



Original Article

Hipertensi pada Pasien Kanker Kolorektal Metastatik dengan Terapi Bevacizumab di RSUP Dr. Kariadi

Bayu Prio Septiantoro¹, Dyah Aryani Perwitasari², Imaniar Noor Faridah², Indra Pradipta³

^{1,3}Instalasi Farmasi, RSUP Dr. Kariadi, Semarang

²Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i2.502>

Diajukan: 28 Agustus 2019
Diterima: 18 Februari 2020

Afiliasi Penulis:
Instalasi Farmasi
RSUP Dr. Kariadi Semarang

Korespondensi Penulis:
Bayu Prio Septiantoro
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:
bayupharm.d@gmail.com

Latar belakang : Kanker kolorektal saat ini sudah menjadi penyebab utama ketiga kematian akibat kanker di dunia, penyakit ini membutuhkan terapi yang progresif dimana salah satu terapinya adalah bevacizumab. Namun diketahui bevacizumab dapat menimbulkan hipertensi pada sebagian pasien. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui onset terjadinya hipertensi akibat bevacizumab dengan rejimen kemoterapi apa yang digunakan.

Metode : Penelitian ini merupakan sebuah tinjauan deskriptif retrospektif yang dilakukan di RSUP Dr. Kariadi, Semarang. Kriteria inklusi terdiri dari pasien kanker kolorektal metastatik yang berusia ≥ 18 tahun dengan hipertensi tingkat ≥ 2 berdasarkan NCI CTCAE *version* 5.0 setelah diberikan terapi bevacizumab 5 mg/kg berat badan di RSUP Dr. Kariadi. Pengambilan data dalam 1 tahun (bulan April 2018 hingga April 2019) melalui peninjauan dari rekam medis, laporan penggunaan obat bevacizumab dan laporan penggunaan obat kardiovaskuler instalasi farmasi. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini yaitu hipertensi tingkat ≥ 2 berdasarkan NCI CTCAE *version* 5.0 yang muncul setelah ≥ 4 kali waktu paruh bevacizumab ($t_{1/2} = 20$ hari) dari kemoterapi yang terakhir.

Hasil : Total 95 pasien sesuai kriteria, sebanyak 24 pasien (25,26%) teridentifikasi mengalami hipertensi tingkat ≥ 2 berdasarkan NCI CTCAE *version* 5.0. Dengan 20 pasien (83,33%) pasien mendapatkan kemoterapi rejimen FOLFOX4, sedangkan sisanya (16,66%) dengan rejimen *de Gramont*. Hipertensi ini muncul sebagian besar pada siklus III, diikuti siklus ke II, ke I dan ke VI. Tidak satu pun pasien dengan kombinasi FOLFIRI yang terdeteksi mengalami hipertensi ini.

Simpulan : Penelitian ini menunjukkan onset munculnya hipertensi tingkat ≥ 2 NCI CTCAE *version* 5.0 paling banyak adalah pada siklus awal terapi yaitu I–III dan dengan rejimen kombinasi FOLFOX4 + bevacizumab.

Kata kunci : Kanker kolorektal, bevacizumab, hipertensi

Hypertension in metastatic colorectal cancer with bevacizumab therapy in Dr. Kariadi General Hospital Center

Abstract

Background : Colorectal cancer nowadays is the third leading cause of cancer deaths in the world, this disease requires progressive therapy where one of the treatments is bevacizumab. But it is known that bevacizumab can cause hypertension in some patients. This study aims to determine the onset of the hypertension with chemotherapy regimen used.

Methods : This research is a retrospective descriptive review conducted at Dr. Kariadi General Hospital, Semarang. Inclusion criteria consisted of metastatic colorectal cancer patients aged ≥ 18 years old with hypertension level ≥ 2 based on NCI CTCAE version 5.0 after being given bevacizumab therapy dose 5 mg/kg body weight. Retrieval of data in 1 year (April 2018 to April 2019) through a review of medical records, reports on the use of bevacizumab drugs and reports on the use of cardiovascular drugs in Department of Pharmacy. The exclusion criteria in this study were hypertension level on NCI CTCAE version 5.0 which appeared after 4 times the half-life of bevacizumab ($t_{1/2} = 20$ days) from the last chemotherapy.

Results : Total 95 patients according to the criteria, 24 patients (25.26%) were identified as having hypertension level ≥ 2 based on NCI CTCAE version 5.0. With 20 patients (83.33%) patients received FOLFOX4 regimen, while the rest (16.66%) with de Gramont regimen. This hypertension occurs mostly in cycle III, followed by cycle II, to I and to VI. None of the patients with a combination of FOLFIRI.

