



Radioterapi & Onkologi Indonesia

Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society



Tinjauan Pustaka

Tatalaksana Kanker Prostat

Annisa Febi Indarti, Sri Mutya Sekarutami

Departemen Radioterapi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Abstrak / Abstract

Informasi Artikel

Riwayat Artikel

- Diterima November 2014
- Disetujui Desember 2014

Alamat Korespondensi:

dr. Annisa Febi Indarti

Departemen Radioterapi RSUPN
Cipto Mangunkusumo, Fakultas
Kedokteran Universitas Indonesia,
Jakarta.

E mail: Annisa.febi@gmail.com

Kanker prostat menempati peringkat kelima dari seluruh penyakit kanker tersering di dunia. Manajemen kanker prostat terdiri dari beberapa modalitas, yang dilakukan sebagai terapi tunggal maupun kombinasi dari beberapa modalitas. Suatu standar baru dalam tatalaksana kanker prostat saat ini adalah kombinasi radiasi dan terapi hormonal. Berbagai studi tentang kombinasi terapi telah menunjukkan hasil yang baik, dengan parameter objektif berupa angka kontrol lokal, kesintasan, metastasis jauh dan mortalitas. Namun, selain radiasi, terapi hormonal juga menimbulkan toksisitas yang dapat menurunkan kualitas hidup pasien. Dalam makalah ini akan dijelaskan lebih lanjut mengenai tatalaksana kanker prostat dengan fokus pada terapi hormonal.

Kata kunci : kanker, prostat, tatalaksana, terapi, hormon, radioterapi.

Prostate cancer is the fifth most common cancer in the world. Management of therapy involves combined multimodality or single modality as the best course of therapy. Recent standart of management involves radiotherapy combined with hormonal therapy. A lot of studies regarding combination therapy had shown positive local control, survival, metastatic rates, and mortality result. Along with radiotherapy, hormonal therapy also attributes to certain toxicities that may impair patients' quality of life. This paper contains prostate cancer managemeny of therapy, focusing ini hormonal therapy.

Keywords: cancer, prostate, management, therapy, hormone, radiotherapy.

Hak Cipta ©2015 Perhimpunan Dokter Spesialis Onkologi Radiasi Indonesia

Pendahuluan

Berdasarkan data WHO, prevalensi kanker prostat menempati posisi pertama di dunia dan angka insidensinya merupakan peringkat kelima dari seluruh jenis kanker di dunia.¹ Sekitar 95% pasien didiagnosa pada rentang usia 45 – 89 tahun (usia rerata 72 tahun). Insidens kanker prostat meningkat seiring pertambahan usia. Risiko yang dimiliki pria untuk menderita kanker prostat dalam seumur hidupnya mendekati 10%.¹⁻³

Prostat merupakan bagian dari sistem reproduksi pria, yang meliputi penis, prostat dan testikel. Prostat, sebagai kelenjar aksesorius terbesar pada pria, terletak tepat di bawah buli dan berada di sisi anterior dari rektum, berukuran sebesar buah kenari dan mengelilingi uretra pars prostatikum. Cairan seminalis yang dihasilkan prostat kaya akan kandungan *Prostate Specific Antigen* (PSA). Sel epitel prostat memproduksi

PSA, yang dalam keadaan normal nilainya adalah rendah. Pemeriksaan kadar PSA sangat bermanfaat dalam penapisan dan pemantauan tatalaksana kanker prostat.⁴

Prostat terdiri dari 4 zona, yaitu zona perifer, transisional, sentral dan fibromuskular anterior (stroma). Zona perifer adalah yang terbesar, dan 75% disusun oleh jaringan glandular. Zona ini mengelilingi regio apikal, lateral dan posterior dari prostat. Pada usia muda, zona perifer adalah bagian terbesar dari prostat, namun seiring bertambahnya usia, zona transisional membesar dan menempati porsi terbesar dalam kelenjar prostat.⁴

Etiologi dan faktor risiko

Penyebab kanker prostat sampai saat ini belum ditemukan, namun ada beberapa faktor risiko yang dikaitkan dengan kejadian kanker prostat

Faktor risiko tersebut, antara lain:^{1,4}

- a) Usia. Setelah usia 40, insidens kanker prostat sangat meningkat.
- b) Etnis. Angka kejadian kanker prostat lebih tinggi pada orang keturunan Asia dan pada orang berkulit hitam.
- c) Riwayat keluarga. Pria dengan ayah atau saudara laki-laki yang menderita kanker prostat memiliki risiko dua kali lipat untuk menderita kanker prostat.
- d) Diet dan gaya hidup. Diet tinggi lemak jenuh, daging merah, rendah serat, rendah konsumsi tomat dan produknya, rendah konsumsi ikan dan kedelai meningkatkan risiko kanker prostat. Hubungan kanker prostat dengan obesitas masih terus diteliti, berdasarkan kaitan obesitas dengan risiko keganasan dan kadar testosteron yang rendah. Frekuensi ejakulasi dikatakan memiliki peran protektif terhadap kanker prostat, tapi saat ini masih dalam tahap penelitian.
- e) Genetik. Studi-studi yang meneliti peran genetik dalam berkembangnya kanker prostat masih belum menemukan hasil yang konsisten. Beberapa gen yang sudah diteliti antara lain RNA-seL, *Macrophage-Scavenger Receptor-1* (MSR1), ELAC2/HPC2 dan kromosom 8Q24.
- f) Histopatologi. Jenis histopatologi terbanyak yang ditemukan pada kanker prostat adalah adenokarsinoma (>95%), empat persen adalah jenis sel transisional dan sisanya adalah karsinoma neuroendokrin (sel kecil) dan sarkoma.
- g) Lokasi. Sebagian besar (70%) kasus, kanker berasal dari zona perifer, 15 – 20% dari zona sentral dan 5 – 10% dari zona transisional. Akan tetapi, kanker prostat lebih sering ditemukan di beberapa zona dalam derajat histopatologi/*grading* yang berbeda-beda (multifokal).¹ Kedua karakteristik inilah yang menyulitkan tindakan kuratif definitif *Transurethral Resection of the Prostate* (TURP). Tumor yang berasal dari zona sentral biasanya bersifat lebih agresif dan cenderung menginvasi ke vesikula seminalis.

