

KANKER OVARIUM, MUTASI BRCA DAN PERAN PARP INHIBITOR

dr. Jonathan Kevin Djuanda, SpOG
Departemen Obstetri dan Ginekologi
RSUD Besuki, Situbondo, Jawa Timur

Kanker Ovarium di Dunia dan di Indonesia

Tingginya angka keganasan masih menjadi masalah yang sering ditemui di dunia nasional maupun internasional. Secara khusus pada wanita, angka kejadian kanker juga cukup tinggi, salah satunya adalah kanker ovarium, yang merupakan peringkat ke-7 dari seluruh keganasan dan peringkat ke-8 untuk penyebab kematian pada wanita karena kanker. GLOBOCAN pada tahun 2018 melaporkan bahwa kanker ovarium mencapai 239.000 kasus dan menyebabkan 152.000 kematian di seluruh dunia (GLOBOCAN 2018, WHO). Kanker endometrium di sisi lain memang menempati peringkat ke-15 dari seluruh kanker, namun menurut *American Cancer Society* merupakan kanker ginekologis yang paling sering dijumpai di tahun 2018 (ACS, 2019). Namun pada GLOBOCAN 2020, dilaporkan bahwa kanker ovarium berada di peringkat ke-18, dengan pada jumlah kematian berada di peringkat ke-14 dari

seluruh kanker (313.959 kasus dengan 207.252 kematian; 66%) dan peringkat ke-8 dari kanker pada wanita. Dapat dilihat bahwa jumlah kasusnya meningkat dibandingkan dengan GLOBOCAN 2018, hal ini menunjukkan tren peningkatan jumlah kasus keganasan. Di Indonesia, kanker ovarium berada pada peringkat ke-3 dari seluruh kanker pada wanita, dengan 14.896 kasus baru di tahun 2020 dengan angka kematian kanker ovarium di Indonesia berada pada peringkat ke-7 dengan 9.581 kematian.

Peran Mutasi BRCA 1 dan 2 dalam Etiopatogenesis Kanker Ovarium

BRCA1 dan BRCA2 adalah *tumor suppressor genes* yang sudah banyak dikenal. Produk protein keduanya terlibat dalam respons seluler terhadap kerusakan DNA dan perbaikan *double strand* DNA. Kerusakan pada DNA sendiri dapat disebabkan oleh berbagai hal, di dalam prosesnya, mekanisme reparasi atau perbaikan gen (DNA

Damage response) merupakan suatu hal yang mutlak untuk menjaga agar sel dapat berfungsi dengan baik dan dengan demikian juga mencegah proses kematian atau apoptosis sel. Salah satu kerusakan yang paling signifikan yang dapat terjadi pada DNA adalah *double strand break* (DSB) atau patahnya salah satu strand dari DNA. Bila dibiarkan, DSB dapat menyebabkan kematian sel. Salah satu penyebab tersering dari DSB adalah radiasi ionisasi. DSB merupakan tipe kerusakan yang rumit dikarenakan tidak adanya *reading frame* normal yang dapat menjadi "cetakan" untuk memperbaiki. Oleh karena itu, biasanya mekanisme utama untuk memperbaiki DSB adalah melalui sistem *non-homologous end joining* (NHEJ) dan *homologous recombination* (HR). NHEJ membuat ujung terbuka salah satu DNA untuk terikat dengan protein khusus yang akan menstabilisasikan DNA dan menghubungkannya dengan ujung lain tanpa memperhatikan *reading frame*-nya. Sementara HR memungkinkan proses perbaikan dari *reading frame* dengan membuat *template reading frame* baru, menyesuaikan dengan daerah yang rusak. Proses HR akan diawali dengan sebuah *strand* tunggal yang terbuka yang akan diisi oleh sejumlah protein (salah satunya RAD51/BRCA2) yang akan mencari kombinasi yang tepat dan kemudian membuat sebuah pola (*D-loop*), ini akan dilakukan pada sisi yang lain hingga terbentuk *reading frame* yang sesuai.