Conclusion : This research shows that the onset of hypertension level ≥ 2 NCI CTCAE version 5.0 mostly in the initial cycle of therapy (I-III) with the FOLFOX4 + bevacizumab combination regimen.

Keywords : Colorectal cancer, bevacizumab, hypertension

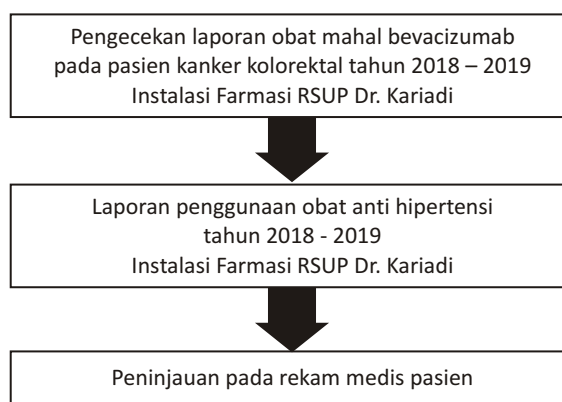
PENDAHULUAN

Kanker kolorektal kini menjadi penyebab ketiga kematian akibat kanker di dunia, dan insidensinya terus meningkat di negara-negara berkembang. Pada tahun 2018, hampir 2 juta diagnosis dan 1 juta kematian diperkirakan karena kanker ini.¹ Bevacizumab, sebuah antibodi monoklonal yang bekerja pada VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) mempunyai peran yang sangat penting pada terapi kanker kolorektal metastatik.² VEGF sendiri merupakan faktor pertumbuhan proangiogenik kuat yang merangsang proliferasi, migrasi, dan kelangsungan hidup sel endotel dan merupakan salah satu protein penting yang diekspresikan oleh sel tumor.^{3,4} Penambahan bevacizumab dosis 5 mg/kg berat badan pada kemoterapi untuk kanker kolorektal menunjukkan tingkat respon yang lebih baik, memperlama progresivitas penyakit, dan waktu kelangsungan hidup rata-rata yang lebih lama.⁵

Bevacizumab telah terbukti dapat mencetuskan hipertensi, yang bahkan mencapai 56% pasien.⁶ Munculnya hipertensi ini mungkin juga dapat digunakan untuk memprediksi luaran terapi.⁷ Namun onset munculnya hipertensi ini belum terdokumentasi dengan baik.⁸ Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kombinasi bevacizumab dengan rejimen kemoterapi yang digunakan terhadap terjadinya hipertensi tingkat ≥ 2 berdasarkan *National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 5* serta siklus mulai munculnya hipertensi tersebut.⁹

METODE

Penelitian ini merupakan sebuah tinjauan restrospektif dengan penyajian data secara deskriptif. Kriteria inklusi yaitu pasien kanker kolorektal metastatik yang berusia ≥ 18 tahun dengan hipertensi tingkat ≥ 2 berdasarkan NCI CTCAE *version 5.0* setelah diberikan terapi bevacizumab



Gambar 1. Teknik pengambilan data

di RSUP Dr. Kariadi dalam 1 tahun (April 2018 hingga April 2019). Kriteria eksklusi dalam penelitian ini yaitu hipertensi tingkat ≥ 2 berdasarkan NCI CTCAE *version* 5.0 yang muncul setelah ≥ 4 kali waktu paruh bevacizumab terakhir ($t_{1/2} = 20$ hari). Pengambilan data dilakukan dengan peninjauan rekam medis, laporan penggunaan obat mahal bevacizumab dari instalasi farmasi RSUP Dr. Kariadi, dan laporan penggunaan obat-obat anti hipertensi tahun 2018–2019.

HASIL

Sebanyak 114 pasien kanker kolorektal metastatik mendapatkan terapi kombinasi bevacizumab dari awal tahun 2018–2019, dengan 95 pasien yang memenuhi kriteria, sebanyak 24 pasien (25,26%) teridentifikasi mengalami hipertensi tingkat ≥ 2 berdasarkan NCI CTCAE *version* 5.0. Dua puluh pasien (83,33%) pasien mendapatkan kemoterapi rejimen FOLFOX4 (Oksaliplatin 85 mg/m² + 5-FU 400mg/m², 600mg/m² + Leukovorin 200mg/m²) sedangkan sisanya (16,66%)

dengan rejimen *de Gramont* (5-FU 400mg/m², 600mg/m² + Leukovorin 200mg/m²). Tabel 1 menunjukkan jumlah total pasien yang menerima kemoterapi dengan kombinasi bevacizumab.

