penelitian atas penggunaannya sebagai terapi kanker paru *non small cell* lanjut. (IDEAL,INTACT).²¹



DAFTAR PUSTAKA

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base no. 5, version 2.0. Lyon, France: IARC Press, 2004.
2. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55: 10-30.
3. Kelompok Kerja Adenokolorektal Indonesia. Pengelolaan Karsinoma Kolorektal. 2004.
4. Jeekel J. Tumor usus halus dan usus besar. Dalam: van de Velde, CJH, Bosman FT, Wagener DJTh. *Onkologi*. Yogyakarta, Gadjah Mada University Press. 1999:393-407.
5. Hadi S. Tumor di kolon dan rectum. dalam: *Gastroenterologi*. Bandung, PT. Alumni Bandung. 2002:386-401.
6. Schein PS. Kanker kolon. Dalam: *Seri Skema Diagnosis dalam Penatalaksanaan Onkologi*. Jakarta; Binurupa Aksara. 1997: 82-83
7. Schein PS. Kanker rektal. Dalam: *Seri Skema Diagnosis dalam Penatalaksanaan Onkologi*. Jakarta; Binurupa Aksara. 1997: 84-85.
8. Hadi S. Tumor Kolorektal. Dalam: *Buku ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta; Balai Penerbit FKUI. 2001: 205-11.
9. Simadibrata R. Dianosis dini kanker kolon-rektum dan hati serta penanggulangannya, dalam: *Karsinoma Kolon-rektum dan hati, diagnosis dini dan penanggulangannya*. Jakarta; Balai Penerbit FKUI.1983:1-5.
10. Kartoleksono. Diagnosis dini kanker kolon-rektum dan hati serta penanggulangannya, dalam: *Karsinoma Kolon-rektum dan hati, diagnosis dini dan penanggulangannya*. Jakarta; Balai Penerbit FK UI.1983:7-11.
11. Kartowisastro H. Terapi Pembedahan karsinoma kolon dan perawatan stoma kolon, dalam: *Karsinoma Kolon-rektum dan hati, diagnosis dini dan penanggulangannya*. Jakarta; Balai Penerbit FK UI.1983:15-25.
12. Mayer RJ. Gastrointestinal tract cancer. In: *Harrison's Principal Internal Medicine* 14th ed. New York; McGraw-Hill 1998: 569-83.
13. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
14. Prewett MC, Hooper AT, Bassi R et al. Enhanced antitumor activity of anti-Epidermal Growth Factor Receptor monoclonal antibody IMC-C225 in combination with Irinotecan (CPT-11) against human colorectal tumor xenografts. *Clin. Cancer Res.* 2002;8: 994-1003.
15. Meropol NJ. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in colorectal cancer: It's time to get back on target. *J.Clin.Oncol.* 2005;23: 1791-93.
16. Castillo L, Grimaldi E, Fischel L, et al. Pharmacological background of EGFR targeting. *Ann.* 2004;15: 1007-12,
17. Meyerhardt JA, Mayer R. Systemic therapy for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005;352:476-67.
18. Grothey A, Goldber RM. A review of oxaliplatin and its clinical use in colorectal cancer. Reprinted from: *Expert Opinion on Pharmacother.* 2004;5(10):2159-70.
19. Monoclonal antibody blockade of EGFR for the treatment of solid tumor. Cetuximab (Erbixim TM) International product monograph.
20. Ennis BW, Lippman ME, Dickson RB. The EGF receptor system as a target for antitumor therapy. *Cancer Invest.* 1991;9(5):553-62. [Medline]
21. Harari M. Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in oncology. *Endocrine-Related Cancer* 2004; 11:689-708. <http://erc.endocrinology-journal.org>
22. Watanabe T, Shintani A, Nakata M, Shing Y, Folkman J, Igarashi K, Sasada R. Recombinant human betacellulin. Molecular structure, biological activities, and receptor interaction. *J. Biol. Chem.* 1994;269; 9966-73.
23. Arteaga CL. Epidermal Growth Factor Receptor Dependence in Human Tumors: More Than Just Expression?. *Oncologist* 2002; 7(Suppl 4): 31-39.
24. Arteaga CL, Baselga J. Clinical trial design end point for epidermal growth factor receptor-targeted therapies: implication for drug development and practice. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9: 1579-89
25. Erlichman C, Sargent DJ. New Treatment Options for Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:391-92.
26. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal Growth Factor Receptor. *J. Clin. Oncol.* 2004; 23:1791-89.
27. Ciardiello F, Caputo R, Bianco R et al. Inhibition of growth factor production and angiogenesis in human cancer cells by ZD1839 (Iressa), a Selective Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor. *Clin. Cancer Res.* 2001; 1459-1465.
28. Hirata A, Ogawa S, Kometani T, Kuwano T, Naito S, Kuwano M and Ono M. ZD1839 (Iressa) Induces Antiangiogenic Effects through Inhibition of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase. *Cancer Res.* 2002; 62: 2554-2560.
29. Daneshmand M, Parolin DAE, Hirte HW, et al. Pharmacodynamic Study of the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor ZD1839 in Metastatic Colorectal Cancer Patients. <http://clincancerres.aacrjournals.org>.
30. Arteaga CL, Johnson DH. Tyrosine kinase inhibitors-ZD1839 (Iressa). *Curr Opin Oncol.* 2001 Nov;13(6):491-8. [Medline]