Secara khusus, BRCA 1 dan 2 memiliki peran yang unik dalam proses reparasi tipe HR. BRCA 1 merupakan bagian dari molekul yang lebih besar yang akan memeriksa DNA untuk ada tidaknya kerusakan DSB, sementara BRCA 2 berkaitan langsung dengan proses reparasi DNA dengan membantu kompleks RAD51 dalam menempel ke lokasi kerusakan dan memulai perbaikan dari gen. Kerusakan pada BRCA 1 dan/atau BRCA 2 akan menyebabkan terganggunya inisiasi proses reparasi ini. Akibatnya DNA tidak akan dapat dilakukan reparasi dengan metode HR ini dikarenakan BRCA 1 dan/atau 2 nya tidak berfungsi, sistem perbaikan DNA tubuh kemudian akan menggunakan sistem yang lebih "rendah" yaitu NHEJ, akibatnya terbentuk akumulasi dari DNA yang "cacat" yang kemudian

menjadi prekursor terbentuknya keganasan. Secara khusus proses ini berperan penting dalam salah satu *targeted therapy* yang digunakan dalam tata laksana kanker ovarium.

Mutasi Somatik dan Germline pada BRCA 1 dan 2

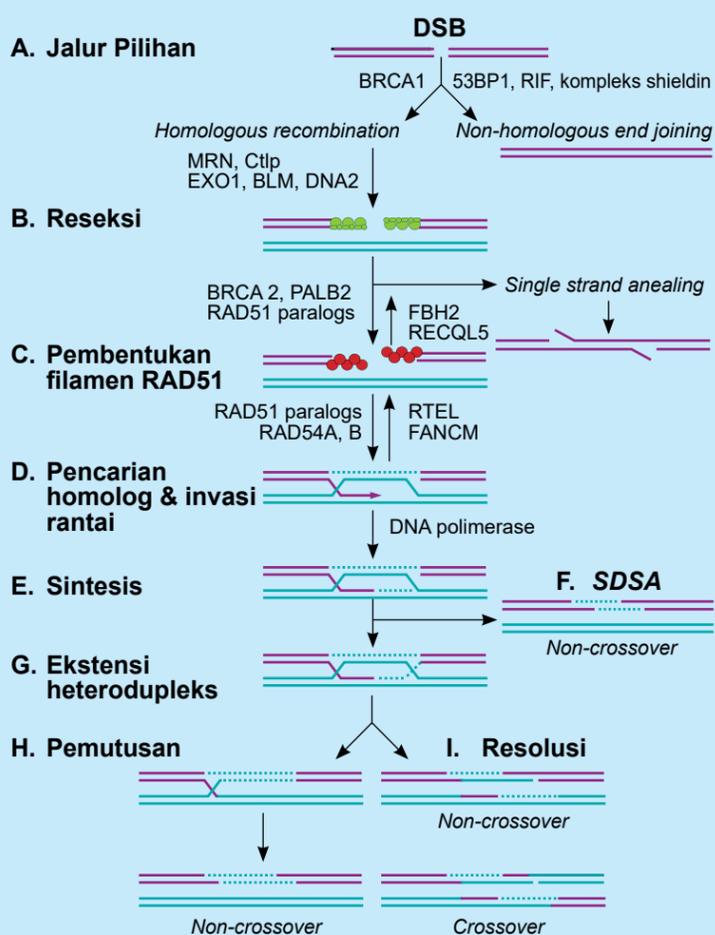
Mutasi BRCA 1 dan 2 merupakan salah satu mutasi genetik yang paling banyak dikaitkan dengan kanker pada wanita, secara khusus kanker payudara dan kanker ginekologis herediter, salah satunya adalah kanker ovarium (*Hereditary breast and ovarian cancer* atau HBOC). Wanita dengan mutasi *germline* di BRCA1 memiliki risiko 46-65% terkena kanker payudara, sementara mereka dengan mutasi BRCA2 menghadapi risiko yang lebih rendah yaitu 43-45% pada usia 70 (Antoniou et al. 2003). Untuk wanita dengan mutasi BRCA1, ada sekitar 39% risiko terkena kanker ovarium (termasuk peritoneum primer dan kanker tuba fallopi) pada usia 70, dan dengan mutasi BRCA2, risikonya sekitar 11% (Antoniou et al. 2003). Selain itu, dalam 10 tahun setelah kanker payudara primer kedua adalah 35-43% dan risiko kanker ovarium adalah 7-13% (Metcalf et al. 2004). Tergantung jenis mutasinya, mutasi BRCA ada yang dapat diturunkan dan ada yang sifatnya didapat.