Pola penyebaran

Sel-sel kanker prostat menyebar melalui 3 cara: infiltrasi langsung, melalui pembuluh darah (hematogenik) dan melalui aliran limfatik (limfogenik).² Predileksi metastasis kanker prostat terbanyak adalah tulang, diikuti paru dan hepar.⁴ Lesi metastatik pada tulang umumnya

menunjukkan aktivitas yang osteoblastik. Kecenderungan metastasis ke tulang ini diasosiasikan dengan sifat sel kanker prostat yang bersifat osteomimetik, sehingga sel kanker prostat dapat berkembang dengan baik di tulang.⁵⁻⁷

Diagnosis

1. Tanda dan gejala klinis

Pada tahap awal, kanker prostat dapat bersifat asimtomatik. Kecurigaan yang mengarah ke kanker prostat biasanya berawal dari pemeriksaan colok dubur atau ditemukannya peningkatan nilai PSA pada pemeriksaan medis berkala.^{3,4}

Tanda dan gejala lanjut yang ditemukan antara lain: gangguan berkemih, nyeri saat ejakulasi, cairan semen yang bercampur darah (hematospermia) akibat invasi sel kanker ke vesikula seminalis, disfungsi ereksi, edema tungkai akibat penyebaran sel kanker ke Kelenjar Getah Bening (KGB), anoreksia, penurunan berat badan yang patologis, nyeri tulang, patah tulang patologis. Metastasis ke spinal bagian ekstradural dapat menimbulkan defisit neurologis seperti paraplegi dan inkontinensia.^{3,5}

Pemeriksaan klinis dan penunjang yang dapat dilakukan adalah:³⁻⁵

- a) Colok dubur.
- b) Pemeriksaan fisik lain, seperti pemeriksaan KGB lokal dan jauh, serta pemeriksaan neurologis yang berdasarkan keluhan.
- c) Pemeriksaan kadar PSA.
- d) Pemeriksaan Laboratorium: hematologi lengkap, urinalisis, tes fungsi ginjal, kadar fosfatase alkali.
- e) Pemeriksaan Ultrasonografi Transrektal (TRUS).
- f) Biopsi dengan TRUS-guided atau TURP.
- g) Bone scan.
- h) CT scan dan MRI.

Klasifikasi

Secara klinis, penting untuk menentukan stadium serta kelompok risiko dari kanker prostat. Sistem penentuan stadium yang umum dipakai saat ini adalah sistem TNM dan G (*grading*-histopatologi) dari American Joint Committee on Cancer (AJCC) edisi ke-7. Selain penentuan stadium, dalam penanganan kanker

prostat diperlukan penentuan risiko. Sistem klasifikasi yang banyak dipakai saat ini adalah menurut D'Amico.⁸ Klasifikasi menurut D'Amico ini awalnya dikembangkan untuk memperkirakan risiko rekurensi biokimia dalam penanganan kanker prostat, namun saat ini sistem ini telah dipakai secara luas sebagai prediksi progresi klinis

dan prognosis pada kanker prostat.⁸ Penentuan stadium dan klasifikasi risiko secara lengkap dapat dilihat pada tabel 1 sampai 4. Sementara itu, risiko keterlibatan kelenjar getah bening dan vesika seminalis secara mikroskopik dapat diprediksi berdasarkan formula Roach (tabel 5).³

Tabel 1. Stadium TNM kanker prostat.³

T	(Tumor)
Tx	Tumor primer tak dapat dinilai
T0	Tidak ada bukti tumor primer
T1	Tumor yang tidak tampak atau tidak dapat diraba, tidak terdeteksi pencitraan
T1a	Tumor ditemukan secara incidental secara histologis pada kurang dari sama dengan 5% jaringan yang terpotong.
T1b	Tumor ditemukan secara incidental secara histologis pada lebih dari 5% jaringan yang terpotong.
T1c	Tumor yang teridentifikasi dengan biopsi jarum (karena peningkatan PSA)
T2	Tumor terbatas dalam prostat*
T2a	Tumor melibatkan kurang dari sama dengan 50% dari 1 lobus
T2b	Tumor melibatkan lebih dari 50% dari 1 lobus.
T2c	Tumor melibatkan kedua lobus
T3	Tumor menembus kapsul prostat
T3a	Ekstensi ekstrakapsular (unilateral atau bilateral)
T3b	Tumor menginvasi vesikula seminalis
T4	Tumor terfiksasi atau menginvasi struktur organ sekitar selain vesikula seminalis, bladder neck, sfingter eksternal, rektum, muskulus levator dan atau dinding pelvis.
N	(Kelenjar getah bening/KGB)
Nx	KGB regional*** tidak dapat dinilai
N0	Tidak ada metastasis KGB regional
N1	Metastasis pada lebih dari 1 KGB regional
M	(Metastasis jauh)
Mx	Metastasis jauh tidak dapat dinilai
M0	Tidak ada metastasis jauh
M1	Metastasis jauh
M1a	KGB di luar regional
M1b	Tulang
M1c	Organ lain selain tulang

Keterangan:

*Tumor yang ditemukan pada salah satu atau kedua lobus dengan biopsi jarum namun tidak teraba atau terlihat dengan pencitraan akan diklasifikasikan menjadi Stadium T1c

**Invasi pada apeks prostat atau kedalam (tapi tidak menembus) kapsul prostat diklasifikasikan menjadi T2, bukan T3.

***Kelenjar Getah Bening (KGB) regional adalah KGB pelvis yang terletak di bawah bifurkasio arteri iliaka komunis: pelvis, hipogastrik, obturator, iliaka (interna dan eksterna), sakral (presakral, lateral, promontorium). Kelenjar Getah Bening jauh adalah KGB yang terletak di luar pelvis: aorta (paraaorta, periaorta, lumbal), iliaka komunis, inguinal (superfisial dan profunda), supraklavikula, servikal, retroperitoneal).

