

PERAN PENANDA MOLEKULER PADA TERAPI GLIOMA

ROLE OF MOLECULAR MARKER IN GLIOMA THERAPY

Rusdy Ghazali Malueka,* Yudiyanta,* Ahmad Asmedi*

ABSTRACT

Gliomas are the most common primary Central Nervous System (CNS) tumors in adults. Nowadays, glioma classification has been changed from morphological based to molecular based classification. Isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation gene, chromosome 1p19q codeletion, O⁶-methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT) promoter methylation, epidermal growth factor receptor (EGFR) amplification, and vascular endothelial growth factor (VEGF) expression play important role in glioma management. These markers are important to be identified to help the diagnosis, determine the prognosis, predict the success of therapy, and develop targeted therapy and chemotherapy of glioma.

IDH 1 and 2 gene mutation correlate with better outcome. 1p19q chromosome codeletion also a good prognosis indicator and strong predictor of chemosensitivity. MGMT gene expression level and methylation promoter gene status has a predictive value for glioblastoma patients who are treated with alkylation treatment, such as temozolamide. EGFR gene mutation correlates with aggressiveness and poor prognosis. VEGF over-expression is also comparable with the increasing stage of tumor. Clinical trial show promising therapeutic and safety for patients treated with anti-VEGF therapy, such as bevacizumab.

Keywords: Chemotherapy, glioma, molecular marker, targeted therapy

ABSTRAK

Glioma adalah tumor primer susunan saraf pusat (SSP) yang paling umum pada orang dewasa. Klasifikasi glioma saat ini beralih dari pedoman berbasis morfologi ke kriteria molekuler. Terdapat beberapa penanda (*marker*) molekuler yang berperan pada glioma, yaitu mutasi gen isositrat dehidrogenase (IDH), kodelesi kromosom 1p19q, metilasi promotor O⁶-metilguanin-DNA-metiltransferase (MGMT), amplifikasi *epidermal growth factor receptor* (EGFR), serta ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Hal ini penting untuk diidentifikasi untuk membantu diagnosis, menentukan prognosis, memprediksi keberhasilan terapi, serta untuk pengembangan terapi target dan kemoterapi.

Adanya mutasi pada gen IDH 1 dan 2 berkaitan dengan prognosis yang lebih baik. Demikian pula kodelesi kromosom 1p19q merupakan indikator prognosis yang baik dan prediktor kuat kemosisensitivitas. Tingkat ekspresi dan status metilasi promotor gen MGMT memiliki nilai prediktif pada pasien glioblastoma yang diobati dengan obat alkilasi, seperti temozolomid. Mutasi gen EGFR berkaitan dengan agresivitas dan prognosis yang buruk. Demikian pula *over*-ekspresi VEGF pada glioma sebanding dengan peningkatan derajat tumor. Uji klinik menunjukkan manfaat terapeutik serta keamanan yang sangat menjanjikan bagi pasien dengan terapi anti-VEGF, seperti bevacizumab.

Kata kunci: Glioma, kemoterapi, penanda molekuler, terapi target

*Departemen Ilmu Penyakit Saraf FK Universitas Gajah Mada/KSM Saraf RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta. **Korespondensi:** rusdy_gm@ugm.ac.id.

PENDAHULUAN

Glioma adalah tumor primer sistem saraf pusat (SSP) yang paling umum pada orang dewasa, sekitar 70-80% dari tumor primer otak pada orang dewasa. Istilah "glioma" mengacu pada tumor yang memiliki fitur histologis mirip dengan sel-sel glial normal, yaitu astrosit, oligodendrosit, dan sel-sel ependimal.¹⁻⁴ Penderita glioma mempunyai angka harapan hidup yang rendah karena sering mengalami kekambuhan dan resisten terhadap terapi.⁵⁻⁶

Klasifikasi *World Health Organization* (WHO) yang berlaku saat ini disusun berdasarkan fenotipe sel tumor (misalnya, astrositoma, oligodendroglioma

dan oligoastrocitoma/glioma campuran) dan derajat keganasan (yaitu, derajat I-IV).²⁻³ Namun WHO telah mempublikasikan *The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System*, suatu klasifikasi yang menggunakan parameter molekuler di samping histologis untuk mendefinisikan entitas tumor, sehingga memformulasikan diagnosis tumor SSP di era molekuler.¹

Peralihan dari pedoman berbasis morfologi ke kriteria molekuler ini seiring dengan semakin jelasnya karakteristik genetik dan pemahaman yang lebih baik mengenai hubungannya dengan perkembangan tumor. Mekanisme tumorigenesis, pertumbuhan

dan resistensi terhadap pengobatan sangat penting diketahui untuk pengembangan dan peningkatan efikasi terapi target (*targeted therapy*) yang baru, serta bersifat personal untuk setiap sub tipe tumor.⁷

Oleh karena itu, akan dibahas beberapa penanda molekuler yang dianggap berperan penting, yaitu mutasi gen isositrat dehidrogenase (IDH), kodelesi kromosom 1p19q, metilasi promotor O⁶-metilguanin-DNA-metiltransferase (MGMT), amplifikasi *epidermal growth factor receptor* (EGFR), serta ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF).

