

Penanganan Kanker Prostat Stadium II pada Penderita Berusia 70 Tahun atau Lebih: Pengalaman Dua Rumah Sakit Tersier di Jakarta

RAINY UMBAS

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

ABSTRACT

There are several treatment option for prostate cancer and patient age become one factor in determining treatment modality beside tumor grade and stage. Aim of this study is to know the treatment modality and its results in men of 70 years or older with localized prostate cancer in "Cipto Mangunkusumo" Hospital and "Dharmais" Cancer Hospital, Jakarta. There were 74 patients in those two hospitals between January 1995 and December 2007 who met this study's criteria. Forty point five percent patients were treated by definitive radiotherapy with mean survival of 54.3 months and 47.3% of patients received hormonal therapy as primary treatment with mean survival of 55.2 months. Around 60% of the hormonal treatments were done by GnRH agonist injection. Five-year survival rate was higher for patients who received radiotherapy compared to patients treated by hormonal therapy, 69.3% and 63.6% respectively, although it was not statistically significant. In conclusion, most of elderly patients with stage II prostate cancer received hormonal therapy as primary treatment. The five-year survival rate was higher in patients receiving radiotherapy compare to other treatment modalities, however, it was not significantly different.

Key words: radiotherapy, radical prostatectomy, hormonal treatment, overtreatment, undertreatment.

ABSTRAK

Saat ini, terdapat beberapa cara pengobatan kanker prostat dan usia penderita merupakan salah satu faktor untuk menentukan pilihan pengobatan selain derajat dan stadium penyakit. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui cara dan hasil pengobatan penderita kanker prostat stadium II yang berusia 70 tahun atau lebih di rumah sakit "Cipto Mangunkusumo" dan rumah sakit kanker "Dharmais", Jakarta. Selama periode Januari 1995 sampai dengan Desember 2007, terdapat 74 penderita kanker prostat sesuai tujuan penelitian ini di kedua rumah sakit tersebut. Terdapat 40,5% penderita yang mendapat radioterapi dengan rerata survival 54,3 bulan dan 47,3% menerima pengobatan hormonal dengan rerata survival 55,2 bulan. Sekitar 60% pengobatan hormonal dilakukan dengan pemberian suntikan GnRH agonis. Angka survival 5 tahun penderita yang mendapat radioterapi lebih besar dibanding penderita yang mendapat pengobatan hormonal, yaitu masing-masing 69,3% dan 63,6% namun secara statistik tidak berbeda bermakna. Sebagai kesimpulan, penderita kanker prostat stadium II berusia lanjut lebih banyak yang mendapat pengobatan hormonal. Angka survival 5 tahun pada penderita yang mendapat radioterapi lebih baik daripada penderita yang diobati dengan cara lain walaupun tidak berbeda bermakna.

Kata kunci: radioterapi, prostatektomi radikal, terapi hormonal, pengobatan berlebihan, pengobatan yang kurang.

KORESPONDENSI:

Jl. Diponegoro no. 71,
Jakarta 10430
Tlp.: 62-21-3923631
Fax.: 62-21-3145592
E-mail:
umbasrainy@yahoo.com

PENDAHULUAN

Kanker prostat merupakan keganasan tersering pada laki-laki di negara-negara barat, sedangkan di Asia baru dalam sepuluh tahun terakhir menunjukkan peningkatan insiden, yang terbesar terjadi di Jepang dan Singapura.¹ Data dari dua rumah sakit besar di Jakarta juga

menunjukkan kenaikan hampir tiga kali lipat dalam sepuluh tahun terakhir. Hal ini antara lain disebabkan oleh bertambahnya kemudahan mendatangi fasilitas kesehatan, adanya kebijakan untuk melakukan pemeriksaan colok dubur serta kadar *prostate specific antigen* (PSA) sebagai penanda tumor pada penderita laki-laki dengan keluhan sumbatan saluran kencing bagian bawah, dan biopsi prostat dengan tuntunan ultrasonografi trans-rectal bila dijumpai kecurigaan adanya kanker prostat.² Belakangan ini juga dilaporkan peningkatan jumlah penduduk berusia lanjut di Asia, yaitu lebih dari 65-70 tahun, yang diperkirakan akan meningkat sekitar 300% dalam 50 tahun ke depan.³