Tabel 2. Skor Gleason.^{3,8}

Skor	Kriteria
Gx	Tidak dapat dinilai
GS ≤6	Berdiferensiasi baik (anaplasia ringan)
GS 7	Berdiferensiasi menengah (anaplasia moderat)
GS 8	Berdiferensiasi buruk atau tidak berdiferensiasi (anaplasia berat)

Tabel 3. Penentuan stadium kanker prostat.^{3,8}

Grup/Stadium	T	N	M	PSA	GS
I	1a-c	0	0	<10	≤6
	2a	0	0	<10	≤6
IIA	1, 2a	0	0	x	x
	1a-c	0	0	<20	7
	1a-c	0	0	10-20	≤6
	2a	0	0	<20	≤7
IIB	2b	0	0	<20	≤7
	2b	0	0	x	X
	2c	0	0	Berapapun	Berapapun
	1-2	0	0	≥20	Berapapun
III	1-2	0	0	Berapapun	≥8
	3a-b	0	0	Berapapun	Berapapun
IV	T4	0	0	Berapapun	Berapapun
	Any	1	0	Berapapun	Berapapun
	Any	Any	1	Berapapun	Berapapun

Tabel 4. Stratifikasi kelompok risiko kanker prostat.^{3,8}

Risiko	PSA	GS	T
Low-risk	≤10	≤6	T1-2a
Intermediate-risk	10 – 20	7	T2b
High-risk	≥20	8 – 10	T2c-3a

Tabel 6. Formula Roach.³

Risiko	Perhitungan
Keterlibatan vesika seminalis	PSA + [(GS – 6)x10]
Keterlibatan KGB	2/3 x PSA + [(GS – 6)x10]

Tatalaksana kanker prostat

Beberapa panduan penatalaksanaan kanker prostat yang umum digunakan adalah panduan menurut *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, *European Association of Urology (EAU)* dan yang ada di Indonesia adalah panduan dari Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI). Manajemen kanker prostat terdiri dari beberapa modalitas, yang dilakukan sebagai terapi tunggal mau-

pun kombinasi dari beberapa modalitas. Berikut uraian singkat mengenai modalitas-modalitas tersebut.

1. Active monitoring/watchful waiting

Modalitas ini menerapkan pemantauan secara aktif dan seksama dari tumor prostat, sampai diperlukannya terapi yang lebih lanjut. Terapi kuratif maupun hormonal baru dilakukan jika timbul manifestasi klinis pada pasien (lokal atau sistemik). Pemantauan aktif

dilakukan dengan pemeriksaan klinis rutin, yaitu colok dubur, nilai PSA dan biopsi prostat. Indikasi dari pemilihan modalitas ini adalah:³

- a) Kanker prostat tahap awal yang masih terlokalisasi (T1-T2, N0, M0).
- b) T1a, tumor diferensiasi baik-sedang. Pada pasien usia muda dengan angka harapan hidup >10 tahun, dianjurkan menjalani reevaluasi rutin nilai PSA, TRUS dan biopsi prostat (*Level of Evidence/LOI: 2A*).
- c) T1b – T2b, tumor diferensiasi baik-sedang. Asimtomatik dengan angka harapan hidup <10 tahun (*LOI: 2A*).
- d) T1b – T2b, tumor diferensiasi baik, terinformasi dengan baik, Gleason Score (GS) 2 – 4, angka harapan hidup 10 – 15 tahun.
- e) Pasien yang terinformasi dengan baik, kadar PSA tinggi, asimtomatik (*LOI: 3*).
- f) Semua pasien yang tidak mau mendapat efek samping dari modalitas terapi manapun.
- g) Kanker prostat tahap lokal lanjut (T3-T4).
- h) Asimtomatik, tumor diferensiasi baik – sedang, angka harapan hidup pendek (*LoI: 3*)
- i) Kanker prostat dengan metastasis (M1)Asimtomatik, bersedia melakukan *follow up* dengan rutin (*LoI: 4*)

2. Pembedahan

Prostatektomi radikal adalah prosedur pengangkatan seluruh kelenjar prostat beserta kedua vesikula seminalis. Prosedur ini dapat dilakukan secara retropubik, transperineal maupun laparoskopik. Teknik retropubik lebih populer, karena dapat sekaligus menilai KGB pelvik. Dalam berbagai panduan, prostatektomi radikal terutama dipilih pada kasus kanker prostat lokal. Indikasi pembedahan adalah pada kanker prostat Stadium T1b – T2, Nx – N0, M0 dan angka harapan hidup >10 tahun. Akan tetapi, berbagai studi masih terus dilakukan untuk mengetahui peranan bedah dalam tatalaksana kanker prostat lokal lanjut, terutama jika dikombinasikan dengan modalitas terapi lain (multimodalitas). Sampai saat ini, prostatektomi radikal bagi kasus kanker prostat lokal terbukti dapat meningkatkan kesintasan, terutama bila dibandingkan dengan terapi konservatif.^{4,5}

