

## Tumor Angiogenesis

Farah Fatmawati\*, Whendy Wijaksono

Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo

### ABSTRACT

*Tumor angiogenesis, a process in which blood vessels penetrate and grow in a tumor environment, is needed for oxygen and nutrient supply and plays an important role in the survival of solid neoplasms. Angiogenesis does not only have a role in tumor development and metastasis, but also acts as marker of cancer itself (hallmark of cancer). Several mechanisms of angiogenesis include vasculogenesis, sprouting angiogenesis, intussusception microgrowth, and vasculogenic mimicry. Knowing these different mechanisms will be helpful in choosing the best agents or drugs for cancer therapy. The first anti-angiogenic drug used was bevacizumab, a monoclonal antibody, directed against VEGF. Bevacizumab has significant clinical benefits in patients with advanced NSCLC.*

**Keywords:** tumor angiogenesis, bevacizumab, mechanisms

*Correspondence:* Farah Fatmawati, Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo. Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 6-8 Surabaya 60286. E-mail: farahummufeno@yahoo.co.id

### PENDAHULUAN

Berdasarkan GLOBOCAN yang dilaporkan oleh WHO tahun 2014, kanker paru merupakan penyebab utama keganasan di dunia, mencapai hingga 13% dari semua diagnosis kanker. Selain itu, kanker paru juga menyebabkan 1/3 dari seluruh kematian akibat kanker pada laki-laki. Berdasarkan *American Cancer Society* (ACS), kanker paru adalah kanker kedua terbanyak terdiagnosis baik pada laki-laki maupun perempuan di Amerika Serikat. Pada tahun 2017, diperkirakan sekitar 222.500 kasus baru kanker paru akan terdiagnosis, atau sekitar 25% dari seluruh kasus kanker. Kanker paru adalah penyebab terbanyak kematian pada seluruh kanker, baik laki-laki maupun perempuan, dengan perkiraan 155.870 kematian di tahun 2017, atau sekitar 1 dari 4 kematian karena kanker.<sup>5-7</sup>

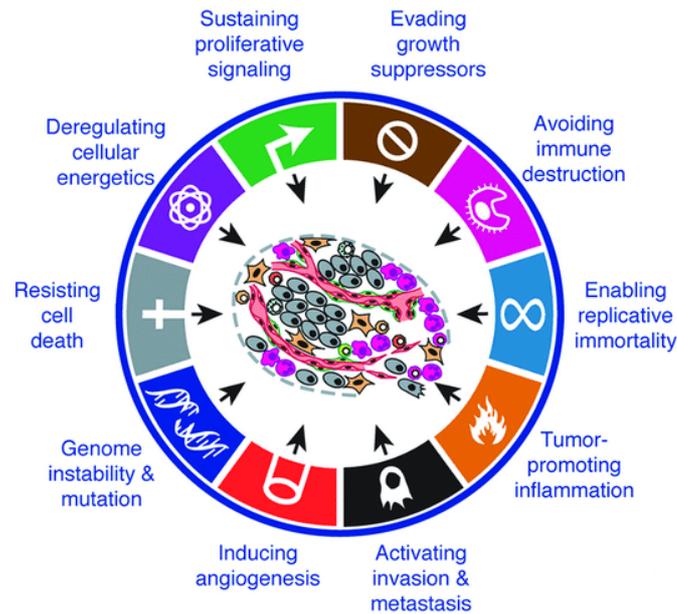
Ciri khas kanker terdiri dari sepuluh kemampuan biologis yang didapat oleh sel kanker yang baru selama multistap perkembangan tumor manusia yang dikenal dengan *Hallmark of Cancer* (Gambar 1). Ciri khas ini termasuk mempertahankan sinyal proliferasi, menghindari *growth suppressor*, melawan kematian sel, memungkinkan replikasi yang abadi, memicu angiogenesis, mengaktifkan invasi dan metastasis, memprogram ulang metabolisme energi, mencetuskan inflamasi tumor, *instability* dan mutasi genetik, dan menghindari kerusakan imun. Pada tinjauan

kepastakaan ini, dibahas ciri khas angiogenesis yang kelima, yakni angiogenesis.<sup>8,9</sup>

### Definisi Tumor Angiogenesis

Pada tahun 1971, Folkman mengeluarkan hipotesa di makalahnya tentang "*Tumor Growth is Angiogenesis Dependent*" yang memprediksi bahwa kebanyakan tumor tidak akan tumbuh lebih dari ukuran mikroskopik 1-2 mm<sup>3</sup> tanpa adanya pembentukan pembuluh darah baru. Sejak studi oleh Folkman yang menegakkan fondasi mengenai angiogenesis tumor sekitar 40 tahun yang lalu, penelitian di bidang ini semakin berkembang, yang memungkinkan penjelasan rinci mengenai proses proliferasi pembuluh darah patologis.<sup>9</sup>

Pada beberapa penelitian tentang pembentukan, pertumbuhan, dan metastasis tumor, komponen penting yang perlu diketahui pada proses ini adalah vaskularisasi untuk menyediakan kebutuhan nutrisi dan sebagai jalur untuk sel tumor mengalami extravasasi (migrasi sel kanker dari sirkulasi darah menuju organ tubuh lainnya). Namun masih belum jelas sepenuhnya bagaimana hubungan antara tumor dan pertumbuhan pembuluh darah itu sendiri. Hipotesisnya adalah tumor berkembang tanpa vaskularisasi yang cukup, sehingga menciptakan hipoksia lokal dan mencetuskan vaskularisasi baru yang dependen terhadap hipoksia, dan keadaan dari tumor itu sendiri yang merubah *microenvi-*