Hipertensi ini muncul sebagian besar pada siklus III (33,33%), diikuti siklus ke II (20,83%), ke I (20,83%), dan siklus ke VI (12,5%), sisanya yaitu siklus IX, XI, dan XII (4,66%). Tidak ada yang muncul pada siklus selain siklus-siklus yang disebutkan di atas dan tidak ada yang muncul pada kombinasi rejimen FOLFIRI (Irinotekan 180mg/m² + Leukovorin 400mg/m² + 5-FU 400mg/m², 2400mg/m²). Distribusi munculnya hipertensi tersebut dapat dilihat pada Tabel 2.

PEMBAHASAN

Banyak obat telah terbukti berhubungan dengan munculnya hipertensi, misalnya agen simpatomimetik seperti pseudoefedrin, efedrin, pseudoefedrin, obat anti inflamasi non kortikosteroid (NSAID), kortikosteroid, stimultan sistem saraf pusat, imunosupresan dan lain-

TABEL 1

Jumlah pasien menjalani kemoterapi kombinasi dengan bevacizumab yang mengalami hipertensi tingkat ≥ 2 NCI CTCAE *version* 5.0

Rejimen Kemoterapi	Jumlah Pasien	Hipertensi tingkat ≥ 2 NCI CTCAE <i>version</i> 5.0	Prosentase
FOLFOX4	78	20	83,33%
FOLFIRI	4	0	0%
De Gramont	13	4	16,67%
Total	95	24	100%

FOLFOX4 : Oksaliplatin 85 mg/m² + 5-FU 400 mg/m², 600 mg/m² + Leukovorin 200 mg/m², FOLFIRI: Irinotekan 180 mg/m² + Leukovorin 400 mg/m² + 5-FU 400 mg/m², 2400 mg/m², De Grammont: 5-FU 400 mg/m², 600 mg/m² + Leukovorin 200 mg/m²

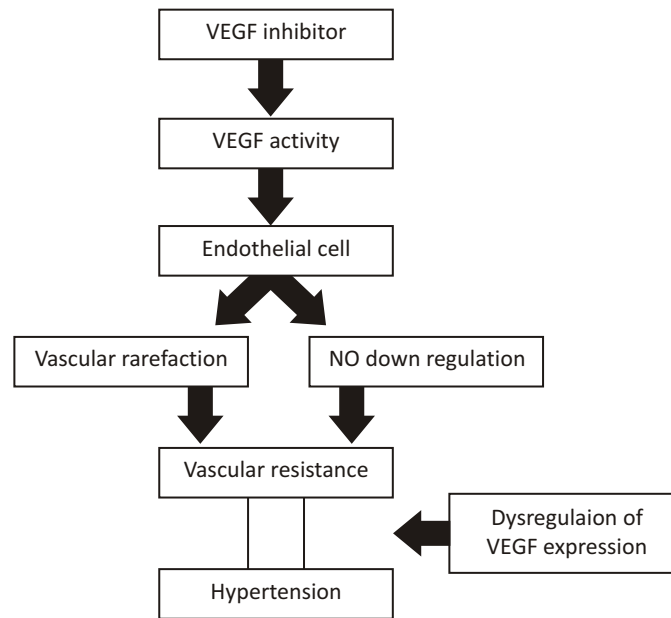
TABEL 2

Distribusi munculnya hipertensi tingkat ≥ 2 berdasarkan NCI CTCAE *version* 5.0 berdasarkan siklus kemoterapi

	Siklus	Jumlah	Prosentase
FOLFOX4	1	4	16,67%
	2	5	20,83%
	3	6	25%
	6	3	12,5%
	9	1	4,17%
	12	1	4,17%
	Total	20	83,33%
De Gramont	1	1	4,17%
	3	2	8,33%
	11	1	4,17%
	Total	4	16,67%

