



Online: <http://bit.ly/OJSIbnuSina>

Ibnu Sina: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan-Fakultas Kedokteran Universitas
Islam Sumatera Utara

ISSN 1411-9986 (Print) | ISSN 2614-2996 (Online)



Tinjauan Pustaka

POTENSI VITAMIN A SEBAGAI TERAPI ADJUVANT DAN PROFILAKSIS YANG DIKOMBINASIKAN DENGAN METOTREKSAT PADA TUMOR TROFOBASTIK GESTASIONAL BERISIKO RENDAH

THE POTENTIAL OF VITAMIN A AS AN ADJUVANT AND PROFILACTIC THERAPY COMBINED WITH METOTREKSATS IN LOW RISK GESTASIONAL TROFOBlastic TUMORS

Efrans Caesar

*Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, Perumahan Kampus Hijau Residen Blok B2 Kampung Baru Labuhan Ratu,
Bandar Lampung, 35145, Indonesia*

Histori Artikel

Diterima:
25 Juli 2020

Revisi:
26 Juli 2020

Terbit:
29 Juli 2020

A B S T R A K

Methotrexate digunakan sebagai agen kemoterapi utama dalam pengelolaan Gestational Trophoblastic Neoplasia (GTN). Vitamin A dapat digunakan sebagai profilaksis karena berpotensi mengurangi risiko mengubah GTN risiko rendah menjadi ganas. Oleh karena itu, tinjauan literatur ini bertujuan untuk menguji mekanisme kerja dan efektivitas metotreksat dan vitamin A dalam terapi tumor trofoblas gestasional (TTG) risiko rendah. Vitamin A berperan dalam mengendalikan proliferasi sel dengan menghentikan siklus sel dalam fase G1 dan mempromosikan apoptosis. Kombinasi metotreksat dan vitamin A dalam terapi GTN risiko rendah menunjukkan hasil yang lebih efektif daripada terapi tunggal dengan metotreksat.

Kata Kunci

Combination
therapy,
Gestational
Trophoblastic
Neoplasia (GTN),
Methotrexate,
Vitamin A

A B S T R A C T

Methotrexate is used as the main chemotherapy agent in the management of Gestational Trophoblastic Neoplasia (GTN). Vitamin A can be used as prophylaxis as it has the potential to reduce the risk of transforming low risk GTN to become malignant. Therefore, this literature review aims to examine the mechanism of action and effectiveness of methotrexate and vitamin A in low-risk TTG therapy. Vitamin A plays a role in controlling cell proliferation by stopping the cell cycle in the G1 phase and promotes apoptosis. The combination of methotrexate and vitamin A in low-risk GTN therapy shows more effective results than single therapy with methotrexate.

Korespondensi

Tel.
081361776133
Email:
efranscaesar1298
@gmail.com

PENDAHULUAN

Penyakit trofoblas gestasional merupakan kelompok tumor yang berasal dari proliferasi abnormal jaringan trofoblas plasenta setelah fertilisasi normal atau abnormal. Penyakit trofoblas gestasional terdiri dari kondisi pre-malignan dan malignan. Mola hidatidosa komplit dan parsial merupakan kondisi pre-malignan. Penyakit trofoblas gestasional yang bersifat malignan disebut sebagai tumor trofoblas gestasional (TTG) yang mencakup mola invasif, koriokarsinoma, *epithelioid trophoblastic tumor* (ETT) dan *placental-site trophoblastic tumor* (PSTT). TTG dapat menginvasi, bermetastasis, dan berakibat fatal bila tidak ditangani.¹⁻³

Tumor Trofoblastik Gestasional (TTG) yang berisiko rendah merupakan jenis dari tumor malignan yang 80% akan mengalami remisi dengan pemberian kemoterapi tunggal yang membutuhkan *follow-up* jangka panjang melalui monitoring kadar β -hCG.⁴ Tumor Trofoblastik Gestasional dapat berkembang setelah kehamilan molar maupun non molar sebagai sebuah konsekuensi dari pertumbuhan berlebihan salah satu dari ketiga lapisan sel trofoblas secara otonom.⁵

