

Akreditasi PB IDI-3 SKP

Perkembangan Terapi Kanker Prostat

Hastarita Lawrenti

Departemen Medical PT. Kalbe Farma Tbk., Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Kanker prostat termasuk keganasan yang paling sering dijumpai pada pria. *Five-year survival rate* untuk kanker prostat sangat tinggi. Sekitar 25-33% kanker prostat lokal yang diterapi dengan pembedahan dan radioterapi akan rekuren. Kanker prostat stadium lanjut dikategorikan menjadi non-metastatik, metastatik, dan kanker prostat resisten kastrasi. Terapi penurunan hormon androgen dan kemoterapi masih penting untuk kanker prostat stadium lanjut. *Enzalutamide* dan terapi terkait penurunan androgen, penghambat CYP17 *abiraterone*, memperbaiki *radiographic progression free survival* (rPFS) dan menunda saat dimulainya kemoterapi.

Kata kunci: Kanker prostat, terapi

ABSTRACT

Prostate cancer is the most common malignancy in men. The overall 5-year survival rate for prostate cancer is very high. Approximately 25-33% of the patients with localized prostate cancer treated with surgery and radiotherapy will experience recurrence. Advanced prostate cancer is categorized into non-metastatic, metastatic, and castration-resistant prostate cancer (CRPC). Androgen deprivation therapy (ADT) and chemotherapy remain important for advanced prostate cancer. One of the ADTs, enzalutamide and treatment are related to androgen reduction, CYP17 inhibitor abiraterone, improve rPFS and delay time to initiation of chemotherapy. **Hastarita Lawrenti. Prostate Cancer Therapy**

Keywords: Prostate cancer, therapy

PENDAHULUAN

Organ prostat terletak di depan rektum dan di bawah kandung kemih.^{1,2} Organ ini berperan menghasilkan cairan yang memberi perlindungan dan nutrisi pada sel spermatozoa dalam semen, sehingga membuat semen menjadi lebih cair.¹ Organ prostat tumbuh cepat selama masa pubertas dipengaruhi oleh hormon androgen, terutama testosteron yang dihasilkan oleh testis.¹ Organ ini terbagi atas zona perifer, zona transisional, zona anterior, dan zona sentral.^{3,4} Ukuran organ ini biasanya tidak berubah atau tumbuh lambat pada orang dewasa.¹

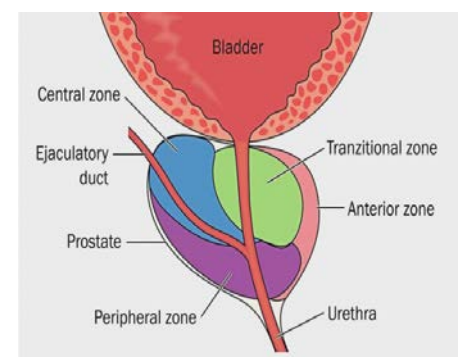
Kanker prostat adalah kanker yang berasal dari organ prostat; hampir semua kanker prostat berasal dari sel-sel kelenjar, dikenal dengan istilah adenokarsinoma prostat.^{1,2} Sebagian besar kanker prostat (70-80%) berasal dari zona perifer.^{3,4}

Epidemiologi dan Survival

Kanker prostat termasuk kanker yang paling sering terjadi pada pria.⁵ Menurut GLOBOCAN tahun 2018, kejadian kanker prostat di seluruh dunia sebesar 1.276.106 kasus dengan kematian sebesar 358.989.⁶ Menurut *American Cancer Society*, kasus baru kanker prostat di Amerika diperkirakan sekitar 164.690 kasus baru dan kematian karena kanker prostat diperkirakan sekitar 29.430 kematian pada tahun 2018.¹ Data GLOBOCAN tahun 2018 menunjukkan bahwa kanker prostat tidak termasuk kanker yang sering dijumpai di Indonesia, dengan kejadian 11.361 kasus dan kematian karena kanker prostat sebesar 5.007.⁷

Five-year overall survival kanker prostat sangat tinggi, mencapai 98,9% untuk periode tahun 2005 sampai 2011.⁵ Saat diagnosis, sebagian besar pria mengalami kanker prostat lokal (80%) dan regional (12%), dan *5-year survival* hampir mencapai 100%.^{5,8} Sejumlah 4% pasien

dijumpai metastasis saat didiagnosis kanker prostat dan *5-year survival* hanya 28,2%.^{5,8}



Gambar 1. Organ prostat^{1,3,4}

FAKTOR RISIKO

■ Usia^{1,9,10}

Kanker prostat sangat jarang pada pria usia di bawah 40 tahun, risiko lebih tinggi setelah usia 50 tahun. Hampir 2 dari 3 kasus dijumpai

CONTINUING MEDICAL EDUCATION



pada pria usia di atas 65 tahun. Otopsi mengungkapkan prevalensi kanker prostat sebesar 50% pada pria usia antara 70-80 tahun.

■ Ras/etnis^{1,10}

Pria ras Afrika-Amerika paling berisiko kanker prostat dibandingkan ras lain, diikuti ras Kaukasia; Asia memiliki risiko paling rendah. Mereka juga lebih sering didiagnosis pada stadium lanjut dan 2 kali lebih sering meninggal karena kanker prostat dibandingkan pria kulit putih.

■ Riwayat keluarga

Risiko kanker prostat meningkat 2 kali lipat jika memiliki ayah atau saudara kanker prostat.¹

■ Gen^{1,9,10}

Mutasi gen BRCA1 dan BRCA2 yang diturunkan dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker prostat sebesar 10% dan 25%.

■ Diet^{1,9,10}

Peran diet masih belum diketahui pasti. Konsumsi daging merah, lemak, produk susu, dan alkohol berlebihan telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker prostat. Buah-buahan dan sayuran segar diperkirakan menurunkan risiko kanker prostat.

■ Obesitas^{1,9,10}

Indeks massa tubuh lebih dari 30 kg/m² dikaitkan dengan kanker prostat lokal derajat lebih tinggi.¹⁰ Studi lain¹¹ menyebutkan pria obesitas lebih berisiko mengalami kanker prostat yang lebih agresif.

■ Merokok¹

Suatu tinjauan sistematis¹² telah mengkaitkan merokok dengan peningkatan risiko kematian karena kanker prostat dan *outcome* lebih buruk setelah terapi.

■ Inflamasi prostat¹

Suatu meta-analisis¹³ menyebutkan bahwa prostatitis dikaitkan dengan meningkatnya risiko kanker prostat, terutama pada populasi Asia.