Secara umum, prostatektomi radikal dapat dilakukan pada kanker prostat lokal lanjut dengan nilai PSA <20 ng/ml, <cT3a, dan GS <8. Prostatektomi radikal harus disertai dengan limfadenektomi pelvis. Hal yang penting untuk disampaikan kepada pasien adalah

kemungkinan terapi ajuvan pasca operasi. Adanya keterlibatan KGB biasanya diikuti oleh progresivitas penyakit dan berdampak sistemik. Kebanyakan ahli urologi memilih untuk tidak melakukan tindakan pembedahan pada kasus tersebut.⁴

3. Radioterapi

Penggunaan klinis sinar radiasi energi tinggi membantu pengembangan onkologi radiasi sebagai modalitas utama dalam tatalaksana keganasan prostat dini maupun lanjut. Selain penetrasi sinar yang lebih dalam, pesawat linac mampu menghasilkan *beam*/berkas yang lebih tajam dan tegas sesuai dengan target radiasi. Hal ini memungkinkan pemberian dosis yang lebih tinggi pada tumor dengan efek samping pada jaringan sehat yang lebih minimal.³

Evolusi teknologi radioterapi juga terjadi pada dosimetri dan *treatment planning*. Teknik radiasi konvensional 2 Dimensi kini berkembang menjadi 3 *Dimensional – Conformal Radiotherapy* (3D-CRT), *Intensity Modulated Radiotherapy* (IMRT) dan *Image-Guided Radiotherapy* (IGRT). Kelebihan dari teknik-teknik modern ini adalah kemampuan eskalasi dosis dan konformitas tinggi, yang meningkatkan kontrol lokal dan meminimalkan toksisitas pada jaringan sehat. Dengan demikian, diharapkan kepatuhan dan kualitas hidup pasien meningkat.³

Terapi radiasi menyebabkan toksisitas yang dapat timbul secara akut maupun lanjut serta dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien. Pasien harus terus dipantau secara cermat sebelum, selama dan sesudah radiasi supaya kualitas hidupnya dapat dipertahankan setinggi mungkin. Cara penentuan derajat keparahan toksisitas radiasi yang lazim digunakan adalah menurut Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). Berbagai toksisitas klinis lanjut yang dapat terjadi pada pasien kanker prostat yang mendapat radiasi antara lain sistitis, hematuria, striktur uretra, inkontinensia urin, proktitis, diare kronik, obstruksi usus halus, dan sebagainya.³

4. Terapi lokal

Saat ini, terdapat beberapa metode terapi lokal yang berkembang, diantaranya :

a) Bedah beku/*cryosurgery*.

Prosedur ini menggunakan teknik pembekuan untuk merangsang kematian sel melalui beberapa mekanisme, antara lain:^{4,5}

- Dehidrasi mengakibatkan denaturasi protein.

- Ruptur direk membran sel karena pembentukan kristal-kristal es.
- Stasis vaskular dan mikrotrombus yang menyebabkan stagnasi sirkulasi mikro yang diikuti oleh iskemia.
- Apoptosis.

Pasien yang ideal untuk *cryosurgery* adalah pasien kanker prostat yang masih terlokalisir dan yang mengalami perluasan minimal ke luar prostat. Ukuran prostat sebaiknya <40 ml, nilai PSA <20 ng/ml, dan skor Gleason <7. Bila ukuran kelenjar prostat melebihi 40 ml, maka harus diperkecil melalui terapi hormon, untuk mempermudah penempatan *cryoprobe* di bawah arkus pubis.⁵

b) *High-Intensity Focused Ultrasound* (HIFU)

Terapi HIFU menggunakan efek mekanik dan termal melalui pemanasan sampai lebih dari 65°C, yang bertujuan untuk mematikan sel-sel tumor akibat nekrosis koagulatif. Sampai saat ini, belum cukup data mengenai angka keberhasilan dan kesintasan dari terapi ini. Terapi ini diindikasikan untuk pasien berusia tua (>70 tahun) dengan T1-T2, skor Gleason <7, nilai PSA <15 ng/ml dan volume prostat <40 ml. Salah satu efek samping tersering yang dilaporkan adalah retensi urin. Terapi HIFU dapat dilanjutkan atau bahkan berbarengan dilakukan bersama prosedur TURP. Sekitar 55 – 70% pasien mengeluhkan impotensi pasca tindakan HIFU.⁵

c) *Radiofrequency Interstitial Tumor Ablation* (RITA)

Prosedur ablasi dengan radiofrekuensi ini menyebabkan destruksi jaringan prostat yang ireversibel akibat nekrosis koagulatif melalui pemanasan sampai 110°C. Studi awal menunjukkan bahwa terapi ini merupakan pilihan alternatif yang aman untuk kanker prostat yang masih lokal, terutama bagi pasien yang memiliki komorbid sehingga tidak dapat menjalani prosedur terapi utama lainnya. Jumlah studi yang masih sedikit mengenai terapi ini belum dapat memberikan hasil konklusif mengenai efektivitas serta keamanan dari terapi ini, sehingga belum digunakan secara luas.⁵