Seperti sudah diketahui bahwa usia lanjut merupakan salah satu risiko terjadinya kanker prostat. Hal ini terlihat dari data otopsi, yaitu 50% laki-laki berusia 70-80 tahun mempunyai kanker prostat dibanding hanya 20% laki-laki berusia 50-60 tahun.⁴ Demikian juga beberapa laporan penelitian yang menyatakan bahwa kanker prostat lebih sering ditemukan pada usia lanjut. Gao dkk.⁵ melaporkan angka deteksi kanker prostat di China sebesar 33% pada laki-laki berusia 70 tahun atau lebih dibanding 19% pada kelompok berusia 50-69 tahun. Penelitian lain di Jepang melaporkan bahwa 85% di antara 4529 penderita kanker prostat di negara tersebut berusia lebih dari 65 tahun.⁶

Saat ini terdapat beberapa modalitas pengobatan kanker prostat stadium II, yaitu pemantauan aktif atau *active surveillance* (AS), prostatektomi radikal baik secara pembedahan terbuka atau dengan teknik laparoskopik konvensional maupun *robotic assisted laparoscopic prostatectomy* (RALP), penyinaran baik secara *external beam radiotherapy* (EBRT), *brachytherapy* atau gabungan keduanya, terapi hormonal walaupun hal ini tidak bertujuan kuratif, serta teknik baru seperti *high intensity focus ultrasound* (HIFU) atau *cryotherapy*. Pemilihan cara pengobatan biasanya dilakukan berdasarkan stratifikasi risiko penderita dan usia harapan hidup seperti yang dapat dilihat pada beberapa publikasi mengenai penatalaksanaan kanker prostat.^{7,8,9}

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui jenis dan hasil pengobatan pada penderita kanker prostat stadium II yang berusia 70 tahun atau lebih di dua rumah sakit tersier di Jakarta, serta membandingkan dengan laporan serupa dari Asia maupun negara-negara lain.

BAHAN DAN CARA

Data penderita kanker prostat stadium II berusia 70 tahun atau lebih diambil dari catatan khusus penderita onkologi-urologi yang berobat di rumah sakit "Dr. Cipto Mangunkusumo" (RSCM) dan rumah sakit kanker "Dharmais" (RSKD) periode 1995-2007. Selain usia, data yang dicatat dan dianalisis adalah nilai PSA saat diagnosis, volume prostat, derajat diferensiasi (*grade*)

tumor, stadium tumor (T), jenis pengobatan, dan survival berdasarkan *follow up* sampai dengan Desember 2008. Analisis survival dengan kurva Kaplan-Meier dilakukan terhadap penderita yang mempunyai data *follow up* lebih dari satu tahun atau diketahui tanggal meninggal dunia.

Stadium penderita ditentukan berdasarkan *American Joint CC*¹⁰, sedangkan derajat diferensiasi tumor ditentukan berdasarkan klasifikasi WHO.¹¹ Pembedahan dilakukan dengan cara prostatektomi radikal terbuka *retropubic*, sedangkan dosis radioterapi definitif dengan cara EBRT antara 60-64 Gray. Pengobatan hormonal dilakukan dengan orkidektomi bilateral atau pemberian injeksi *Gonadotropin-Releasing Hormone* (GnRH) agonis, baik secara terus menerus ataupun intermiten, disertai atau tanpa pemberian anti-androgen oral.