PEMBAHASAN

Mutasi Gen IDH

Di tahun 2008, sebuah grup penelitian kolaboratif melakukan analisis terhadap lebih dari 20.000 gen pada 22 kasus glioblastoma multiforme (GBM), suatu astrositoma maligna (derajat IV) yang sering ditemukan dari seluruh glioma. Hasil penelitian tersebut mengidentifikasi mutasi titik (*point mutation*) pada gen IDH1 pada 12% sampel yang dianalisis.⁸ Hampir semua mutasi IDH1/2 yang dilaporkan adalah mutasi *missense* heterozigot pada kodon 132 (gen IDH1) dan kodon 172 (gen IDH2). Sekitar 90% mutasi pada gen IDH1/2 adalah perubahan nukleotida c.395G>A (R132H) pada IDH1. Sekitar 3% dari seluruh mutasi IDH1/2 adalah mutasi pada IDH2 c.515G>A (R172K).⁹

Ditemukannya mutasi ini memungkinkan diagnosis yang lebih akurat serta informasi prognosis. Mutasi gen IDH1 R132 dilaporkan 55-80% terjadi pada oligodendroglioma atau astrositoma derajat II dan III. Lebih dari 90% mutasi IDH1 ditemukan di glioblastoma (GBM) sekunder. Mutasi ini jarang ditemukan pada GBM primer maupun glioma derajat rendah (WHO derajat 1) dan berkaitan dengan prognosis yang baik.¹⁰⁻¹¹ Mutasi gen IDH2 lebih jarang ditemukan, dengan jenis tumor yang paling sering adalah oligodendroglioma.¹²

Gen IDH berperan dalam mengode 3 jenis enzim IDH, yaitu IDH 1, 2, dan 3. Enzim ini berperan dalam mengubah isositrat menjadi alfa-ketoglutarat (α -KG) dan NADPH yang dalam kondisi normal berfungsi sebagai pertahanan sel terhadap stres oksidatif. Mutasi IDH menimbulkan adanya fungsi gen baru yaitu menurunkan produksi α -KG dan

meningkatkan produksi D-2-hidroksiglutarat (D-2HG). D-2HG memiliki struktur yang mirip dengan α -KG dan secara kompetitif menghambat aktivitas berbagai macam enzim dioksigenase. Hal inilah yang kemudian berkontribusi terhadap patogenesis glioma. D-2-hidroksiglutarat juga diketahui menginduksi ekspresi VEGF yang akan mempromosikan angiogenesis untuk meningkatkan pertumbuhan tumor.¹³⁻¹⁴

Penelitian menunjukkan bahwa terdapat peningkatan luaran yang lebih baik pada tumor-tumor dengan mutasi IDH1/2, dengan median *overall survival* (OS) 31 bulan pada pasien GBM yang memiliki mutasi ini dibanding 15 bulan pada pasien GBM tanpa mutasi. Pada kasus astrositoma anaplastik, median OS pada pasien dengan mutasi IDH adalah 65 bulan, sementara tanpa mutasi adalah 20 bulan.^{13,15-16}

Diperkirakan peningkatan kesintasan pada pasien glioma derajat rendah dengan mutasi IDH merupakan indikasi dari pengaruh mutasi IDH pada respons terhadap kemoterapi, bukan akibat perilaku biologis yang berbeda.¹⁷ Mutasi IDH1/2 akan menurunkan NADPH dan α -KG, yang pada kondisi normal akan mencegah sel mengalami stres oksidatif, sehingga meningkatkan sensitivitas terhadap radioterapi.^{13,15-16} Hal ini didukung oleh Zhu dkk yang melaporkan bahwa mutasi IDH memberikan mekanisme protektif pada pasien glioma dengan mengganggu metabolisme sel tumor dan membuatnya rentan terhadap kematian sel.¹⁸

Pasien GBM dengan mutasi IDH1 memiliki respons yang lebih baik terhadap kemoterapi temozolomid dibandingkan tanpa mutasi IDH. Namun, status mutasi IDH tidak memprediksi respons terhadap kemoterapi prokarbazin, lomustin, dan vinkristin pada oligodendroglioma anaplastik. Dengan demikian mutasi IDH dapat menjadi prediktor yang berguna untuk keberhasilan pengobatan, sehingga pengujian mutasi IDH telah menjadi bagian dari praktik klinis standar.¹⁹

Mengingat pentingnya peran mutasi IDH pada onkogenesis glioma, saat ini penelitian mulai menargetkan mutasi ini sebagai metode terapeutik, antara lain uji klinis fase I menggunakan AG-120, suatu inhibitor mutasi, agen demetilasi seperti *desitabine* atau *5-azacytidine*, dan sebuah vaksin

terhadap protein mutasi.^{2,7-8,19}

Selain menghambat aktivitas mutan IDH, dimungkinkan juga untuk langsung menarget mutasi IDH dengan oligonukleotida antisense, atau secara farmakologis mengembalikan perubahan epigenetik yang terkait dengan mutasi tersebut menggunakan inhibitor *histone deacetylases* (HDAC) atau inhibitor DNA metiltransferase (DNMT). Studi klinis awal menunjukkan inhibitor HDAC vorinostat aktif pada GBM dan dapat ditoleransi dengan baik sebagai agen tunggal maupun dikombinasikan dengan temozolomid. Selanjutnya, asam valproat, yang memiliki aktivitas inhibitor HDAC, dapat memperpanjang kelangsungan hidup pada beberapa pasien glioma dan meningkatkan sensitivitas sel glioma terhadap radiasi.¹⁹