TABEL 3
Tingkatan hipertensi berdasarkan NCI CTCAE version 5.0⁹

Tingkat 1	Tekanan darah sistolik 120–139 mmHg atau diastolik 80–90 mmHg
Tingkat 2	Tekanan darah sistolik 140–159 mmHg atau diastolik 90–99 mmHg. Jika sebelumnya tekanan darah sudah tinggi, terdapat peningkatan berulang atau persisten ≥ 24 jam dan diperlukan perubahan intervensi medis. Peningkatan tersebut sebesar >20 mmHg (diastolik) atau tekanan darah menjadi $>140/90$ mmHg. Diperlukan pengobatan monoterapi.
Tingkat 3	Tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg atau diastolik ≥ 100 mmHg. Diperlukan intervensi medis, lebih dari satu obat atau pengobatan yang lebih intensif daripada yang sebelumnya digunakan.
Tingkat 4	Hipertensi mengancam jiwa (misalnya hipertensi maligna, <i>transient or permanent neurologic deficit</i> , krisis hipertensi). Diperlukan intervensi tingkat urgensi.
Tingkat 5	Kematian



Gambar 2. Mekanisme obat anti-VEGF dalam menyebabkan hipertensi.
VEGF; *vascular endothelial growth factor*, NO; nitric oxide¹⁶

lain.¹⁰ Hipertensi sendiri merupakan efek samping yang sering muncul pada terapi bevacizumab. Bahkan munculnya hipertensi ini mungkin dapat digunakan untuk menilai luaran terapi, dimana adanya hipertensi dalam 3 bulan setelah dimulai terapi dapat meningkatkan *overall survival* (OS) dan *progression free survival* (PFS).⁶

National Cancer Institute (NCI) mengeluarkan *tools* yang dapat digunakan untuk menilai tingkat keparahan (*severity*) efek samping sebuah obat. Efek samping hipertensi sendiri berdasarkan NCI terdapat 5 tingkatan, dapat dilihat pada Tabel 3.

Patogenesis hipertensi yang diinduksi oleh penghambat sinyal VEGF ini masih belum jelas, dilaporkan bahwa gangguan angiogenesis atau disfungsi

endotel yang mungkin bertanggungjawab.^{11,21} Pada tumor padat, VEGF sebagian besar diproduksi oleh sel-sel kanker, ia akan berikatan dengan VEGFR1 (Flt-1), VEGFR2, dan reseptor neuropilin (NRP1 dan NRP2).^{12,13} Namun VEGFR2 lah yang paling bertanggungjawab untuk sebagian besar efek angiogenik ini.^{12,14} Sebuah penelitian terhadap tikus telah membuktikan bahwa terdapat penurunan dari ekspresi NOS (*nitric oxide synthase*) pada ginjal tikus yang diberikan anti-VEGFR2 (*vascular endothelial growth factor receptor 2*). Hal ini menunjukkan bahwa penghambatan kronis pemberian sinyal pada VEGFR2 dapat mengurangi sintesis NO di ginjal dan mungkin di jaringan lain juga, sehingga menyebabkan hipertensi.¹⁵ Bevacizumab sendiri mampu mengikat VEGF serum hingga $>97\%$.³

Beberapa penelitian telah menunjukkan sebanyak 11–16% pasien membutuhkan pengobatan untuk hipertensinya saat diberikan terapi dengan bevacizumab.^{17–19} Pada penelitian ini bahkan muncul dengan frekuensi yang lebih tinggi yaitu 25,26%. Penelitian ini juga menunjukkan frekuensi tertinggi untuk munculnya hipertensi ini adalah pada awal siklus kemoterapi (siklus I–III). Hal ini mendukung penelitian sebelumnya yang dilakukan terhadap 45 pasien kanker kolorektal metastatik hepar dimana sebanyak 75% pasien mengalami hipertensi dengan onset pada siklus I–III.⁸ Tidak satu pun pasien dengan kombinasi FOLFIRI yang terdeteksi mengalami hipertensi tingkat ≥ 2 NCI CTCAE *version* 5.0 dalam penelitian ini. Hal ini mungkin disebabkan karena jumlah pasien yang menjalani kemoterapi kombinasi dengan FOLFIRI hanya sedikit (4,21%). Meskipun begitu, penelitian retrospektif di Jepang dengan pengumpulan data tahun 2005–2009 menunjukkan frekuensi peningkatan tekanan darah yang lebih banyak terjadi juga pada pasien dengan rejimen kombinasi FOLFOX (17,1%) dibandingkan dengan FOLFIRI (14,3%).²⁰

SIMPULAN

Munculnya hipertensi pada terapi bevacizumab telah dikaitkan dengan luaran terapi yang lebih baik. Penelitian ini menunjukkan onset munculnya hipertensi tingkat ≥ 2 NCI CTCAE *version* 5.0 paling banyak adalah pada siklus awal terapi yaitu I–III dan dengan rejimen kombinasi FOLFOX4 + bevacizumab.