HASIL

Selama periode Januari 1995 sampai Desember 2007, terdapat 610 penderita kanker prostat, di antaranya 74 penderita kanker prostat stadium II yang berusia 70 tahun atau lebih di kedua rumah sakit tersebut. Tabel 1 memperlihatkan karakteristik penderita dan jenis pengobatan. Derajat tumor tersering adalah diferensiasi buruk (*poorly-differentiated*) sebesar 47,2% dan hanya sebagian kecil yang menunjukkan diferensiasi baik (*well-differentiated*). Pengobatan radikal diberikan pada 43,2% penderita dan di antaranya hanya dua penderita menjalani operasi prostatektomi radikal. Pengobatan hormonal diberikan pada 47,3% penderita dan umumnya diberikan dengan cara injeksi GnRH agonis dengan atau tanpa pemberian anti-androgen (Tabel 2). Pada analisis survival dengan kurva Kaplan-Meier yang dilakukan terhadap 53 penderita, didapat angka survival 5 tahun sebesar 69,3% dan 63,6% untuk penderita yang masing-masing mendapat pengobatan EBRT serta terapi

Tabel 1: Karakteristik penderita kanker prostat stadium II berusia ≥ 70 tahun (n= 74)

Rerata usia (rentang)	: 75,23 tahun (70 – 84 tahun)
Rerata PSA (rentang)	: 53,61 ng/ml (1,4 – 416 ng/ml)
Rerata volume prostat (rentang)	: 41,46 cc (15,05 – 105,65 cc)
Derajat tumor*	: Grade 1 : 8 (11,1%) Grade 2 : 30 (41,7%) Grade 3 : 34 (47,2%) Jumlah : 72 (100%)
Stadium Tumor (T)	: T1a/1b : 12 (16,2%) T1c : 29 (39,7%) T2 : 33 (44,6%) Jumlah : 74 (100%)

Keterangan: * Terdapat 2 penderita tanpa data derajat tumor (*grade*)

Tabel 2: Cara pengobatan penderita kanker prostat stadium II berusia ≥ 70 tahun (n= 74)

Pengamatan aktif	1	(1,4%)
Prostatektomi radikal	2	(2,7%)
Radioterapi definitif EBRT	30	(40,5%)
Orkidektomi bilateral	13	(17,6%)
GnRH agonis injeksi (\pm antiandrogen)	22	(29,7%)
Menolak pengobatan	6	(8,1%)
Jumlah	74	(100%)

Keterangan: EBRT : *External beam radiotherapy*
GnRH : *Gonadotropin-Releasing Hormone*

hormonal (gambar 1). Rerata *survival* penderita yang mendapat pengobatan hormonal sedikit lebih baik daripada penderita yang diobati dengan EBRT, masing-masing 55,2 bulan (rentang: 50,9 – 59,5 bulan) dan 54,3 bulan (rentang: 48,8 – 59,7 bulan).

DISKUSI

Berdasarkan hasil penelitian-penelitian sebelum ini, usia lanjut merupakan salah satu risiko terjadinya kanker prostat.^{4,5,6} Dengan demikian, bertambahnya populasi berusia lanjut di kemudian hari juga akan meningkatkan jumlah penderita kanker prostat. Seperti telah diuraikan sebelumnya bahwa pilihan pengobatan kanker prostat stadium II terdiri dari beberapa modalitas sesuai dengan kriteria risiko dan usia harapan hidup penderita saat diagnosis. Pada umumnya diambil kebijakan bahwa terhadap penderita dengan usia harapan hidup saat diagnosis lebih dari sepuluh tahun sebaiknya diberikan pengobatan pembedahan radikal, sedangkan radioterapi diberikan bila usia harapan hidup antara 5-10 tahun. Pengobatan hormonal diberikan bila usia harapan hidup kurang dari 5 tahun atau bila terdapat kontraindikasi pemberian terapi operasi maupun radioterapi.^{7,8,9} Tujuan pengobatan pada kelompok penderita ini adalah untuk melakukan kontrol terhadap tumor (*tumor control*) dan memberikan *survival* yang baik, kalau bisa sama seperti populasi bukan penderita kanker prostat. Dalam memilih cara pengobatan harus diperhatikan dan dijaga agar kualitas hidup penderita tidak menjadi lebih buruk. Selain itu, jangan sampai terjadi penambahan morbiditas atau kematian karena efek samping pengobatan.