Kodelesi Lengan Kromosom 1p dan 19q

Hilangnya materi genetik dari lengan kromosom 1p dan 19q secara bersamaan telah lama dikenal sebagai penanda molekuler khas pada oligodendroglioma. Kelainan ini muncul akibat translokasi yang tidak seimbang yang menyebabkan hilangnya satu kromosom hibrid, sehingga terjadi kehilangan heterozigositas. Kodelesi lengan kromosom 1p/19q ditemukan pada 23–46% oligodendroglioma anaplastik dan hanya pada 10–15% astrositoma anaplastik. Manariknya, hampir semua tumor dengan kodelesi 1p/19q juga memiliki mutasi IDH1/2.²⁰⁻²¹

Hingga saat ini masih belum diketahui gen putatif yang terlibat dalam translokasi serta mekanisme yang mengakibatkan terjadinya translokasi tersebut.²²⁻²³ Namun kodelesi 1p/19q tidak hanya menjadi indikator prognosis yang positif tetapi juga prediktor kuat kemosisensitivitas.²⁴ Pasien tumor yang memiliki kodelesi ini (46%) memiliki median ketahanan yang lebih lama (7 vs 2,8 tahun; $p < 0,001$) dibandingkan pasien tanpa delesi. Kelompok dengan delesi 1p dan 19q juga memiliki *progression free*

survival (PFS) yang lebih panjang.²⁰

Dalam uji klinik *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) 9402, penelitian prospektif dari 291 pasien dengan oligodendroglioma anaplastik dan oligoastrositoma anaplastik campuran menunjukkan bahwa pasien dengan tumor yang memiliki kodelesi 1p/19q memiliki ketahanan 2 kali lipat lebih lama (median OS 14,7 vs 7,3 tahun, $p = 0,03$; dan median PFS 8,4 vs 2,9 tahun, $p = 0,001$) dengan penambahan kemoterapi prokarbazin, lomustin, dan vinkristin (PCV) pada radioterapi dibandingkan dengan radioterapi saja.²⁴

Untuk tumor tanpa kodelesi 1p/19q tidak ada perbedaan ketahanan dengan menambahkan kemoterapi pada radioterapi. Namun pada pasien yang hanya mendapat radioterapi, adanya kodelesi 1p/19q juga berhubungan dengan OS yang lebih panjang (7,3 vs 2,7 tahun, $p < 0,001$). Hal ini menunjukkan bahwa kodelesi 1p/19q dapat menjadi faktor prediktor keberhasilan radioterapi maupun kemoterapi.²⁴ Berdasarkan penelitian tersebut direkomendasikan bahwa standar pengobatan untuk tumor oligodendroglioma dengan kodelesi 1p/19q harus berupa kombinasi kemoterapi dan radioterapi (Tabel 1).²⁴

Walaupun efek kodelesi 1p/19q berpengaruh pada prognosis dan respons oligodendroglioma terhadap kemoterapi, masih belum jelas mekanisme yang mendasarinya. Beberapa penelitian menunjukkan kodelesi tersebut mengakibatkan peningkatan ekspresi Sox17, suatu gen supresor tumor, sehingga menurunkan resistensi tumor terhadap agen alkilasi. Hal ini pada akhirnya meningkatkan sensitivitas dan efikasi kemoterapi serta memperpanjang *survival*.²²

Status Metilasi Gen O⁶-Metilguanin-DNA-Metiltransferase (MGMT)

O⁶-metilguanin (O⁶-MG) adalah salah satu lesi mutagenik dan karsinogenik utama dalam DNA yang disebabkan oleh mutagen yang mengalami alkilasi.

Tabel 1. Rekomendasi Terkait Penanda Kodelesi 1p/19q⁴⁰

Rekomendasi	Kelas bukti	Level rekomendasi
Kodelesi 1p/19q merupakan <i>marker</i> prognostik yang bernilai, dan berperan dalam pengambilan keputusan klinis.	II	A
Pasien dengan tumor oligodendroglioma anaplastik dengan kodelesi 1p/19q tidak seharusnya menerima radioterapi saja, melainkan seharusnya menerima kemoterapi menggunakan agen alkilasi dengan atau tanpa radioterapi.	II	B

Efek karsinogenik ini disebabkan oleh preferensi O⁶-MG untuk berpasangan dengan timin dibanding sitosin selama replikasi DNA, sehingga menyebabkan apoptosis dan kematian sel. Enzim O⁶-metilguanin-DNA-metiltransferase (MGMT) adalah enzim nukleus yang bekerja menghilangkan gugus alkil dari O⁶-MG. Oleh karena O⁶-MG mengakibatkan apoptosis dan kematian sel, maka kerja MGMT ini melindungi sel normal dari karsinogen. Sayangnya, MGMT juga melindungi sel tumor dari efek letal obat kemoterapi pengalkilasi (*alkylating agent*) seperti temozolomid. Sel tumor memiliki mekanisme perbaikan DNA yang dapat melawan efek temozolomid melalui enzim MGMT.²⁵⁻²⁶

