



Panduan Penatalaksanaan
Castrate Resistant Prostate Cancer
Tahun 2015

Panduan Penatalaksanaan

Castrate Resistant Prostate Cancer

Tahun 2015



PANDUAN PENATALAKSANAAN
Castrate Resistant Prostate Cancer
2015

Indonesian Society Uro-Oncology
(ISUO)

PANDUAN PENATALAKSANAAN

Castrate Resistant Prostate Cancer

2015

Penyusun

Rainy Umbas

Aru Wisaksono Sudoyo

Chaidir A. Mochtar

Ronald Hukom

Ferry Safriadi

Wahjoe Djatisoesanto

Agus Rizal A. Hamid

Wulyo Rajabto

Nadia Salim

Indonesian Society Uro-Oncology
(ISUO)

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apapun juga tanpa seizin penyusun.

Penyusun:

Rainy Umbas
Aru Wisaksono Sudoyo
Chaidir A. Mochtar
Ronald Hukom
Ferry Safriadi
Wahjoe Djatisoesanto
Agus Rizal A. Hamid
Wulyo Rajabto
Nadia Salim

Tahun 2015

Cetakan pertama

KATA SAMBUTAN

Assalamualaikum Wr.Wb,
Salam sejahtera kepada sejawat setanah air.

Pengurus *Indonesian Society Uro-Oncology* mengucapkan selamat kepada tim penyusun yang terdiri dari ISUO (*Indonesian Society Uro-Oncology*), IAU (Ikatan Ahli Urologi Indonesia) dan PERHOMPEDIN (Perhimpunan Hemato Onkologi Medik Penyakit Dalam Indonesia) yang telah berperan aktif sebagai para ahli di bidangnya masing-masing yang terkait tata laksana terapi kondisi *Castrate Resistant Prostate Cancer* (CRPC).

Rampungnya buku Panduan Penatalaksanaan *Castrate Resistant Prostate Cancer* (CRPC) merupakan langkah awal dalam mencapai tujuan untuk memberikan panduan dan menyeragamkan tata laksana para klinisi sejawat dalam penanganan kasus kanker prostat secara umum dan pasien yang mengalami progresi sampai pada kondisi CRPC pada khususnya.

Sebagaimana kita semua ketahui, kondisi CRPC membutuhkan tata laksana yang komprehensif mencakup langkah diagnostik, penatalaksanaan itu sendiri, edukasi pasien sampai tahap pemantauan.

Besar harapan kami buku ini dapat menjadi acuan rekan-rekan sejawat dalam menghadapi kasus kanker prostat pada umumnya dan kondisi CRPC pada khususnya.

Buku ini mungkin masih perlu dilengkapi dan diperbaiki pada waktu ke depan, sehingga kami sangat terbuka dengan saran dan kritik agar ke depannya menjadi lebih baik lagi.

Akhir kata kami ucapkan terima kasih kepada seluruh anggota tim penyusun yang telah bersedia berbagi pengalaman dan pengetahuannya melalui buku ini.

Prof. Dr. Rainy Umbas, Sp.U
Ketua ISUO

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Wr.Wb,
Salam sejahtera kepada sejawat setanah air.

Sebagaimana telah kita ketahui bahwa kanker prostat merupakan keganasan tersering dan penyebab kematian karena kanker paling utama pada pria di Negara Barat, yang menyebabkan 94.000 kematian di Eropa pada 2008 dan 32.050 kematian di Amerika Serikat pada 2010. Meski <5% pasien yang muncul dengan penyakit yang sudah bermetastasis, namun lebih dari 40% pasien pada akhirnya akan berkembang mengalami metastasis meski sudah mendapat terapi lokal.

Hingga kini CRPC yang masih merupakan penyakit fatal tetapi masih memiliki kesempatan luas untuk memperoleh efektifitas terapi maksimal baik dari jenis terapi *Androgen Deprivation Therapy* terlebih dengan berbagai alternatif kombinasi dengan terapi-terapi baru.

Menilai perkembangan terkini dengan adanya peningkatan bermakna berbagai modalitas terapi bagi penderita CRPC, klinisi dihadapkan pada opsi atau pilihan terapi yang memberi konsekuensi dan tuntutan untuk menuju pada keputusan terapi yang lebih kompleks dan memerlukan kerjasama multidisiplin.

Dalam membantu serta mempermudah para klinisi untuk menuju pada keputusan klinis sehari-hari yang lebih tepat, panduan ini diharapkan dapat membantu memberikan dasar rasional dalam evaluasi klinis, hingga penentuan diagnosis penatalaksanaan pasien.

Dr.Chaidir, Sp.U
Ketua IAUI

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Wr.Wb,
Salam sejahtera kepada sejawat setanah air.

Kanker prostat dapat memberikan dampak negatif terhadap kualitas hidup penderitanya, terlebih lagi penyakit ini tetap dapat mengalami progresi walau sudah dalam terapi *androgen deprivation therapy* (ADT). Kondisi ini yang kita kenal sebagai *Castrate Resistant Prostate Cancer* (CRPC). Meskipun di beberapa negara maju, harapan hidup (survival 5 tahun) kanker prostat sudah di atas 90%, data global menunjukkan hampir 50% pasien kanker prostat dapat berkembang menjadi CRPC dalam kurun waktu 5 tahun pengobatan ADT. Data di Indonesia menunjukkan 10% pasien mengalami perkembangan penyakitnya menjadi CRPC.