Gambar 1. Hallmark of cancer<sup>8</sup>

rontment, termasuk di dalamnya peningkatan level dari *growth factor* yang mencetuskan neovaskularisasi untuk melanjutkan pertumbuhan tumor.<sup>3</sup>

Tumor angiogenesis adalah proses di mana pembuluh darah berpenetrasi dan tumbuh di lingkungan tumor yang sangat dibutuhkan untuk suplai oksigen dan nutrisi dan memegang peran penting dalam kelangsungan neoplasma padat. Angiogenesis selain berperan dalam perkembangan tumor dan metastasis juga menjadi penanda dari kanker itu sendiri. Beberapa mekanisme angiogenesis antara lain: vaskulogenesis, tunas angiogenesis (*sprouting angiogenesis*), *intusussepsi*, dan *vasculogenic mimicry*. Secara garis besar, vaskulogenesis dan *sprouting angiogenesis* adalah dua mekanisme utama yang bertanggung jawab terhadap neovaskularisasi.

*Sprouting angiogenesis* didefinisikan sebagai pembentukan struktur vaskular dari pembuluh darah yang sudah ada, sementara vaskulogenesis sendiri merujuk pada pembentukan pembuluh darah dari diferensiasi sel progenitor endotel. Kedua mekanisme ini berkontribusi terhadap pembentukan dan remodeling dari jaringan pembuluh darah selama pertumbuhan, inaktif pada tubuh dewasa, dan hanya teraktifasi pada saat perbaikan jaringan atau keadaan terkena penyakit. Mekanisme yang lain (*intusussepsi* dan *vasculogenic mimicry*) frekuensinya lebih sedikit dilaporkan pada neoplasma. Pada kebanyakan kasus tidak ada hubungan yang khusus antara berbagai macam mekanisme tersebut, namun mekanisme tersebut secara simultan berperan dalam hal angiogenesis, baik secara fisiologis maupun patologis.<sup>3,4</sup>

### Mekanisme Molekuler Angiogenesis Vaskulogenesis

Vaskulogenesis pada tahap awal perkembangan pembuluh darah telah dijabarkan secara luas, baru pada tahun 1997 pertumbuhan pembuluh darah baru pada jaringan post embrionik dianggap juga terjadi melalui vaskulogenesis. Selain itu berbagai bukti menunjukkan bahwa sirkulasi sumsum tulang berasal dari sel-sel progenitor endotelial (EPC/*Endothelial Progenitor Cells*) yang berkontribusi pada induksi dan perkembangan neovaskularisasi postnatal. EPC juga dikenal sebagai angioblas, merupakan sel-sel tersirkulasi yang mengekspresikan sejumlah penanda turunan endotel khusus seperti CD(*cluster of differentiation*)34, CD31, VEGFR-2(*vascular endothelial growth factor receptor*), dan Tie-2 (protein reseptor tirosin kinase, spesifik epitel).<sup>3</sup>

Bersama dengan EPC, sel endotel matur yang bersirkulasi yang berasal dari pembuluh darah baru berperan dalam vaskulogenesis orang dewasa. Untuk mempertahankan stabilitas dari pembuluh darah baru tersebut, sel progenitor dan sel stem hematopoietik direkrut. Sejumlah kemokin, sitokin, dan faktor pertumbuhan yang dihasilkan sebagai respons terhadap iskemia jaringan dan pertumbuhan tumor memicu mobilisasi dan perekrutan EPC (Gambar 2). Sebagai contoh, sel tumor menghasilkan faktor proangiogenik, seperti VEGF, dan sitokin (seperti *stromal-derived factor-1*) yang kemudian merekrut sel dendritik derivat sumsum tulang sehingga memicu proliferasi dan diferensiasi. Mekanisme akurat yang mengatur mobilisasi ini masih belum sepenuhnya dipahami.<sup>3, 10, 11</sup>

Mobilisasi EPC dimulai setelah aktivasi *matrix metalloprotease 9* (MMP-9) dalam zona osteoblas oleh faktor proangiogenik derivat tumor. Aktivasi MMP-9 memicu proses proteolitik dari *membrane-bound kit ligand* pada bentuk aktif terlarutnya. *Kit ligand* terlarut merupakan suatu sitokin sel aktif yang memicu migrasi sel hematopoiesis dan EPC ke zona vaskular dari sumsum tulang kemudian dilepaskan ke dalam sirkulasi (Gambar 3). Saat bergerak, EPC dapat bergabung menjadi lapisan tunggal endotel dari pembuluh darah atau direkrut ke *sprouting angiogenic*. Pada tahap ini, *P-selectin*, *E-selectin*, dan integrin penting untuk adhesi EPC yang tepat pada dinding pembuluh darah.<sup>2, 3, 11</sup>