Alkilasi DNA yang disebabkan oleh temozolomid menyebabkan *mismatching* basa. Obat ini terutama menyebabkan metilasi pada posisi O⁶ dari nukleotida guanin (O⁶-MG) yang mengakibatkan berhentinya siklus sel dan akhirnya kematian sel.²⁷ Namun kerusakan tersebut dapat diperbaiki oleh enzim MGMT. Enzim ini akan secara ireversibel mentransfer gugus metil dari posisi O⁶-, sehingga akan menghambat efek sitotoksik kemoterapi.²⁵

Tabel 2. Rekomendasi Terkait Status Metilasi MGMT⁴⁰

Rekomendasi	Kelas bukti	Level rekomendasi
Status metilasi promotor MGMT merupakan penanda prognostik yang bernilai, dan berperan dalam pengambilan keputusan klinis, terutama pada pasien tua dengan glioblastoma.	II	A
Pasien tua yang bukan merupakan kandidat untuk terapi kombinasi temozolamid bersama radioterapi diikuti dengan adjuvan temozolamid (RT+TMZ → TMZ) seharusnya diterapi dengan radioterapi saja atau temozolamid berdasar pada status metilasi MGMT.	I	A

MGMT: O⁶-metilguanin-DNA-metiltransferase; RT: radioterapi TMZ: temozolamid.

Dengan demikian kondisi apapun yang menyebabkan penurunan ekspresi MGMT akan menurunkan efisiensi perbaikan O⁶-MG, sehingga meningkatkan efektivitas kemoterapi temozolomid.²⁵ Saat ini hampir semua pasien dengan GBM diterapi dengan obat alkilasi oral temozolomid, karena sekitar setengah dari tumor tersebut mengalami penurunan konsentrasi MGMT, sehingga lebih rentan terhadap efek temozolomid.²⁷

Mekanisme utama penurunan ekspresi MGMT pada GBM adalah adanya metilasi pada promotor gen MGMT. Metilasi ini ditemukan pada 40% dari jenis kanker seperti glioma dan kanker kolorektal,

serta 25% dari *non-small cell lung carcinoma* (NSCLC), limfoma, dan karsinoma kepala-leher. Metilasi promotor adalah salah satu mekanisme pasca-transkripsi utama untuk menurunkan ekspresi protein. Oleh karena itu, ekspresi protein MGMT berkurang secara signifikan pada sel kanker dengan metilasi MGMT. Berbagai uji klinik menunjukkan tingkat ekspresi MGMT dan status metilasi promotor gen MGMT memiliki nilai prediktif pada GBM yang diobati dengan obat alkilasi seperti temozolomid.^{21,27}

European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-*National Cancer Institute of Canada* (NCIC) melakukan evaluasi efek kombinasi radioterapi dengan adjuvan temozolomid dibandingkan dengan radioterapi saja pada GBM, dan menunjukkan bahwa metilasi MGMT merupakan prediktor kuat terhadap keberhasilan terapi temozolomid.²⁸ Nilai prediktif ini telah dijadikan konsensus, sehingga analisis metilasi MGMT digunakan untuk stratifikasi pasien yang direkrut dalam uji klinis untuk pengobatan lini pertama glioma, yang mencakup radioterapi dan temozolomid pasca-operasi (Tabel 2).²⁵

Mutasi Gen *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR)

Salah satu perubahan dasar pada sel kanker adalah adanya proliferasi sel yang tidak terkendali. Hal ini terutama akibat aktivasi reseptor faktor pertumbuhan (*epidermal growth factor receptor*/EGFR) yang berperan penting pada regulasi pertumbuhan sel, diferensiasi, siklus sel, dan tumorigenesis.²⁹

Aktivasi EGFR dapat disebabkan oleh mutasi pada gen EGFR, seperti mutan EGFRvIII.³⁰ Mutasi EGFRvIII (EGFR tipe III, EGFRvIII, de2-7, ΔEGFR) timbul dari delesi exon 2 sampai 7 dari

gen EGFR, menghasilkan delesi *in-frame* 267 asam amino sehingga EGFRvIII tidak bisa menempel pada ligan.³¹ Mutasi ini memediasi radioresistensi dan menyebabkan potensi keganasan yang lebih tinggi yang ditemukan pada 50-60% GBM.³ EGFRvIII meningkatkan kecepatan proliferasi sel dan kemampuan pembentukan tumor, menurunkan apoptosis, serta meningkatkan angiogenesis dan invasifitas yang mengakibatkan peningkatan tumorigenitas sel.³⁰

Perubahan sinyal EGFR berhubungan dengan prognosis klinis yang lebih buruk, penurunan OS dan agresivitas.^{3,32} Peningkatan ekspresi EGFR tidak ditemukan pada GBM sekunder dan tidak pernah muncul bersama mutasi IDH1/2.³³ Tidak adanya amplifikasi EGFR berhubungan dengan kesintasan yang lebih lama pada pasien dengan mutasi IDH1/2 (GBM sekunder).³⁴

Gen EGFR merupakan bagian dari famili tirosin kinase. Penghambatan EGFR telah dicoba menggunakan molekul kecil inhibitor tirosin kinase (*tyrosine kinase inhibitor*/TKI) generasi pertama (gefitinib, erlotinib dan lapatinib) maupun generasi kedua (afatinib, dacomitinib, dan neratinib) pada pasien GBM rekuren, namun tidak menunjukkan adanya respons yang baik secara radiografis, PFS, maupun OS.³³

