

# Penanganan Kanker Prostat saat ini dan Beberapa Perkembangan Baru

Rainy Umbas

Departemen Urologi RS "Dr. Cipto Mangunkusumo" / Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia Jakarta

## ABSTRAK

Dalam sepuluh tahun terakhir terdapat peningkatan insidens kanker prostat secara global termasuk juga di Asia. Untuk mendapat hasil terbaik, seharusnya pengobatan dilakukan pada stadium dini. Diagnosis dini dapat dikerjakan dengan melakukan pemeriksaan colok dubur, *prostate specific antigen* darah, dan biopsi prostat pada penderita dengan kecurigaan kanker prostat. Penentuan stadium dilakukan dengan pemeriksaan fisik dan *bone scan*, dan bila perlu *CT-scan* atau *magnetic resonance imaging*.

Pemilihan pengobatan kanker prostat bergantung pada beberapa hal seperti: usia harapan hidup saat diagnosis, stadium, derajat tumor, nilai *prostate specific antigen* darah, ko-morbiditas, dan juga memperhatikan keinginan penderita. Modalitas pengobatan pada stadium dini adalah terapi radikal baik secara operasi atau radiasi definitif, sedangkan bila sudah terjadi penyebaran maka diberikan terapi hormonal dan selanjutnya dapat dipertimbangkan pemberian terapi sitostatika pada keadaan *hormone-refractory prostate cancer*. Selain itu perlu dipikirkan pemberian terapi paliatif khususnya terhadap nyeri dan pencegahan terjadinya fraktur patologis pada penderita dengan stadium lanjut.

**Kata Kunci :** pengobatan, kanker prostat, deteksi dini

## ABSTRACT

*Incidence of prostate cancer has been increase globally in the last ten years including in Asia. As a general rule, treatment should be done in early stage to obtain the best result. Early detection can be done by digital rectal examination, measurement of blood prostate specific antigen, and prostate biopsy in suspected cases. Furthermore, clinical staging could be determined by bone scan, and CT-scan or magnetic resonance imaging if necessary.*

*Several factors such as life expectancy at diagnosis, tumor stage and grade, blood prostate specific antigen value, comorbidity, and patient preference are important to make the treatment decision. Radical prostatectomy or definitive radiotherapy is the first choice for localized tumor whereas hormonal treatment should be given to patient with metastatic disease. In case of hormone-refractory prostate cancer, cytotoxic chemotherapy could be considered. It is also important to think about giving palliative treatment toward pain and to prevent osseous complications.*

**Key Words :** treatment, prostat cancer, early stage

## PENDAHULUAN

Kanker prostat adalah salah satu penyakit keganasan tersering di negara barat dengan insidens sekitar 57-185 per 100.000 dan kenaikan insidens antara 25%-114% dalam 10 tahun.<sup>1,2</sup> Walaupun penyakit ini belum sebanyak di negara barat, dalam dua dekade terakhir menunjukkan peningkatan insidens yang besar di beberapa negara Asia dengan kisaran antara 1,34 kali di Jepang sampai 4,1 kali di Korea Selatan pada periode 1985-1995.<sup>3</sup> Angka insidens nasional kanker prostat di Indonesia belum ada, tetapi berdasarkan laporan hasil pemeriksaan histopatologi dari 13 pusat pendidikan kedokteran seluruh Indonesia, penyakit ini termasuk dalam sepuluh penyakit keganasan tersering pada laki-laki.<sup>4</sup> Di rumah sakit "Dr. Cipto Mangunkusumo" (RSCM) dan rumah sakit kanker "Dharmais" (RSKD)

jumlah penderita kanker prostat menunjukkan peningkatan sekitar 2,5 kali pada periode 1995-2004.<sup>5</sup>

Sama seperti penyakit keganasan lain, penyebab pasti kanker prostat belum diketahui. Namun demikian beberapa faktor resiko sudah dapat diidentifikasi, antara lain adalah adanya riwayat kanker prostat dalam keluarga segaris. Anak laki-laki penderita kanker prostat akan mempunyai resiko setidaknya dua kali lebih tinggi dibanding populasi lainnya; sedangkan bila kakek dan ayah menderita kanker prostat maka resiko ini akan meningkat antara 5-11 kali.<sup>6</sup> Peningkatan insidens kanker prostat juga dihubungkan dengan perubahan pola makan khususnya konsumsi tinggi lemak hewani dan kurangnya asupan vitamin E, selenium, lignan, dan isoflavenoid.<sup>7,8</sup> Adapun asupan tinggi *lycopene*, suatu anti-oksidan kuat yang banyak terdapat dalam buah tomat, dapat menurunkan resiko terjadinya kanker

## ALAMAT KORESPONDENSI

Dr. Rainy Umbas PhD, SpU(K)