Secara umum, organisme eukariota memiliki 2 tipe jaringan, yaitu jaringan germlinal atau *germline* dan jaringan somatik. Yang membedakan kedua tipe jaringan ini adalah bahwa mutasi pada sel germlinal merupakan mutasi yang sifatnya akan diturunkan ke keturunan dari orang tersebut. Hal ini disebabkan karena sel germlinal akan membentuk gamet yang akan membawa mutasi tersebut kepada keturunannya. Sebaliknya sel somatik akan membentuk jaringan non germlinal, jaringan yang tidak terlibat dalam proses pembuahan dan pembentukan gamet. Hal ini membuat mutasi somatik tidak

akan diturunkan pada keturunan penderita.

Demikian halnya pada mutasi dari BRCA 1 dan 2, mutasi BRCA 1 dan 2 dapat ditemukan pada jaringan germlinal maupun pada jaringan somatik. Pada pasien yang memiliki mutasi germlinal BRCA 1 dan 2, maka pasien berpotensi menurunkan mutasi ini kepada keturunannya, namun bila pasien memiliki mutasi somatik BRCA 1 dan 2 maka mutasi ini belum tentu diturunkan. Hal ini dikarenakan pada pasien dengan mutasi somatik BRCA 1 dan 2, pasien tersebut masih bisa memiliki mutasi germlinal BRCA 1 dan 2 nya juga, sehingga mutasi dapat saja terjadi pada jaringan somatik maupun germlinalnya. Pada mutasi *germline* BRCA 1 dan 2, pasien berpotensi menurunkan mutasi BRCA ke keturunannya dengan 50% kemungkinan, pasien yang memiliki mutasi BRCA *germline* ini akan mengalami peningkatan risiko terjadinya kanker payudara dan ovarium herediter.

Mutasi *germline* BRCA 1 dan 2 ini umumnya ditemukan pada 10% dari seluruh kasus kanker ovarium. Berbeda dengan mutasi *germline*, mutasi somatik merupakan mutasi yang dapat terjadi pada sel apapun, dengan kata lain, mutasi somatik merupakan mutasi yang sifatnya didapat atau *acquired*, sementara mutasi *germline* merupakan mutasi yang sifatnya *inherited*. Mutasi somatik umumnya terjadi akibat berbagai proses yang kompleks, yang melibatkan paparan radikal bebas dan berbagai *insult* lain, yang akhirnya menyebabkan kerusakan dari gen spesifik, misalnya seperti TP53 dan BRCA 1 dan 2. Karena mutasi *germline* sifatnya diturunkan, maka pemeriksaan mutasi *germline* tidak harus dilakukan pada massa tumor atau kanker ovarium, sampel pemeriksaan dapat diambil dari jaringan tubuh pasien, umumnya dari lapisan mukosa *buccal*. Sebaliknya, karena mutasi somatik hanya



Gambar 1. Mekanisme NHEJ dan HR pada kerusakan DSB (Sullivan, 2018)

didapatkan pada jaringan yang mengalami kerusakan gen, maka gen yang termutasi hanya dapat ditemukan pada sel kanker, sehingga sampel pemeriksaannya harus pada jaringan kankernya.