Demikian pula kombinasi EGFR TKI dengan agen kemoterapi lain tidak menunjukkan hasil yang baik.^{33,35} Sebuah studi fase II *single arm* berusaha mengombinasikan kemoradioterapi temozolomid standar ditambah erlotinib harian dan bevacizumab. Penelitian ini menunjukkan median OS 19,8 bulan pada 59 pasien GBM baru. Meskipun rejimen ini cukup ditoleransi, hasilnya tidak berbeda secara signifikan dari kombinasi bevacizumab dan temozolomid saja.³³

Jadi meskipun EGFR jelas memiliki peran besar dan penting dalam patogenesis glioma derajat tinggi, uji klinis dengan inhibitor EGFR tidak menunjukkan hasil yang menjanjikan. Hal ini diperkirakan akibat adanya akuisisi mutasi resistensi baru dan/atau ketidakmampuan untuk melewati dengan efektif sawar darah otak (*blood brain barrier*/BBB).³

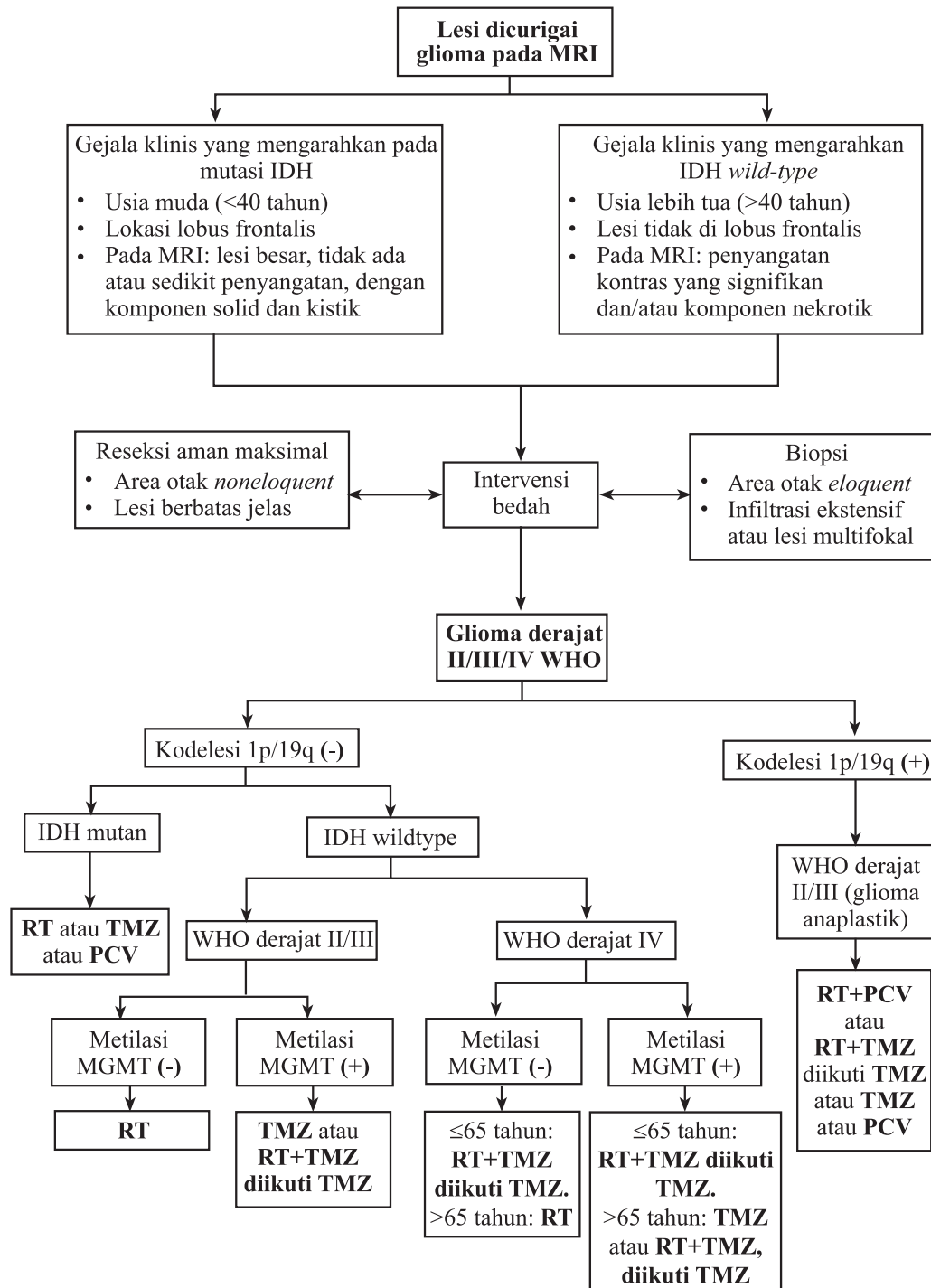
Ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)