Departemen Urologi RS. Dr Cipto Mangunkusumo / FKUI Jl. Diponegoro no. 71, Jakarta 10430

E-mail : Rainyu@rad.net.id

prostat.<sup>9</sup> Hal-hal lain yang juga berperan adalah peningkatan usia harapan hidup dan modalitas diagnostik yang lebih baik.<sup>8</sup> Di Indonesia usia harapan hidup saat ini meningkat menjadi sekitar 70 tahun dan hal ini adalah salah satu faktor resiko terjadinya kanker prostat mengingat insidens kanker prostat akan meningkat pada kelompok usia lebih dari 65 tahun dan sangat jarang terjadi pada usia dibawah 50 tahun<sup>5</sup>; selain itu, saat ini sudah ada peningkatan untuk mengakses fasilitas pelayanan kesehatan dan peningkatan jumlah spesialis urologi. Dengan demikian dapat diperkirakan bahwa peningkatan insidens kanker prostat yang cukup besar akan terjadi pada beberapa tahun kedepan.

Makalah ini akan membahas beberapa aspek penanganan kanker prostat yaitu: diagnostik, penentuan stadium, dan pengobatan pada masa kini serta beberapa perkembangan baru pada ketiga aspek tersebut.

## DIAGNOSTIK

Penyakit kanker prostat tidak mempunyai gejala yang khas sehingga masih banyak penderita yang baru di diagnosis pada stadium lanjut. Gejala yang mungkin terjadi adalah gejala sumbatan saluran kencing bagian bawah (*lower urinary tract symptoms*: LUTS) atau bahkan retensi urin yang juga dapat terjadi pada penyakit pembesaran prostat jinak atau radang prostat. Mengingat hal ini maka terhadap penderita laki-laki berusia lebih dari 50 tahun yang datang dengan gejala-gejala LUTS atau retensi urin harus dikerjakan beberapa pemeriksaan yaitu colok dubur dan kadar *prostate specific antigen* (PSA) darah.<sup>5</sup> Hasil kedua pemeriksaan sederhana ini sangat bermanfaat untuk menentukan perlu atau tidaknya dilakukan biopsi prostat dan juga dapat digunakan sebagai faktor prognosis. Gejala atau tanda-tanda lain yang membuat kecurigaan terhadap kanker prostat adalah adanya darah dalam sperma (*hematospermia*), berkurangnya cairan ejakulat, dan keluhan disfungsi ereksi. Keluhan nyeri tulang, gangguan persyarafan, dan anemia karena penyebaran tulang, suatu hal yang sering terjadi pada penderita kanker prostat lanjut, juga dapat memicu seseorang untuk memeriksakan dirinya.<sup>10</sup> Satu hal yang harus diingat adalah pengobatan pada stadium dini akan memberikan hasil yang terbaik.

## COLOK DUBUR

Pemeriksaan colok dubur adalah modalitas diagnostik yang mudah dikerjakan dan bila ternyata terdapat kanker prostat, hasil pemeriksaan ini dapat digunakan untuk menentukan stadium tumor (T). Adanya nodul, konsistensi keras atau pembesaran prostat yang asimetri adalah tanda mencurigakan adanya keganasan prostat. Pemeriksaan colok dubur dan pengukuran kadar PSA darah merupakan pemeriksaan lini pertama untuk mencurigai adanya kanker prostat pada seseorang.<sup>10</sup>

## PENANDA TUMOR

Dalam penanganan penyakit keganasan, adanya penanda tumor merupakan hal penting untuk diagnosis dini dan pemantauan hasil pengobatan. Saat ini penanda tumor yang digunakan secara baku adalah PSA walaupun secara definisi PSA tidak dapat disebut sebagai penanda tumor karena sekitar 20%-28% penderita

kelainan prostat jinak juga bisa mempunyai kadar PSA > 4 ng/ml, yaitu nilai ambang batas yang digunakan secara internasional untuk melakukan biopsi prostat. Hal ini dapat juga terjadi pada volume prostat yang besar, adanya radang prostat, atau pasca instrumentasi uretra seperti pemasangan kateter. Sebaliknya, sekitar 20%-32% penderita kanker prostat mempunyai nilai PSA dalam batas normal yaitu kurang atau sama dengan 4 ng/ml.<sup>11</sup> Untuk mengatasi kelemahan ini beberapa modifikasi penggunaan PSA telah diteliti yaitu: PSA density (PSAD), *age-specific prostate-specific antigen reference range* (ASRR), PSA velocity (PSAV), dan *ratio free/total PSA* (f/t-PSA). Modifikasi ini dapat membantu untuk membedakan kanker prostat dan kelainan prostat jinak khususnya bila kadar PSA antara 4-10 ng/ml. Hal ini diharapkan dapat mengurangi jumlah biopsi prostat yang tidak diperlukan. Dalam dua tahun terakhir nilai PSAV > 0,75 ng/ml/tahun dan nilai rasio f/t-PSA < 20% lebih sering digunakan secara rutin untuk menentukan indikasi biopsi prostat khususnya bila PSA < 10 ng/ml. Modifikasi ini dapat mengurangi sekitar 10%-30% biopsi yang tidak diperlukan.<sup>11,12</sup>