■ Vasektomi^{1,10}

Studi¹ mengatakan bahwa risiko kanker prostat sedikit meningkat pada pria yang telah vasektomi, terutama pada usia kurang dari 35 tahun. Studi lain¹⁴ mengatakan bahwa vasektomi dikaitkan dengan peningkatan sedang risiko kanker prostat dan risiko lebih

tinggi untuk penyakit dengan derajat yang lebih tinggi dan stadium lanjut.

GEJALA

Kanker prostat stadium awal biasanya tidak bergejala.^{1,15} Gejala lokal yang sering dijumpai adalah sering buang air kecil (38%), berkurangnya pancaran urin (23%), urgensi (10%), dan hematuria.¹⁵ Jika telah lanjut, gejala yang dapat dijumpai adalah penurunan berat badan dan hilangnya nafsu makan, hematuria, impotensi, nyeri pinggul, tulang belakang, dada, kelemahan atau mati rasa pada tungkai atau kaki, hilangnya kontrol buang air kecil atau buang air besar.^{1,15}

Stadium

Berikut ini adalah pembagian stadium pada kanker prostat:¹⁶

DIAGNOSIS

Diagnosis kanker prostat ditegakkan dengan pemeriksaan jaringan prostat melalui biopsi.¹⁷ Ahli patologi menentukan derajat Gleason primer untuk pola histologi dominan dan derajat sekunder untuk pola histologi tertentu berdasarkan hasil pemeriksaan histology. Dokter melakukan stratifikasi risiko berdasarkan jumlah pola Gleason, kadar *prostate specific antigen* (PSA), dan stadium klinis.^{16,17}

Stratifikasi risiko kanker prostat menurut *National Comprehensive Cancer Network*:^{16,17}

■ Risiko sangat rendah: stadium klinis T1c, skor Gleason 6 atau kurang, kadar PSA < 10 ng/mL, < 3 *biopsy core* dengan kanker 50% atau kurang pada tiap *core*, dan densitas PSA < 0,15 ng/mL/g.

■ Risiko rendah: stadium klinis T1 sampai T2a, skor Gleason 6 atau kurang, dan kadar PSA < 10 ng/mL.

■ Risiko *intermediate*: stadium klinis T2b sampai T2c atau skor Gleason 7 atau kadar PSA 10-20 ng/mL.

■ Risiko tinggi: stadium klinis T3a atau skor Gleason 8-9 atau kadar PSA > 20 ng/mL.

■ Risiko sangat tinggi: stadium klinis T3b sampai T4 atau pola Gleason primer 5 atau > 4 *biopsy core* dengan skor Gleason 8-10.

Pencitraan MRI menunjukkan sensitivitas 89% dan spesifisitas 73% untuk identifikasi kanker prostat.¹⁷ Gambaran lesi yang dicurigai bisa didapat melalui pencitraan MRI gabungan dengan *ultrasound* transrektal, biopsi perkutaneus selama MRI, dan tampilan visual MRI dengan biopsi prostat menggunakan *ultrasound* transrektal.¹⁷

Pemeriksaan untuk mengetahui penyebaran kanker di luar organ prostat:

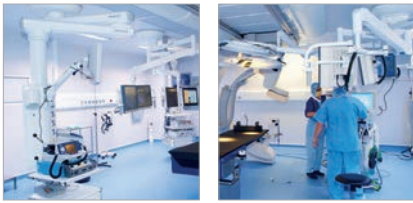
■ *Bone scan*. Pemeriksaan ini menggunakan radioaktif *Technetium-99* untuk melihat ke

Tabel 1. Stadium kanker prostat¹⁶

Group	T	N	M	PSA(ng/mL)	Grade Group
Stage I	cT1a-c	N0	M0	PSA < 10	1
	cT2a	N0	M0	PSA < 10	1
	pT2	N0	M0	PSA < 10	1
Stage IIA	cT1a-c	N0	M0	PSA ≥10 < 20	1
	cT2a	N0	M0	PSA ≥10 < 20	1
	pT2	N0	M0	PSA ≥10 < 20	1
	cT2b	N0	M0	PSA < 20	1
	cT2c	N0	M0	PSA < 20	1
Stage IIB	T1-2	N0	M0	PSA < 20	2
Stage IIC	T1-2	N0	M0	PSA < 20	3
	T1-2	N0	M0	PSA < 20	4
Stage IIIA	T1-2	N0	M0	PSA < 20	1-4
Stage IIIB	T3-4	N0	M0	Any PSA	1-4
Stage IIIC	Any-T	N0	M0	Any PSA	5
Stage IVA	Any-T	N1	M0	Any PSA	Any
Stage IVB	Any-T	Any N	M1	Any PSA	Any

Tabel 2. Derajat, skor, dan pola Gleason¹⁶

Grade group	Gleason score	Gleason pattern
1	≤6	≤3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4, 3+5, 5+3
5	9 or 10	4+5, 5+4, 5+5



dalam tulang.^{1,18} Radioaktif ini akan berkumpul di area aktivitas metabolik tulang.¹⁸ Tulang yang sehat akan terlihat berwarna abu-abu dan bagian yang cedera karena kanker akan terlihat gelap.¹⁸

■ **CT scan.** Pemeriksaan ini dapat menunjukkan abnormalitas atau tumor.¹⁸ Pemeriksaan ini dianjurkan untuk pasien dengan risiko metastasis (T3-T4 dengan tumor meluas di luar kapsul, kadar PSA >20 ng/mL, atau risiko keterlibatan kelenjar getah bening >10%) dan dipertimbangkan untuk pasien dengan kemungkinan rekurensi (PSA >0,2 ng/mL setelah prostatektomi atau peningkatan > 2 ng/mL dari nilai terendah setelah radiasi).¹⁸

■ **PET scan.** Pemeriksaan ini menghasilkan gambar organ dan jaringan dalam tubuh.¹⁸ Sejumlah kecil substansi radioaktif dimasukkan dalam tubuh dan akan diambil oleh sel yang paling banyak menggunakan energi, seperti sel kanker.¹⁸ Sensitivitas pemeriksaan ini

adalah 63-92% dan spesifisitas pemeriksaan ini adalah 88-100%.¹⁷ *PET scan* terutama digunakan pada pasien dengan kadar PSA rendah dan untuk mendeteksi penyebaran ke kelenjar getah bening.¹⁷

TATALAKSANA

Kanker Prostat Lokal

Kanker prostat lokal (tidak ada penyebaran pada kelenjar getah bening atau penyebaran pada organ jauh)¹⁷ dapat ditatalaksana sebagai berikut:

1. *Expectant management:*

Memantau progresivitas kanker prostat dan tidak menjalani terapi definitif, yaitu *watchful waiting* (terapi gejala dengan tujuan paliatif) dan surveilans aktif (melibatkan serangkaian pemeriksaan PSA, pemeriksaan fisik, biopsi prostat, atau kombinasinya dengan tujuan terapi jika dijumpai bermakna).¹⁷ Beberapa studi *cohort* mendukung pendekatan kedua

dan menemukan risiko metastasis dan kematian karena kanker prostat berkisar 0-6,1%. Pendekatan ini terpilih pada pasien risiko rendah.¹⁷

2. Pembedahan

Prostatektomi radikal termasuk yang paling sering untuk kanker prostat lokal pria usia <70 tahun.¹⁹ Prosedur ini dilakukan pada kanker prostat yang terbatas pada organ prostat (risiko rendah atau intermediate, risiko tinggi), usia <70 tahun, harapan hidup lebih 10 tahun, dan komorbiditas minimal atau tidak ada.¹⁹ Komplikasi prosedur ini adalah inkontinensia urin dan impotensi karena kerusakan sfingter urinarius atau saraf erektil.¹⁹

3. Radiasi

Terapi radiasi yang dapat dilakukan adalah brakiterapi (memasukkan radioaktif ke dalam tumor) dan radiasi *external beam*.^{17,19}

Brakiterapi dosis rendah sering digunakan sebagai monoterapi kanker prostat risiko rendah atau *intermediate* atau dalam kombinasi dengan radiasi *external beam* untuk pasien kanker prostat risiko tinggi.¹⁹ Komplikasinya antara lain retensi urin (5-10%), iritasi rektum ringan yang dapat sembuh sendiri (20-30%), dan perdarahan rektum (2-7%).¹⁹ Terapi radiasi *external beam* dalam kombinasi dengan *androgen deprivation therapy* (ADT) termasuk pendekatan pada pasien kanker prostat risiko *intermediate* dan tinggi.¹⁹ Terapi radiasi ini dapat dilakukan pada pasien yang tidak bisa menjalani anestesi umum atau spinal, berbagai komorbiditas serius, ukuran prostat besar (>70 g), atau risiko tinggi.¹⁹ Efek samping traktus urinarius kurang dibandingkan pada terapi radiasi *external beam*, sedangkan toksisitas rektumnya lebih sering.¹⁹

Kanker Prostat Stadium Lanjut

Kanker prostat lokal dapat diterapi dengan pembedahan atau radioterapi, namun 25-33% dari pasien akan mengalami relaps.²⁰

Kanker prostat stadium lanjut dikategorikan sebagai non-metastatik, metastatik, dan kanker prostat resisten kastrasi (*castration-resistant prostate cancer/CRPC*).⁵ Sekitar 10-20% dari pasien kanker prostat stadium lanjut akan mengalami CRPC dalam waktu 5 tahun dan ≥ 84%-nya mengalami metastasis saat didiagnosis CRPC.⁵ Jika tidak mengalami metastasis saat didiagnosis CRPC, sekitar 33%-

Tabel 3. Keterangan stadium kanker prostat¹⁶

KETERANGAN	
T, N, M	Definisi
<i>Clinical T (cT)</i>	
T	Tumor primer
Tx	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak ada bukti tumor primer
T1	Tumor tidak terlihat secara klinis yang tidak teraba
T1a	Temuan histologi secara tidak sengaja pada 5% atau kurang dari jaringan yang direseksi
T1b	Temuan histologi secara tidak sengaja pada lebih dari 5% dari jaringan yang direseksi
T1c	Tumor teridentifikasi dengan biopsi jarum pada satu atau kedua sisi, tetapi tidak teraba
T2	Tumor teraba dan terbatas pada prostat
T2a	Tumor melibatkan separuh dari satu sisi atau kurang
T2b	Tumor melibatkan lebih dari separuh dari satu sisi tetapi tidak pada kedua sisi
T2c	Tumor melibatkan kedua sisi
T3	Tumor di luar prostat yang tidak <i>fixed</i> atau tidak menginvasi struktur di sekitarnya
T3a	Perluasan di luar prostat (unilateral atau bilateral)
T3b	Tumor menginvasi vesikula seminalis
T4	Tumor <i>fixed</i> atau menginvasi struktur di sekitarnya selain vesikula seminalis seperti sfingter eksternal, rektum, kandung kemih, otot levator, dan/atau dinding pelvis
<i>Pathological T (pT)</i>	
T	Tumor primer
T2	Terbatas pada organ
T3	Perluasan di luar prostat
T3a	Perluasan di luar prostat (unilateral atau bilateral) atau invasi mikroskopik ke leher kandung kemih
T3b	Tumor menginvasi ke vesikula seminalis
T4	Tumor <i>fixed</i> atau menginvasi struktur di sekitarnya selain vesikula seminalis seperti sfingter eksternal, rektum, kandung kemih, otot levator, dan/atau dinding pelvis
N	Kelenjar getah bening regional
Nx	Kelenjar getah bening regional tidak dapat dinilai
N0	Tidak ada penyebaran pada kelenjar getah bening regional
N1	Penyebaran pada kelenjar getah bening regional
M	Metastasis jauh
M0	Tidak ada metastasis jauh
M1	Ada metastasis jauh
M1a	Metastasis pada kelenjar getah bening non-regional
M1b	Metastasis pada tulang
M1c	Metastasis pada organ lain dengan atau tanpa pada tulang

CONTINUING MEDICAL EDUCATION



nya akan mengalami metastasis dalam waktu 2 tahun.⁵

Terapi kanker prostat stadium lanjut antara lain:

1. Androgen deprivation therapy (ADT)

ADT yang bekerja menghambat interaksi androgen dengan reseptor androgen merupakan terapi kanker prostat stadium lanjut sejak tahun 1940-an.⁵ Terapi ini menurunkan kadar testosteron agar memperlambat pertumbuhan kanker

prostat.²¹ ADT diindikasikan untuk penyakit metastatik yang baru didiagnosis, sebagai terapi adjuvan pada penyebaran ke kelenjar getah bening yang ditemukan saat prostatektomi, dan dikombinasikan dengan radioterapi untuk pasien dengan penyakit risiko *intermediate* atau tinggi.⁵

Beberapa jenis ADT, yaitu:

■ Orkiektomi bilateral.

Metode yang paling awal, menghasilkan penurunan testosteron yang efektif dalam

beberapa jam.²¹

■ Terapi hormon

Contohnya: *diethylstilbestrol*, *cyproterone acetate*.