Ekspresi dari mutasi somatik BRCA 1 dan 2 paling sering ditemukan pada kanker ovarium *epithelial*, secara khusus tipe *high grade serous*. Kanker ovarium epitelial menyumbang 90% dari seluruh jenis kanker ovarium (Turashvili et al, 2020), di mana 70% dari kanker ovarium *epithelial* tersebut merupakan tipe *high grade serous*. Mutasi *germline* ditemukan pada 10-25% dari pasien dengan kanker ovarium epitelial tipe *high grade serous*, sementara mutasi somatik didapatkan pada 3-7% pasien. Pada tipe endometrioid hanya didapatkan <10% mutasi BRCA, angka tersebut lebih rendah lagi pada kanker ovarium tipe lainnya.

PARP dan Perannya dalam Perbaikan DNA

PARP adalah keluarga dari 17 nukleoprotein yang memiliki karakteristik berupa adanya situs katalitik yang mentransfer gugus ADP-ribosa pada protein akseptor tertentu menggunakan NAD + sebagai ko-faktor. Menariknya, sebagian besar anggota PARP hanya dapat mentransfer satu kelompok ribosa mono-ADP ke protein target mereka, sedangkan PARP1, PARP2, PARP3, PARP5a, PARP5b secara khas menambahkan unit ADP-ribosa berulang, sehingga menghasilkan rantai panjang (ADP-ribosa) (PAR). Modifikasi protein pasca-translasi ini disebut sebagai *PARylation* dan memungkinkan keterlibatan PARP dalam aktivitas seluler yang berbeda. Dalam hal ini, PARP1 akan memodulasi struktur kromatin melalui *PARylation* dari inti protein histon, yang menghasilkan relaksasi kromatin, sehingga memungkinkan proses replikasi, perbaikan, dan transkripsi. Secara spesifik, PARP ini berperan dalam modulasi sel yang mengalami kerusakan dan dapat diintervensi sebagai bagian dari *targeted therapy* pada kanker ovarium tertentu.

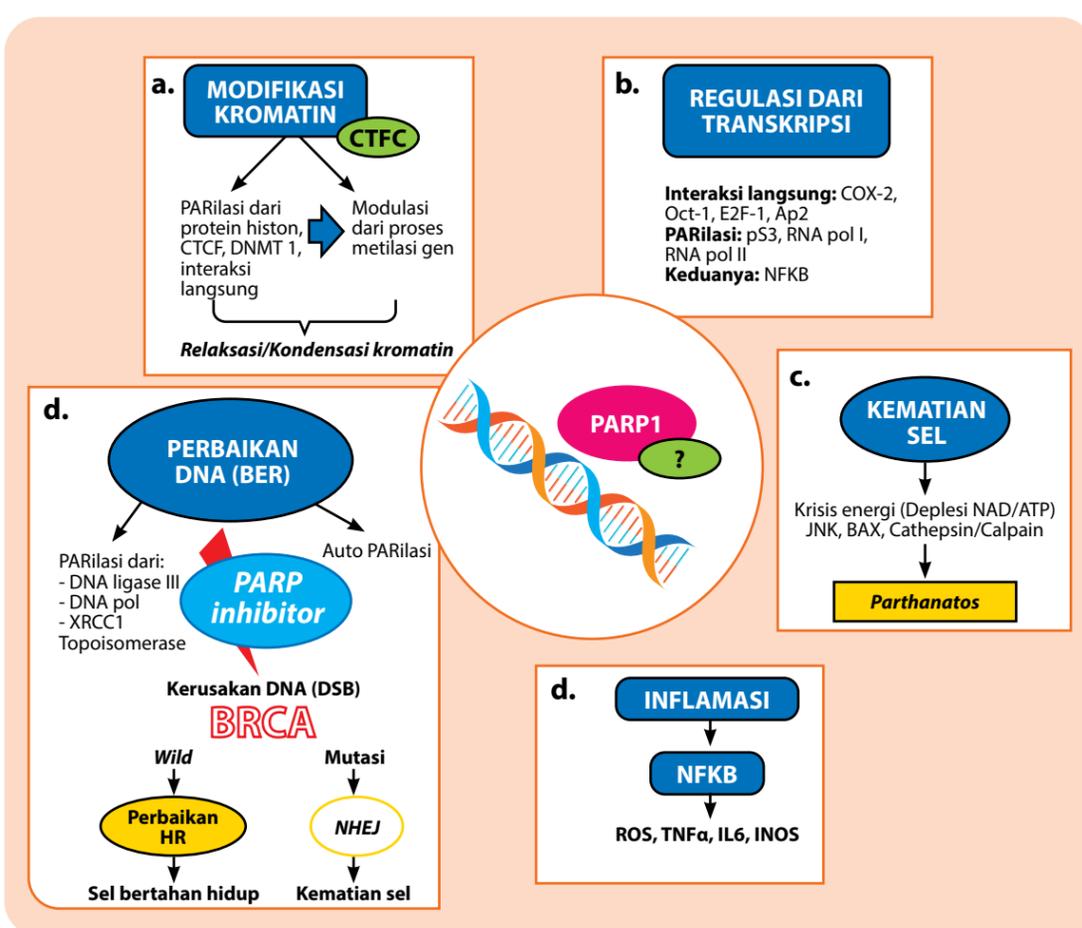
Mekanisme kerja inhibitor PARP telah dipelajari secara luas (Konecny et al, 2016). Pada tahun 2005, PARP pertama kali dilaporkan terkait peranannya dalam *synthetic lethality* pada saat terjadi mutasi BRCA. Para penulis mengajukan gagasan bahwa PARP inhibitor mencegah perbaikan SSB, yang kemudian diubah menjadi DSB. Belakangan diketahui bahwa PARP inhibitor juga dapat menjebak PARP di SSB dan mencegah perbaikannya. Karena sel yang kekurangan BRCA1 kekurangan HR, akumulasi DSB pada akhirnya menyebabkan kematian sel melalui apoptosis (Zheng et al, 2020).