Penelitian untuk menemukan penanda tumor yang ideal untuk diagnosis kanker prostat dalam tahun-tahun terakhir telah membuahkan beberapa pemeriksaan baru seperti kadar *human kallikrein 2* (hK2) dan [-2] *proenzyme PSA* (proPSA) dalam darah serta *prostate cancer gene 3* (PCA3) dalam urin untuk deteksi dini kanker prostat. Namun demikian masih diperlukan konfirmasi klinis lebih banyak untuk dapat direkomendasikan sebagai modalitas rutin pemeriksaan awal sebagai penentu indikasi biopsi prostat maupun untuk pemantauan hasil pengobatan.<sup>13,14,15</sup>

## TRANS-RECTAL ULTRASONOGRAPHY (TRUS)

Pemeriksaan ultrasonografi dengan menggunakan *probe trans-rectal ultrasonography* (TRUS) *gray-scale* konvensional sudah rutin digunakan untuk memeriksa penderita dengan kelainan prostat, dan khususnya memberikan perubahan besar dalam diagnosis dini serta penanganan kanker prostat. Selain untuk mengukur volume prostat dan membimbing biopsi prostat, diperkirakan alat ini juga dapat menentukan stadium T yaitu melihat adanya penetrasi kapsul. Namun demikian nilai sensitifitas dan spesifisitas TRUS untuk menentukan hal ini lebih rendah dari pemeriksaan imaging lain seperti CT-scan atau *magnetic resonance imaging* (MRI) sehingga tidak dapat diandalkan untuk penentuan stadium.<sup>16</sup> Demikian pula dengan hasil arahan biopsi pada lesi hipoekhoik yang ternyata hanya sekitar 60% merupakan kanker prostat. Mengingat bahwa lesi keganasan pada umumnya disertai dengan hipervaskularisasi, telah diteliti juga penggunaan *color & power Doppler* TRUS sebagai alat bantu untuk mengarahkan target biopsi prostat tetapi juga tidak menghasilkan angka biopsi positif yang lebih baik secara bermakna dibanding TRUS konvensional. Akhir-akhir ini, teknologi *color & power Doppler* TRUS digabungkan dengan pemakaian *microbubbles* yang disuntikan secara intravena dan dikenal sebagai *contrast-enhanced power Doppler*. teknik ini memberikan sensitifitas lebih baik namun dengan spesifisitas yang lebih rendah dibanding cara konvensional sehingga masih memerlukan penyempurnaan untuk dapat digunakan secara rutin.<sup>16,17</sup>

## BIOPSI PROSTAT

Untuk kepastian diagnosis maka harus dilakukan biopsi prostat pada penderita yang dicurigai menderita kanker prostat. Biopsi dilakukan dengan jarum 18G sehingga bisa mendapat jaringan (*core*) prostat berdiameter sekitar 1 mm, sepanjang 10-20 mm; pada umumnya biopsi prostat dilakukan secara rawat jalan dan tidak memerlukan persiapan khusus selain pemberian antibiotika profilaksis dan menghentikan pemakaian obat-obat antikoagulan selama satu minggu. Pemberian anestesi lokal berupa suntikan di daerah basis prostat dan periprostat dilakukan bila akan melakukan biopsi pada lebih dari 12 tempat. Anestesi lokal ini secara bermakna menurunkan derajat nyeri saat dilakukan biopsi dan setelah tindakan.<sup>18,19</sup> Secara universal, indikasi biopsi prostat adalah kelainan pada colok dubur atau peningkatan PSA > 4 ng/ml, bahkan di negara-negara dengan angka insidens kanker prostat yang tinggi, biopsi prostat sudah dianjurkan bila PSA > 3 ng/ml; umumnya biopsi ini dilakukan melalui rektum dengan bimbingan TRUS untuk mengarahkan lokasi biopsi pada daerah basal, tengah dan apeks di masing-masing lobus yang dikenal sebagai *sextant biopsy*. Dalam beberapa tahun terakhir, untuk meningkatkan hasil biopsi positif, jumlah biopsi ini ditingkatkan menjadi sepuluh tempat dengan menambah dua tempat pada daerah lateral masing-masing lobus. Penambahan jumlah biopsi bahkan sampai antara 12-18 tempat khususnya kearah lateral dapat meningkatkan angka deteksi sampai 35%.<sup>12,18</sup> Bila pada biopsi pertama tidak ditemukan adanya kanker prostat atau ditemukan adanya *high grade prostatic intraepithelial neoplasia* (HGPIN), maka biopsi ulang pada lebih banyak tempat, bahkan *saturated biopsy* yaitu melakukan biopsi pada > 20 tempat dapat direkomendasikan dan biasanya dikerjakan sekitar 6 bulan setelahnya.<sup>12,18,20</sup>

