

Terapi Sistemik Terkini pada Karsinoma Sel Ginjal Metastatik

DODDY W. HAMI SENO, CHAIDIR A. MOCHTAR, RAINY UMBAS

Departemen Urologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS Cipto Mangunkusumo

Diterima tanggal, 8 Juli 2011, Disetujui 11 Juli 2011

ABSTRACT

One-third of renal cell carcinoma (RCC) patients already had metastases on first time diagnosis and 40-50% will have distant metastases after that. Renal cell carcinoma is resistant to most chemotherapy and conventional cytotoxic agents. Nevertheless, in the last couple years, the management of this cancer shows spectacular result due to the emerging targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC). The purpose of this review is to summarize the current management of mRCC. Until now, there are six drugs that have been approved by FDA and several international urology association for mRCC therapy. First line therapy consists of sunitinib (progression-free survival, PFS, 11 months compared to 5 months in IFN- α , and overall survival, OS, 26.4 months compared to 21.8 months in IFN- α), combination of bevacizumab and IFN- α (PFS 10.2 months compared to 5.4 months in placebo plus IFN- α , OS 23.3 months compared to 21.3 months in placebo plus IFN- α), pazopanib (PFS 9.2 months compared to 4.2 months in placebo), and temsirolimus (OS 10.9 months compared to 7.3 months in IFN- α). Second line therapy consists of sorafenib (PFS 5.5 months compared to 2.8 months in placebo) and everolimus (PFS 4.0 months compared to 1.9 months in placebo).

Key words : Metastatic renal cell carcinoma, targeted therapy, systemic therapy

ABSTRAK

Kurang lebih sepertiga pasien dengan karsinoma sel ginjal (KSG) telah mengalami metastasis pada saat pertama kali didiagnosis dan 40-50% akan mengalami metastasis jauh setelah diagnosis awal. Karsinoma sel ginjal resistan terhadap sebagian besar kemoterapi dan obat sitotoksik konvensional. Namun demikian, selama beberapa tahun terakhir pengobatan kanker ini menunjukkan kemajuan yang spektakuler karena berkembangnya *targeted therapy* bagi karsinoma sel ginjal metastatik (KSGm). Tujuan dari penulisan makalah ini adalah untuk menelaah tata laksana terkini KSGm. Hingga saat ini, terdapat enam obat yang telah disetujui oleh FDA dan beberapa asosiasi urologi internasional untuk digunakan sebagai terapi KSGm lini pertama dan kedua. Lini pertama terdiri dari sunitinib (*progression-free survival*, PFS, 11 bulan dibandingkan dengan 5 bulan pada IFN- α , dan *overall survival*, OS, 26,4 bulan dibandingkan dengan 21,8 bulan pada IFN- α), kombinasi bevacizumab dan IFN- α (PFS 10,2 bulan dibandingkan dengan 5,4 bulan pada kombinasi plasebo dan IFN- α , OS 23,3 bulan dibandingkan dengan 21,3 bulan pada kombinasi plasebo dan IFN- α), pazopanib (PFS 9,2 bulan dibandingkan dengan 4,2 bulan pada plasebo), serta temsirolimus (OS 10,9 bulan dibandingkan dengan 7,3 bulan pada IFN- α), sedangkan lini kedua terdiri dari sorafenib (PFS 5,5 bulan dibandingkan dengan 2,8 bulan pada plasebo) dan everolimus (PFS 4,0 bulan dibandingkan dengan 1,9 bulan pada plasebo).

Kata kunci : Karsinoma sel ginjal metastatik terapi target, terapi sistemik

PENDAHULUAN

Insiden karsinoma sel ginjal (KSG) menunjukkan peningkatan 2% setiap tahunnya selama dua dekade terakhir.¹ Berbagai studi menemukan bahwa penduduk Asia mempunyai insiden KSG yang lebih rendah dan tingkat kesintasan yang lebih tinggi dibandingkan dengan ras lain. Data dari empat negara di Asia (Hongkong, India, Korea, Taiwan) menunjukkan insiden KSG sebesar 3,24-6,0 per 100.000 orang.² Penyakit ini merupakan penyebab kematian ketiga pada

KORESPONDENSI:

dr. Doddy W. Hami Seno
Dep. Urologi FKUI/RSCM
Email:
doddy.uro@gmail.com

keganasan urogenital dan ke-12 dari kematian akibat kanker di Amerika Serikat.¹ Tingkat mortalitas kanker ginjal di Asia Timur berkisar 2,09 per 100.000 (di Taiwan) hingga 2,4 per 100.000 (di Hongkong).² Kurang lebih sepertiga dari pasien dengan KSG telah mengalami metastasis pada saat pertama kali didiagnosis dan 40-50% akan mengalami metastasis jauh setelah diagnosis awal.^{3,4}