Di sel mana pun, penghambatan PARP1 menyebabkan kegagalan perbaikan SSB dan tidak mempengaruhi perbaikan DSB. Namun, SSB yang persisten telah terbukti menghentikan dan mengurangi perubahan dari kerusakan DNA pada percabangan replikasi (replication fork) yang menghasilkan DSB. Jika, dalam sel yang sama, protein BRCA juga mengalami mutasi sehingga defisit, DSB akan diperbaiki de-

ngan proses NHEJ, sehingga mengakibatkan ketidakstabilan kromosom, dan gen atau DNA yang cacat yang dapat diikuti dengan apoptosis. Ini adalah contoh yang menjelaskan apa yang disebut *synthetic lethality* atau "kematian sintesis", yaitu, kondisi di mana cacat pada salah satu dari dua gen memiliki sedikit atau tidak ada efek sementara kombinasinya (gen BRCA dan PARP) menyebabkan penyakit (sintetik penyakit) atau bahkan kematian (kematian sintesis) (Franzeze et al, 2019).

Penghambatan Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP), yang digunakan sel dalam berbagai mekanisme perbaikan kerusakan DNA, adalah terapi yang menjanjikan untuk kanker ovarium. Karena sel kanker ovarium sering kali memiliki defek yang sudah ada sebelumnya pada mekanisme perbaikan kerusakan DNA, penghambatan PARP dapat mengakibatkan kematian sel kanker (*preferential cell death*) ketika mekanisme lain untuk memperbaiki DNA rusak. Ini disebut kematian sintesis (*synthetic lethality*). Konsep kematian sintesis adalah bahwa kematian sel terjadi ketika dua mekanisme terpisah untuk perbaikan DNA pada sel, keduanya mengalami kerusakan dan dengan demikian tidak berfungsi. Jika hanya satu mekanisme perbaikan DNA yang rusak, maka sel tersebut dapat tetap hidup. Sebagai contoh, kematian sintesis terjadi ketika sel kanker ovarium dengan mutasi BRCA terkena inhibitor PARP. Mutasi menyebabkan kerusakan perbaikan kerusakan pada *double stranded* DNA dan PARP inhibitor akan mencegah perbaikan kerusakan pada *single strand* DNA. Jadi, sel kanker yang mengalami mutasi BRCA mati sementara sel dengan gen BRCA yang berfungsi tetap tidak terpengaruh (Liu YL, 2020)