Pemeriksaan histopatologi akan menentukan jenis tumor yang pada umumnya adalah *adenocarcinoma* dan menetapkan *grade* tumor menggunakan sistem *Gleason score* berupa angka antara 2-10.<sup>12</sup>

## PENENTUAN STADIUM

Setelah mendapat kepastian adanya kanker prostat dari pemeriksaan histopatologi maka dilakukan penentuan stadium TNM (21) sebagai dasar untuk mempertimbangkan jenis pengobatan dan juga untuk menentukan prognosa penderita bersama dengan *grade* tumor dan nilai PSA.

## STADIUM TUMOR (T)

Stadium T1 berarti tidak ada kecurigaan pada pemeriksaan colok dubur; T1a dan T1b berarti tidak dilakukan biopsi karena tidak ada kelainan pada colok dubur dan PSA dalam batas normal; adanya bukti histopatologi kanker prostat didapat dari jaringan reseksi prostat baik secara *trans-urethral resection of the prostate* (TUR-P) atau operasi prostat terbuka. Pada T1a berarti hanya didapatkan < 5% sel-sel kanker dari jaringan, sedangkan T1b berarti didapat > 5% sel-sel kanker. Stadium T1c berarti sel kanker ditemukan pada pemeriksaan histopatologi biopsi prostat yang dilakukan karena adanya peningkatan PSA sedangkan pada pemeriksaan colok dubur tidak dijumpai kelainan.<sup>21</sup>

Seperti telah diuraikan diatas, penentuan stadium T2-4 dapat dilakukan berdasarkan hasil pemeriksaan colok dubur yaitu adanya nodul atau konsistensi keras. Bila terdapat keraguan stadium T pada penderita yang direncanakan untuk terapi radikal maka perlu pemeriksaan imajing guna memastikan stadium T. Hal ini dilakukan karena pada umumnya terapi berupa operasi radikal tidak direkomendasikan bila sudah ada penetrasi tumor keluar kapsul prostat.<sup>12</sup> Saat ini, walaupun masih ada kontroversi, pemeriksaan MRI prostat dianggap sebagai pemeriksaan non-invasif paling akurat untuk mengidentifikasi penetrasi tumor kearah kapsul atau menembus kapsul prostat.<sup>12</sup> Untuk memperbaiki hasil pemeriksaan MRI, saat ini dilakukan beberapa penelitian antara lain: *spectroscopy*, *3D multi plane*, dan *endorectal 3 Tesla*.<sup>22</sup>

## STADIUM KELENJAR GETAH BENING (N)

Penentuan stadium kelenjar getah bening (N) hanya dilakukan bila direncanakan pengobatan kuratif baik secara operasi atau radiasi. Pada penderita dengan resiko kecil (< 10%) untuk penyebaran ke kelenjar getah bening yaitu penderita dengan nilai PSA < 20 ng/ml, stadium T2a atau kurang, dan *Gleason score* 6 atau kurang maka penentuan N dapat diabaikan. Modalitas terbaik adalah dengan melakukan deseksi kelenjar getah bening baik secara operasi terbuka atau laparoskopi.<sup>12</sup> Mengingat hal ini akan menambah lama waktu operasi, biaya, dan morbiditas maka dikembangkan beberapa nomogram berdasarkan parameter klinis seperti stadium T, nilai PSA, dan *Gleason score* yang dapat meramalkan ada tidaknya penyebaran ke kelenjar sehingga perlu dilakukan deseksi. Pemeriksaan imajing seperti CT-scan dan MRI dianggap tidak terlalu berperan penting untuk deteksi kelenjar karena sensitifitas yang rendah sekitar 0% sampai 70% dan hanya dianjurkan untuk pemeriksaan pada penderita dengan kemungkinan adanya penyebaran kelenjar yang sangat tinggi dimana spesifisitasnya dapat mencapai 93%-96%.<sup>12,22</sup> Akhir-akhir ini banyak penelitian dilakukan dengan modalitas baru yaitu *positron emission tomography / computed tomography* (PET/CT) menggunakan *radiotracer* antara lain: *18-Fluoro-2-Deoxyglucose* (<sup>18</sup>-FDG) atau *Carbon-11-Choline* (<sup>11</sup>C-Choline). Pemeriksaan PET/CT mempunyai sensitifitas lebih baik dari pemeriksaan imajing lain atau nomogram klinis tetapi memerlukan biaya lebih besar dan bila memberikan hasil negatif tidak dapat digunakan untuk mengabaikan tindakan deseksi kelenjar.<sup>12,22,23</sup> Berdasarkan hal-hal ini maka tindakan deseksi kelenjar getah bening secara operasi terbuka atau laparoskopi merupakan baku emas untuk menentukan stadium N pada saat ini.