Karsinoma sel ginjal metastatik (KSGm) dikenal sangat resistan terhadap pengobatan.¹ Selama beberapa dekade, terapi kanker tersebut hanya berkisar pada nefrektomi dan penggunaan terbatas kemoterapi serta imunoterapi yang toksik dan seringkali tidak efektif. Sedikitnya, pilihan terapi dan respons yang terbatas menyebabkan tingkat kesintasan 5 tahun KSG lanjut antara 5%-10%. Namun demikian, selama beberapa tahun terakhir pengobatan kanker ini menunjukkan kemajuan yang sangat spektakuler oleh karena meningkatnya pemahaman peran biologi molekuler tumor dan implikasi klinis, khususnya mengenai *vascular endothelial growth factor* (VEGF) sebagai target terapi potensial pada KSG metastatik. Tujuan tinjauan pustaka ini adalah untuk menelaah tata laksana terkini KSGm.

EPIDEMIOLOGI

Karsinoma sel ginjal mencakup 2-3% dari seluruh kasus kanker di seluruh dunia dan keganasan urologi tersering ketiga setelah prostat dan buli.^{1,3-5} Dari berbagai jenis kanker ginjal, KSG merupakan jenis terbanyak (85%), sedangkan kanker pelvis renalis menempati urutan kedua.² Menurut data Globocan 2008, insidens kanker ginjal di Indonesia adalah 2,4 per 100.000.⁶ Jumlah penderita KSG di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada tahun 1995-2009 sebesar 99 orang (33% dari seluruh kasus kanker ginjal). Jumlah ini menunjukkan kecenderungan peningkatan bila data dilihat setiap 5 tahun. Pada 1995-1999 terdapat 17 kasus, tahun 2000-2004 30 kasus, dan tahun 2005-2009 52 kasus. Penderita KSG stadium 4 di RSCM pada 1995-2009 sebesar 37% dari semua kasus KSG. Angka ini serupa dengan hasil penelitian di luar negeri (data belum dipublikasi).

Kanker ini memiliki predomnan pada laki-laki dengan perbandingan 1,5 : 1 dan insiden paling tinggi terjadi pada dekade ke-6 dan ke-7. Etiologi KSG termasuk faktor gaya hidup seperti merokok, obesitas, dan terapi antihipertensi. Sebagian besar tumor ginjal adalah KSG (90%) dan 85% dari jumlah tersebut adalah jenis *clear cell*. Jenis lain ialah papiler, kromofob, dan duktus Bellini.^{4,7}

Karsinoma sel ginjal metastatik adalah KSG pada stadium 4 menurut TNM *stage grouping*. Faktor prognostik KSG antara lain berhubungan dengan tumor seperti histologi seperti *Fuhrman grade* dan subtipe

histopatologi, serta faktor anatomi yang digabung berupa klasifikasi AJCC TNM *staging classification system* 2002.⁸ Faktor lain berkaitan dengan penderita seperti performa, sindrom paraneoplastik, presentasi klinis, dan hasil laboratorium metabolik.^{4,7}

METASTASIS KARSINOMA SEL GINJAL

Karsinoma sel ginjal paling sering bermetastasis ke paru, hati, tulang, dan otak. Meskipun jarang, KSG dapat pula bermetastasis pada ginjal kontralateral. Metastasis paru pada KSG terjadi pada 29-54% kasus. Gejala timbul pada 75% pasien, yaitu berupa sesak napas, batuk, nyeri dada pleuritik, hemoptisis, dan penurunan berat badan. Pemeriksaan penunjang untuk mendiagnosis metastasis paru, yaitu foto dada dan *CT-scan* dada. Tata laksana pada kasus ini, yaitu reseksi baji (*wedge resection*) atau lobektomi pada lesi soliter. Metastasis tulang terjadi pada 16-27% kasus. Pasien biasanya datang dengan keluhan nyeri tulang. Metastasis ini didiagnosis berdasarkan foto polos tulang atau *bone scan*. Tata laksana untuk keadaan ini biasanya bersifat paliatif dengan radioterapi atau terapi sistemik.⁹ Metastasis otak terjadi pada 2-10% kasus. Jika timbul gejala, perlu dilakukan *CT-scan* kepala untuk mendiagnosis kelainan ini. Tata laksana yang diberikan berupa radioterapi paliatif ditambah dengan kortikosteroid atau terapi sistemik. Metastasis hati terjadi pada 1-7% kasus. Kelainan ini didiagnosis dengan uji fungsi hati, ultrasonografi, dan *CT-scan* abdominal. Terapi untuk kelainan ini berupa reseksi lesi soliter atau terapi sistemik.⁹

PEMBEDAHAN PADA KARSINOMA SEL GINJAL LANJUT

Berbeda dengan paradigma tumor padat lainnya, nefrektomi seringkali dilakukan pada KSG bahkan dengan adanya metastasis. Pada pasien yang bermetastasis, nefrektomi bersifat paliatif dengan mengurangi gejala nyeri dan perdarahan saluran kemih. Berbagai rasionalitas lain penggunaan nefrektomi sitoreduktif pada KSGm antara lain untuk mendapatkan bukti histopatologis, subtipe, dan derajat tumor; memperbaiki performa pada sebagian pasien, mengurangi proses metastasis selanjutnya, mengurangi faktor angiogenesis dalam sirkulasi, dan terjadinya regresi spontan lesi metastasis ($\pm 1\%$).^{4,10}