Perkembangan penatalaksanaan kanker yang sangat pesat menuntut adanya suatu pelayanan pasien paripurna untuk mencapai hasil yang optimal, dalam menurunkan angka morbiditas dan mortalitas. Pelayanan kanker yang multidisiplin menuntut adanya kompetensi yang sesuai bidang keahlian, dan hubungan komunikasi yang baik diantara semua dokter ahli / tenaga yang terlibat dalam penanganan pasien.

Untuk mengoptimalkan tata laksana CRPC serta meningkatkan kompetensi klinisi yang terlibat dalam terapi penderita CRPC ini diperlukan pemahaman dan pengetahuan dasar yang baik. Dengan begitu klinisi dapat memilih tatalaksana CRPC yang tepat guna, bagaimana menentukan terapi yang tepat untuk pasien yang tepat pada waktu yang tepat.

Karenanya kami dari PERHOMPEDIN merasa perlu untuk ikut menyusun sebuah buku, yang dapat dijadikan acuan oleh para sejawat klinisi di seluruh Indonesia dalam penanganan pasien CRPC.

Prof.DR.Dr. A.Harryanto Reksodiputro

Ketua PP PERHOMPEDIN

DAFTAR ISI

	Halaman
Kata Sambutan	v
Kata Pengantar	vi
Kata Pengantar	vii
Daftar Isi	viii
Bab I. Pendahuluan	1
I.1. Definisi <i>Castrate Resistant Prostate Cancer</i>	
I.2. Epidemiologi <i>Castrate Resistant Prostate Cancer</i>	
I.3. Patogenesis <i>Castrate Resistant Prostate Cancer</i>	
Bab II. Langkah Diagnostik	5
Bab III. Klasifikasi	7
Bab IV. Penatalaksanaan	13
IV.1. <i>Androgen Deprivation Therapy</i> (ADT)	
IV.2. Pilihan Terapi Sistemik	
IV.3. Petunjuk Penatalaksanaan <i>CRPC</i> di Indonesia	
IV.4. <i>Kesehatan Tulang Pada CRPC</i>	
IV.5. Penatalaksanaan Metastasis Tulang	
IV.6. Terapi Paliatif	

IV.7. Pendekatan Tim Multidisiplin Spesialistik	
IV.8. Edukasi Pasien	
Bab V. Pemantauan	27
V.1. Pemantauan Perkembangan Penyakit	
V.2. Pemantauan Efek Samping Obat dan Penanganannya	
KEPUSTAKAAN	29
LAMPIRAN	31

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Definisi *Castrate Resistant Prostate Cancer*

Castrate Resistant Prostate Cancer (CRPC) didefinisikan sebagai tahap lanjut kanker prostat yang tetap progresif dalam terapi penekanan androgen (*androgen deprivation therapy/ADT*), dengan manifestasi berupa kombinasi dari peningkatan kadar serum (*Prostate Specific Antigen/PSA*), bertambahnya keluhan klinis atau munculnya metastasis baru.¹ Untuk menentukan suatu kondisi CRPC, maka harus dipenuhi berbagai syarat yang dijelaskan pada **Tabel 1**.¹

Tabel 1 memperlihatkan mengenai kriteria CRPC (selanjutnya akan disingkat menjadi CRPC).¹

Tabel 1. Kriteria CRPC.¹

Kadar kastrasi serum testostosterone < 50 ng/dL atau <1.7 nmol/L, ditambah salah satu di bawah ini:

Progresi biokimia: Tiga kali peningkatan berturut-turut kadar PSA serum dengan minimal interval 1 minggu, dimana dua peningkatan 50% di atas nadir, dengan PSA > 2 ng/dL

atau

Progresi radiologis: penampakan dua atau lebih lesi tulang pada *bone scan* atau lesi jaringan lunak menggunakan *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST)

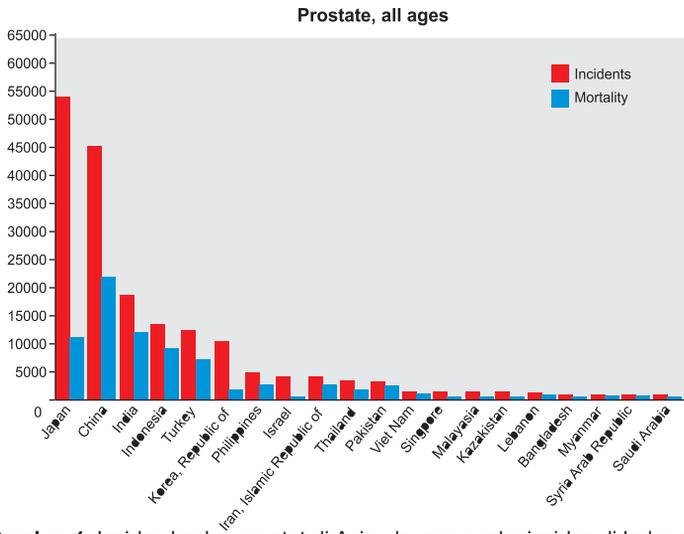
I.2. Epidemiologi *Castrate Resistant Prostate Cancer*

Kanker prostat adalah keganasan tersering dan penyebab kematian karena kanker paling utama pada pria di negara Barat, menyebabkan 94.000 kematian di Eropa pada 2008 dan lebih dari 28.000 kematian di Amerika Serikat pada 2012.^{2,3}

Meski <5% pasien yang muncul dengan penyakit yang sudah mengalami rmetastasis, namun lebih dari 40% pria pada akhirnya akan mengalami metastasis meski sudah mendapat terapi lokal.⁴

Di Asia, insiden kanker prostat rata-rata adalah 7,2 per 100.000 pria per-tahun. Di Indonesia, jumlah penderita kanker prostat di tiga RS pusat pendidikan (Jakarta, Surabaya dan Bandung) selama 8 tahun terakhir adalah 1.102 pasien dengan rerata usia 67,18 tahun. Stadium penyakit tersering saat datang berobat adalah stadium lanjut sebesar 59,3% kasus dan terapi primer yang terbanyak dipilih adalah orkhiektomi sebesar 31,1 %.