Penggunaannya terbatas karena toksisitas kardiovaskuler dan tromboemboli yang bermakna.^{21,22}

■ Agonis LHRH (*luteneizing hormone releasing hormone*)

Contohnya: *leuprolide* dan *goserelin*.

Setelah peningkatan awal LH/FSH dan berikutnya testosteron, pajanan terhadap terapi agonis LHRH menyebabkan *downregulation* reseptor kelenjar hipofisis.^{5,21} Akibatnya terjadi penurunan produksi testosteron yang terpantau dari penghambatan pelepasan FSH dan LH.²¹ Monoterapi agonis LHRH menghasilkan penurunan 90% testosteron dalam sirkulasi;²¹ 10% testosteron masih ada dalam sirkulasi karena konversi steroid menjadi testosteron dalam kelenjar adrenal.²¹ Untuk mencapai blokade androgen maksimal, terapi ini dikombinasikan dengan anti-androgen non-steroid.^{21,22}

■ Antagonis LHRH

Contohnya: *degarelix*.

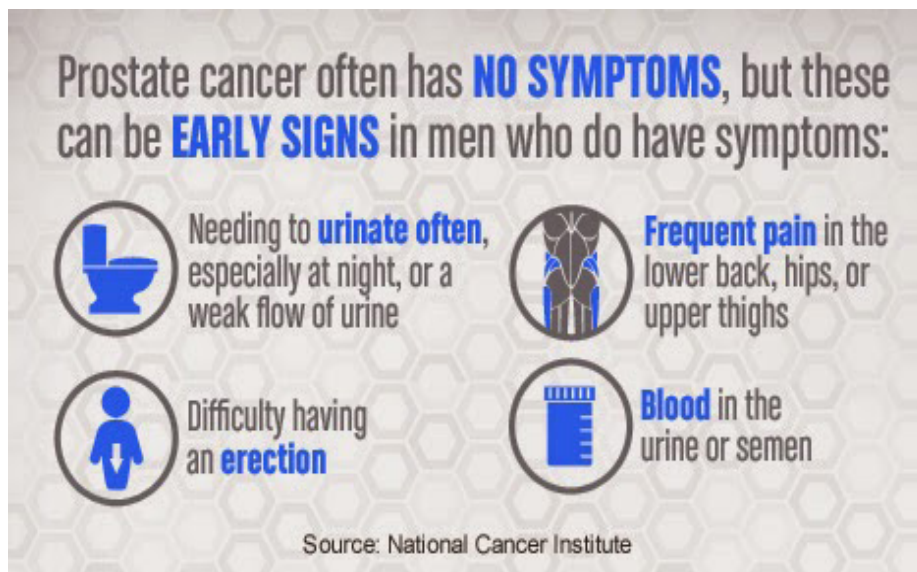
Degarelix merupakan antagonis LHRH langsung dan oleh karena itu, terhindar dari fenomena *flare*.²¹ Uji klinik fase III menunjukkan penekanan kadar testosteron lebih cepat dengan *degarelix* dibandingkan *leuprolide* dan hampir semua pasien mencapai kadar kastrasi pada hari 3 terapi.²¹ Selain itu, *degarelix* menghasilkan penurunan kadar PSA lebih cepat secara bermakna.²¹

■ Anti-androgen non-steroid

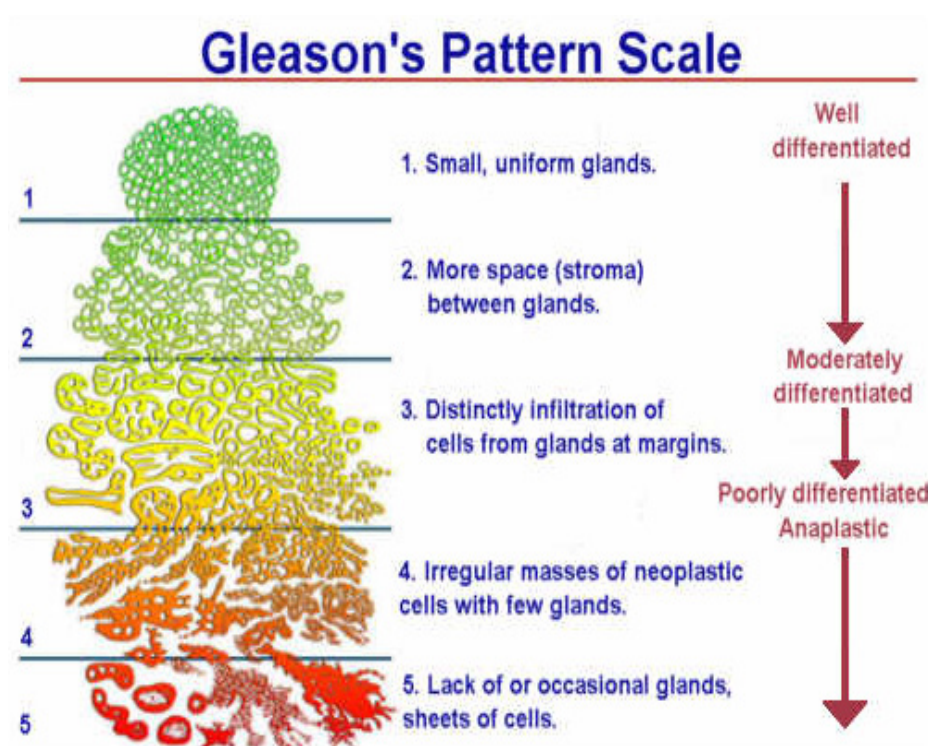
Contohnya: *bicalutamide*, *flutamide*, dan *nilutamide*.