Sebagian besar penderita pada penelitian ini mempunyai tumor berdiferensiasi buruk. Penderita T2 lebih banyak dibanding T1. Hal ini sesuai dengan laporan Richstone dkk.¹² yang menyatakan bahwa penderita kanker prostat berusia 70 tahun atau lebih mempunyai derajat tumor dan stadium tumor lebih tinggi dibanding penderita berusia lebih muda.

Hasil penelitian ini memperlihatkan bahwa hanya 43,2% penderita kanker prostat stadium II berusia lebih

dari 70 tahun yang mendapat terapi radikal dengan tujuan kuratif dan seluruhnya, kecuali dua orang, dalam bentuk EBRT. Beberapa penelitian lain juga memberikan hasil yang hampir sama, yaitu 55% penderita berusia 65-70 tahun mendapat terapi kuratif, baik operasi maupun EBRT. Di antara penderita berusia antara 70-75 tahun, hanya sekitar 35%-39% yang mendapat terapi tersebut dan makin sedikit dengan bertambahnya usia, yaitu sekitar 7%-11% pada penderita berusia lebih atau sama dengan 75 tahun.^{6,13} Hal ini didukung oleh penelitian Alibhai dkk.¹⁴ yang menyatakan bahwa hanya 40% penderita kanker prostat stadium II berusia 70-79 tahun yang mendapat pengobatan bertujuan kuratif. Seluruhnya dalam bentuk EBRT dan tidak seorang pun yang menjalani pembedahan walaupun mempunyai harapan hidup saat diagnosis lebih dari sepuluh tahun.

Sebagian besar penderita pada penelitian ini (47,3%) menjalani terapi hormonal sebagai terapi primer yang tidak berbeda dengan beberapa laporan lain. Bahkan, penelitian di Jepang melaporkan bahwa 89% penderita kanker prostat stadium II berusia lebih dari 75 tahun mendapat terapi hormonal sebagai pengobatan primer.^{6,13,15} Walaupun *survival* penderita yang mendapat terapi hormonal sedikit lebih baik dibanding yang mendapat EBRT, angka *survival* 5 tahun kelompok EBRT lebih besar daripada kelompok hormonal. Penggunaan terapi hormonal, walaupun tidak bertujuan kuratif, sebagai terapi primer pada penderita kanker prostat stadium II memang mengalami peningkatan dari 5% pada 1991 menjadi 40% pada 1999 seperti yang dilaporkan oleh Shahinian dkk.¹⁶ Dengan demikian, dapat dikatakan bahwa ada kecenderungan pemberian pengobatan yang kurang (*undertreatment*) pada penderita kanker prostat berusia lanjut.

Di sisi lain, terdapat sekitar 20% penderita kanker prostat stadium II yang menjalani prostatektomi radikal walaupun hanya mempunyai usia harapan hidup saat diagnosis antara 5-9 tahun.¹⁴ Hal lain yang menarik adalah hasil penelitian terhadap penderita kanker prostat berusia 70 dan 80 tahun yang melaporkan bahwa 40% dari penderita yang menjalani pembedahan prostatektomi radikal sebenarnya tidak memiliki usia harapan hidup yang cukup dan 70% penderita yang mendapat EBRT meninggal sebelum sepuluh tahun.¹⁷ Demikian juga laporan Siddiqui dkk.¹⁸ yang menyatakan bahwa hampir seperempat penderita berusia lebih dari 70 tahun akan meninggal oleh sebab lain setelah menjalani pembedahan radikal dibandingkan 14% pada penderita berusia antara 65-69 tahun dan 9,5%; serta 6,6% pada penderita berusia masing-masing antara 60-64 tahun dan 55-59 tahun. Fakta-fakta ini menyatakan adanya pengobatan yang berlebihan (*overtreatment*) pada penderita berusia lanjut dengan kanker prostat stadium II.