Berbagai laporan menunjukkan hingga 50% pasien kanker prostat dapat berkembang menjadi CRPC dalam 5 tahun pengobatan ADT. Data di Indonesia mencapai 10% pasien dapat berkembang menjadi CRPC. Berbagai upaya dilakukan untuk mengidentifikasi faktor prediktif seperti PSA dan penanda lainnya, dalam hal progresifitas pasien kanker prostat menjadi CRPC.³



Gambar 1. Insiden kanker prostat di Asia, dengan angka insiden di Indonesia sebesar 13.663.⁵ GLOBOCAN 2012 (IARC) (9.1.2014)

I.3. Patogenesis *Castrate Resistant Prostate Cancer*

Secara umum patogenesis CRPC dapat dibagi menjadi dua kelompok teori, yaitu *Androgen Receptor* dan *AR independent* (seperti *stem cell*). Untuk *AR independent* dibagi lagi menjadi *ligand dependent* (seperti *intratumoral steroidogenesis* - produksi androgen di dalam tumor, selain dari testis dan kelenjar adrenal - yang tetap aktif dan amplifikasi gen AR) dan *ligand independent* (seperti varian bentuk AR, mutasi gen AR, perubahan *coactivator* dan *epigenetic* pada jalur aktivasi AR).¹³

BAB II

LANGKAH DIAGNOSTIK

Sesuai dengan panduan kriteria definisi dari CRPC, maka langkah diagnostik yang perlu dilakukan adalah:

1. Pemeriksaan Gejala dan Tanda.

Gejala dan tanda pada pasien dengan **CRPC** sangat bervariasi. Mulai dari tidak ada gejala dan tanda (asimtomatik), gejala dan tanda minimal (simtomatik minimal) tapi dengan tanda-tanda progresi penyakit yang cepat, sampai dengan gejala dan tanda-tanda penyakit yang sangat menonjol. Gejala yang mungkin timbul pada pasien **CRPC** adalah seperti pada umumnya gejala penderita kanker prostat stadium lanjut. Keluhan berkemih mulai dari sulit berkemih, anyang-anyangan, sering berkemih (siang hari atau malam hari), perih/nyeri saat berkemih, hematuria, sampai retensio urin akut/kronik. Nyeri tulang, terutama pada tulang belakang, panggul dan iga merupakan gejala yang pada umumnya dapat melemahkan dan menurunkan keadaan umum penderita. Pada penyakit yang lebih lanjut dapat ditemukan defisit neurologis terutama di tubuh bagian bawah (kelemahan tungkai, retensio urin dan alvi).

2. Pemeriksaan fisik.

Bertujuan untuk menentukan status performa pasien dan menemukan lesi metastasis atau co-morbiditas lain.

3. Pemeriksaan penunjang

a. Tes kadar serum testosteron total

Kadar serum testosteron total harus berada dalam kondisi kastrasi, yaitu < 50 ng/dL atau < 1.7 nmol/L

b. Pemeriksaan PSA sekuensial

Tiga peningkatan berturut-turut dari **PSA**, dengan selisih minimal 1 minggu, dua peningkatan 50% di atas nadir, dengan **PSA** > 2 ng/dL

c. Pemeriksaan Pencitraan

Dilakukan untuk melihat terjadinya penambahan dan perluasan lesi metastasis baik di tulang maupun jaringan lunak (hepar, paru, kelenjar getah bening). Pemeriksaan pencitraannya, sesuai kondisi klinis pasien dan sesuai fasilitas yang tersedia.

BAB III

KLASIFIKASI

Berdasarkan publikasi data terkini, dan bertujuan membantu dalam membuat keputusan klinis, 6 indeks pasien di bawah ini dibuat berdasarkan representasi yang paling sering terjadi dalam praktek sehari-hari, yaitu berdasarkan ada atau tidak adanya metastasis, derajat gejala, status performa pasien (berdasarkan skala ECOG atau Karnofsky) dan berdasarkan terapi dengan kemoterapi sebelumnya.²

Tabel.2. Klasifikasi pasien CRPC berdasarkan gejala, metastasis, status performa pasien (skala ECOG) serta terapi sebelumnya.²

Indeks pasien	Gejala	Metastatik	Kemoterapi	Status performa
1	-	-	-	Baik
2	- /minimal	+	-	Baik
3	+	+	-	Baik
4	+	+	-	Buruk
5	+	+	+	Baik
6	+	+	+	Buruk

Keterangan:

+ : Ada/disertai/sudah

- : Tanpa/tidak ada/belum

Indeks pasien:

1. CRPC tidak metastatik, tidak bergejala.
2. Metastatic CRPC (mCRPC) tidak bergejala, atau gejala minimal, setelah ADT dan belum mendapat kemoterapi.
3. mCRPC bergejala dengan status performa baik, dan belum mendapat kemoterapi.
4. mCRPC bergejala dengan status performa buruk, dan belum mendapat kemoterapi.
5. mCRPC bergejala dengan status performa baik dan pernah mendapat kemoterapi.
6. mCRPC bergejala dengan status performa buruk dan pernah mendapat kemoterapi.²

Di bawah ini diperlihatkan perbandingan antara skala ECOG dan skala Karnofsky untuk menilai kesetaraan (interkonversi) dalam penilaian indeks pasien berdasarkan 2 skala yang berbeda^{6,14}:

Tabel.3. Performa Status Pasien Berdasarkan Nilai Skala ECOG dan Skala Karnofsky.^{6,14,15}

Nilai Performa Status Berdasarkan Skala ECOG	Deskripsi
0 atau 1	Mampu beraktifitas penuh, mampu melanjutkan segala aktifitas seperti saat sebelum sakit tanpa batasan hingga terbatas dalam aktifitas fisik, tetapi masih mampu berjalan dan mampu melakukan pekerjaan ringan atau banyak duduk, seperti pekerjaan rumah ringan atau kerja kantoran.
2	Mampu berjalan dan mampu melakukan semua perawatan pribadi tetapi tidak mampu melakukan aktifitas bekerja atau masih bisa bangun/ berdiri dan mampu melakukan aktifitas +/- berdurasi lebih dari 50% dalam waktu sadarnya.
3 atau 4	Mampu melakukan perawatan pribadi terbatas di tempat tidur atau kursi lebih dari 50% durasi waktu sadarnya, hingga benar2 tidak mampu melakukan apapun, tidak mampu melakukan perawatan pribadi apapun, benar2 terbatas di tempat tidur atau kursi.
5	Meninggal dunia.

Nilai Performa Status Berdasarkan Skala Karnofsky	Kondisi Performa Status Pasien
80-100%	Mampu beraktifitas normal dan bekerja. Tidak memerlukan perlakuan/perawatan khusus
60-70%	Tidak mampu lagi untuk bekerja. Masih dapat tinggal di rumah dan perlu bantuan aktifitas pribadi sehari-hari. Adanya variasi dalam tingkat-tingkat bantuan yang diperlukan.
10-50%	Sudah tidak mampu merawat diri sendiri. Memerlukan perawatan di rumah sakit. Penyakit dapat semakin progresif dengan cepat.
0%	Meninggal dunia

BAB IV

PENATALAKSANAAN

Pada beberapa tahun terakhir terdapat perkembangan yang bermakna pada terapi CRPC. Selain kemoterapi sitotoksik, kini terdapat pilihan beberapa obat baru yang menargetkan tidak hanya androgen dan jalur yang menyebabkan sitotoksik, tapi juga sistem imun. Dalam bab ini membahas tentang pilihan terapi medikamentosa yang ada di Indonesia, terapi untuk metastasis tulang, terapi paliatif, dan pendekatan tim multidisiplin spesialisik.

Algoritma penatalaksanaan dan pendekatan diagnostik serta terapi berdasar pada level pelayanan kesehatan dimasukkan dalam **lampiran 1**.

IV.1. Terapi *Androgen Deprivation Therapy* (ADT)

CRPC merupakan kondisi kanker prostat yang progresif walau dalam kondisi kastrasi. Dalam hal ini tetap diteruskannya pemberian ADT pada CRPC masih diperdebatkan. Sampai saat ini masih belum ada data dari penelitian prospektif, sementara potensi manfaat dari suatu terapi ADT berkesinambungan lebih penting dibandingkan timbulnya risiko minimal dari suatu pengobatan. Semua penelitian yang menguji pilihan terapi terbaru selalu menggunakan pasien dalam terapi ADT. Oleh karena itu terapi ADT sebaiknya tetap dilanjutkan pada pasien CRPC sampai terdapat bukti baru yang bertentangan.¹

IV.2 Pilihan Terapi Sistemik

Saat ini obat-obatan yang sudah teregistrasi untuk diberikan kepada pasien CRPC di Indonesia adalah Docetaxel, Cabazitaxel, dan Abiraterone acetate. Selain itu juga ada obat-obat seperti Mitoxantrone, Estramustine Phosphate, Ketoconazole namun perlu diperhatikan risiko toksisitas dan efek sampingnya.

Obat-obatan pilihan terbaru lainnya yang saat ini juga diindikasikan untuk CRPC oleh US FDA, namun belum teregistrasi di Indonesia, seperti: Sipuleucel-T, Radium-223, dan Enzalutamide. Selain itu juga masih ada beberapa obat yang dalam uji klinis.

IV.3 Petunjuk Penatalaksanaan CRPC di Indonesia

Untuk penatalaksanaan CRPC di Indonesia, berdasarkan pengelompokan indeks pasien dan pilihan obat, diuraikan sebagai berikut:²

1. Penatalaksanaan untuk **kelompok indeks pasien 1**:

- ❖ **Rekomendasi:** dilakukan observasi serta tetap diteruskan pemberian terapi ADT.
- ❖ **Pilihan:** dengan anti androgen generasi pertama (seperti: flutamide, bicalutamide, dan nilutamide) atau dengan generasi pertama sintesis androgen inhibitor (ketoconazole di tambah steroid) diperuntukkan bagi pasien yang tidak ingin diobservasi saja.

2. Penatalaksanaan untuk **kelompok indeks pasien 2** (CRPC disertai metastasis tanpa gejala atau bergejala minimal dengan performa status baik dan belum pernah memperoleh kemoterapi docetaxel sebelumnya):

- ❖ **Standard:** (A) Abiraterone + prednisone, (B) docetaxel, atau (B) Sipuleucel-T.