Anti-androgen non-steroid menghambat ikatan androgen dengan reseptor androgen secara kompetitif, sehingga kadar testosteron tidak ditekan dan bahkan meningkat.²³ Oleh karena itu, terapi ini biasanya dianjurkan untuk dikombinasikan dengan agonis LHRH.^{21,22}

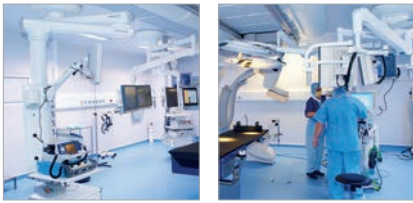
Bicalutamide termasuk salah satu anti-androgen non-steroid yang paling banyak diteliti.^{23,24} Dosis *bicalutamide* umumnya 150 mg per hari jika sebagai monoterapi.²³ Jika dikombinasikan dengan agonis LHRH, dosisnya 50 mg per hari.²³ Dalam uji klinik, *bicalutamide* 50 mg per hari inferior dibandingkan



Gambar 2. Gejala kanker prostat^{1,15}



Gambar 3. Pola Gleason¹⁷



kastrasi bedah atau media dalam hal *overall treatment failure, objective progression, overall survival* (OS), dan penurunan PSA pada pasien kanker prostat metastatik.²⁴ Uji klinik lain menggunakan *bicalutamide* dosis lebih tinggi (150 mg per hari) pada pasien kanker prostat lokal lanjut non-metastatik (M0) atau metastatik (M1).²⁵ Hasilnya menunjukkan bahwa *bicalutamide* monoterapi memiliki efektivitas sebanding dalam hal OS dan *time to progression* pada pasien kanker prostat M0, sedangkan sedikit manfaat *survival* pada pasien kanker prostat M1.²⁵ Dalam kombinasi, kombinasi *bicalutamide* dengan analog LHRH memiliki *survival* dan *time to progression* sebanding dengan kombinasi *flutamide* dengan analog LHRH.²⁵ Dibandingkan dengan terapi agonis LHRH, studi monoterapi *bicalutamide* pada hewan dan secara klinis menyebabkan penurunan akumulasi lemak, peningkatan densitas tulang, dan lebih sedikit efek samping.²³ Namun, ginekomastia dan nyeri payudara sering dijumpai dengan monoterapi *bicalutamide* (70-80%).²³ Hal ini dapat dicegah dengan radioterapi lokal atau terapi *tamoxifen*.²³

■ Anti-androgen baru, *enzalutamide*. *Enzalutamide* termasuk anti-androgen generasi kedua dengan afinitas terhadap reseptor androgen 5-8 kali lebih kuat dibandingkan *bicalutamide*.^{26,27} *Enzalutamide* mencegah translokasi nuklear reseptor

androgen, *DNA binding*, dan rekrutmen kompleks ligan-reseptor.^{26,27}

Uji klinik AFFIRM pada 1199 pasien kanker prostat resisten kastrasi setelah *docetaxel* dan hasilnya terdapat pemanjangan OS (18,4 bulan vs 13,6 bulan; $p < 0,001$) dengan *enzalutamide* dibandingkan plasebo.²⁶ Efek samping *fatigue*, diare, dan *hot flashes* lebih sering dijumpai pada *enzalutamide* dan kejang dilaporkan pada 5 orang (0,6%) yang mendapat *enzalutamide*.²⁶

Uji klinik PREVAIL dilakukan pada 1717 pasien kanker prostat resisten kastrasi *chemotherapy naïve* setelah gagal dengan ADT.²⁶ Pasien yang mendapat *enzalutamide* mengalami *delayed radiographic disease progression* secara bermakna ($p < 0,001$) dan perbaikan OS ($p < 0,001$).²⁶ Median waktu sampai mendapat kemoterapi sitotoksik adalah 28 bulan dengan *enzalutamide* dan 10,8 bulan dengan plasebo ($p < 0,001$).²⁶ Efek samping *enzalutamide* antara lain *fatigue*, nyeri punggung, konstipasi, artralgia, penurunan nafsu makan, *hot flashes*, dan diare.²⁶

2. Kemoterapi

■ *Docetaxel*
Terapi *docetaxel* telah menjadi terapi sitotoksik lini pertama untuk kanker prostat resisten kastrasi selama lebih dari 10 tahun setelah hasil uji klinik TAX 327 dan SWOG

9916 dipublikasikan.⁵ Kedua uji klinik ini menunjukkan perbedaan median durasi *survival* selama sekitar 2-3 bulan dengan menggunakan *docetaxel plus prednisone*.⁵ *Docetaxel* umumnya diberikan dengan dosis 75 mg/m² setiap 3 minggu.⁵

Docetaxel diteliti juga pada pasien kanker prostat sensitif hormon (belum mendapat *docetaxel*) tetapi hasilnya masih belum konklusif.⁵ Uji klinik ECOG 3805 CHARTED menunjukkan bahwa median OS (57,6 bulan vs 44 bulan; $p < 0,001$) lebih panjang pada kelompok ADT *plus docetaxel* dibandingkan ADT saja.⁵ Dalam uji klinik ini, PSA <0,2 ng/mL pada 6 dan 12 bulan, median waktu sampai kanker prostat resisten kastrasi, dan median waktu sampai progresif lebih baik pada kombinasi ADT *plus docetaxel*.⁵ Uji klinik lain, GETUG-AFU 15 menunjukkan bahwa median OS tidak berbeda bermakna (58,9 bulan vs 54,2 bulan) pada kelompok ADT *plus docetaxel* dan ADT saja.⁵ Median *biochemical* dan *clinical* PFS lebih baik dengan kombinasi ADT *plus docetaxel*, efek samping serius lebih sering dijumpai dengan kombinasi *docetaxel*.⁵

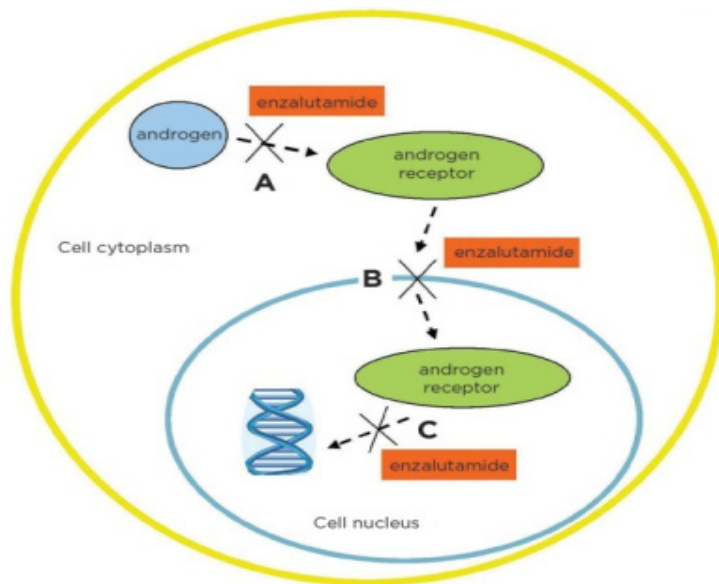
■ *Cabazitaxel*

Cabazitaxel telah disetujui oleh US FDA sebagai kemoterapi lini kedua kanker prostat resisten kastrasi.⁵ Sama halnya dengan *docetaxel*, *cabazitaxel* termasuk kemoterapi golongan *taxane*.⁵ Dasar persetujuan dari indikasi *cabazitaxel* adalah hasil uji klinik TROPIC bahwa *cabazitaxel plus prednisone* memperbaiki OS (15,1 bulan vs 12,7 bulan; $p < 0,0001$) pasien kanker prostat resisten kastrasi metastatik yang telah gagal dengan regimen terapi berbasis *docetaxel*.⁵ Efek samping derajat 3-4 yang paling bermakna secara klinis adalah neutropenia.⁵ Pembanding dalam uji klinik TROPIC adalah *mitoxantrone plus prednisone*.⁵