Endogenous single-strand break (SSB) sangat sering terjadi pada sel yang berproliferasi, dan SSB sebagian besar diperbaiki dengan jalur perbaikan eksisi dasar/*base excision repair* (BER) yang sangat bergantung dengan sinyal yang diberikan oleh PARP. Perbaikan SSB yang efisien sangat penting untuk kelangsungan hidup sel. PARP inhibitor akan menghambat kerja PARP dan dengan demikian menghambat fungsi BER. SSB yang tidak diperbaiki dapat diubah menjadi *double-strand break* (DSB) yang toksik bagi sel, dan HR akan mengambil alih sebagai jalur utama untuk memperbaiki lesi tersebut selama replikasi sel. Sel yang *HR-proficient* dapat memperbaiki DSB yang berasal dari SSB untuk memastikan stabilitas genom dan kelangsungan hidup sel, sedangkan sel yang *HR-deficient* yang tidak dapat memperbaiki DSB tersebut mengalami apoptosis dan akhirnya mati sel. Mutasi BRCA akan mempengaruhi fungsi HR sel, dan dengan demikian, ketika fungsi PARP dihambat dan di saat yang sama ada kerusakan pada fungsi HR, maka sel akan mengalami *synthetic lethality* yang disebutkan di atas tadi, menyebabkan lebih banyak sel kanker yang mengalami kematian sel dan dengan demikian diharapkan dapat membantu dalam terapi kanker ovarium.



Gambar 2 – Mekanisme kerja PARP dalam perbaikan DNA (Franzeze et al, 2019)

Aplikasi Penggunaan PARP Inhibitor pada Manajemen Kanker Ovarium

Saat ini hasil dari beberapa uji klinis sangat positif sehingga diyakini bahwa rangkaian obat PARP inhibitor yang tergolong baru ini diharapkan dapat mengubah arah pengobatan kanker ovarium. Hasilnya, tiga PARP inhibitor telah disetujui FDA untuk digunakan pada kanker ovarium, yaitu Olaparib (Lynparza), Rucaparib (Rubraca), Niraparib (Zejula). Ketiga obat ini telah disetujui oleh FDA dan memiliki rekomendasi dosis dan indikasi yang telah disusun resmi. Penting untuk dipahami bahwa PARP inhibitor dapat digunakan dalam dua kategori, yaitu untuk pengobatan atau pemeliharaan (*maintenance*). Terapi pengobatan adalah penggunaan awal obat dalam upaya mengecilkan tumor saat ini. Sebagai contoh, pengobatan kemoterapi yang menjadi pilihan utama saat ini untuk kanker ovarium adalah kemoterapi berbasis platinum, dan kombinasi karboplatin-doxorubicin untuk kanker ovarium yang rekuren. Terapi pemeliharaan adalah pengobatan lanjutan setelah putaran standar kemoterapi selesai. Ini digunakan untuk menghindari atau memperlambat kembalinya kanker.

Dari beberapa jenis obat PARP Inhibitor yang dapat digunakan, salah satu yang telah banyak diteliti adalah Olaparib, di mana obat ini disarankan untuk diberikan pada pasien dengan kanker ovarium *epithelial* yang BRCAnya positif, yang mengalami respons penuh atau respons parsial setelah pemberian kemoterapi platinum lini pertama. PARP inhibitor berperan sebagai terapi *maintenance* yang dapat diberikan setelah pasien diberikan kemoterapi lini pertama. Terapi *maintenance* merupakan jenis terapi yang diberikan setelah kemoterapi definitif selesai untuk mencegah kambuhnya kanker. Tujuan terapi *maintenance* adalah untuk mem-

perpanjang jangka waktu sebelum kekambuhan baru muncul atau bahkan mengubah remisi sementara menjadi penyembuhan jangka panjang.