5. Terapi hormonal

Terapi hormonal pada kanker prostat disebut pula dengan terapi supresi androgen/ADT (*androgen deprivation therapy*). Terapi ini mulai dikenal pada awal tahun 1940an, dimana Huggins dan Hodges³ melaporkan efek klinis yang signifikan dari supresi androgen pada kanker prostat. Hal tersebut

menunjukkan adanya hubungan antara stimulasi androgen dengan pertumbuhan sel-sel kanker prostat. Supresi androgen dapat dicapai melalui tindakan pembedahan (orkiektomi) atau obat-obatan. Telah cukup banyak studi yang menunjukkan manfaat terapi ini dalam tatalaksana kanker prostat yang masih terlokalisir maupun lokal lanjut, rekurensi biokimia pasca prostatektomi radikal, serta metastasis ke kelenjar getah bening maupun metastasis jauh. Namun hingga saat ini, berbagai kontroversi masih berkembang dalam pelaksanaan terapi ini, antara lain waktu inisiasi ADT dan tatalaksana berbagai efek samping yang ditimbulkannya. Berikut uraian singkat mengenai beberapa jenis terapi hormonal:

a) Orkiektomi/kastrasi surgikal

Prosedur ini dilakukan dengan mengangkat kedua testis, dimana hormon androgen (testosteron dan DHT) paling banyak dihasilkan. Terapi ini cukup sederhana, tidak memerlukan waktu yang lama dan hasilnya dapat segera dirasakan oleh pasien. Namun terapi ini bersifat ireversibel. Secara kosmetik, kantung testis yang kosong dapat diisi dengan silikon artifisial, namun efek samping lain akibat perubahan hormonal yang drastis seperti sterilitas/infertil, gangguan seksualitas, ginekomastia, pengurangan massa otot dan osteoporosis, maupun dampak psikologis yang dapat menurunkan kualitas hidup pasien, menyebabkan prosedur ini tidak populer lagi.^{4,5}

b) Obat-obatan hormonal/kastrasi kimiawi

• *Estrogen*

Mekanisme penekanan androgen oleh estrogen adalah *down-regulation* dari sekresi Luteinizing Hormone (LHRH), inaktivasi androgen, supresi sel Leydig dan sifat sitotoksik terhadap epitel prostat (*in vitro*). Sediaan estrogen yang digunakan adalah *Diethylstilbestrol* (DES) dengan dosis yang biasa digunakan 5 mg/hari. Terapi dengan DES ini berhubungan dengan kejadian morbiditas dan mortalitas kardiovaskular yang cukup tinggi akibat metabolit trombogenik yang dihasilkan. Dengan penurunan dosis efektif sampai 1 mg/hari, efek samping kardiovaskular masih tetap lebih tinggi dibandingkan dengan kastrasi, sehingga DES tidak lagi lazim digunakan sebagai terapi hormonal bagi kanker prostat.⁵

• *LHRH Analog/Agonist*

Pada tahun 1972, Schally, dkk.¹¹ menemukan agonis dari LHRH. Analog dari LHRH ini memiliki efek kardiovaskular yang lebih rendah daripada DES. Pada

awal pemberian LHRH agonis, dapat timbul fenomena yang disebut *flare*, yang diakibatkan oleh lonjakan hormon androgen di awal terapi, berupa *hot flash*, gangguan berkemih, limfedema, gangguan seksualitas (disfungsi ereksi dan hilangnya libido), kompresi spinal, sampai kematian. Pada pasien dengan metastasis jauh, gejala-gejala metastatik dapat dirasakan memburat. Fenomena ini dapat diatasi dengan pemberian anti-androgen yang dapat menghambat efek dari lonjakan testosteron di masa awal pemberian agonis LHRH. LHRH analog tersedia dalam bentuk injeksi atau implan subkutan, yaitu leuprolide, goserelin, triptorelin dan histrelin, diberikan dalam jangka waktu setiap 1, 2 atau 3 bulan. Saat ini, analog LHRH merupakan terapi standar dalam terapi hormonal untuk kanker prostat. Pada dua minggu pertama pemberian terapi, biasanya disertai dengan anti-androgen untuk menekan fenomena *flare*.⁹

- *LHRH Antagonist*

Berbeda dengan agonis LHRH yang awalnya menstimulasi kelenjar pituitari, antagonis LHRH langsung berikatan secara kompetitif dengan reseptor LHRH di kelenjar pituitari. Efek yang ditimbulkan adalah penurunan secara cepat LH, FSH dan testosteron tanpa menimbulkan *flare*. Contoh preparatnya adalah *abarelix* dan *degarelix* yang diberikan dalam bentuk injeksi tiap bulan, dengan efek samping terbanyak adalah peradangan pada lokasi injeksi (kemerahan, nyeri, bengkak) serta peningkatan enzim-enzim hepar. Penggunaannya saat ini masih terbatas pada pasien kanker prostat dengan metastatis yang simtomatik. Data kesintasan dan keamanan jangka panjang belum tersedia.⁹

- *Anti-androgen*

Penggunaan anti-androgen terutama sebagai pencegah timbulnya fenomena *flare*. Anti-androgen biasa digunakan dalam kombinasi dengan agonis LHRH untuk meningkatkan efektivitasnya. Anti-androgen terbagi menjadi steroid dan non-steroid. Anti-androgen steroid merupakan turunan dari hidroksiprogesteron, dapat menurunkan kadar testosteron, sehingga menimbulkan gangguan seksualitas. Obat-obatan yang termasuk anti-androgen steroid adalah cyproteron asetat, megestrol asetat dan medroksiprogesteron asetat. Anti-androgen nonsteroid tidak atau hanya sedikit menurunkan kadar testosteron, sehingga tidak menimbulkan gangguan seksualitas dan penurunan densitas tulang, yang dapat meningkatkan kepatuhan serta kualitas hidup pasien yang lebih baik. Termasuk dalam

golongan ini adalah *nilutamide* (300 mg/hari), *flutamide* (750 mg/hari) dan *bicalutamide* (150 mg/hari). Obat lain yang bersifat anti-androgen adalah *ketoconazole*. Selain menghambat androgen, obat ini juga menghambat produksi kortisol, sehingga pada pemberiannya perlu disertai kortikosteroid (misal hidrokortison) untuk mencegah efek samping karena rendahnya kadar kortisol tubuh. Hingga saat ini, penggunaan anti-androgen adalah sebagai kombinasi dengan agonis LHRH, karena hasil studi yang ada menunjukkan efektivitasnya sebagai terapi tunggal masih inferior dari agonis LHRH, terutama dalam angka rekurensi PSA dan kesintasan. Namun berbagai studi mengenai anti-androgen sebagai monoterapi dalam kanker prostat masih berlangsung sampai sekarang.^{10,11}