Untuk menghindari terjadinya pemberian pengobatan yang kurang atau berlebihan pada penderita kanker prostat stadium II berusia lanjut, harus dihindari pemilihan terapi berdasarkan usia kronologis penderita. Cara yang terbaik adalah menggunakan usia harapan hidup saat diagnosis, selain dari stratifikasi risiko.^{7,8,9} Masalahnya, tidak di semua negara tersedia data mengenai hal ini. Namun demikian, usia harapan hidup saat diagnosis dapat dihitung berdasarkan usia kronologis dan komorbiditas, serta telah dilaporkan bahwa 82% klinikus dapat melakukan hal ini secara tepat.¹⁹ Berdasarkan pemilihan modalitas pengobatan yang lebih tepat untuk penderita yang sesuai maka pemberian terapi secara pembedahan atau radioterapi pada penderita kanker prostat stadium II berusia antara 65-80 tahun akan mengurangi risiko kematian karena kanker prostat sebanyak 30%.²⁰

Seperti telah diuraikan di atas bahwa penggunaan terapi hormonal pada penderita kanker prostat stadium II, khususnya yang berusia lanjut, semakin meningkat walaupun modalitas pengobatan ini tidak akan memperbaiki *survival*.^{16,21} Penelitian berskala besar di Eropa juga menyatakan bahwa tidak ada perbedaan mortalitas karena kanker prostat dan *symptom-free survival* di antara penderita kanker prostat stadium II yang mendapat pengobatan hormonal primer sejak awal dibanding dengan penderita yang mendapat pengobatan hormonal setelah terjadi progresi (*deffered treatment*).²² Selain itu, pemberian terapi hormonal juga akan meningkatkan risiko terjadinya sindrom metabolik, infark miokard, kematian karena kelainan jantung dan pembuluh darah, berkurangnya massa otot, depresi, serta fraktur patologis yang lebih sulit diatasi pada kelompok berusia lanjut.^{23,24} Hal ini dapat dihindarkan bila dilakukan evaluasi komorbiditas penderita sebelum dan selama pemberian terapi hormonal, anjuran kegiatan olah raga yang sesuai, psikoterapi, dan bila perlu dapat diberikan pengobatan dengan golongan *bisphosphonate*.²⁵ Sudah tentu yang terbaik adalah menghindari atau mempersingkat lama pemberian terapi hormonal pada penderita kanker prostat stadium II bila masih ada pilihan pengobatan yang lebih sesuai.

KESIMPULAN

Jumlah penderita kanker prostat stadium II berusia lanjut akan bertambah di kemudian hari karena peningkatan jumlah penduduk berusia lanjut dan insiden kanker prostat. Untuk mendapatkan hasil yang terbaik, selain stratifikasi faktor risiko, penentuan usia harapan hidup saat diagnosis dan komorbiditas penderita harus digunakan untuk menentukan pilihan pengobatan pada penderita kanker prostat. Penggunaan terapi hormonal pada penderita kanker prostat stadium II yang berusia

lanjut harus dipertimbangkan dengan sebaik mungkin mengingat adanya pengaruh terhadap kualitas hidup dan survival.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dr. Rizal A. Hamid, SpU untuk penghitungan statistik dan kepada Drs. Ruchyat Yamani untuk *data entry*. ♦

