

Perkembangan Terkini TERAPI KANKER PROSTAT

Kanker prostat masih menjadi kanker di urutan nomor dua pada laki-laki dan penatalaksanaannya pun masih menjadi tantangan tersendiri bagi klinisi. Hal ini menjadi salah satu topik simposium dalam 'The 9th Uro-Oncology Update' yang berlangsung di Jakarta awal Februari 2018 lalu. Salah satu simposiumnya disponsori oleh PT Astellas Pharma Indonesia dengan menghadirkan Dr. dr. Ferry Safriadi, SpU(K) sebagai moderator.

Perkembangan penatalaksanaan kanker prostat dari tahun 1940 (orchiectomy) hingga tahun 2015 (ADT + docetaxel sebagai *chemohormonal therapy*) dibahas oleh Prof. Dr. dr. Rainy Umbas, SpU (K) dalam presentasinya yang berjudul 'The Changing Management on Advanced Prostate Cancer'. Ragam studi sudah dilakukan untuk menilai manfaat terapi-terapi tersebut, seperti TAX-327 (kemoterapi dengan docetaxel), TROPIC (pascakemoterapi dengan cabazitaxel), perbandingan abiraterone dengan prednisone, dan AFFIRM (enzalutamide vs. plasebo).

Pilihan terapi yang diberikan sebaiknya harus didiskusikan terlebih

dahulu dengan pasien yang mempertimbangkan beberapa faktor – baik dari sisi pasien maupun sisi terapi – yaitu berupa usia dan harapan hidup; komorbiditas; dan reaksi simpang; serta tingkat kesembuhan atau manfaat lainnya.

Androgen deprivation therapy (ADT) – baik pembedahan atau medis – merupakan pengobatan andalan pada tahap kanker lanjut. Penatalaksanaan kanker prostat dengan *chemohormonal* (ADT + docetaxel) menjadi opsi bagi kanker prostat (M1) yang baru saja terdiagnosis. Sedangkan saat ini terapi baru (arbiraterone dan enzalutamide) dapat diberikan sebagai pengobatan

mCRPC namun bergantung pada beban penyakitnya.

Manfaat Enzalutamide

Kanker prostat merupakan penyakit keganasan yang bergantung pada kadar androgen seperti yang dijabarkan oleh pemenang Nobel tahun 1966, dr. Huggins yang berhasil mendemonstrasikan orchiectomy atau estrogen berhasil membuat kanker prostat menjadi regresi.

Kanker prostat seperti *castration-resistant prostate cancer* (CRPC) memiliki beberapa kriteria, yakni kadar kastrasi testosteron <50

ng/dL atau 1,7 nmol/L dan/atau meningkatnya nilai PSA >2 ng/dL sebanyak tiga kali berturut-turut; dan hasil *bone scan* tampak ≥ 2 lesi baru atau pembesaran lesi jaringan lunak (kriteria RESIST). Namun simtom-simtom ini perlu dikaji lebih lanjut karena dianggap tidak cukup kuat untuk menegakkan diagnosis CRPC. Hal ini dijabarkan dengan lugas oleh dr. Tony Wu (Taiwan) dengan presentasinya yang berjudul 'Introducing Enzalutamide as A New Agent for mCRPC: Focusing on Better Result'.

Terapi kanker prostat adalah ADT dan terapi ini telah diteliti oleh James L dkk (2014) pada 917 laki-laki (2005-2014) menunjukkan *median failure-free survival* 11,2 bulan dan *median overall survival* 42,1 bulan. Studi yang sama juga dilakukan oleh Tony Wu dengan melibatkan 208 laki-laki (yang diterapi tahun 1990-2014) di Kaohsing-Taiwan dan hasilnya menunjukkan *median failure-free survival* 17,7 bulan dan *median overall survival* 44,8 bulan.

Salah satu pilihan terapi pada mCRPC yang bermanfaat dalam memperpanjang usia dan diindikasikan sebagai lini kedua setelah terapi dengan docetaxel adalah enzalutamide. Obat yang menghambat jalur sinyal pada sel tumor ini bekerja dengan menghalangi terikatnya androgen pada *androgen receptor* (AR); mencegah translokasi atom-atom AR; dan menghalangi terikatnya AR dengan DNA agar tidak terjadi perubahan ekspresi gen sehingga dapat mencegah proliferasi, memperkecil volume tumor dan kematian sel tumor.