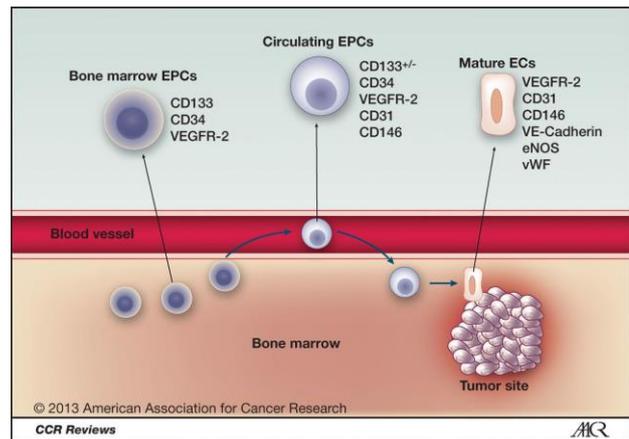
Diferensiasi EPC menjadi sel endotel dewasa terutama dimediasi oleh VEGF dan secara fisik berkontribusi terhadap ukuran pembuluh darah dengan meningkatkan diameter pembuluh darah. VEGF dan reseptor VEGFR2 adalah komponen yang penting dalam pembentukan pembuluh darah embryonik. Selain kontribusi fisik EPC ke pembuluh yang baru terbentuk, EPC juga mendukung angiogenesis dengan mekanisme parakrin yang mencakup pelepasan faktor proangiogenik di lokasi neovaskularisasi stroma tumor atau jaringan iskemik.<sup>3, 12</sup>

Potensi korelasi antara kadar EPC dan sel tersirkulasi dalam darah dan hasil luaran pasien yang menjalani terapi antiangiogenik dapat digunakan sebagai biomarker seluler untuk *monitoring* respons terapi antitumor. Baru-baru ini, studi vaskulogenesis tumor telah bergeser dari pertumbuhan tumor primer menjadi studi mengenai dampaknya pada diseminasi dan metastasis. Selain aktivasi angiogenesis, EPC mampu memicu pertumbuhan metastasis dengan pergerakan menuju lokasi metastasis sebelum datangnya sel tumor.<sup>3, 4</sup>

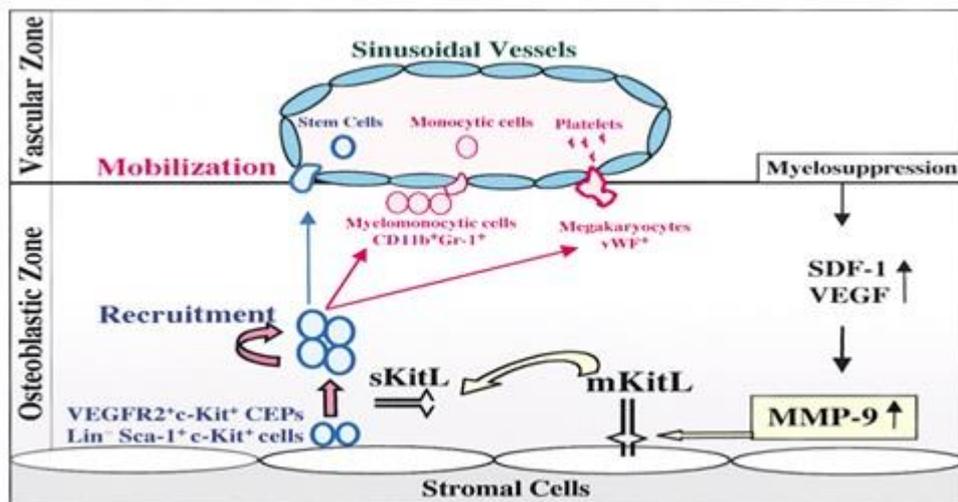
**Sprouting angiogenesis**

*Sprouting angiogenesis* adalah mekanisme yang paling baik untuk menjelaskan cara tumor memicu vaskularisasinya sendiri dengan menginduksi kapiler-kapiler baru dari kapiler *host* yang sudah ada sebelumnya. Mekanisme ini melibatkan sejumlah tahapan-tahapan yang jelas dan hubungan mendalam antara faktor terlarut, komponen matriks ekstraseluler (ECM/*Extra Cellular Matrix*), dan sel tumor tersebut.<sup>3</sup>

Pada permulaan *sprouting angiogenesis*, terdapat destabilisasi dari kontak *endothelial-pericyte* yang penting untuk integritas dan pemeliharaan pembuluh darah. *Pericyte* adalah sel perivaskuler yang menyelimuti kapiler-kapiler pembuluh darah. Apabila pembuluh darah kehilangan *pericyte*, pembuluh darah tersebut akan menjadi hemoragis dan hiperdilatasi. Sel endotel dan *mural cells* (sel otot polos pembuluh darah dan *pericyte*) memiliki membran basal yang kompleks yang membentuk suatu lapisan protektif di sekitar tubulus endotel, yang mencegah *Resident Endothelial*