Indikasi tersebut juga sejalan dengan hasil uji klinik FIRSTANA.²⁸ Uji klinik FIRSTANA membandingkan *cabazitaxel* 20 mg/m² dan 25 mg/m² dengan *docetaxel* 75 mg/m² dalam kombinasi dengan *prednisone* sebagai lini pertama dan hasilnya adalah tidak terdapat perbedaan dalam hal OS pada pasien kanker prostat resisten kastrasi metastatik.²⁸ Oleh karena itu, *cabazitaxel* diberikan pada pasien yang gagal dengan *docetaxel*.²⁸

3. Imunoterapi

Salah satu produk vaksin untuk kanker yang telah disetujui oleh US FDA adalah *sipuleucel-T*,



Gambar 4. Mekanisme kerja *enzalutamide*.^{26,27}
A. Inhibits androgen binding to androgen receptor
B. Inhibits nuclear translocation of androgen receptors
C. Inhibits interaction between androgen receptor and DNA

CONTINUING MEDICAL EDUCATION



diindikasikan untuk terapi kanker prostat metastatik resisten kastrasi asimtomatik atau asimtomatik minimal.^{29,30} Dalam uji klinik fase III pada 512 pasien kanker prostat metastatik resisten kastrasi, pasien yang mendapat *sipuleucel-T* memiliki median *survival* lebih panjang dibandingkan plasebo (25,8 bulan vs 21,7 bulan; $p=0,03$).³¹ Respons imun terpantau pada pasien dengan *sipuleucel-T*. Efek samping derajat 3-4 yang sering dijumpai antara lain nyeri punggung (3,6%), artralgia

(2,1%), anemia (1,5%), menggigil (1,2%), dan *fatigue* (1,2%).³¹

4. Penghambat CYP17

Enzim CYP17 merupakan enzim yang berperan dalam sintesis hormon androgen dan adrenal.²⁶ Penghambatan enzim ini menurunkan sintesis androgen dan hal ini yang menjadi target terapi kanker prostat.²⁶ Yang termasuk dalam penghambat CYP17:

■ Ketoconazole

Bermanfaat sebagai terapi lini kedua kanker prostat stadium lanjut tetapi terbatas karena toksisitasnya pada hati.²¹

■ Abiraterone

Merupakan penghambat enzim CYP17 yang sangat selektif, menyebabkan penurunan androgen adrenal, sehingga secara tidak langsung menghambat jalur *signaling* reseptor androgen.²⁶

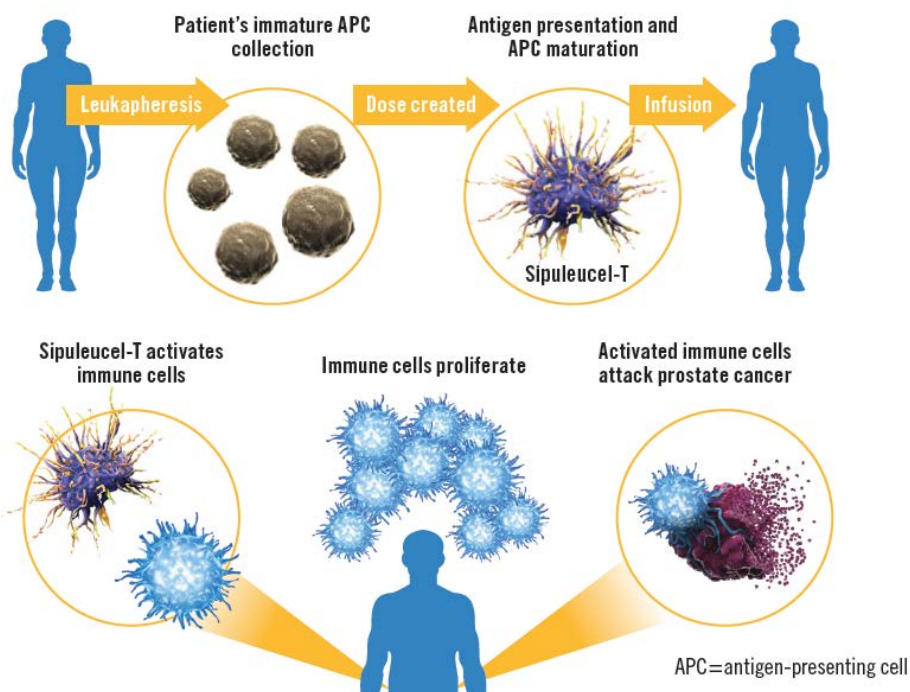
Ada 2 uji klinik yang mendasari persetujuan abiraterone dalam tatalaksana kanker prostat resisten kastrasi dalam *setting* pasca-*docetaxel* dan *chemotherapy-naive*, yaitu COU-AA-301 dan COU-AA-302.²⁶

COU-AA-301 merupakan uji klinik fase III pada 1.195 pasien kanker prostat resisten kastrasi metastatik yang sebelumnya telah diterapi dengan *docetaxel*.^{26,32} Hasil uji klinik ini menunjukkan pemanjangan OS pada pasien yang diterapi dengan *abiraterone plus prednisone* dibandingkan plasebo *plus prednisone* (14,8 bulan vs 10,9 bulan; $p < 0,001$).^{26,32} *Time to PSA progression* (10,2 bulan vs 6,6 bulan; $p < 0,001$), PFS 5,6 bulan vs 3,6 bulan; $p < 0,001$), dan *PSA response rate* (29% vs 6%; $p < 0,001$) lebih baik dengan *abiraterone plus prednisone* dibandingkan plasebo *plus prednisone*.^{26,32} Efek samping *abiraterone plus prednisone* adalah *fatigue*, anemia, mual, nyeri, artralgia, edema, dan konstipasi.^{26,32}