Angiogenesis tumor disebabkan oleh peningkatan simultan ekspresi gen antara lain VEGF, *fibroblast growth factor* (FGF), dan *hypoxia-inducible factor 1 alpha* (HIF-1 α). Pada keadaan hipoksia atau akibat mutasi IDH, dapat terjadi kenaikan ekspresi HIF-1 α yang kemudian memicu VEGF untuk membentuk pembuluh darah baru.³⁶⁻³⁷ VEGF merupakan stimulator poten pertumbuhan sel endotelial, sebagai

Tabel 3. Peranan Penanda Molekuler pada Glioma

	Implikasi diagnosis	Penanda prognostik	Penanda prediktif	Target terapi
Mutasi IDH1/2	Ya. Menandakan GBM sekunder, oligodendroglioma/ astrocitoma derajat II/III	Ya. <i>Survival</i> lebih baik	Ya. Respons terapi TMZ lebih baik	Ya. Menggunakan inhibitor mutasi IDH1, inhibitor HDAC (vorinostat, asam valproat), inhibitor DNMT.
Kodelesi 1p/19q	Ya. Khas tumor oligodendrogial.	Ya. <i>Survival</i> lebih baik	Ya. Kemosensitif terhadap PCV dan TMZ.	Tidak
Metilasi promotor MGMT	Tidak	Tidak	Ya. Respons terapi TMZ lebih baik.	Tidak
Mutasi EGFR (EGFRvIII)	Ya. Berhubungan dengan GBM primer, glioma derajat tinggi.	Ya. Kesintasan lebih buruk	Tidak	Ya. Menggunakan EGFR-TKI (gefitinib, erlotinib, afa-tinib, dll), EGFR/EGFRvIII MAb, EGFR/EGFRvIII <i>toxin conjugate</i>
Peningkatan ekspresi VEGF	Tidak	Ya. Lebih buruk	Tidak	Ya. Menggunakan VEGF antibodi (bevacizumab)

IDH: *isositrat dehydrogenase*; TMZ; temozolamid; HDAC: *histone deacetylases*; DNMT; DNA metiltransferase; PCV: prokarbazin, lomustin, dan vinkristin; MGMT: O6-metilguanin-DNA-metiltransferase; EGFR: *epidermal growth factor receptor*; TKI: *tyrosine kinase inhibitor*; VEGF: *vascular endothelial growth factor*.



Gambar 1. Algoritma Manajemen Glioma Berdasar Karakter Molekular^{20,23,41-43}

Dapat terlihat bahwa pada glioma derajat IV WHO (glioblastoma) faktor usia juga menentukan terapi yang diberikan. *Cut off point* yang digunakan adalah usia 65-70 tahun. Namun demikian faktor-faktor lain seperti status performa, fungsi kognitif dan komorbiditas harus diperhitungkan juga (RT; radioterapi; TMZ; temozolamid). MRI: *magnetic resonance imaging*; IDH: *isositrat dehydrogenase*; WHO: *World Health Organization*; PCV: *prokarbazin, lomustin, dan vinkristin*; MGMT: *O⁶-metilguanin-DNA-metiltransferase*.

regulator utama pertumbuhan pembuluh darah normal dan patologis.³⁸

Peningkatan ekspresi VEGF pada glioma sebanding dengan peningkatan derajat tumor yang

memungkinkan pemberian anti-angiogenik seperti anti-VEGF sebagai target terapi.³² Antibodi monoklonal terhadap VEGF, bevacizumab, telah disetujui pada tahun 2009 oleh FDA untuk mengobati

glioblastoma rekuren. Bevacizumab bekerja dengan mengikat VEGF, sehingga mencegah interaksinya dengan reseptor tirosin kinase VEGF, yaitu VEGFR1 dan VEGFR2, yang pada akhirnya menghambat angiogenesis tumor.³⁸

Bevacizumab dapat diberikan sebagai agen tunggal pada glioblastoma rekuren, maupun dalam kombinasi dengan agen kemoterapi atau radioterapi. Pada suatu uji fase II kombinasi bevacizumab dan irinotecan pada GBM rekuren, 20 dari 35 (57%) pasien memiliki setidaknya respons parsial, dan tingkat PFS pada 6 bulan (PFS-6) adalah 46% (interval kepercayaan/IK 95%, 32% -66%). Uji klinik multisenter acak fase II yang mengevaluasi bevacizumab dengan atau tanpa irinotecan pada GBM rekuren pasca-terapi temozolamid (*BRAIN Study*) menunjukkan tingkat respons 38% (31 dari 82 pasien). Kombinasi bevacizumab dan irinotecan dikaitkan dengan tingkat PFS-6 50% dan median OS 8,7 bulan (IK 95%, 7,8-10,9 bulan).