Gambar 2. Vaskulogenesis tumor<sup>1</sup>



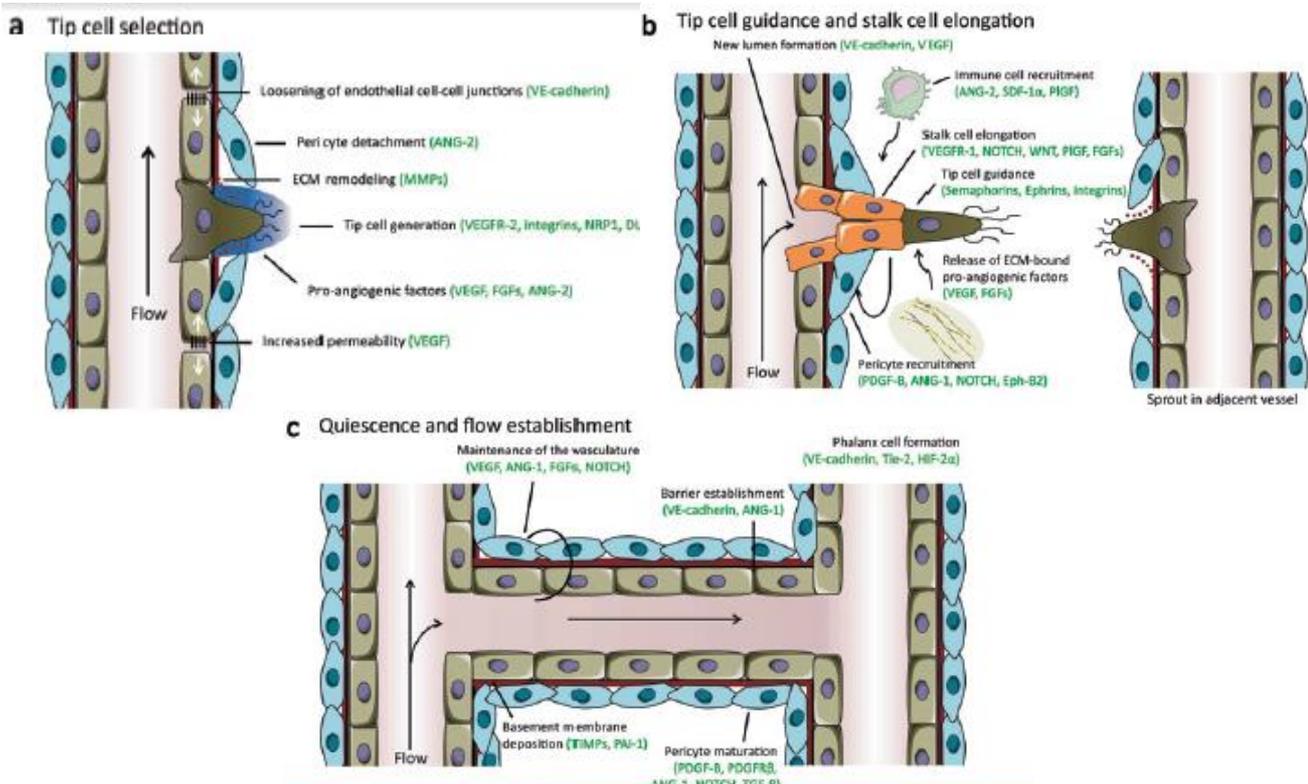
Gambar 3. Aktivasi MMP-9<sup>2</sup>

Cells (RECs) meninggalkan lokasinya. Setelah destabilisasi, sel endotel mengalami suatu transisi *mesenchymal-endothelial* yang meningkatkan sifat migrasi, invasi, dan proliferasinya. Sel-sel teraktivasi ini mampu mendegradasi ECM sekitar dan membran basal dengan protease teraktivasi (seperti MMP), membuka jalur untuk migrasi dan proliferasi. Lumen pembuluh darah lalu dibentuk dengan polarisasi dari sel endotel migrasi. Pada langkah ini, pembuluh darah yang belum matang terbentuk, dan transisi *mesenchymal-endothelial* yang berlawanan mengarahkan pembalikan keadaan proliferasi sel-sel endotel ke keadaan istirahat sebelumnya. Secara rinci, kembalinya fase istirahat ini dibantu oleh sintesis membran basal baru dan perekrutan *mural cells*. Langkah terakhir ini dikenal sebagai pematangan pembuluh darah dan ditandai oleh kurangnya angiogenesis tumor.<sup>3, 13</sup>

Studi terkini telah menunjukkan bahwa sel endotel mengalami spesialisasi agar dapat terlibat dalam proses angiogenesis. Untuk mencapai pola vaskular yang diperlukan, sejumlah tahapan *sprouting angiogenesis* memerlukan spesialisasi fungsional dari sel endotel disertai dengan petunjuk vaskular yang memungkinkan regulasi dari perluasan topologis dari pembuluh darah. Kelompok utama dari jalur pensinyalan yang penting untuk morfogenetik awal yaitu VEGF dan *Notch*. Akibat sinyal proangiogenik, fenotipe dari sel endotel tunas tersebut menjadi invasif dan motil, mengaktifasi protease, *remodeling* kontak sel-sel, dan

perubahan polaritas apikal-basal. Sel endotel yang menjadi panduan untuk *sprouting angiogenesis* terletak pada ujung tunas angiogenik yang dikenal sebagai sel ujung (*tip cells*). Sel-sel berespon terhadap sinyal VEGF dengan memperluas filopodia agar dapat merasakan dan memandu pembuluh darah baru di sepanjang *vascular bed* (Gambar 4). Studi terkini menunjukkan kesamaan antara regulasi molekuler dari sel neural dan sel endotel. Sel endotel nonproliferasif khusus ini juga dapat melepaskan berbagai sinyal molekuler yang memicu perekrutan *mural cells* seperti *pericyte*, sel otot polos pembuluh darah (SMCs), dan fibroblas, yang menjamin stabilisasi pembuluh darah baru.<sup>3, 14</sup>