- ❖ **Pilihan:** generasi pertama anti androgen, ketoconazole + steroid atau dilakukan observasi pada pasien yang tidak ingin atau tidak dapat menerima salah satu dari terapi standard.
3. Penatalaksanaan untuk **kelompok indeks pasien 3** (CRPC dengan metastasis, performa status baik dan belum pernah memperoleh kemoterapi docetaxel sebelumnya) :
- ❖ **Standard** : Docetaxel.
 - ❖ **Rekomendasi:** Abiraterone + prednisone.
 - ❖ **Pilihan:** (C) Ketoconazole + steroid, (B) mitoxantrone atau (C) terapi radionuclide pada pasien yang tidak ingin atau tidak dapat diberi terapi standard.
 - ❖ **Standard:** Radium-223 untuk pasien dengan gejala metastasis tulang dan tidak diketahui adanya penyakit pada organ dalam.
4. Penatalaksanaan untuk **kelompok indeks pasien 4** (CRPC metastasis bergejala yang memiliki performa status buruk dan belum pernah menerima kemoterapi docetaxel):
- ❖ **Pilihan:** dengan Abiraterone + prednisone bagi pasien dengan gejala metastasis CRPC dengan performa status buruk dan belum pernah menerima kemoterapi docetaxel sebelumnya.
- Ketoconazole + steroid atau terapi radionuclide pada pasien dengan adanya gejala, metastasis CRPC dengan performa status buruk dan belum pernah memperoleh kemoterapi docetaxel yang tidak dapat atau tidak mau menerima abiraterone + prednisone.
- ❖ **Pendapat ahli:** Docetaxel atau kemoterapi mitoxantrone pada pada kasus tertentu, khususnya dengan performa status terkait langsung dengan kondisi kanker.

- ❖ **Pendapat ahli:** radium-223 pada pasien yang memiliki gejala dari metastasis tulangnya dari metastasis CRPC dengan performa status buruk dan belum pernah memperoleh kemoterapi docetaxel sebelumnya dan tidak diketahui adanya penyakit pada organ dalam pada kasus tertentu, khususnya dengan performa status yang terkait langsung dengan gejala metastasis tulangnya.
5. Penatalaksanaan untuk **kelompok indeks pasien 5** (CRPC dengan performa status baik yang sudah menerima kemoterapi docetaxel sebelumnya):
- ❖ **Standard:** abiraterone acetate + prednisone, cabazitaxel atau enzalutamide. Bilamana pasien menerima terapi abiraterone + prednisone sebelum kemoterapi docetaxel, pasien sebaiknya ditawarkan cabazitaxel atau enzalutamide.
 - ❖ **Pilihan:** Ketoconazole + steroid merupakan pilihan untuk pasien kelompok ini, bilamana pemberian abiraterone + prednisone, cabazitaxel atau enzalutamide tidak memungkinkan untuk diberikan.
 - ❖ **Pilihan:** terapi ulang dengan docetaxel pada pasien kelompok ini, yang diuntungkan pada saat penghentian (disebabkan karena efek samping berulang) dari kemoterapi docetaxel.
 - ❖ **Standard:** Radium-223 untuk pasien kelompok ini, dan tanpa diketahui adanya penyakit pada organ dalam.
6. Penatalaksanaan untuk **kelompok indeks pasien 6** (CRPC metastasis dengan performa status buruk yang sudah menerima kemoterapi docetaxel):
- ❖ **Pendapat ahli:** terapi paliatif untuk pasien dengan metastasis CRPC dengan performa status buruk

yang sudah menerima kemoterapi docetaxel. Sebagai alternatif bagi pasien tertentu, klinisi dapat menawarkan terapi dengan abiraterone + prednisone, enzalutamide, ketoconazole + steroid atau terapi radionuclide.

Bagi kesehatan tulang, klinisi sebaiknya menawarkan terapi preventif (misalnya: suplemen kalsium, Vitamin D) untuk pencegahan fraktur dan *skeletal related events* (SRE) pada pasien CRPC (Rekomendasi ; bukti tingkat C). Klinisi juga boleh memilih apakah dengan denosumab atau zoledronic acid bilamana memilih terapi preventif terhadap SRE untuk pasien CRPC dengan metastasis tulang (Pilihan ; bukti tingkat C).²

Keterangan:²

- **Standard** : suatu pernyataan langsung bahwa suatu tindakan (keuntungannya melampaui dibanding risiko/beban) atau sebaiknya tidak (berisiko/berbeban melampaui keuntungannya) diambil berdasarkan pada derajat bukti A atau B.
- **Rekomendasi**: suatu pernyataan langsung bahwa suatu tindakan sebaiknya (keuntungannya melampaui dibanding risiko / beban) atau sebaiknya tidak (bersiko / berbeban melampaui keuntungannya) diambil berdasarkan derajat bukti C.
- **Pilihan**: suatu pernyataan tidak langsung yang menghasilkan keputusan terkait tindakan klinisi secara individual dan pasien karena keseimbangan antara keuntungan dan risiko/beban yang nampak seimbang atau nampaknya tidak pasti berdasarkan bukti derajat A, B atau C.
- **Prinsip klinis**: suatu pernyataan tentang suatu komponen perawatan klinis yang secara luas disetujui oleh spesialis urologists atau klinisi lain yang mungkin atau mungkin tidak dibuktikan dalam literatur medis.

- **Pendapat ahli:** suatu pernyataan yang dicapai melalui konsensus panel berdasarkan anggota-anggota, pelatihan (training), pengalaman, pengetahuan dan pertimbangan yang tidak ada buktinya.

Terdapat bentuk algoritma pada **lampiran 1** yang mendasari uraian penatalaksanaan ini.²

Penjelasan masing-masing obat adalah sebagai berikut:¹

Tabel 4. Penjelasan Masing-masing Obat.