Studi AFFIRM fase III (acak buta ganda) membandingkan enzalutamide dengan plasebo melibatkan 1199 pasien mCRPC pascakemoterapi mengungkapkan, enzalutamide bermanfaat terhadap *overall survival* (OS) 18,4 bulan vs. 13,6 bulan dibandingkan dengan plasebo dan menurunkan risiko kematian sebesar 37%. Selain itu, enzalutamide menunjukkan manfaat lain yaitu tingkat respons PSA cukup baik, reduksi $\geq 50\%$ dialami oleh 54 subjek dan reduksi $\geq 90\%$ pada 25 subjek. Sedangkan hasil analisa post-hoc, enzalutamide bermanfaat dalam perbaikan keluaran (*outcome*) pasien dengan metastase - baik di paru maupun hati - dibandingkan plasebo.

Enzalutamide dapat meningkatkan OS dan rPFS pada pasien dengan nilai Gleason baik yang tinggi maupun rendah dan hal ini diungkapkan dalam analisa *post-hoc* studi AFFIRM fase III. Kejadian reaksi simpang berupa anemia, konstipasi, nyeri pinggang, nyeri tulang dan *fatigue* lebih tinggi pada kelompok plasebo dibandingkan

dengan enzalutamide.

Pada kenyataannya, manfaat enzalutamide terhadap kanker prostat hampir mirip dengan studi-studi lainnya yang pernah dilakukan. Subjek berasal dari Taiwan diberikan arbiraterone pascakemoterapi menunjukkan perbaikan pada nilai rerata PSA dalam waktu 2,8 bulan dan median survival 10.0 bulan. Peninjauan reaksi simpang pemberian enzalutamide pascakemoterapi berupa *fatigue*, diare, *hot flashes*, sakit kepala, dan kejang (0,9%).

Dalam kesimpulannya Tony Wu memaparkan beberapa keunggulan yang dimiliki enzalutamide, antara lain perbaikan dalam rPFS dan OS, respons PSA, kualitas hidup, dan dapat ditoleransi dengan baik, serta tidak perlu adanya tambahan dalam monitoring, sehingga menjadikan obat ini sebagai salah satu pilihan dalam menangani mCRPC.

Pilihan Terapi Lain

Pilihan lain terapi pada kanker prostat juga dipaparkan oleh Dr. dr. Chaidir Arif Mochtar, SpU(K) dalam presentasinya 'The Optimal Hormonal Treatment for Advanced Prostate Cancer'. *Long-acting LHRH agonist* kini merupakan bentuk utama ADT. Analog sintetik LHRH ini diberikan subkutan setiap 1, 2, 3, dan 6 bulan sekali atau setiap tahun dan bermanfaat dalam menjaga kadar testosteron <20ng/dL.

Shore ND dkk (2017) dalam studinya memberikan formulasi ADSC-LA untuk menekan kadar testosteron hingga <20ng/dL pada pasien dengan adenokarsinoma. Hasil 4-*open label studies* ini menunjukkan kadar testosteron subjek (>90%) berhasil disupresi hingga ≤ 20 ng/dL pada minggu keenam. Rerata kadar testosteron tetap terjaga selama 24 minggu dan supresi testosteron juga terjaga hingga 6 bulan. Reaksi simpang yang timbul berupa *hot flashes* dan berkeringat (56-73%).

Penatalaksanaan kanker prostat dengan ADT masih merupakan intervensi dasar terapi pada kanker stadium lanjut. Deprivasi androgen dapat dicapai dengan supresi androgen, menghambat kerja androgen yang bersirkulasi di reseptor, atau kombinasi keduanya agar bloking androgen terjadi secara komplet/total (*complete androgen blockage/CAB*).

Selain penatalaksanaan kanker prostat, untuk melengkapi simposium ini juga dipaparkan beragam kasus kanker prostat yang datang berkunjung ke rumah sakit oleh pembicara pamungkas yaitu Dr. dr. Agus Rizal AH, SpU. Contoh kasus yang dipaparkan, antara lain kanker prostat metastasis (T3N0M0), *adenocarcinoma prostate*. HA

astellas ONCOLOGY
Changing Tomorrow in Cancer Care

NEW
Xtandi™
enzalutamide

HELP
CONTAIN THE
DANGER IN
MCRPC

Xtandi™ is indicated for the second line treatment of adult men with metastatic castration-resistant prostate cancer whose disease has progressed on or after docetaxel therapy

For further information:
Astellas Pharma Indonesia
Plaza Oleos, 5th Floor
Jl. TB Simatupang No. 53A
Pasar Minggu, Jakarta 12520, Indonesia
Tel: +62-21-22780171
Fax: +62-21-22780180