Selain *tip cells*, sel endotel juga dapat menjadi sel berproliferasi tinggi yang terletak pada tangkai dari *sprouting angiogenesis*. Potensi proliferasif dari sel tangkai (*stalk cell*) dapat membentuk tubulus dan cabang-cabangnya, sehingga memungkinkan ekspansi dari pembuluh darah baru. Berbeda dengan *tip cells*, *stalk cell* memiliki pengaruh yang lebih kecil pada filopodia namun mampu berproliferasi untuk menyokong elongasi pembuluh darah sebagai respons terhadap VEGF-A. *Tip cells* bermigrasi dan terpolarisasi, sedangkan *stalk cell* berproliferasi selama perluasan tunas dan membentuk populasi sel lumen pembuluh darah baru. *Stalk cell* juga menghasilkan komponen membrana basalis dan membangun adhesi dan *tight junction* dengan sel sekitar.<sup>3, 13</sup>



Gambar 4. Vascular Bed

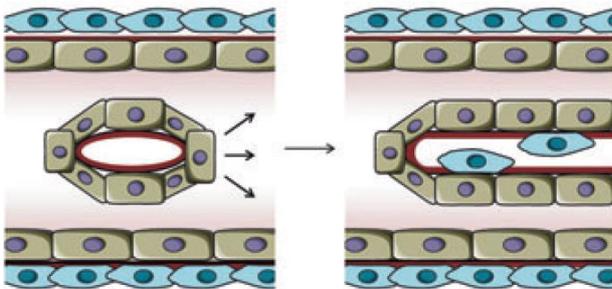
Untuk membentuk hubungan vaskular baru, pertumbuhan *tip cells* harus dihentikan dengan *tip cells* lainnya atau dengan pembuluh darah lama. *Tip cells* membantu hubungan pembuluh darah dengan cara beranastomosis dengan sel dari tunas sekitarnya. Proses *sprouting angiogenesis* berulang hingga sinyal proangiogenik menurun, membran basalis baru terbentuk, memasuki fase istirahat, dan kadar VEGF berkurang. Selain dari *tip cells* dan *stalks cells*, ada juga transisi dari fase *sprouting angiogenesis* aktif hingga fase istirahat, yakni "*phalanx*"-like phenotype yang merupakan sel yang morfologinya tampak seperti *cobblestone-shape*, proliferaatif yang rendah, mempunyai *membrane-bound Kit ligand* terlarut yang tinggi dan migrasi yang rendah. Pada akhirnya, akan tercapai maturitas dan stabilisasi melalui terbentuknya lumen dan migrasi *pericyte* di sepanjang membran basalis hingga pembuluh darah tertutupi, yang memulai aliran darah dan perfusi.<sup>3, 15, 16</sup>

Perluasan dan morfologi yang tepat dari pembuluh darah baru diatur oleh keseimbangan antara navigasi *tip cells* dan proliferasi *stalk cells*. Spesialisasi fenotipik menjadi *tip cells* atau *stalk cells* tergantung pada keseimbangan antara faktor angiogenik dan supresor proliferasi sel endotel. Kelainan struktur vaskular umumnya ditemukan pada kanker akibat ketidakseimbangan kedua proses tersebut.<sup>3, 17</sup>

#### **Intussusception Microvascular Growth (IMG)**

IMG merupakan variasi dari angiogenesis yang pertama kali diamati pada *remodeling* postnatal dari kapiler paru. Mekanisme pertumbuhan intravaskular developmental ini didasari pada pembelahan pembuluh darah yang telah ada menjadi dua pembuluh darah baru, di mana terbentuk kolomna jaringan ikat transvaskular ke dalam lumen pembuluh darah yang disebut pilar jaringan (*tissue pillar*) (Gambar 5).<sup>3</sup>

Berbeda dengan *sprouting angiogenesis*, IMG merupakan proses yang cepat yang terjadi dalam hitungan jam, bahkan menit, karena tidak memerlukan proliferasi dari sel endotel. Walau *sprouting* dan *angio-*



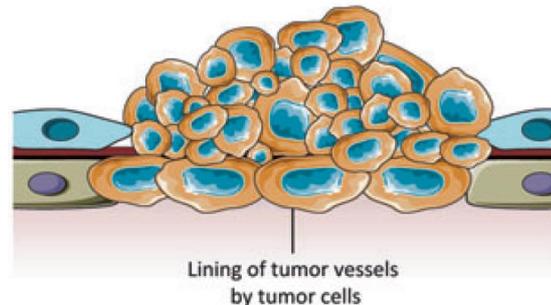
**Gambar 5.** *Intussusception Microvascular Growth*<sup>3</sup>

*genesis* memiliki kelebihan yaitu bersifat invasif memungkinkan penggabungan gap vaskular, proses ini merupakan proses yang lambat yang sangat tergantung pada proliferasi sel endotel dan degradasi membran basalis. Pada IMG, *remodeling* sel endotel diakibatkan oleh meningkatnya volume dan terjadinya penyempitan. Diyakini bahwa IMG terjadi setelah vaskulogenesis atau *sprouting angiogenesis* dengan tujuan untuk mengekspansi pleksus kapiler tanpa beban metabolik yang tinggi.<sup>3</sup>