Berdasarkan studi epidemiologi, angka kejadian mola hidatidosa di Indonesia sekitar 1:51- 1:141 kehamilan, sedangkan Jawa Barat sekitar 1:28 persalinan dan kota Bandung 1:427 persalinan dengan insidensi tumor trofoblastik gestasional (TTG) 1:822 persalinan.^{5,6} Beberapa studi lainnya yang dilakukan di Asia Tenggara dan Jepang menunjukkan insidensi mola hidatidosa yang tinggi yaitu 2 dari 1.000 kehamilan. Mayoritas PTG yang ditemukan

yakni 80% berupa mola hidatidosa, 15% berupa mola invasif dan yang lebih jarang berupa koriokarsinoma sekitar 5%.⁷

Sebuah studi memperkirakan 50% kasus TTG berawal dari kehamilan mola, 25% dari aborsi spontan, dan 25% lainnya dari kehamilan yang normal. Sekitar 15-20% pasien mengidap TTG setelah mola hidatidosa komplit dan 5% setelah mola hidatidosa parsial. Insidensi TTG pasca kehamilan nonmolar berkisar antara 2 hingga 7 dari 100.000 kehamilan.²

Penelitian epidemiologi di Rumah Sakit Hasan Sadikin (RSHS) Bandung menunjukkan penderita TTG pada tahun 2007–2009 pada umumnya berusia 25–29 tahun, paritas rendah, dan riwayat mola hidatidosa sebelumnya.⁹ Penelitian lainnya menyebutkan bahwa faktor resiko yang terbesar adalah kehamilan pada usia lanjut yakni 40 tahun ke atas.²

Insidensi mola hidatidosa yang lebih tinggi berhubungan dengan kelompok etnis tertentu, faktor genetik dan berbagai faktor lingkungan seperti makanan, defisiensi vitamin A, kemiskinan, dan virus.⁸ Dalam sebuah studi epidemiologi diketahui bahwa kadar vitamin A di dalam darah pasien yang terdiagnosis mola hidatidosa lebih rendah dari pada wanita normal.⁹

Langkah pertama dalam pengobatan Mola Hidatidosa yang harus dilakukan adalah kuretase yang dikontrol dengan Ultrasound.² Berdasarkan *SEOM Clinical Guideline*, kriteria untuk memulai kemoterapi setelah didiagnosis Penyakit Trofoblastik Gestasional yakni peningkatan kadar β -hCG setelah dikuretase, atau bukti histologis karsinoma, atau terjadi metastasis ke otak, hati, traktus gastrointestinal,

paru atau kadar serum β -hCG 20.000 IU pada 4 minggu pasca kuretase, atau perdarahan vagina berat, perdarahan intraperitoneal atau perdarahan gastrointestinal.²

Regimen kemoterapi yang paling umum digunakan adalah metotreksat (MTX), dengan atau tanpa asam folat, dan actinomycin-D (ActD).¹¹ Pasien TTG yang berisiko rendah yang diberi kemoterapi Metotreksat mencapai remisi dengan kelangsungan hidup hampir 100%.^{2,10} Dalam percobaan terkontrol secara acak yang baru-baru ini banyak dilakukan, diketahui bahwa Vitamin A dapat mengurangi risiko transformasi TTG yang berisiko rendah menjadi ganas.¹¹ Selain itu, dalam studi klinis yang dilakukan oleh Sutanto *et al.*, Terapi kombinasi per-oral Methotreksat dengan Vitamin A efektif dalam pengobatan TTG risiko rendah.¹² Oleh karena itu, penulis tertarik untuk melakukan studi literatur dengan judul “Potensi Vitamin A sebagai Terapi Adjuvant dan Profilaksis yang Dikombinasikan dengan Metotreksat pada Tumor Trofoblastik Gestasional Berisiko Rendah”.

METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel ini adalah *literature review*. Pencarian literatur baik nasional maupun internasional dilakukan dengan menggunakan database NCBI, *Clinical Key*, *PubMed*, *Google Scholar*, *Research Gate* dan *Science Direct*.

Awalnya penulis tertarik dengan tema yang membahas tentang terapi Penyakit Trofoblastik Gestasional, kemudian penulis melakukan pencarian jurnal dengan kata kunci “Terapi Penyakit Trofoblastik Gestasional” dan

didapatkan 10 jurnal dari tahun 2016-2018. Lalu setelah diseleksi, didapatkan 2 jurnal yang membahas tentang efek kombinasi terapi metotreksat dan vitamin A pada pasien tumor trofoblastik gestasional. Dari jurnal tersebut diketahui bahwa kombinasi metotreksat dengan vitamin A dapat menjadi pilihan terapi inovatif dalam pencegahan transformasi Tumor Trofoblastik Gestasional menjadi malignan. Selanjutnya dilakukan pencarian kembali dengan kata kunci “Mekanisme vitamin A dalam mencegah transformasi Tumor Trofoblastik Gestasional menjadi ganas” dan setelah diseleksi, didapatkan 2 jurnal yang penulis jadikan sebagai jurnal utama. Merujuk pada keseluruhan jurnal yang telah diseleksi, penulis berfokus untuk melakukan pencarian dengan kata kunci “Kombinasi metotreksat dan Vitamin A dalam terapi Tumor Trofoblastik Gestasional”. Dari keseluruhan pencarian, penulis menetapkan 4 jurnal utama dan 11 jurnal pelengkap.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Rendahnya kadar vitamin A atau retinol dapat menjadi salah satu faktor penyebab proliferasi dari sel trofoblas. Kadar retinol yang rendah secara berkepanjangan dapat menjadi penyebab proliferasi sel trofoblas pasca evakuasi. Proliferasi sel trofoblas yang terjadi pasca evakuasi mola hidatidosa kemungkinan dapat berkembang menjadi tumor trofoblas gestasional (TTG).⁹

Vitamin A atau pro vitamin A di dalam tubuh akan dimetabolisme menjadi retinol dan pada tahap selanjutnya retinol akan dimetabolisme menjadi retinoat. Retinoat akan

berikatan dengan reseptor retinoat yang selanjutnya akan menstimulasi sinyal apoptosis dan sinyal terminasi siklus pembelahan sel. Apoptosis akan mengurangi risiko TTG yang berisiko rendah berubah menjadi malignan, sehingga asam retinoat mungkin dapat dijadikan sebagai terapi pencegahan *Malignant Trophoblastic Disease (MTD)*.⁹

Retinol dapat masuk ke sel trofoblas karena adanya *retinol binding protein receptor* di membran sel dan sitoplasma. Dalam sitoplasma, retinol dimetabolisme menjadi retinal, kemudian menjadi asam retinoic. Asam retinoat akan masuk ke nukleus, yang di dalamnya terdapat reseptor asam retinoic. Terdapat dua bentuk reseptor yaitu *Retinoic Acid Receptor (RAR)* dan *Retinoic X Receptor (RXR)*. Seluruh asam retinoat akan berikatan dengan reseptornya menjadi kompleks reseptor - asam retinoat. Kompleks reseptor - asam retinoat akan membangkitkan berbagai sinyal termasuk sinyal pengaturan proliferasi melalui p53 yang menyebabkan terhentinya fase G1 dan pRB yang menyebabkan terhentinya fase S, dan stimulasi sinyal apoptosis.^{13,11} Peningkatan aktivitas apoptosis akan meningkatkan angka insidensi regresi dan menurunkan kejadian TTG.⁹