- Obat terbaru

Obat yang terbaru adalah *abiraterone*. Setelah kastrasi surgical maupun selama terapi dengan agonis LHRH, androgen masih dihasilkan dalam jumlah kecil oleh kelenjar adrenal maupun sel-sel kanker prostat itu sendiri. *Abiraterone* bekerja menghambat enzim CYP17 yang memperantarai produksi androgen tersebut. Penggunaannya harus disertai pemberian kortikosteroid. Saat ini penggunaan *abiraterone* masih sangat terbatas pada kanker prostat lanjut yang refrakter terhadap terapi hormonal yang ada.¹¹ Toksisitas yang dapat muncul, antara lain :

- ◇ Gangguan seksualitas: impotensi, penurunan libido, disfungsi ereksi
- ◇ Gejala vasomotor: *hot flash*
- ◇ Disfungsi endokrin dan sindrom metabolik: obesitas, hiperglikemia, hipertriglisieridemia
- ◇ Penurunan densitas mineral tulang, yang menyebabkan osteoporosis dan fraktur
- ◇ Gangguan kardiovaskular: penyakit jantung koroner, infark miokard

Kombinasi radioterapi dan terapi supresi androgen

Pemikiran dasar kombinasi radioterapi dan TSA (terapi supresi androgen) berawal dari percobaan pemberian TSA sebelum pembedahan. Pemberian TSA neoajuan ini memberi hasil positif berupa pengurangan volume prostat, *down-staging*, serta penurunan angka batas sayatan positif, namun tidak mempengaruhi kesintasan secara keseluruhan.¹²

Zietman dkk.,¹³ melakukan percobaan dengan model tumor Shionogi *in vivo* untuk mengetahui mekanisme

yang terjadi pada kombinasi radioterapi dengan TSA (dilakukan dengan orkiektomi), dimana dilakukan implanisasi tumor yang dipengaruhi oleh androgen – menyerupai kanker prostat – pada tikus. Tikus-tikus tersebut kemudian diberi radiasi, dengan atau tanpa orkiektomi. Hasil percobaan tersebut menunjukkan bahwa ablasi androgen meningkatkan respons tumor terhadap radiasi dengan adanya pengurangan dosis radioterapi yang dibutuhkan untuk kontrol 50% tumor (TCD 50). Orkiektomi yang dilakukan sebelum radiasi juga menunjukkan hasil yang terbaik dibandingkan dengan saat atau setelah radiasi. Banyaknya sel yang mati setelah ablasi androgen dianggap sebagai salah satu mekanisme yang menyebabkan meningkatnya respons tumor terhadap radiasi.¹³

Penelitian selanjutnya oleh Kaminski dkk.,³ menemukan adanya pemanjangan waktu penggandaan/*doubling time* pada sel-sel yang bertahan pada kelompok yang mendapat terapi hormonal neoajuvan dan radiasi, yang mengakibatkan penurunan kecepatan pertumbuhan sel-sel tumor. Beberapa mekanisme dasar lain adalah efek radiosensitisasi yang ditimbulkan oleh ablasi androgen sehingga meningkatkan kontrol lokal, dan eradikasi sistemik dari mikrometastasis.

Adanya pengurangan massa tumor juga dianggap dapat meningkatkan oksigenasi dari sel-sel tumor yang hipoksik, karena penurunan tekanan interstisial yang kemudian meningkatkan aliran darah. Secara praktis, pengecilan massa tumor oleh pemberian terapi hormonal neoajuvan dapat memperkecil lapangan radiasi, sehingga dosis yang diberikan dapat lebih tinggi tanpa menimbulkan cedera yang terlalu berat pada jaringan sehat. Teori lain adalah adanya peningkatan oksigenasi pada sel-sel kanker yang awalnya hipoksik, serta TSA dapat menginduksi apoptosis.¹²

Kombinasi radioterapi dan terapi hormonal pada kanker prostat risiko rendah-sedang

Berbagai penelitian menemukan bahwa tidak ada peran yang signifikan dari kombinasi terapi hormonal dengan radioterapi pada kanker prostat dengan risiko rendah. Studi RTOG 94-08 menguji dua kelompok pasien, satu yang mendapat terapi hormonal neoajuvan selama 2 bulan dan konkomitan selama 2 bulan dengan radioterapi, serta kelompok yang lain hanya mendapat radioterapi saja. Pada evaluasi setelah 8 tahun, angka kesintasan keseluruhan dan yang spesifik penyakit pada

dua kelompok kanker prostat dengan risiko rendah yang mendapat perlakuan berbeda tersebut, tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Sementara D'Amico¹⁴, pada studi retrospektifnya yang meneliti pasien yang mendapat radiasi dengan atau tanpa terapi supresi androgen, menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna dari angka kesintasan bebas relaps PSA pada kelompok pasien kanker prostat dengan risiko rendah. Data tersebut ditegaskan oleh Ciezki dkk.,¹⁰ dengan studi analisis retrospektifnya, yang menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna pada kelompok kanker prostat risiko rendah-sedang yang mendapat radiasi dengan atau tanpa terapi hormonal. Studi *The Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) 96.01* menemukan bahwa penambahan terapi hormonal pada radioterapi memberikan manfaat pada kelompok yang mendapatkan terapi hormonal neoajuvan selama 8 bulan sebelum radioterapi dibandingkan dengan kelompok yang mendapat terapi hormonal neoajuvan selama 3 bulan dan kelompok yang tidak mendapat terapi hormonal.¹⁵

Kombinasi radioterapi dan terapi hormonal pada kanker prostat risiko tinggi

Dalam dekade terakhir ini, telah banyak studi yang menunjukkan manfaat dari terapi kombinasi radioterapi dan terapi hormonal pada kanker prostat, terutama pada kanker prostat risiko tinggi. Berbagai studi menunjukkan manfaat yang signifikan dari kombinasi radioterapi dengan terapi hormonal pada kelompok kanker prostat risiko tinggi. Parameter manfaat dari kombinasi tersebut adalah meningkatnya angka kontrol lokal dan kesintasan, serta penurunan rekurensi biokimia dan kejadian metastasis jauh.