IMG dimulai dengan "kontak sentuhan" sel endotel dari dinding seberangnya. Diikuti oleh terbentuknya jembatan sel transendotel dari lokasi sentuhan, *junction* interendotel tersusun kembali, dan dua lapisan endotel pun terbentuk. Pilar interstisial terbentuk untuk memperkuat jembatan, dan *mural cells* direkrut untuk melapisi dinding interstisial baru. Karena sifatnya yang kontraktif, *pericyte* diyakini sebagai pemicu utama dari fase ini. Pada akhirnya, pilar interstisial melebar, sel endotel tertarik (retraksi), dan dua pembuluh darah bebas terbentuk. Dengan IMG, pembuluh darah yang besar dapat membelah menjadi pembuluh darah yang lebih kecil. Sebagai contoh adalah melanoma. Melanoma pada manusia memiliki banyak lipatan jaringan intraluminal dan berkorelasi dengan VEGF dan IMG pada tumor tersebut. Dalam hal ini, inhibisi *sprouting angiogenesis* dapat menstimulasi proses IMG. Karena IMG hanya dapat terjadi pada jaringan pembuluh darah yang ada, maka kontribusinya yang paling penting adalah kemampuannya untuk meningkatkan kepadatan dan kompleksitas jaringan *microvessel* tumor yang sudah terbentuk. Selain itu, IMG juga memberikan permukaan tambahan untuk *sprouting angiogenesis* lanjutan.<sup>3, 18</sup>

#### **Vasculogenic mimicry (VM)**

VM menjelaskan kemampuan beberapa sel tumor untuk berdiferensiasi menjadi sejumlah fenotipe seluler, dan mendapat sifat mirip endotel. Proses ini menyebabkan terbentuknya jaringan matriks mirip vaskulogenik. Struktur mirip vaskular ini terdiri dari sel darah merah dan plasma dan berkontribusi terhadap sirkulasi darah. Sel endotel yang mengalami VM menyerupai pola jaringan vaskular embriogenik, yang dapat menjadi sistem sirkulasi sekunder untuk sel tumor, terlepas dari angiogenesis (Gambar 6).<sup>4</sup>



**Gambar 6.** *Vasculogenic mimicry*<sup>4</sup>

Analisis molekuler yang membandingkan sel melanoma invasif tinggi dan noninvasif dari pasien yang sama menunjukkan reversi genetik dari sel agresif menjadi sel mirip embriogenik dan peningkatan plastisitas sel. Fenotip undiferensiasi meliputi ekspresi gen terkait endotel, seperti VE-cadherin, Ephrin-A2, dan lainnya. Aktivasi metalloproteinase transmembran, pelepasan komponen ECM, dan kadar oksigen yang rendah diketahui memicu VM. Walau mekanisme pasti masih belum diketahui, proses ini melibatkan deregulasi dan transdiferensiasi dari fenotip spesifik turunan menjadi sel mirip endotel. VM utamanya terjadi pada tumor agresif seperti melanoma, dan walau kejadiannya relatif jarang dalam tumor, adanya pola jaringan terkait VM dalam jaringan tumor berkorelasi dengan peningkatan risiko metastasis dan luaran klinis yang jelek. Hingga sekarang, VM telah ditemukan pada melanoma, karsinoma payudara, karsinoma prostat, karsinoma hepatoseluler, karsinoma kantung kemih, dan tumor agresif lain. Meningkatnya bukti menunjukkan bahwa sel tumor kaya VM berperan penting dalam perkembangan tumor dan metastasis.<sup>4</sup>

### Pencitraan Tumor Angiogenesis

Mayoritas strategi pencitraan yang digunakan dalam penilaian vaskularisasi tumor melibatkan sejumlah kontras selama pencitraan. Pada akhirnya semua neoplasma solid memerlukan struktur neovaskularisasi yang memungkinkan neoplasma tumbuh dan bermetastasis secara vaskular.<sup>19</sup>

Hubungan antara VEGF dan permeabilitas pembuluh darah menyebabkan berkembangnya protokol pencitraan yang dapat mengukur perubahan dalam vaskularisasi diakibatkan karena perubahan aktivitas biologis VEGF *in situ*. Teknologi yang paling banyak diimplementasikan adalah *Magnetic Resonance Imaging* dengan *Dynamic Contrast Enhance* (DCE-MRI). DCE sendiri adalah sebuah teknik menghitung parameter perfusi dengan menggunakan bahan kontras Gadolinium. Sementara *Computed Tomography* dengan *Dynamic Contrast Enhance* (DCE-CT) juga telah digunakan untuk mengatasi masalah yang sama. Keuntungan dari DCE-MRI adalah bahwa teknologi tersebut menghindari radiasi pengion dan oleh karena itu dapat diulang tanpa mengkhawatirkan konsekuensi terkait radiasi. Selain itu hubungan antara konsentrasi kontras dan sinyal dalam MRI tidak linier, dengan sensitivitas yang lebih besar pada tingkat kontras yang lebih rendah, sehingga memberikan DCE-MRI sensitivitas yang lebih besar. Namun di sisi lain, CT-scan tersedia secara global, dan sebagai hasilnya serangkaian modifikasi untuk pelaporan CT-scan telah dikembangkan di mana dimasukkan faktor dalam perubahan kepadatan tumor dan efek iskemik agen antiangiogenik ke dalam kriteria pelaporan.<sup>19</sup>

*Positron emission tomography* (PET) juga telah digunakan dalam evaluasi angiogenesis dan agen anti-angiogenik. Teknologi ini bergantung pada penggabungan isotop positron yang dipancarkan ke dalam struktur kimia yang telah ditentukan sebelumnya. Positron kemudian bertemu dengan elektron, yang mengarah ke emisi foton, sehingga PET *scan* menawarkan potensi konsentrasi secara kuantifikasi pada tumor.<sup>19</sup>