Dalam studi Yamada *et al* dan Chiu *et al* menyebutkan bahwa vitamin A memiliki efek sinergis terhadap metotreksat dalam menekan pembelahan sel koriokarsinoma dibandingkan dengan perkembangan sel koriokarsinoma yang hanya diberikan terapi metotreksat tanpa vitamin A. Mekanisme aksi vitamin A dalam menekan sel kanker yakni melalui peningkatan aktivitas p53 yang menyebabkan berhentinya siklus sel pada fase G1. Selain itu, mekanisme lainnya

dalam menekan pertumbuhan sel kanker yakni melalui kompleks CRABP-II dan RAR- α , melalui aktivasi p21 dan p27, yang merupakan *tumor suppressor gene*. Aktivasi p21 dan p27 akan memicu berhentinya siklus sel pada fase G1. Vitamin A juga akan memicu apoptosis melalui aktivasi dan elevasi p53. Kemudian memicu inhibisi ekskresi dari c-myc dan Bcl-2 yang akan menyebabkan apoptosis.¹²

Dalam studi yang dilakukan oleh Schorge *et al*, kemoterapi metotreksat akan mengarah pada defisiensi *thymidylate synthetase* dan inhibisi sintesis purin yang akan menyebabkan sel menjadi resisten untuk membelah terutama saat fase S dalam siklus.¹³

Beberapa reaksi yang akan terjadi setelah pemberian metotreksat akan menyebabkan berhentinya sintesis DNA, RNA, replikasi sel dan sintesis protein yang kemudian akan menekan pertumbuhan sel kanker dalam PTG.¹⁴ Pemberian vitamin A dan metotreksat akan mempercepat respon terhadap terapi terutama dalam menekan pertumbuhan sel kanker. Hal ini telah dibuktikan oleh Sutanto *et al* yakni melalui deselerasi kadar β -hCG serum.¹²

Dalam studi yang dilakukan oleh Ghasemian *et al* diketahui remisi total mencapai 47,05 %, setelah diberikan metotrexat sebanyak 8 dosis dan vitamin A sebanyak 200.000 IU per minggu secara intramuskular.¹⁵ Sementara itu dalam studi yang dilakukan oleh Sutanto *et al*, remisi total hanya mencapai 20 % setelah pemberian metotreksat sebanyak 12 dosis dan vitamin A sebanyak 100.000 IU setiap hari dalam 3 siklus.¹² Remisi total yang lebih baik dan jangka waktu yang lebih singkat dalam studi Ghasemian mungkin dikarenakan vitamin A

diberikan secara intramuskular sehingga absorpsinya lebih efektif.

Dalam studi yang dilakukan oleh Ghasemian *et al* ditemukan seorang pasien yang mengalami papil edema karena pemberian vitamin A, namun efek samping ini tidak ditemukan pada studi yang dilakukan Sutanto *et al*. Hal tersebut dapat terjadi dikarenakan vitamin A yang diberikan secara intramuskular dapat diserap lebih banyak.¹⁵

Kombinasi vitamin A dengan metotreksat untuk pengobatan Tumor Trofoblastik Gestasional (TTG) risiko rendah dapat mempercepat respon terhadap terapi yang dibuktikan dengan menurunnya kadar β -hCG serum dalam 4 minggu setelah pemberian terapi. Beberapa pasien dengan mola hidatidosa dapat bertahan dalam kekurangan vitamin A jangka panjang, maka dari itu kadar vitamin A (retinol dalam serum) harus di evaluasi sebelum pemberian terapi kombinasi.¹⁶

KESIMPULAN

Vitamin A dapat menekan pertumbuhan sel kanker melalui aktivasi p21, p27, dan p53 dengan menghentikan siklus sel pada fase G1. Selain itu, aktivasi dan elevasi p53 akan memicu inhibisi ekskresi dari c-myc dan Bcl-2 yang akan menyebabkan apoptosis. Berdasarkan mekanisme tersebut, vitamin A berpotensi mengurangi risiko transformasi TTG yang berisiko rendah menjadi ganas. Maka dari itu, vitamin A dapat dikombinasikan dengan metotreksat karena memberikan efek sinergis dalam terapi Tumor Trofoblastik Gestasional yang berisiko rendah. Terapi kombinasi metotreksat dan vitamin A memberikan hasil

berupa remisi total yang lebih baik dan jangka waktu yang lebih singkat jika diberikan secara intramuskular karena absorpsinya lebih efektif daripada per-oral.