DAFTAR PUSTAKA

- Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Gastroenterology Rev* [Internet]. 2019 [cited 2019 March 19]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/330211370_Epidemiology_of_colorectal_cancer_incidence_mortality_survival_and_risk_factors DOI: <https://doi.org/10.5114/pg.2018.81072>
- Rosen LS, Jacobs IA, Burkes RL. Bevacizumab in colorectal cancer: current role in treatment and the potential of biosimilars. *Targ Oncol*. 2017;12:599–610.
- Kazazi HF, Beijnen JH, Schellens JHM. Bevacizumab. *Oncologist*. 2010;15(8):819–825.
- Mancuso MR, Davis R, Norberg SM, et al. Rapid vascular regrowth in tumors after reversal of VEGF inhibition. *J Clin Invest*. 2006;116:2610–2621.
- Fernando NH, Hurwitz HI. Targeted therapy of colorectal cancer: clinical experience with bevacizumab. *The Oncologist*. 2004;9:11–18.
- Osterlund P, Soveri LM, Isoniemi H, Poussa T, Alanko T, Bono P. Hypertension and overall survival in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab-containing chemotherapy. *BJC*. 2011;104:599–604.
- Chen C, Sun P, Ye S, Weng H, Dai Q. Hypertension as a predictive biomarker for efficacy of bevacizumab treatment in metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *JBUN*. 2014;19(4):933–940.
- Dewdney A, Cunningham D, Barbachano Y, Chau I. Correlation of bevacizumab-induced hypertension and outcome in the BOXER study, a phase II study of capecitabine, oxaliplatin (CAPOX) plus bevacizumab as peri-operative treatment in 45 patients with poor-risk colorectal liver-only metastases unsuitable for upfront resection. *BJC*. 2012;106:1718–1721.
- National Cancer Institute: CTEP [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Health; 2017. Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0; [published 2017 November 27, cited 2019 March 28]; Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_8.5x11.pdf
- Darrell H, Melissa L. Drug-Induced Hypertension. *US Pharm* [Internet]. 2008 [cited 2019 April 01]; 33(9): HS11–HS20. Available from: <https://www.uspharmacist.com/article/drug-induced-hypertension>.
- Dionisio de Sousa JJ, Ferreira J, Rodrigues J, et al. Association between bevacizumab-related hypertension and response to treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *ESMO Open* [Internet]. 2016 [cited 2019 March 20]; 1: e000045. Available from: <https://esmoopen.bmj.com/content/1/3/e000045> DOI:10.1136/esmoopen-2016-000045.
- Adamcic U, Skowronski K, Peters C, Morrison J, Coomber BL. The Effect of Bevacizumab on Human Malignant Melanoma Cells with Functional VEGF/VEGFR2 Autocrine and Intracrine Signaling Loops. *Neoplasia*. 2012;14(7):612–623.
- Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J*. 1999;13:9–22.
- Zachazry I, Glikli G. Signaling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family. *Cardiovasc Res*. 2001;49:568–581.
- Facemire CS, Nixon AB, Griffiths R, Hurwitz H, Coffman TM. Vascular endothelial growth factor receptor 2 controls blood pressure by regulating nitric oxide synthase expression. *Hypertension* [Internet]. 2009 [cited 2019 April 08]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC22746822/pdf/nihms139517.pdf> DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129973.NIH.
- Leon-Mateos L, Mosquera J, Anton Aparicio L. Treatment of sunitinib-induced hypertension in solid tumor by nitric oxide donors. *Redox Biol*. 2015;4:21–425.
- Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer*. 2007;96:1788–1795.
- Nakaya A, Kurata T, Yokoi T, Iwamoto S, Torii Y, Katashiba Y, et al. Retrospective analysis of bevacizumab-induced hypertension and clinical outcome in patients with colorectal cancer and lung cancer. *Cancer Med*. 2016;5(7):1381–1387.
- Yang JCL, Haworth RM, Sherry P, Hwu DJ, Schwartzentruber SL, Topalian, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:427–434.
- Ohtani T, Hata E, Wakushima B, Moriki K, Iwai C, Sasaki N et al. Blood Pressure Elevation in Patients Undergoing FOLFOX / FOLFIRI Therapy. *J-STAGE* [Internet]. 2011 [cited 2019 April 09]. Vol.32-Vol.37 No.4. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jjphcs/37/6/37_327/_article/-char/en.
- Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013–19.