## STADIUM METASTASIS (M)

Adanya metastasis (stadium M) yang pada umumnya ke tulang dapat ditentukan dengan pemeriksaan *bone scan* yang menggunakan *Technetium diphosphonates* dianggap sebagai baku emas pada saat ini karena memberikan hasil lebih baik dari pemeriksaan foto polos tulang. Kadar PSA > 100 ng/ml sebelum pengobatan merupakan indikator penting adanya metastasis dengan nilai positif prediktif 100%. Demikian juga dengan tumor berdiferensiasi buruk atau stadium T3-4. Sebaliknya, bila kadar PSA < 10 ng/ml, stadium T1 atau T2 dan

Gleason score < 7 maka sangat kecil kemungkinan adanya penyebaran jauh.<sup>12,24</sup> Beberapa keadaan seperti riwayat trauma tulang atau artritis dapat memberikan hasil positif palsu pada pemeriksaan *bone scan* sehingga perlu dikonfirmasi dengan pemeriksaan foto polos tulang, CT, atau MRI.<sup>25</sup>

Selain penyebaran ke tulang, kanker prostat dapat juga menyebar ke organ lain seperti paru-paru, hati, otak, dan kulit. Untuk itu bila dicurigai ada penyebaran selain ke tulang dapat dilakukan pemeriksaan foto polos paru-paru (*chest X-ray*), ultrasonografi, CT, dan MRI.<sup>12</sup>

## PENGOBATAN

Dalam sepuluh tahun terakhir banyak perkembangan baru dalam pengobatan kanker prostat sehingga modalitas terapi menjadi lebih banyak yaitu: *active monitoring*, prostatektomi radikal, radioterapi definitif, terapi lokal lain, terapi hormonal, kemoterapi sitostatika, dan terapi paliatif. Demikian pula dengan dasar pemilihan pengobatan selain dari stadium TNM yaitu: usia atau usia harapan hidup pada saat diagnosis, comorbiditas, resiko berdasarkan diferensiasi tumor, stadium T, serta nilai PSA saat diagnosis, dan keinginan penderita berhubungan dengan kualitas hidup.<sup>26</sup> Untuk membantu pengambilan keputusan ini juga ada beberapa nomogram berdasarkan parameter klinis yang dapat digunakan untuk membuat prediksi keberhasilan cara pengobatan tertentu seperti prostatektomi radikal dan radioterapi definitif.<sup>27</sup> Pada setiap jenis pengobatan perlu dilakukan pemantauan untuk menilai hasilnya yang dapat dilakukan dengan memeriksa kadar PSA darah atau pemeriksaan imaging, bahkan pada keadaan tertentu dilakukan biopsi ulang.

## ACTIVE MONITORING

Cara pengobatan ini, atau dikenal juga sebagai *watchful waiting* (WW), adalah menunda pemberian pengobatan yang pada awalnya ditujukan pada penderita kanker prostat lanjut tanpa keluhan. Namun demikian dalam beberapa tahun terakhir juga ditujukan pada penderita berusia muda dengan tumor masih terlokalisir dan tumor berdiferensiasi baik yang sebenarnya merupakan kandidat untuk mendapat pengobatan kuratif. Kelompok ini umumnya tidak menghendaki terjadinya efek samping berupa gangguan fungsi seksual atau inkontinensi urin bila memilih pengobatan kuratif. Dasar modalitas *active monitoring* ini antara lain adanya hasil penelitian yang melaporkan bahwa penderita dengan tumor berdiferensiasi baik atau Gleason score 2-4 mempunyai angka *survival* 10 tahun sebesar 87% dan resiko kematian karena kanker sebesar 4%-7% dalam 15 tahun walaupun tidak mendapat pengobatan. Sudah tentu cara pengobatan ini memerlukan pengamatan teratur berupa pemeriksaan colok dubur, PSA, dan biopsi prostat untuk menentukan adanya progresi sehingga pengobatan dengan modalitas lain harus dilakukan.<sup>12,26</sup>

## PROSTATEKTOMI RADIKAL

Prostatektomi radikal berarti mengangkat seluruh kelenjar prostat antara uretra dan buli-buli termasuk juga reseksi kedua *vesicula seminalis*. Operasi ini dapat dilakukan secara terbuka dengan pendekatan perineal, yang sudah diperkenalkan pada tahun 1905, atau

pendekatan retropubik. Belakangan ini sudah rutin juga dikerjakan secara laparoskopi bahkan dengan bantuan robot.<sup>12</sup>