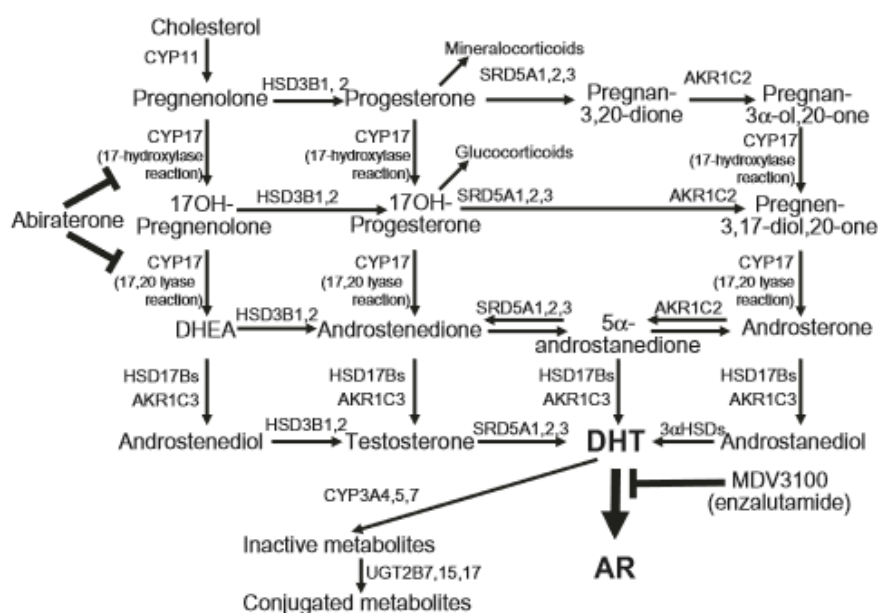
COU-AA-302 merupakan uji klinik fase III pada 1088 pasien kanker prostat resisten kastrasi metastatik asimtomatik atau simtomatik ringan sebelum mendapat *docetaxel*.^{26,32} Hasil uji klinik ini menunjukkan manfaat rPFS 8,3 bulan (16,5 bulan vs 8,2 bulan) dan peningkatan OS (35,1 bulan vs 30,1 bulan) dengan *abiraterone plus prednisone*.^{26,32} Median waktu sampai dimulainya kemoterapi lebih panjang dengan *abiraterone plus prednisone* dibandingkan *prednisone* saja (25,2 bulan vs 16,8 bulan; $p < 0,001$).^{26,32}

5. Radium 223

Radium 223 merupakan *targeted alpha emitter* yang secara selektif mengikat area peningkatan *turnover* tulang pada metastasis ke tulang dan memancarkan partikel alfa energi tinggi rentang pendek ($< 100 \mu\text{m}$).^{33,34} Setelah diinjeksikan, radium 223 berperan sebagai analog *calcium* (menyerupai *calcium* yang mencari tulang) dan sekitar 25%



Gambar 5. *Sipuleucel T*^{29,30}



Gambar 6. Mekanisme kerja *abiraterone*²⁶

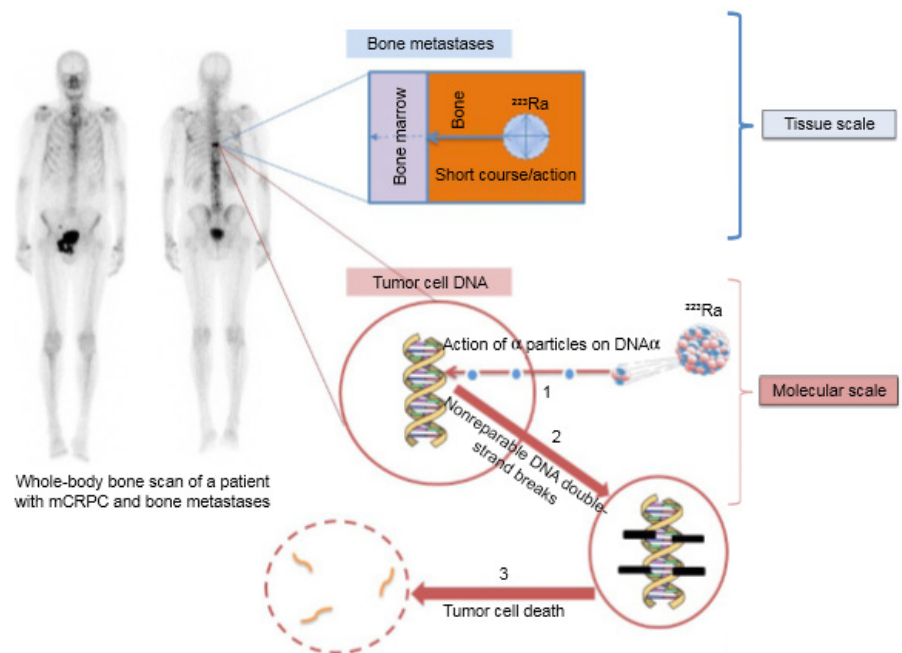


CONTINUING MEDICAL EDUCATION

radium 223 diambil oleh tulang.^{33,34} Radium 223 terkonsentrasi pada tempat-tempat yang mineralisasinya aktif dengan aktivitas osteoblastik yang tinggi.^{33,34} Obat ini terutama diekskresikan oleh saluran cerna dan <1% dari yang diinjeksikan masih tetap ada dalam darah 24 jam setelah injeksi.^{33,34}

Efek radiobiologi adalah terutama berdasarkan kerusakan langsung DNA sel tumor (kerusakan untai DNA yang tidak dapat diperbaiki, sehingga menyebabkan kematian sel) oleh partikel alfa.^{33,34} Karena transfer energi linier yang tinggi dan rentang yang sangat pendek, partikel alfa menghasilkan ionisasi padat di sekitar lokasi disintegrasi.^{33,34} Transfer energi linier yang tinggi menyebabkan efek sitotoksik yang tidak tergantung konsentrasi oksigen.^{33,34} Organ tulang (atau metastasis ke tulang) merupakan organ yang cukup hipoksik.^{33,34}

Uji klinik fase III dilakukan pada pasien kanker prostat resisten kastrasi dan metastasis ke tulang tetapi tidak ada metastasis viseral.³⁴ Uji klinik ini menghasilkan manfaat OS pada pasien yang diterapi radium 223 dibandingkan plasebo (14,9 bulan vs 11,3 bulan; $p < 0,001$).³⁴ Pasien yang diterapi radium 223 juga mengalami waktu yang lebih lama untuk kejadian terkait skeletal (15,6 bulan vs 9,8 bulan; $p = 0,00037$).³⁴ Toksisitas radium 223 yang terutama adalah anemia, trombositopenia, dan diare.³⁴ Radium 223 sedang diteliti dalam