### Terapi Anti Angiogenesis

Pada kanker paru seperti tumor padat lainnya, pengembangan pasokan vaskular sangat penting untuk memungkinkan pertumbuhan massa tumor. Selain itu, perkembangan dan pertumbuhan pembuluh baru memungkinkan migrasi sel tumor ke dalam sirkulasi sistemik untuk timbulnya metastasis jauh. Sel kanker paru dapat menghasilkan beberapa faktor pro-angiogenik dan zat yang bertindak sebagai *mitogen* sel endotel, hal ini dapat memiliki dampak besar pada perjalanan alami penyakit.<sup>20</sup>

Obat anti-angiogenik pertama yang terkait dengan manfaat klinis yang signifikan pada pasien dengan NSCLC stadium lanjut adalah bevacizumab. Bevacizumab adalah antibodi monoklonal, yang diarahkan melawan VEGF. VEGF-A dianggap berperan penting pada angiogenesis tumor. Sejak persetujuan awal untuk pasien dengan kanker kolorektal stadium lanjutan, bevacizumab telah berhasil diuji dan dimasukkan ke dalam pedoman praktik klinis untuk sejumlah besar tumor padat yang berbeda. Atas dasar uji coba fase II acak yang menjanjikan, bevacizumab ditambahkan ke lini pertama kemoterapi *platinum based* untuk pasien dengan NSCLC stadium lanjut dan telah diuji dalam dua uji coba fase III acak. Percobaan pertama (ECOG 4599) di Amerika Serikat, sementara sebagian besar pasien yang termasuk dalam percobaan kedua (AVAiL) berasal dari Eropa, Australia, dan Kanada. Dalam kedua studi, antibodi monoklonal diberikan bersamaan dengan kemoterapi lini pertama, setelah enam siklus kemoterapi yang direncanakan, pasien yang tidak progresif melanjutkan bevacizumab sebagai terapi agen tunggal, sampai terjadi progresifitas penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima.<sup>20</sup>

Studi praklinis telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dengan kombinasi Anti-EGFR dan obat anti-angiogenesis dalam model tumor yang berbeda, termasuk NSCLC. Beberapa uji klinis telah dilakukan untuk menguji kemanjuran pendekatan gabungan tersebut. Pada April 2016, *European Medicines Agency* menyetujui penggunaan bevacizumab, dalam kombinasi dengan erlotinib, sebagai pengobatan lini pertama pasien dewasa dengan NSCLC non-skuamosa yang tidak dapat direseksi lebih lanjut, metastasis, atau NSCLC non-skuamosa rekuren, dengan EGFR mutasi positif.<sup>20</sup>

**Tabel 1.** Bevacizumab yang diindikasikan untuk malignansi metastase<sup>14</sup>

Keganasan	Keuntungan klinis
<b>Kanker kolorektal (CRC)</b>	Memperbaiki median <i>overall survival</i> dan <i>progression free survival</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Bevacizumab plus irinotecan/bolus 5-fluorouracil-5FU/leucovorin-IFL</i>, AVF2107 trial [82]</li> <li>• <i>Bevacizumab plus infusional 5FU/leucovorin/oxaliplatin-FOLFOX N016966</i> trial [83]</li> <li>• <i>Bevacizumab plus infusional 5FU/leucovorin/oxaliplatin-FOLFOX4</i> pada pasien yang sebelumnya diterapi dengan fluopropirimidine dan innotecan E3200 trial</li> </ul>
<b>Non-small cell lung cancer (NSCLC)</b>	Memperbaiki median <i>overall survival</i> dan <i>progression free survival</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Bevacizumab plus carboplatin/paclitaxel E45999</i> trial [85]</li> </ul>
<b>Renal cell Carcinoma (RCC)</b>	Memperbaiki median <i>overall survival</i> dan <i>progression free survival</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Bevacizumab plus interferon-2α AVERON</i> trial [86], CALGB90206 trial [87]</li> </ul>
<b>Glioblastoma (GBM) Multiforme</b>	Memperbaiki median <i>progression free survival</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agen tunggal Bevacizumab (monoterapi) penelitian AVF3708</li> </ul>

Mengikuti hasil dari dua uji coba fase III acak, antibodi monoklonal anti-VEGF bevacizumab saat ini diganti dalam kombinasi dengan kemoterapi lini pertama berbasis platinum untuk pasien dengan NSCLC non-skuamosa tingkat lanjut. Bevacizumab juga menunjukkan keberhasilan ketika ditambahkan ke erlotinib sebagai pengobatan lini pertama pasien dengan EGFR mutasi positif. Baru-baru ini, bevacizumab kombinasi kemoterapi lini pertama (*cisplatin plus pemetrexed*) terbukti efektif pada pasien dengan mesothelioma pleura ganas. Bevacizumab dengan kombinasi kemoterapi digunakan pada kanker kolorektal metastase dan juga NSCLC telah disetujui oleh FDA (Tabel 1).<sup>14, 20</sup>

## RINGKASAN

Tumor angiogenesis dikenal sebagai salah satu dari *hallmark of cancer*. Mekanisme tumor angiogenesis di antaranya adalah vaskulogenesis, *sprouting angiogenesis*, *intussusception microgrowth*, dan *vasculogenic mimicry*. Dengan mengetahui berbagai macam mekanisme yang berbeda tersebut, dapat membantu dalam keberhasilan proses terapeutik. Adapun proses biologi yang penting pada tumor angiogenesis adalah proliferasi EPC, pembentukan pembuluh darah, pematangan pembuluh darah, stabilisasi, dan regresi.