Indikasi utama pengobatan prostatektomi radikal adalah penderita dengan tumor masih terlokalisir (T1-2) dengan resiko rendah atau menengah dan harapan hidup saat diagnosis > 10 tahun; umumnya usia maksimal adalah sekitar 75 tahun atau harapan hidup saat diagnosis < 5 tahun. Modalitas ini masih dapat dijadikan pilihan kedua setelah radioterapi definitif pada penderita dengan resiko tinggi dan harapan hidup > 10 tahun. Pada penderita dengan harapan hidup saat diagnosis antara 5-10 tahun yang beresiko tinggi, pengobatan ini menjadi pilihan ketiga setelah radioterapi definitif dan terapi hormonal.<sup>12,26</sup> Seperti telah diuraikan diatas, ada tiga cara melakukan operasi prostatektomi radikal yaitu operasi terbuka, laparoskopi, dan bantuan robot. Dari segi keberhasilan operasi dalam hal batas sayatan maka ketiga cara ini tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna pada penderita dengan stadium T2.<sup>28</sup> Sudah tentu sebelum memilih pengobatan ini harus dicari dan dipertimbangkan adanya komorbiditas yang dapat menyulitkan saat operasi atau memperburuk keadaan penderita pasca tindakan bahkan akan mempersingkat *survival*.

## RADIOTERAPI DEFINITIF

Dengan kemajuan teknologi peralatan radiasi antara lain *three-dimensional conformal radiotherapy* (3D-CRT) dan bahkan akhir-akhir ini dengan teknik *intensity modulated radiotherapy* (IMRT), maka modalitas radiasi eksterna ini menjadi lebih populer karena dapat memberikan dosis radiasi lebih besar tanpa menambah efek samping.<sup>12</sup>

Indikasi utama adalah pada penderita dengan resiko menengah dan harapan hidup saat diagnosis antara 5-10 tahun. Selain itu juga sebagai indikasi utama pada penderita dengan resiko tinggi dan harapan hidup saat diagnosis > 5 tahun atau pada penderita dengan resiko sangat tinggi dengan harapan hidup saat diagnosis > 10 tahun, namun pada kedua kelompok ini perlu diberikan terapi hormonal ajuvan selama 2-3 tahun.<sup>12,26</sup> Khusus pada penderita dengan stadium T3, radioterapi definitif dengan 3D-CRT memberikan *cause specific survival* 5-10 tahun yang tidak berbeda bermakna dengan modalitas prostatektomi radikal.<sup>29</sup>

Selain cara pemberian radiasi eksterna, dikenal juga cara pemberian radiasi dengan implan permanen yaitu brakhiterapi. Pada modalitas ini jarum-jarum radioaktif ditanamkan kedalam prostat secara percutan melalui perineum dengan bimbingan TRUS dan tentunya memerlukan pembiusan. Brakhiterapi umumnya hanya diberikan pada penderita dengan stadium T2a atau kurang, Gleason score < 7, PSA ≤ 10 ng/ml, volume prostat < 50 ml, tanpa riwayat TUR-P sebelumnya.<sup>12</sup>

## TERAPI LOKAL

Selain pembedahan dan radioterapi definitif, belakangan ini dikembangkan beberapa modalitas baru sebagai alternatif yang kurang invasif. Salah satunya adalah *cryosurgery of the prostate* (CSAP) yang dilakukan dengan pemasangan 12-15 jarum *cryoneedles* kedalam kelenjar prostat dengan bimbingan TRUS dan dihubungkan dengan alat khusus. Modalitas lain adalah

*high-intensity focused ultrasound* (HIFU) yang dilakukan melalui rectum dan *radiofrequency interstitial tumor ablation* (RITA) yang dilakukan dengan memasang jarum *electrode* kedalam prostat. Kedua teknik ini akan memanaskan kelenjar prostat antara 65°-100°C dengan tujuan untuk menghancurkan jaringan tumor. Walaupun telah menunjukkan hasil yang cukup baik namun belum ada hasil jangka panjang sehingga ketiga teknik ini masih dianggap sebagai pengobatan yang bersifat penelitian atau experimental.<sup>12,26</sup>