Sebuah penelitian yang dilakukan, yaitu SOLO III trial, melakukan penelitian pada 391 pasien dengan kanker ovarium *serous* atau endometrioid tipe *high grade* dengan BRCA positif, seluruh pasien ini mengalami respon penuh atau respons parsial dan dibagi menjadi 2 kelompok yang salah satunya diberi olaparib dan satunya diberikan *placebo*, didapati bahwa pada follow up 41 bulan, kelompok yang diberi Olaparib memiliki angka rekurensi dan progresifitas serta kematian yang lebih rendah dibandingkan pada kelompok yang diberikan *placebo*.

Pemberian Olaparib juga dapat dikombinasikan dengan pemberian Bevacizumab, suatu VEGF-A inhibitor yang bekerja secara selektif mengikat VEGF yang bersirkulasi, sehingga menghambat pengikatan VEGF ke reseptor permukaan sel tumor. Penghambatan ini menyebabkan penurunan pertumbuhan mikrovaskuler pembuluh darah tumor dan dengan demikian membatasi suplai darah ke jaringan tumor. Efek ini juga menurunkan tekanan interstisial jaringan, meningkatkan permeabilitas vaskular, meningkatkan pengiriman agen kemoterapi, dan mendukung apoptosis sel endotel tumor. Penggunaan angiogenesis inhibitor seperti Bevacizumab masih diperdebatkan kapan waktu penggunaannya, beberapa ahli menyatakan angiogenesis inhibitor dapat diberikan setelah pasien diberikan PARP inhibitor, namun sebagian yang lain memilih pemberian angiogenesis inhibitor baru dilakukan bila terjadi rekurensi dalam 12 bulan atau lebih sejak dosis PARP inhibitor terakhir. Penelitian lebih lanjut terkait rekomendasi penggunaan PARP inhibitor dan VEGF inhibitor masih perlu dilakukan. Beberapa jenis PARP

inhibitor lain yang juga dapat diberikan adalah Niraparib dan Veliparib, hanya saja untuk Veliparib hingga saat ini masih belum mendapatkan izin untuk digunakan secara luas.

Selain itu ada juga penelitian – penelitian lain yang saat ini sedang berjalan di mana PARP inhibitor ini sedang diuji manfaatnya secara klinis, salah satu yang masih berjalan adalah SOLO-3 di mana pemberian Olaparib dibandingkan dengan pasien yang diberikan kemoterapi berbasis non platinum. Penelitian lain dengan menggunakan generasi PARP inhibitor yang baru juga masih berlangsung, antara lain adalah QUADRA (Niraparib), ARIEL 2 dan 3 (Rucaparib), PRIMA (Niraparib), NOVA (Niraparib). Dari hasil – hasil penelitian ini, baik yang sedang berlangsung maupun sudah selesai, didapatkan data bahwa pemberian PARP inhibitor menunjukkan aktivitas anti tumor yang baik sebagai agen tunggal pada pasien yang telah mendapatkan terapi *maintenance* yang efektif, khususnya pada kanker ovarium *high grade serous* yang memiliki mutasi BRCA baik *germline* maupun somatik. Hal ini memunculkan pertimbangan – pertimbangan bahwa pemeriksaan genetik untuk menegakkan status mutasi BRCA pada pasien dengan kanker ovarium *high grade serous* bisa jadi diperlukan untuk menentukan apakah pasien akan diuntungkan dengan pemberian PARP inhibitor.

Panduan dari *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) tahun 2021 tentang kanker ovarium sudah merekomendasikan pemberian PARP inhibitor dan VEGF inhibitor pada pasien dengan kanker ovarium *high grade serous* dan *high grade endometrioid* namun memang tetap dengan didahului skrining mutasi BRCA pada pasien terlebih dahulu. MD

Daftar Pustaka ada pada redaksi