DAFTAR REFERENSI

1. Mayura IGN, Saraswati MR. Seorang wanita dengan penyakit trofoblas gestasional dan krisis tiroid. *Medicina (B Aires)*. 2016;47(September):47-51.
2. Santaballa A, García Y, Herrero A, et al. SEOM clinical guidelines in gestational trophoblastic disease (2017). *Clin Transl Oncol*. 2018;20(1):38-46. doi:10.1007/s12094-017-1793-0
3. Wargasetia T, Nataprawira H, Shahib M. Aspek Patobiologis Pada Penyakit Trofoblas Gestasional. *J Kedokt Maranatha*. 2011;10(2):190-205.
4. Wu M, Zhang H, Hu J, et al. Isoalantolactone Inhibits UM-SCC-10A Cell Growth via Cell Cycle Arrest and Apoptosis Induction. *PLoS One*. 2013;8(9):2-9. doi:10.1371/journal.pone.0076000
5. Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: Epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(6):531-539. doi:10.1016/j.ajog.2010.06.073
6. Soemanadi M, Og S, Arumdati S, et al. Hubungan antara Ekspresi mRNA Gen Epidermal Growth Factor Receptor dengan Penurunan Kadar β -hCG Serum Pasca-evakuasi Mola Hidatidosa

- Komplit. *Indones J Cancer*. 2015;9(2).
<httpwww.indonesianjournalofcancer.or.id-journalindex.phpijocarticleview381>.
7. Brown J, Naumann RW, Seckl MJ, Schink J. 15 years of progress in gestational trophoblastic disease: Scoring, standardization, and salvage. *Gynecol Oncol*. 2017;144(1):200-207. doi:10.1016/j.ygyno.2016.08.330
8. Alazzam M 'iad, Tidy J, Hancock B, Powers H. Gestational Trophoblastic Neoplasia, an Ancient Disease: New Light and Potential Therapeutic Targets. *Anticancer Agents Med Chem*. 2012;10(2):176-185. doi:10.2174/187152010790909317
9. Andrijono A, Muhilal M. Prevention of post-mole malignant trophoblastic disease with vitamin A. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2010;11(2):567-570.
10. Sita-Lumsden A, Short D, Lindsay I, et al. Treatment outcomes for 618 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000-2009. *Br J Cancer*. 2012;107(11):1810-1814. doi:10.1038/bjc.2012.462
11. Perbawati RI. *Gambaran Epidemiologi Klinik Tumor Trofoblastik Gestasional Di Rumah Sakit Hasan Sadikin Periode Tahun 2007-2009*. Bandung; 2011.
12. Sutanto EH, Winarno GNA, Firmansah A. Effect of Methotrexate Combination with Vitamin A on Serum Levels of beta hCG in Low Risk of Gestational Trophoblastic Tumors Treatment. *Indones J Obstet Gynecol*. 2012;35(2):84-86.
13. Schorge J, Schaffer J, Halvorson L, Hoffman B, Bradshaw K, Cunningham F. *Williams' Gynecology*. McGraw Hill; 2008.
14. Growdon WB, Wolfberg AJ, Goldstein DP, et al. Evaluating methotrexate treatment in patients with low-risk postmolar gestational trophoblastic neoplasia. *Gynecol Oncol*. 2009;112(2):353-357. doi:10.1016/j.ygyno.2008.11.003
15. Ghasemian S, Yousefi Z, Farazestanian M, Seresht LM, Foroughipour M, Akhlaghi S. Effect of combination therapy of methotrexate with vitamin a in patients with low risk GTN (Gestational Trophoblastic Neoplasia). *Iran J Pharm Res*. 2018;17(Special Issue):38-42.
16. Osborne RJ, Filiaci V, Schink JC, et al. Phase III trial of weekly methotrexate or pulsed dactinomycin for low-risk gestational trophoblastic neoplasia: A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2011;29(7):825-831. doi:10.1200/JCO.2010.30.4386