Dalam analisis retrospektif dan uji fase II tambahan, tingkat respons terhadap terapi kombinasi berbasis bevacizumab berkisar antara 19% dan 62%, dan tingkat PFS-6 berkisar antara 30% dan 46% pada pasien dengan GBM rekuren. Pada penelitian yang mengkombinasikan bevacizumab dan radioterapi (*hypofractionated stereotactic radiotherapy/HSFRT*) pada glioma maligna rekuren, tingkat respons keseluruhan adalah 50%, PFS-6 65%, dan median OS 12,5 bulan.³⁹

Selain aktivitasnya bila dikombinasikan dengan irinotecan, bevacizumab juga telah terbukti meningkatkan respons dan PFS bila diberikan sebagai agen tunggal pada pasien dengan GBM rekuren. Dalam uji fase 2 *BRAIN Study* pada pasien dengan GBM yang kambuh setelah terapi temozolomid dan radiasi, tingkat respons objektif dengan agen tunggal bevacizumab adalah 28%. Tingkat PFS-6 dengan agen tunggal bevacizumab adalah 42,6 (29,6-55,5)%, dan OS rata-rata adalah 9,2 (8,2-10,7 bulan). Berbagai data tersebut menyebabkan agen tunggal bevacizumab telah mendapat persetujuan yang dipercepat oleh FDA untuk pasien glioblastoma rekuren setelah kemoradioterapi berbasis temozolomid.³⁹

Algoritma Terapi Glioma berdasar Penanda Molekuler

Peranan penanda molekuler yang telah dijelaskan diringkas pada Tabel 3. Dari kesemua penanda tersebut, kodelesi 1p/19q, metilasi promotor MGMT, dan mutasi IDH1/2 yang paling banyak diteliti dan merupakan penanda prognostik dan atau prediktif yang penting. Penggunaan di klinis saat ini utamanya adalah status metilasi promotor MGMT pada pasien glioblastoma usia tua dan penanda kodelesi 1p/19q pada pasien oligodendroglioma anaplastik.²³ Gambar 1 menunjukkan algoritma manajemen glioma berdasar tiga penanda molekuler tumor tersebut yang dapat digunakan dalam per-timbangan pemberian terapi maupun menjadi dasar dalam penentuan pasien untuk uji klinik.^{20,40-41}

KESIMPULAN

Beberapa penanda molekuler berperan penting terutama dalam kaitannya dengan terapi glioma, yaitu mutasi gen IDH, metilasi promotor MGMT, amplifikasi EGFR serta ekspresi VEGF. Penanda ini penting untuk diidentifikasi tidak hanya untuk membantu diagnosis dan menentukan prognosis glioma tersebut, tapi juga untuk memprediksi keberhasilan terapi dan untuk pengembangan terapi target seperti kemoterapi yang saat ini sudah menjadi bagian dari pelayanan rutin dalam bentuk algoritma yang dapat membantu dalam pengambilan keputusan klinis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Von-Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, dkk. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2016;131(6):803–20.
2. Alentorn A, Duran-Pena A, Pingle SC, Piccioni DE, Idbaih A, Kesari S. Molecular profiling of gliomas: potential therapeutic implications. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2015;15(8):955–62.
3. Alifieris C, Trafalis DT. Glioblastoma multiforme: pathogenesis and treatment. *Pharmacol Ther*. 2015; 152:63–82.
4. Hofer S, Rushing E, Preusser M, Marosi C. Molecular biology of high-grade gliomas: what should the clinician know? *Chin J Cancer*. 2014;33(1):4–7.
5. Hardiany NS, Sadikin M, Wanandi SI. Ekspresi relatif mRNA hypoxia inducible factor-1? pada sel glioma