## TERAPI HORMONAL

Terapi ini telah diperkenalkan lebih dari 60 tahun yang lalu oleh Huggins dan Hodges untuk mengobati kanker prostat stadium lanjut dan sejak itu digunakan sebagai baku emas pengobatan kanker prostat dengan metastasis.<sup>12</sup> Dasar pengobatan ini adalah ketergantungan sel kelenjar prostat pada hormon androgen, khususnya testosteron, untuk terus tumbuh dan berfungsi. Hal yang sama juga berlaku untuk sel kanker prostat, dimana kekurangan stimulasi androgen akan menyebabkan terjadinya apoptosis. Pengurangan androgen ini dapat terjadi dengan melakukan kastrasi, baik secara pembedahan ataupun pemberian terapi medikal berupa *luteinizing hormone-releasing hormone* (LHRH) *agonist* atau *antagonist* untuk menghambat produksi androgen dari testis. Cara lain adalah dengan pemberian obat untuk menghambat masuknya androgen ke reseptor dalam sel prostat yang dikenal sebagai antiandrogen. Pada umumnya kedua cara pengobatan ini diberikan bersamaan dan disebut *complete androgen blockade* (CAB). Respon terhadap pengobatan ini dapat dipantau dengan pemeriksaan PSA, dimana hasil baik akan ditandai dengan rendahnya nilai penanda tumor ini.<sup>12</sup> Dalam beberapa tahun terakhir, pengobatan antiandrogen dengan bicalutamide sebagai terapi tunggal sudah direkomendasikan pada penderita kanker prostat stadium T3-4 tanpa penyebaran ke kelenjar getah bening dan/atau penyebaran jauh yang lazimnya disebut stadium *locally advanced*.<sup>12</sup> Selain pada kedua keadaan tersebut diatas, pengobatan hormonal dalam bentuk CAB dapat juga diberikan sebagai terapi tambahan sebelum dan/atau sesudah radioterapi definitif pada penderita dengan resiko tinggi atau sangat tinggi.<sup>26,30</sup>

## KEMOTERAPI SITOSTATIKA

Perjalanan penyakit kanker prostat setelah adanya metastasis umumnya akan berlangsung selama 3-4 tahun dengan respons baik terhadap pengobatan hormonal. Setelah itu, akan terjadi progresi yang ditandai dengan peningkatan PSA atau gejala klinis seperti nyeri tulang dan penambahan lesi metastasis. Keadaan ini disebut sebagai *hormone-refractory prostate cancer* (HRPC) atau *androgen independent prostate cancer* (AIPC) yang pada akhirnya akan menyebabkan kematian.<sup>12</sup> Pengobatan sitostatika yang direkomendasikan adalah kombinasi *docetaxel* dan *prednisone* yang diberikan dengan siklus tiap tiga minggu yang dapat memperpanjang *survival* beberapa bulan.<sup>31</sup>

## TERAPI PALIATIF

Pengobatan ini khususnya ditujukan bagi penderita kanker prostat stadium lanjut dengan metastasis tulang

untuk mengobati rasa nyeri atau mencegah terjadinya komplikasi berupa fraktur patologis sehingga kualitas hidup penderita tidak memburuk. Modalitas yang dapat digunakan untuk mengatasi rasa nyeri bervariasi dari obat-obat analgesi sampai radioterapi lokal. Untuk pencegahan terjadinya fraktur patologis sekaligus mengurangi rasa nyeri dapat diberikan obat golongan *bisphosphonates* berupa *zoledronic acid*.<sup>12</sup> Kemungkinan terjadinya fraktur patologis bukan hanya disebabkan oleh adanya metastasis tetapi juga karena terjadinya osteopeni sebagai efek samping pengobatan hormonal jangka panjang.<sup>32</sup>

## KESIMPULAN

Dengan peningkatan insidens kanker prostat maka diharapkan pemberi jasa kesehatan lebih memperhatikan masalah ini khususnya upaya diagnosis dini. Demikian pula diperlukan peningkatan kesadaran masyarakat untuk memeriksa diri bila ada gejala LUTS. Beberapa perkembangan baru seperti penanda tumor atau peralatan imaging yang lebih peka diharapkan dapat memperbaiki keberhasilan diagnosis dan penentuan stadium dengan cara yang kurang invasif.

Dalam bidang pengobatan radikal secara operasi atau radioterapi definitif juga diharapkan ada perbaikan teknik untuk memberikan hasil yang lebih baik dari segi onkologi dan mengurangi efek samping. Pada stadium lanjut, pengobatan hormonal masih berperan penting sedangkan terapi sitostatika dan paliatif dapat diberikan sebagai upaya memperpanjang *survival* dan mempertahankan kualitas hidup yang baik.

## KEPUSTAKAAN

1. Barry M, Murai M, Bosch R et al. Epidemiology and natural history of prostate cancer. In: McConnell J, Denis L, Akaza H, Khoury S, Schalken J, editors. 6th International Consultation on prostate cancer. Paris: Health Publication; 2006. 37-54.
2. Hsing AW, Tsao L, Devesa SS. International trends and patterns of prostate cancer incidence and mortality. *Int J Cancer* (Pred Oncol) 2000; 85: 60-7.
3. Akaza H, Naito S, Cheng C et al. Asian trends in prostate cancer hormone therapy. *Jpn J Cancer Chemother* 2002; 29: 1951- 61.
4. Mangunkusumo R. Frekwensi tumor ganas di Indonesia berdasarkan pemeriksaan histopatologi tahun 1988-1990. Dalam: Susworo HR, Tjarta HA, Boedina SK. et al, editor. Pencegahan dan deteksi dini penyakit kanker. Jakarta: Penerbit Universitas Indonesia; 1996. 84-91.
5. Umbas R. Karakteristik dan penanganan kanker prostat di Jakarta: pengamatan sepuluh tahun. *J I Bedah Indones* 2005; 33: 107-14.
6. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990; 17: 337-47.
7. Denis L, Morton MS, Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur Urol* 1999; 35: 377-87.
8. Chan JM, Gann PH, Giovannuci EL. Role of diet in prostate cancer development and progression. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8152-60.
9. Etminan M, Takkouche B, Caamano-Isorna F. The role of tomato products and lycopenes in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 340-5.