Obat	Indikasi	Uji klinis utama	Manfaat	Efek samping spesifik
Docetaxel	Pasien CRPC yang belum mendapat kemoterapi	TAX 327	<p><i>Median Overall Survival: 18,9 bulan</i></p> <p><i>PSA response rate: 45% vs 32%</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia • Febrile neutropenia • Leukopenia • Anaemia • Thrombocytopenia
Cabazitaxel	Pasien CRPC yang sudah mendapat kemoterapi	TROPIC	<p><i>Median Overall Survival: 15.1 bulan</i></p> <p><i>Median Progression Free Survival: 2,8 bulan</i></p> <p><i>PSA response rate : 39,2%</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia • Febrile neutropenia • Leukopenia • Anaemia • Thrombocytopenia

Obat	Indikasi	Uji klinis utama	Manfaat	Efek samping spesifik
Abiraterone acetate	Pasien CRPC yang sudah mendapat kemoterapi	COU-301	<p><i>Median Overall Survival: 15,8 bulan</i></p> <p><i>Median Progression Free Survival: 5,6 bulan</i></p> <p><i>PSA response rate: 38%</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Retensi cairan atau edema • Hipokalemia • Hipertensi • Abnormalitas pada tes fungsi hati • Gangguan jantung*
	Pasien CRPC yang belum mendapat kemoterapi	COU-302	<p><i>Median Overall Survival: 34,7 bulan</i></p> <p><i>Median Progression Free Survival: 16,5 bulan</i></p> <p><i>PSA response rate: 62%</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Retensi cairan atau edema • Hipokalemia • Hipertensi • Abnormalitas pada tes fungsi hati • Gangguan jantung*

IV. 4. Kesehatan Tulang pada CRPC

Kesehatan Tulang Selama Pemberian ADT

Dalam pemberian ADT yang berkaitan dengan risiko tinggi (sekitar 21%-54% peningkatan relatif) terjadi fraktur klinis yang semakin besar risikonya dalam pemberian jangka panjang. Selain faktor usia dan komorbiditas, ADT dapat meningkatkan *turnover* tulang dan menurunkan densitas mineral tulang, serta menurunkan massa otot secara bermakna yang berpotensi meningkatkan risiko jatuh dan fraktur pada pria usia lebih tua. Panel *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), berdasarkan *National Osteoporosis Foundation Guideline*, merekomendasikan suplemen kalsium (1.200mg/hari) dan vitamin D3 (800-1.000 IU/hari) bagi pria di atas 50 tahun dan tambahan terapi bagi pria bila ada kemungkinan dalam 10 tahun mendatang mengalami risiko fraktur panggul $\geq 3\%$ atau terjadinya risiko *fraktur related osteoporosis* sebesar $\geq 20\%$ (dinilai dengan algoritma FRAX).

Berdasarkan uji klinis acak, bisphosphonate meningkatkan densitas mineral tulang dan mengurangi risiko fraktur selama dalam terapi ADT. Saat ini, pemberian denosumab (60mg tiap 6 bulan), zoledronic acid (5mg IV satu kali setahun), atau alendronate (70mg PO mingguan) direkomendasikan bilamana risiko fraktur dapat terjadi selama terapi. DEXA scan (*dual energy x-ray absorptiometry*)/BMD direkomendasikan sebelum dimulai terapi ADT dan dimonitor 1 tahun sesudah terapi ADT.

IV.5. Penatalaksanaan Metastasis Tulang

Diuraikan di bawah ini terpisah dalam kategori pencegahan dan pengobatan.

IV.5.1. Pencegahan Metastasis Tulang

Jika belum ada metastasis tulang, pasien dipantau tiap 2 tahun bagi yang tanpa risiko dan tiap 1 tahun bagi pasien yang memiliki risiko. Faktor risiko dalam hal ini yaitu kurangnya asupan kalsium, mengonsumsi alkohol dan merokok. Adapun pemantauan yang dilakukan adalah dengan pemeriksaan *Bone Mineral Density* (BMD).

IV.5.2. Pengobatan Metastasis Tulang

Komplikasi tersering metastasis tulang adalah timbul nyeri tulang, kolaps tulang belakang atau deformitas, fraktur patologis dan kompresi. Pasien perlu diedukasi terhadap tanda-tanda awal kapan mulai timbul nyeri tulang. Sekali timbul kecurigaan awal, perlu diperiksa segera dengan MRI dan diterapi kortikosteroid dosis tinggi.

Terapi *bone cement* tulang belakang merupakan terapi efektif untuk mengatasi nyeri pada fraktur tulang belakang dan memperbaiki kualitas hidup penderita, juga standar bedah tulang paliatif untuk menangani metastasis osteoblastik. Sebaiknya juga dikonsultasikan dengan bedah saraf terhadap kemungkinan terjadi dekompresi tulang belakang yang dilanjutkan dengan terapi iradiasi *beam external*, dapat dengan fraksi tunggal, 2 radioisotop, strontium-89 dan samarium-153, yang mampu mengurangi nyeri hingga 70% sebagian atau menyeluruh. Pilihan lainnya yakni *external beam* radioterapi dengan atau tanpa terapi sistemik.¹

Jika ditemukan adanya metastasis tulang, zoledronic acid atau denosumab 4 mg setiap 3-4 minggu diberikan pada penderita CRPC. Bisphosphonate terbukti efektif mengurangi nyeri tulang namun sejauh ini penelitian dalam hal ini masih sedikit. Namun Bisphosphonate sebaiknya juga dipertimbangkan dalam penanganan awal CRPC yang disertai gejala. Penggunaannya juga perlu hati-hati terhadap fungsi ginjal pasien, terutama yang sudah memiliki gangguan ginjal, selain kemungkinan terjadinya *osteonecrosis of the jaw*.¹