Pemeriksaan pencitraan digunakan dalam penilaian vaskularisasi tumor. Pemeriksaan tersebut menggunakan kontras, di antaranya adalah MRI, CT-scan dan PET scan. DCE-MRI adalah pencitraan yang paling baik digunakan karena mempunyai sensitivitas lebih besar pada kadar kontras yang rendah, sehingga dapat diulang tanpa mengkhawatirkan jumlah radiasi yang diterima pasien.

Terapi anti angiogenik secara signifikan mempunyai manfaat secara klinis pada pasien dengan NSCLC stadium lanjut. Obat anti angiogenik pertama yang digunakan adalah bevacizumab, yaitu antibodi monoklonal yang diarahkan melawan VEGF. Kombinasi bevacizumab dengan kemoterapi lini pertama berbasis

platinum untuk pasien dengan NSCLC non-skuamosa stadium lanjut menunjukkan keberhasilan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. De La Puente P, Muz B, Azab F and Azab AK. Cell Trafficking of Endothelial Progenitor Cells in Tumor Progression. *Clinical Cancer Research : An Official Journal of the American Association for Cancer Research*. 2013; 19: 3360-8.
2. Darland C and D'Amore PA. Endothelial Cells and Pericytes in Tumor Vasculature. In: Voest EE and D'Amore PA, (Eds.). *Tumor Angiogenesis and Microcirculation*. Switzerland: Marcell Dekker, Inc., 2001, P. 1-2.
3. Folkman J. Tumor Angiogenesis: From Bench to Bedside. In: Marmé D and Fusenig N, (Eds.). *Tumor Angiogenesis: Basic Mechanisms and Cancer Therapy*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2008, P. 3-28.
4. Eichmann A, Bouvrée K and Pardanaud L. Vasculogenesis and Angiogenesis In Development. In: Marmé D and Fusenig N, (Eds.). *Tumor Angiogenesis: Basic Mechanisms and Cancer Therapy*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2008, P. 31-45.
5. Kedokteran PNP. Kanker Paru. In: Nasional KPK, (Ed.). Jakarta: Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2017.
6. Forman D and Ferlay J. The Global and Regional Burden of Cancer. In: Stewart BW, (Ed.). *World Cancer Report 2014*. Lyon: WHO Press, 2014, P. 16-27.
7. Society AC. Cancer Facts & Figures 2017. In: Research S, (Ed.). Atlanta: American Cancer Society, 2018.
8. Hanahan D and Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011; 144: 646-74.
9. Hanahan D and Weinberg RA. Oxford Textbook of Oncology. *The Hallmarks of Cancer perspectives for Cancer Medicine*. Oxford University Press, 2016.
10. Weis S and Cheresh D. Weis SM, Cheresh D. Angiogenesis: Molecular Pathways and Therapeutic Targets. *Nat Med* 17: 1359-1370. *Nature Medicine*. 2011; 17: 1359-70.
11. Shetty P, Shah K and Viswanathan C. Understanding Vascular Biology with the Help of Endothelial Progenitor Cells. *Enliven: Journal of Stem Cell Research & Regenerative Medicine*. 2015; 02.
12. Urbich C and Dimmeler S. Endothelial Progenitor Cells: Characterization and Role in Vascular Biology. *Circ Res*. 2004; 95: 343-53.

13. Zuazo-Gaztelu I and Casanovas O. Mechanisms of Tumor Angiogenesis. In: Marmé D, (Ed.). *Tumor Angiogenesis: A Key Target for Cancer Therapy*. Cham: Springer International Publishing, 2019, P. 3-31.
14. Arriaga Y and Frankel A. Angiogenesis. In: Kerr DJ, Haller DG, Van De Velde CJ and Baumann M, (Eds.). *Oxford Textbook of Oncology 3rd Edition*. Oxford: Oxford University Press, 2016, P. 50-8.
15. Jain RK. Molecular Regulation of Vessel Maturation. *Nature Medicine*. 2003; 9: 685-93.
16. Geudens I and Gerhardt H. Coordinating Cell Behaviour during Blood Vessel Formation. *Development (Cambridge, England)*. 2011; 138: 4569-83.
17. Iruela-Arispe ML and Davis GE. Cellular and Molecular Mechanisms of Vascular Lumen Formation. *Developmental Cell*. 2009; 16: 222-31.
18. Burri PH, Hlushchuk R and Djonov V. Intussusceptive Angiogenesis: Its Emergence, Its Characteristics, and Its Significance. *Developmental Dynamics : An Official Publication of the American Association of Anatomists*. 2004; 231: 474-88.
19. Jayson G and O'Connor J. Imaging Tumor Angiogenesis. 2019, P. 277-90.
20. Di Maio M, Novello S, Capelletto E and Scagliotti GV. Inhibition of Tumor Angiogenesis in the Treatment of Lung Cancer. In: Marmé D, (Ed.). *Tumor Angiogenesis: A Key Target for Cancer Therapy*. Cham: Springer International Publishing, 2017, P. 1-15.