Studi RTOG 8531 menilai dua kelompok, yang pertama hanya mendapat terapi radiasi saja, yang kedua mendapat radiasi dan terapi hormonal ajuvan (goserelin/agonis LHRH) yang diberikan sejak minggu terakhir sesi radiasi dan dilanjutkan sampai batas toleransi pasien atau saat penyakit dinilai progresif.¹⁵ Kriteria pasien adalah T3-T4 atau N1, dengan dosis radiasi yang diterima pasien adalah 44 – 50 Gy pada pelvis dan *booster* lokal 20 – 25 Gy. Selama waktu *follow-up* dengan rata-rata 4.5 tahun, didapatkan 84 % kelompok yang mendapat terapi kombinasi dan 71% kelompok yang hanya mendapat radiasi, bebas dari rekurensi lokal ($p < 0.0001$). Setelah 10 tahun, terdapat 10% peningkatan angka kesintasan secara keseluruhan

(*overall survival*) pada kelompok yang mendapat terapi kombinasi ($p=0.002$), terutama pada kelompok dengan skor Gleason 7 – 10.¹⁶

Studi selanjutnya, oleh Pilepich dkk.,¹⁷ RTOG 8610 meneliti dua kelompok, yang pertama mendapat terapi hormonal neoajuan (goserelin + flutamide) 2 bulan sebelum dan selama radiasi, dan kelompok kontrol mendapat radiasi saja. Studi ini menunjukkan angka kontrol lokal yang lebih baik pada kelompok dengan terapi kombinasi, angka kegagalan 5 dan 8 tahun adalah 25% dan 37% untuk kelompok dengan terapi kombinasi, serta 36% dan 49% pada kelompok dengan radiasi saja ($p<0.002$).

Bolla dkk.,¹⁹ mengevaluasi pemberian terapi hormonal ajuvan jangka panjang selama masa *follow-up*, yang dibandingkan dengan *follow-up* tanpa pemberian terapi hormonal. Pada fase pertama, kedua kelompok mendapat perlakuan sama, yaitu *goserelin acetate* (analog LHRH) dan *cyproterone acetate* (150 mg/hari selama 1 bulan) sebelum dan selama radiasi, dilanjutkan dengan radiasi dengan dosis total 70 Gy (50 Gy pada pelvis dilanjutkan *booster* lokal sebanyak 20 Gy). Kemudian, kelompok yang diteliti melanjutkan terapi hormonal sampai 3 tahun. Kontrol lokal pada *follow-up* selama 45 bulan menunjukkan hasil yang cukup baik dari kelompok yang mendapat terapi hormonal ajuvan, yaitu 97 %, dibandingkan dengan kelompok kontrol sebesar 77%. Sementara angka kesintasan 5 tahun masing-masing 79% untuk kelompok dengan terapi hormonal ajuvan, dan 62% untuk kelompok kontrol.

Sementara Laverdiere dkk.,¹⁸ meneliti tiga kelompok, yaitu kelompok pertama mendapat radiasi saja, kelompok kedua mendapat terapi hormonal neoajuan (3 bulan) dan radiasi, serta kelompok ketiga mendapat terapi hormonal neoajuan dan radiasi, dilanjutkan dengan terapi hormonal ajuvan selama 10,5 bulan. Hasil yang signifikan didapatkan pada perbandingan antara kelompok pertama dan kelompok ketiga, dimana hasil yang lebih baik ditunjukkan oleh kelompok ketiga, yang mendapat kombinasi terapi hormonal neoajuan, radiasi dan terapi hormonal ajuvan.

Studi lain oleh Hanks dkk.,¹⁹ dalam RTOG 9202 (membandingkan dua kelompok yang masing-masing mendapat perlakuan sama berupa terapi hormonal (goserelin dan eulexin) selama 2 bulan sebelum dan selama radiasi. Kelompok kontrol tidak mendapat terapi

tambahan, sementara kelompok yang diteliti melanjutkan terapi hormonal dengan goserelin selama 24 bulan. Hasil yang signifikan tampak pada angka progresi lokal 6.2% vs 13%, *disease-free survival* 54% vs 34%, bebas metastasis jauh 11% vs 17%, dan kontrol biokimia 46% vs 21%, masing-masing untuk kelompok satu dan dua. Sementara angka kesintasan 5 tahun tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna, yaitu 77% vs 80%.

Sejumlah studi selanjutnya menunjukkan bahwa kombinasi radiasi dan terapi hormonal ajuvan jangka panjang memberi peningkatan yang bermakna pada angka kesintasan. Hal ini menimbulkan pemikiran baru akan efek samping yang mungkin timbul pada pemberian terapi hormonal dalam jangka panjang.¹⁸

Bolla dkk.,¹⁹ dalam EORTC 22961 kemudian membandingkan pemberian terapi kombinasi radiasi dengan terapi hormonal ajuvan selama 6 bulan dan 36 bulan. Angka mortalitas setelah 6.4 tahun *follow-up* ternyata lebih tinggi pada kelompok yang mendapat terapi hormonal ajuvan selama 6 bulan. Sehingga peneliti mengajukan terapi kombinasi radiasi dengan terapi hormonal ajuvan jangka panjang sebagai standar baku emas tatalaksana kanker prostat risiko tinggi.