Satu-satunya obat yang spesifik dan dapat memberikan keuntungan survival adalah Alpharadin, yaitu suatu radium 223 α -emitter. Dalam uji fase 3 (ALSYMPCA) sebanyak 921 pasien dengan CRPC simptomatik, yang telah gagal atau tidak memperoleh keuntungan terapi dari kemoterapi, diacak dan menerima 6 injeksi 50 kBq/kg atau plasebo. *Primary endpointnya* adalah *overall survival* (OS). Hasil uji ini telah berulang kali dipresentasikan, namun baru sebagian dipublikasikan. Alpharadin bermakna meningkatkan OS sebesar 3,6 bulan yang juga berkaitan dengan perpanjangan waktu timbulnya SRE selain meningkatkan kualitas hidup dengan toksisitas minimal, (khususnya toksisitas hematologik tidak berbeda bermakna dibanding kelompok penerima plasebo).¹⁾

IV.6. Terapi Paliatif

Sebetulnya terapi paliatif sudah harus diberlakukan sejak awal penanganan terutama dalam hal penanggulangan nyeri. Sedapat mungkin pendekatan paliatif dilakukan dalam penanganan pasien kanker prostat dengan penyakit metastatik. Hal ini bertujuan untuk memaksimalkan kesejahteraan penderita, menjaga keyakinan pribadi penderita dan kenyamanan serta kualitas hidup pasien.⁸

IV.7. Pendekatan Tim Multidisipliner Spesialistik

Dengan beragamnya penampakan klinis dari berbagai derajat penyakit dan banyaknya pilihan terapi, pendekatan tim multidisiplin spesialistik untuk pasien kanker prostat menjadi sesuatu yang penting. Keputusan terapi dan penilaian klinis dapat dioptimalkan untuk setiap pasien jika didasarkan pada banyak pendapat para spesialis, dan pendekatan ini telah disimpulkan memiliki hasil yang baik dan bermanfaat dalam penatalaksanaan pasien. Yang terlibat tidak hanya dokter spesialis urologi, onkologi medik, onkologi radioterapi, patologi anatomik, dan radiologi saja, tapi juga perawat, psikiater, ahli psikologi dan staf pelayanan kesehatan terkait lainnya. Keputusan yang diambil dalam tim harus dengan memahami harapan hidup dan komordibitas serta kualitas hidup. Hubungan dengan bagian uji klinis juga harus dilakukan yang bertujuan untuk dapat memasukkan sebagian pasien ke dalam protokol riset sehingga pasien dapat memiliki akses untuk terapi baru yang mungkin belum tersedia luas.⁸

Dalam lampiran juga dicantumkan tabel mengenai penanganan klinis kanker prostat sesuai dengan tingkat dan sumber daya ketersediaan sarana dan prasarana kesehatan.⁸

IV.8. Edukasi Pasien

Pasien sebaiknya diinformasikan tentang derajat kondisi penyakit saat ini, perjalanan penyakit, dan pemantauan yang akan dilakukan, serta potensi manfaat dan kerugian (risiko efek samping) dari pilihan-pilihan terapi yang akan dilaluinya. Selain kepada spesialis Urologi dan onkologi medik, pasien juga perlu diberi kesempatan untuk berkonsultasi dengan spesialis yang terkait dalam penatalaksanaan terapi paliatifnya sebagai suatu tim kerja. Pasien juga perlu diingatkan akan risiko terapi kanker prostat yang dapat menyebabkan disfungsi seksual, infertilitas, masalah pada organ rektum (gangguan defekasi) dan inkontinensia (gangguan berkemih).¹⁰

BAB V

Pemantauan

Pemantauan pada pasien CRPC secara umum adalah pemantauan PSA setiap 3 bulan pada semua kondisi. Sesuai literatur, PSA saja tidak bisa dijadikan dasar untuk melihat progresifitas penyakit dan efektivitas terapi pada pasien CRPC. Jadi untuk pemantauan pasien CRPC yang disarankan adalah klinis, PSA, dan pencitraan metastasis. Khusus untuk efektivitas terapi pada CRPC, evaluasinya berdasarkan pada perubahan PSA setelah 12 minggu. Hasil pengukuran PSA dalam 12 minggu awal terapi tidak bisa dijadikan dasar untuk menghentikan atau mengubah terapi.^{16,17,18}

Bagi pasien dengan kondisi khusus, sebagai berikut:

- ❖ CRPC dengan metastasis tulang :
 - ◇ Dengan lesi tulang baru: pengulangan pencitraan tulang \geq 6 minggu
 - ◇ Tanpa lesi tulang baru: terapi dilanjutkan.

Pencitraan terbaik adalah dengan *bone scan* dan/atau MRI

Pemantauan klinis dilakukan jika timbul nyeri dan/atau defisit neurologi, maka segera perlu dilakukan pencitraan segera (MRI atau *bone scan*)

- ❖ CRPC dengan metastasis non-tulang, digunakan kriteria RECIST (dicantumkan dalam **lampiran.2**).

V.1. Pemantauan Efek Samping Obat dan Penanganannya

Dalam hal pemantauan efek samping, jenis pemeriksaan yang dilakukan dan frekuensi pemantauan disesuaikan dengan terapi yang diberikan.