Gambar 7. Terapi dengan radium 223^{33,34}

kombinasi dengan terapi-terapi lain seperti *enzalutamide*, radioterapi, ADT untuk kanker prostat resisten kastrasi metastatik.³³

SIMPULAN

Kanker prostat merupakan kanker yang paling sering dijumpai pada pria. *Five-year overall survival* kanker prostat dapat mencapai lebih dari 90%. Pada saat didiagnosis, sebagian besar kanker prostat lokal dan regional,

dan *5-year survival* hampir mencapai 100%. Kanker prostat lokal dapat diterapi dengan pembedahan atau radioterapi, namun sekitar sepertiga akan relaps. Terapi hormon dan kemoterapi masih berperan penting. Terapi anti-androgen, *enzalutamide* dan penghambat CYP17, *abiraterone* memperbaiki rPFS dan menunda pemberian kemoterapi pada pasien kanker prostat resisten kastrasi metastatik.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Cancer Society. Prostate cancer [Internet]. 2018 [cited 2018 Sept 30]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer.html>
2. Ellsworth PI. Prostate cancer. MedicineNet.com [Internet]. 2018 [cited 2018 Sept 30]. Available from: https://www.medicinenet.com/prostate_cancer/article.htm#prostate_cancer_facts
3. Peng Y, Chen Q, Gu M, Chen Y, Zhang M, Zhou J, et al. Human stromal cells in the peripheral zone of the prostate promote tumorigenesis of prostatic cancer stem cells through up-regulation of C-Kit expression. *Journal of Cancer* 2015;6(8):776-85.
4. Shaikhibrahim Z, Lindstrom A, Ellinger J, Rogenhof S, Buettner R, Perner S, et al. The peripheral zone of the prostate is more prone to tumor development than the transitional zone: Is the ETS family the key? *Molecular Medicine Reports* 2012;5:313-6.
5. Crawford ED, Petrylak D, Sartor O. Navigating the evolving therapeutic landscape in advanced prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2017;35:51-13.
6. GLOBOCAN 2018. International Agency for Research on Cancer [Internet]. 2018 September [cited 2018 Sept 30]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>
7. GLOBOCAN 2018. International Agency for Research on Cancer [Internet]. 2018 September [cited 2018 Sept 30]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
8. Cancer.Net. Prostate cancer: Statistics [Internet]. 2005-2018 [cited 2018 Sept 30]. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/prostate-cancer/statistics>
9. Cancer.Net. Prostate cancer: Risk factors and prevention [Internet]. 2018 [cited 2018 Sept 30]. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/prostate-cancer/risk-factors-and-prevention>
10. Shah SIA. An update on the risk factors for prostate cancer. *WCRJ* 2016;3(2):e711.
11. Haque R, Van Den Eeden SK, Wallner L, Richert-Boe K, Kallakury B, Wang R, et al. Association of body mass index and prostate cancer mortality. *Obes Res Clin Pract*. 2014;8(4):e374-81.
12. De Nunzio C, Andriole GL, Thompson IM Jr, Freedland SJ. Smoking and prostate cancer: A systematic review. *Eur Urol Focus* 2015;1(1):28-38.
13. Ding H, Fan S, Zhang L, Hao Z, Liang C. Does prostatitis increase the risk of prostate cancer? A meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2017;10(3):4798-808.
14. Siddiqui MM, Wilson KM, Epstein MM, Rider JR, Martin NE, Stampfer MJ, et al. Vasectomy and risk of aggressive prostate cancer: A 24-year follow-up study. *J Clin*

CONTINUING MEDICAL EDUCATION



Oncol. 2014;32:3033-8.

15. Cheuck L. Prostate cancer diagnosis and staging. Medscape [Internet]. 2018 Sept 27 [cited 2018 Oct 1]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/458011-overview#a7>
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate cancer. Version 4.2018 [Internet]. 2018 [cited 2018 Oct 1]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
17. Litwin MS, Tan HJ. The diagnosis and treatment of prostate cancer. A review. *JAMA* 2017;317(24):2532-42.
18. Cancer.Net. Prostate cancer: Diagnosis [Internet]. 2005-2018 [cited 2018 Sept 30]. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/prostate-cancer/diagnosis>
19. Keyes M, Crook J, Morton G, Vigneault E, Usmani N, Morris WJ. Treatment options for localized prostate cancer. *Can Fam Physician* 2013;59:1269-74.
20. Baum N, Levy J. Methodology of patient care for elevated PSA after prostate cancer treatment: A primary care perspective. *Postgraduate Medicine* 2015;127:654-9.
21. Gomella LG, Singh J, Lallas C, Trabulsi EJ. Hormone therapy in the management of prostate cancer: Evidence-based approaches. *Ther Adv Urol*. 2010;2(4):171-81.
22. Auclerc G, Antoine EC, Cajfinger F, Brunet-Pommeyrol A, Agazia C, Khayat D. Management of advanced prostate cancer. *The Oncologist* 2000;5:36-44.
23. Wirth MP, Hakenberg OW, Froehner M. Antiandrogens in the treatment of prostate cancer. *European Urology* 2007;51:306-14.
24. Boccon-Gibod L. Non-steroidal anti-androgen monotherapy of advanced prostate cancer – A reasonable option? *Current opinion in Urology* 1997;7:268-72.
25. Schellhammer PF. An evaluation of bicalutamide in the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2002;3(9):1313-28.
26. Ammannagari N, George S. Anti-androgen therapies for prostate cancer: A focused review. *The American Journal of Hematology/Oncology* 2015;11(2):15-9.
27. Greasley R, Khabazhaitajer M, Rosario DJ. A profile of enzalutamide for the treatment of advanced castration resistant prostate cancer. *Cancer Management and Research* 2015;7:153-64.
28. Oudard S, Fizazi K, Sengelov L, Daugaard G, Saad F, Hansen S, et al. Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized phase III trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol*. 2017;35(28):3189-97.
29. Graff JN, Chamberlain ED. Sipuleucel-T in the treatment of prostate cancer: An evidence-based review of its place in therapy. *Core Evidence* 2010;10:1-10.
30. Sipuleucel-T. Product information. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM210031.pdf>
31. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:411-22.
32. Ritch CR, Cookson MS. Advances in the management of castration resistant prostate cancer. *BMJ* 2016;355:i4405.
33. Deshayes E, Roumiguie M, Thibault C, Beuzeboc P, Cachin F, Hennequin C, et al. Radium 22 dichloride for prostate cancer treatment. *Drug Design, Development and Therapy* 2017;11:2643-51.
34. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:213-23.