10. Carter HB and Partin AW. Diagnosis and staging of prostate cancer. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. *Campbell's Urology*. Philadelphia: Saunders; 2002. 3055-79.
11. Umbas R. Perkembangan mutakhir penanda tumor untuk kanker prostat. *J I Bedah Indones* 2003; 31: 48-52.
12. European Association of Urology. Guidelines. Arnhem: Gelderland bv; 2008.
13. Raaijmakers R, de Vries SH, Blijenberg BG et al. hK2 and free PSA, a prognostic combination in predicting minimal prostate cancer in screen-detected men within the PSA range 4-10 ng/ml. *Eur Urol* 2008; 52: 1358-64.
14. Sokoll LJ, Wang Y, Feng Z et al. [-2] Proenzyme prostate specific antigen for prostate cancer detection: a national cancer institute early detection research network validation study. *J Urol* 2008; 180: 539-43.
15. Chun FKH, Haese A, de la Taille A et al. Performance analysis of different PCA 3 cut-offs. *J Urol* 2008; 179: A 2046.
16. Amiel GE and Slawin KM. Newer modalities of ultrasound imaging and treatment of the prostate. *Urol Clin N Am* 2006; 33: 329-37.
17. Heijmink SWTPJ, Barentsz JO. Contrast-enhanced versus systematic transrectal ultrasound-guided prostate cancer detection: An overview of techniques and a systemic review. *Eur J Radiol* 2007; 63: 310-16.
18. Akaza H, Moore MA, Chang SJ et al. The 5th conference on Asian trends in prostate cancer hormone therapy. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2007; 8: 3-12.
19. Alvarino dan Umbas R. Penggunaan anestesi lokal periprostat sebelum biopsi prostat transrektal. *Maj Kedokt Indon* 2005; 55: 397-401.
20. Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, Schulman C, Rigatti P, Montorsi F. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2007; 52: 1309-22.
21. Greene FL, Page DL, Fleming ID et al. Editors. *AJCC Cancer staging manual 2002*. New York: Springer; 2002.
22. Resnick M, Akin O, Braeckman J et al. New development in the anatomical and metabolic imagery of the prostate and metastatic sites. In: McConnell J, Denis L, Akaza H, Khoury S, Schalken J, editors. *6th International Consultation on prostate cancer*. Paris: Health Publication; 2006. 149-213.
23. Schiavina R, Scattoni V, Castellucci P et al. <sup>11</sup>C-Choline positron emission tomography / computerized tomography for preoperative lymph-node staging in intermediate-risk and high-risk prostate cancer: Comparison with clinical staging nomograms. *Eur Urol* 2008; 54: 392-401.
24. Tenggara T and Umbas R. Ability of prostate specific antigen to predict bone scan result in prostate cancer patients. *Med J Indones* 2004; 13: 151-5.
25. Goldfarb CR, Srivastava NC, Grotas AB, Ongseng F, Nagler HM. Radionuclide imaging in urology. *Urol Clin N Am* 2006; 33: 319-28.
26. Bartsch G, Catalona W, Gospodarowicz M et al. Developments in the treatment of localized prostate cancer. In: McConnell J, Denis L, Akaza H, Khoury S, Schalken J, editors. *6th International Consultation on prostate cancer*. Paris: Health Publication; 2006. 277-308.
27. Shariat SF, Karakiewicz PI, Suardi N, Kattan MW. Comparison of nomograms with other methods for predicting outcomes in prostate cancer: A critical analysis of the literature. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4400-07.
28. Berryhill R, Jhaveri J, Yadav R et al. Robotic prostatectomy: A review of outcomes compared with laparoscopic and open approaches. *Urology* 2008; 72: 15-23.
29. Zelefsky MJ, Yamada Y, Kollmeier MA, Shippey AM, Nedelka MA. Long-term outcome following three-dimensional conformal / intensity-modulated external beam radiotherapy for clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2008; 53: 1172-79.
30. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer. *JAMA* 2008; 299: 289-95.
31. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: Updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 242-45.
32. Saad F. New research findings on zoledronic acid : Survival, pain, and anti-tumour effects. *Cancer Treatment Reviews* 2008; 34 : 183-92.