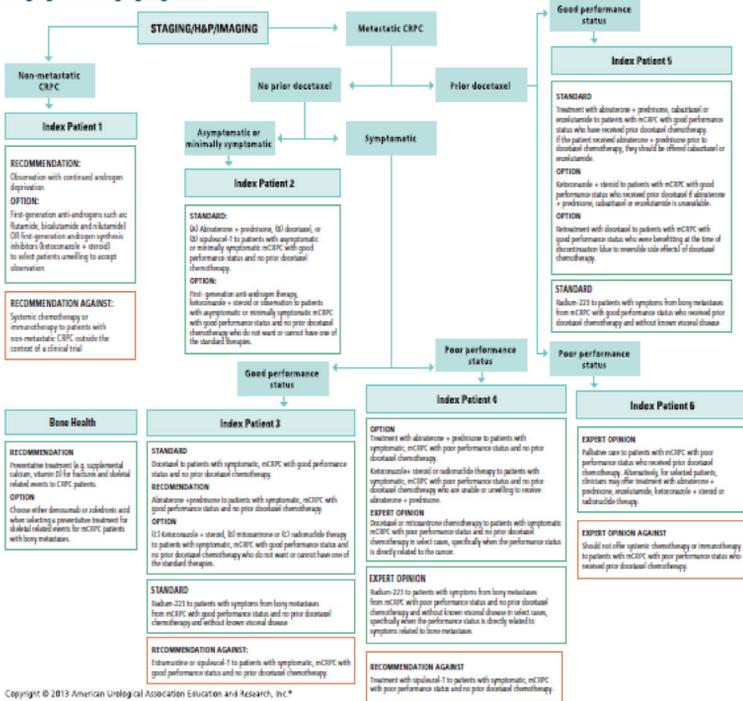
KEPUSTAKAAN

1. Mottet N, et all. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2014
2. Cookson Michael.S, et all. Castration-resistant Prostate Cancer : AUA Guideline. American Urological Association (AUA) Guideline. Approved by the AUA Board of Directors April 2014. © 2014 by the American Urological Association.
3. Beltran H, et all. New Therapies for Castration-Resistant Prostate Cancer: Efficacy and Safety. *European Urology* 2011; 60: 279-290.
4. Kirby M, Hirst C, and Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2011 Nov; 65(11):1180-92.
5. GLOBOCAN 2012 (IARC) (8.1.2014)
6. Performance Status HemOnc.org – A Hematology Oncology Wiki (http://hemonc.org/Performance_status). Tanggal unduh : 26 Agustus 2014
7. Hotte SJ, Saad F. Current Management of Castrate Resistant Prostate Cancer. *Curr Oncol.* Sep 2010; 17(Suppl 2): S72–S79
8. Williams S, et all. Management of prostate cancer in Asia: resource-stratified guidelines from the Asian Oncology Summit 2013. *Lancet Oncol* 2013; 14: e524–34.
9. NCCN Guidelines Version 2.2014 Prostate Cancer
10. Horwich A, et all. Prostate Cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2013; 24 (Supplement 6): vi 106-vi114.

11. RECIST Criteria V.1.1. <http://www.recist.com/recist-in-practice/22.html>. Tanggal unduh : 26 Agustus 2014
12. Mochtar A. Chaidir, and Siddhi Andika. The Value of Prostate-Specific Antigen in Asia. *Therapeutic Advances in Urology* 2010. 2 (2) 77-83.
13. Scher HI, et all. Biology of Progressive, Castration-Resistant Prostate Cancer: Directed Therapies Targeting the Androgen-Receptor Signaling Axis. *J Clin Oncol* 2005; 23:8253-8261.
14. Ma C, et all. Interconversion of three measures of performance Status: an Empirical Analysis, *European Journal of Cancer* 2010; 46: 3175-83.
15. BMT ECOG Performance Scale King Faisal Specialist Hospital and Research Centre.
16. Scher HI, et al, Design and End Points of Clinical Trials for Patients With Progressive Prostate Cancer and Castrate Levels of Testosterone: Recommendations of The Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:1148-1159.
17. Armstrong AJ, et al. Biomarkers in The Management and Treatment of Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2012 March; 61 (3): 549-559.
18. Oxnard GR, et al. When Progressive Disease Does Not Mean Treatment Failure: Reconsidering The Criteria for Progression. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 1534-1541.

Lampiran 1. : Algoritma Terapi berdasarkan AUA Guideline 2014²

Staging/H&P/Imaging Algorithm



Copyright © 2013 American Urological Association Education and Research, Inc.*

Lampiran 2.

Tabel Kriteria RECIST Versi 1.1. ¹¹

RECIST 1.1	
Measurable Disease at BL	When required then MTLs, Pats. with non-measurable disease only are allowed
Minimum Target Lesion Size	≥10 mm (CT + MRI) ≥15 mm Lymph nodes ≥20 mm Chest X-Ray
No. of measurable Lesions, per organ	1-5 2
Measurement	Uni-Dimensional Lymph nodes = short axis
PD	20 % increase in SOD + min. 5mm increase from Nadir
Confirmation of CR and PR	Only required, if response is primary endpoint and not randomized
Non Measurable Assessment	... substantial worsening, ... tumor burden has increased sufficiently
Lymph node Measurements	Specific instructions ≥1.5mm, 10-14mm, <10mm
PET	May be considered to support CT; for PD and confirmation of CR

Lampiran 3.

Penatalaksanaan mCRPC, sesuai dengan tingkat dan sumber daya ketersediaan sarana kesehatan.⁸

Jenjang pelayanan kesehatan di Indonesia	Tim	Penatalaksanaan
PPK 1	-	Pengobatan simptomatis
PPK 2	Penanganan spesialisik/ multidisiplin (bila mungkin)	LHRH agonist/antagonis, atau Operasi Kastrasi Abiraterone atau kemoterapi (bila fasilitas menunjang) <i>Salvage therapy</i> (bila fasilitas menunjang)
PPK 3	Penanganan tim multidisiplin	LHRH agonist/antagonis, atau Operasi Kastrasi Abiraterone atau kemoterapi <i>Salvage therapy</i>