- penderita. *Indones J Cancer*. 2013;7(1).
6. Padmosantjojo RM. Brain tumors in Indonesia. *Proceeding 17th Asia Pasific Cancer Congress: Bali; 2003*.
 7. Zorzan M, Giordan E, Redaelli M, Caretta A, Mucignat-Caretta C. Molecular targets in glioblastoma. *Future Oncol*. 2015;11(9):1407–20.
 8. Cohen A, Holmen S, Colman H. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011;13(5):345.
 9. Horbinski C, Kofler J, Kelly LM, Murdoch GH, Nikiforova MN. Diagnostic use of IDH1/2 mutation analysis in routine clinical testing of formalin-fixed, paraffin-embedded glioma tissues. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009;68(12):1319–25.
 10. Van-Den-Bent MJ, Dubbink HJ, Marie Y, Brandes AA, Taphoorn MJB, Wesseling P, dkk. IDH1 and IDH2 mutations are prognostic but not predictive for outcome in anaplastic oligodendroglial tumors: a report of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *Clin Cancer Res*. 2010;16(5):1597–604.
 11. Uno M, Oba-Shinjo SM, Da-Silva R, Miura F, Clara CA, de Almeida JRW, dkk. IDH1 mutations in a Brazilian series of glioblastoma. *Clinics*. 2011;66(1):163–5.
 12. Raynaud S, Carbuccia N, Colin C, Adélaïde J, Mozziconacci MJ, Metellus P, dkk. Absence of R140Q mutation of isocitrate dehydrogenase 2 in gliomas and breast cancers. *Oncol Lett*. 2010;1(5):883–4.
 13. Kloosterhof NK, Bralten LBC, Dubbink HJ, French PJ, van den Bent MJ. Isocitrate dehydrogenase-1 mutations: a fundamentally new understanding of diffuse glioma? *Lancet Oncol*. 2011;12(1):83–91.
 14. Ichimura K. Molecular pathogenesis of IDH mutations in gliomas. *Brain Tumor Pathol*. 2012;29(3):131–9.
 15. Fu Y, Huang R, Du J, Yang R, An N, Liang A. Glioma-derived mutations in IDH: from mechanism to potential therapy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;397(2):127–30.
 16. Lee JH, Kim SY, Kil IS, Park JW. Regulation of ionizing radiation-induced apoptosis by mitochondrial NADP⁺-dependent isocitrate dehydrogenase. *J Biol Chem*. 2007;282(18):13385–94.
 17. Turkalp Z, Karamchandani J, Das S. Idh mutation in glioma: New insights and promises for the future. *JAMA Neurol*. 2014;71(10):1319–25.
 18. Zhu J, Zuo J, Xu Q, Wang X, Wang Z, Zhou D. Isocitrate dehydrogenase mutations may be a protective mechanism in glioma patients. *Med Hypotheses*. 2011;76(4):602–3.
 19. Krell D, Mulholland P, Frampton AE, Krell J, Stebbing J, Bardella C. IDH mutations in tumorigenesis and their potential role as novel therapeutic targets. *Future Oncol*. 2013;9(12):1923–35.
 20. Rudà R, Pellerino A, Magistrello M, Franchino F, Pinessi L, Soffietti R. Molecularly based management of gliomas in clinical practice. *Neurol Sci*. 2015;36(9):1551–7.
 21. Weller M. Management of gliomas: Relevance of molecular markers for clinical practice. *Eur Assoc NeuroOncology Mag*. 2011;2(1):6–10.
 22. Li J, Miao N, Liu M, Cui W, Liu X, Li X, dkk. Clinical significance of chromosome 1p/19q loss of heterozygosity and Sox17 expression in oligodendrogliomas. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(12):8609–15.
 23. Weller M, Pfister SM, Wick W, Hegi ME, Reifenberger G, Stupp R. Molecular neuro-oncology in clinical practice: a new horizon. *Lancet Oncol*. 2013;14(9):e370–9.
 24. Chen R, Ravindra VM, Cohen AL, Jensen RL, Salzman KL, Prescott AP, dkk. Molecular features assisting in diagnosis, surgery, and treatment decision making in low-grade gliomas. *Neurosurg Focus*. 2015;38(3):E2.
 25. Cabrini G, Fabbri E, Nigro CL, Dehecchi MC, Gambari R. Regulation of expression of O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase and the treatment of glioblastoma (Review). *Int J Oncol*. 2015;47(2):417–28.
 26. Thon N, Kreth S, Kreth F-W. Personalized treatment strategies in glioblastoma: MGMT promoter methylation status. *OncoTargets Ther*. 2013;6:1363–72.
 27. Jansen M, Yip S, Louis DN. Molecular pathology in adult gliomas: diagnostic, prognostic, and predictive markers. *Lancet Neurol*. 2010;9(7):717–26.
 28. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, dkk. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005;352(10):987–96.
 29. Fauziah D. Ekspresi epidermal growth factor receptor (EGFR) dan Ki-67 pada astrositoma. *Maj Patol Indones*. 2015;24(3).
 30. Gan HK, Cvrljevic AN, Johns TG. The epidermal growth factor receptor variant III (EGFRvIII): where wild things are altered. *FEBS J*. 2013;280(21):5350–70.
 31. Hatanpaa KJ, Burma S, Zhao D, Habib AA. Epidermal growth factor receptor in glioma: signal transduction, neuropathology, imaging, and radioresistance. *Neoplasia*. 2010;12(9):675–84.
 32. Wang H, Xu T, Jiang Y, Xu H, Yan Y, Fu D, dkk. The challenges and the promise of molecular targeted therapy in malignant gliomas. *Neoplasia*. 2015;17(3):239–55.

33. Reardon DA, Wen PY, Mellinghoff IK. Targeted molecular therapies against epidermal growth factor receptor: past experiences and challenges. *Neuro-Oncol.* 2014;16(Supl 8):viii7-13.
34. Labussière M, Boisselier B, Mokhtari K, Di Stefano AL, Rahimian A, Rossetto M, dkk. Combined analysis of TERT, EGFR, and IDH status defines distinct prognostic glioblastoma classes. *Neurology.* 2014;83(13):1200–6.
35. Mellinghoff IK, Wang MY, Vivanco I, Haas-Kogan DA, Zhu S, Dia EQ, dkk. Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2012–24.
36. Cohen AL, Colman H. Glioma biology and molecular markers. *Cancer Treat Res.* 2015;163:15–30.
37. Wang H, Xu T, Jiang Y, Xu H, Yan Y, Fu D, dkk. The challenges and the promise of molecular targeted therapy in malignant gliomas. *Neoplasia.* 2015;17(3):239–55.
38. Muhsin M, Graham J, Kirkpatrick P. Bevacizumab. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3(12):995–6.
39. Chamberlain MC. Bevacizumab for the treatment of recurrent glioblastoma. *Clin Med Insights Oncol.* 2011;5:117–29.
40. Weller M, van den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, dkk. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):e395–403.
41. Wick W, Weller M, van den Bent M, Sanson M, Weiler M, von Deimling A, dkk. MGMT testing—the challenges for biomarker-based glioma treatment. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(7):372–85.
42. Brandner S, Von-Deimling A. Diagnostic, prognostic and predictive relevance of molecular markers in gliomas. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2015;41(6):694–720.
43. Taylor JW, Chi AS, Cahill DP. Tailored therapy in diffuse gliomas: using molecular classifiers to optimize clinical management. *Oncology.* 2013;27(6):504–14.