DAFTAR PUSTAKA

1. Sim HG, Cheng CW. Changing demography of prostate cancer in Asia. *Eur J Cancer* 2005; 41: 834-845.
2. Umbas R. Karakteristik dan penanganan kanker prostat di Jakarta: pengamatan sepuluh tahun. *Jl Bedah Indones* 2005; 33: 107-114.
3. Wesley SB, Mason A. Asia's aging population. In: The future of population in Asia. East West Center, Honolulu, USA. www.eastwestcenter.org
4. Carter HB, Piantadosi S, Isaacs JT. Clinical evidence for and implications of the multistep development of prostate cancer. *J Urol* 1990; 143: 742-746.
5. Gao HW, Li YL, Wu S et al. Mass screening of prostate cancer in a Chinese population: the relationship between pathological features of prostate cancer and serum prostate specific antigen. *Asian J Androl* 2005; 7: 159-163.
6. Japanese Urological Association. Clinicopathological statistics on registered prostate cancer patients in Japan: 2000 report from the Japanese Urological Association. *Int J Urol* 2005; 12: 46-61.
7. European Association of Urology. Guidelines. Arnhem: Gelderland bv; 2008.
8. Thompson I, Thrasher JB, Aus G et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 2007; 177: 2106-2131.
9. 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. p. 277-308.
10. Greene FL, Page DL, Fleming ID et al. Editors. *AJCC Cancer staging manual* 2002. New York: Springer; 2002.
11. Bostwick DG. Pathology of prostate cancer. In: Ernstoff MS, Heaney JA, Peschel RE, editors. *Urologic cancer*. Cambridge: Blackwell Science; 1997. p15-47.
12. Richstone L, Bianco FJ, Shah HH et al. Radical prostatectomy in men aged ≥ 70 years: effect of age on upgrading, upstaging, and the accuracy of a preoperative nomogram. *BJU Int* 2008; 101: 541-546.
13. Zhou EH, Ellis RJ, Cherullo E et al. Radiotherapy and survival in prostate cancer patients: A population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 73: 15-23.
14. Alibhai SMH, Krahn MD, Cohen MM, Fleshner NE, Tomlinson GA, Naglie G. Is there age bias in the treatment of localized prostate carcinoma? *Cancer* 2004; 100: 72-81.
15. Konety BR, Cowan JE, Carroll PR, CaPSURE Investigators. Patterns of primary and secondary therapy for prostate cancer in elderly

- men: analysis of data from CaPSURE. *J Urol* 2008; 179: 1797-1803.
16. Shahinian VB, Kuo Y-F, Freeman JL, Orihuela E, Goodwin JS. Increasing use of gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of localized prostate carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 1615-1624.
 17. Jeldres C, Suardi N, Walz J et al. Poor overall survival in septa- and octogenarian patients after radical prostatectomy and radiotherapy for prostate cancer: A population-based study of 6183 men. *Eur Urol* 2008; 54: 107-117.
 18. Siddiqui SA, Sengupta S, Slezak JM et al. Impact of patient age at treatment on outcome following radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2006; 175: 952-957.
 19. Krahn MD, Bremner KE, Asaria J et al. The ten-year rule revisited: accuracy of clinicians' estimates of life expectancy in patients with localized prostate cancer. *Urology* 2002; 60: 258-263.
 20. Wong YN, Mitra N, Hudes G et al. Survival associated with treatment vs observation of localized prostate cancer in elderly men. *JAMA* 2006; 296: 2683-2693.
 21. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF et al. Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate cancer. *JAMA* 2008; 300: 173-181.
 22. Studer UE, Whelan P, Albrecht W et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1868-1876.
 23. Fitzpatrick JM. Management of localized prostate cancer in senior adults: the crucial role of comorbidity. *BJU International* 2008; 101 Suppl 2: 16-22.
 24. Tsai HK, D'Amico AV, Sadetsky N, Chen M-H, Carroll PR. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1516-1524.
 25. Saad F. New research findings on zoledronic acid: Survival, pain, and anti-tumour effects. *Cancer Treatment Review* 2008; 34: 183-192.