Kesimpulan

Suatu standar baru dalam tatalaksana kanker prostat saat ini adalah kombinasi radiasi dan terapi hormonal, terutama dipicu oleh studi awal tentang adanya ketergantungan pertumbuhan sel-sel kanker prostat terhadap hormon androgen. Berbagai studi tentang kombinasi terapi telah menunjukkan hasil yang baik, dengan parameter objektif berupa angka kontrol lokal, kesintasan, metastasis jauh dan mortalitas. Namun, selain radiasi, terapi hormonal juga menimbulkan toksisitas yang dapat menurunkan kualitas hidup pasien. Melalui berbagai penelitian, didapat *therapeutic gain*, yaitu manfaat yang lebih besar daripada risiko, pada kelompok pasien kanker prostat risiko tinggi, dibandingkan dengan pada kelompok risiko rendah atau sedang. Hal yang belum konklusif dan masih terus diteliti hingga saat ini adalah waktu pemberian yang tepat dari terapi hormonal, apakah neoajuan, *concurrent*, ajuvan atau ketiganya yang memberi manfaat paling signifikan dalam tatalaksana kanker prostat, tanpa menimbulkan toksisitas berlebih yang tidak dapat ditoleransi oleh pasien.

Terapi kombinasi radiasi dan terapi hormonal adalah tatalaksana standar saat ini pada kanker prostat risiko tinggi (T3, PSA > 20 ng/mL, GS > 7). Regimen yang paling unggul adalah pemberian neoajuvan 2-3 bulan

sebelum radiasi, kemudian selama radiasi dengan dosis radiasi standar 50 Gy pada pelvis dilanjutkan *booster* lokal 20 Gy pada prostat, dilanjutkan dengan terapi hormonal ajuvan jangka panjang minimal 2 tahun.

DAFTAR PUSTAKA

- World Health Organisation. World Cancer Factsheet. August 2012. Diambil dari: http://publications.cancerresearchuk.org/downloads/product/CS_FS_WORLD_A4.pdf.
- Ozyigit G, Beyzadeoglu M, Ebruli C. Genitourinary System Cancers: Prostate Cancer. In: Ozyigit G, Beyzadeoglu M, Ebruli C. Basic Radiation Oncology. Heidelberg: Springer; 2010. p.363-85.
- Chung HT, Speight C, Roach M 3rd. Ch.63: Intermediate and High-Risk Prostate Cancer. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p.1485-1502.
- Zelevsky MJ, Eastham JA, Sartor OA, et al. Cancer of The Prostate. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Principles and Practice of Oncology, 8th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 2008. p.1393-1452.
- Chapple CR, Steers WD. Clinical Urologic Practice. In: Chapple CR, Steers WD. Practical Urology: Essential Principles and Practice. Heidelberg: Springer; 2011.
- Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, et al. Metastatic Patterns of Prostate Cancer: An Autopsy Study of 1,589 Patients. *Hum Pathol* 2000;31(5):578-83.
- Koeneman KS, Yeung F, Chung LW. Osteomimetic Properties of Prostate Cancer Cells: A Hypothesis Supporting The Predilection of Prostate Cancer Metastasis and Growth in The Bone Environment. *Prostate* 1999;39(4):246-61.
- Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, et al. Mayo Clinic Validation of The D'Amico Risk Group Classification for Predicting Survival Following Radical Prostatectomy. *J Urol* 2008;179(4):1354-60.
- Thompson IM. Flare Associated with LHRH Agonist Therapy. *Rev Urol* 001; 3(Suppl 3):S10-S14.
- Milecki P, Martenka P, Antczak A, Kwias Z. Radiotherapy Combined with Hormonal Therapy in Prostate Cancer: The State of The Art. *Cancer Manag Res.* 2010;2: 243-53.
- Perlmutter MA, Lepor H. Androgen Deprivation Therapy in the Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Rev Urol* 2008;10(suppl 1): 294-96.
- Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, et al. Phase III Trial comparing Whole-Pelvic Vs Prostate-Only Radiotherapy and Neoadjuvant Vs Adjuvant Combined Androgen Suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *JCO* 2003;21:1904-11.
- Zietman AL, Prince EA, Nakfoor BM, Park JJ. Androgen Deprivation and Radiation Therapy: Sequencing Studies Using The Shionogi In Vivo Tumor System. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;38:1067-70.
- D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, et al. 6-month Androgen Suppression plus Radiation Therapy Vs Radiation Therapy Alone for Patients with Clinically Localized Prostate Cancer: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004;292:821-27.
- Crook J, Ludgate C, Malone S, et al. Report of a multicenter Canadian phase III randomized trial of 3 months vs. 8 months neoadjuvant androgen deprivation before standard-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:15-23.
- Souhami L, Bae K, Pilepich M, Sandler H. Impact of The Duration of Adjuvant Hormonal Therapy in Patients with Locally Advanced Prostate Cancer Treated with Radiotherapy: A Secondary Analysis of RTOG 85-31. *J Clin Oncol.* 2009;27: 2137-43.
- Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesie JB, Sause W et al. Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 86-10 of Androgen Deprivation Adjuvant to Definitive Radiotherapy in Locally Advanced Carcinoma of The Prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50: 1243-52.
- Roach M 3rd, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P et al. Short-Term Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy and External-Beam Radiotherapy for Locally Advanced Prostate Cancer: Long-Term Results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008;26: 585-91.
- Marciscano AE, Hardee ME, Sanfilippo N. Review Article: Management of High-Risk Localised Prostate Cancer. *Adv Urol* 2012;2012:641-89.