Zini dkk., melaporkan bahwa dari 43143 pasien dengan KSG yang tercatat selama tahun 1988-2004, sebanyak 5372 orang mengalami KSGm. Dari jumlah tersebut, 2447 pasien menjalani nefrektomi sitoreduktif (45,5%) dan 2925 pasien (54,5%) tidak menjalaninya.¹¹ *Overall survival rate* tahun ke-1, ke-2, ke-5, dan ke-10 pada kelompok dengan nefrektomi sitoreduktif adalah 53,6%, 36,3%, 19,4%, dan 12,7%. Hal ini lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok yang tidak menjalaninya, yaitu

sebesar 18,5%, 7,4%, 2,3%, dan 1,2%. Kelompok tanpa nefrektomi sitoreduktif mempunyai tingkat mortalitas 2,5 kali lebih besar.¹¹

Nefrektomi yang diikuti dengan pemberian terapi interferon mempunyai kesintasan yang lebih tinggi (median kesintasan 11,1 bulan) dibandingkan dengan penderita yang hanya mendapatkan interferon saja (8,1 bulan) pada pasien KSGm.¹² Nefrektomi radikal sebelum dimulainya imunoterapi berbasis interferon dapat menunda progresivitas penyakit secara bermakna dan meningkatkan kesintasan pasien KSGm dengan status performan yang baik, yaitu waktu progresi (5 vs 3 bulan, *hazard ratio* 0,6, 95% CI 0,36-0,97) dan *median survival* (17 vs 7 bulan, 0,54, 0,31 – 0,94).¹³

Penelitian lain menganalisis secara gabungan dua uji klinis teracak prospektif mengenai nefrektomi sitoreduktif pada KSGm. Sebanyak 331 pasien diacak untuk mendapatkan dua protokol yang identik yang membandingkan nefrektomi sitoreduktif ditambah interferon α -2b dengan kelompok yang hanya mendapatkan interferon α -2b. Nefrektomi sitoreduktif dapat meningkatkan *overall survival* secara bermakna pada pasien KSG metastatik yang diterapi dengan interferon tanpa melihat status performans pasien, lokasi metastasis, dan adanya *measurable disease*. Walaupun secara statistik bermakna, kesintasan dapat diperbaiki dengan imunoterapi agresif yang digabungkan dengan nefrektomi sitoreduktif.¹⁴ Pasien yang kemungkinan besar akan mendapatkan manfaat dari terapi sitoreduktif di antaranya dengan metastasis hanya di paru, faktor prognostik baik, dan status performans baik; namun terdapat 60% pasien yang telah menjalani sitoreduktif tidak dapat menjalani terapi sistemik, di antaranya karena komplikasi operasi.¹⁵

TERAPI SISTEMIK PADA KARSINOMA SEL GINJAL METASTATIK

Kemoterapi Konvensional

Karsinoma sel ginjal berkembang dari tubulus proksimal sehingga mempunyai ekspresi protein *P-glycoprotein* yang tinggi sehingga bersifat multiresistan terhadap obat. Oleh sebab itu, KSG resistan terhadap sebagian besar kemoterapi.⁷ Banyak obat sitotoksik konvensional telah diuji coba pada KSG metastatik dengan hasil yang buruk (tingkat respons rata-rata 6%).¹⁶ Kemoterapi pada KSGm mungkin dapat efektif hanya jika 5-fluorourasil (5FU) dikombinasikan dengan imunoterapi. Kemoterapi sebagai monoterapi tidak efektif pada pasien dengan KSGm.⁷ Panel NCCN menggolongkan kemoterapi sebagai kategori 3 terapi lini pertama bagi pasien KSG stadium IV yang relaps atau *unresectable* dengan histologi *non-clear cell*. Hasil dari uji klinis yang mengevaluasi capecitabine atau gemcitabine dengan atau tanpa 5-FU

untuk KSGm, atau regimen berbasis doxorubicin bagi KSG sarkomatoid hanya menunjukkan sedikit aktivitas pada pasien yang mengalami progresivitas dengan imunoterapi.⁵

Terapi Sitokin

Dalam dua dekade terakhir, imunoterapi dengan IFN- α dan interleukin-2 (IL-2), baik tunggal atau kombinasi, merupakan terapi standar bagi pasien KSGm.¹ Tingkat respons terapi sitokin berkisar 10-20% dan sebagian pasien dapat mencapai remisi sempurna yang bertahan dalam jangka panjang, khususnya yang mendapatkan IL-2 dosis tinggi. Kendati demikian, aktivitas antitumor terapi sitokin secara umum kecil dan kurang bermanfaat.³ Kombinasi IL-2 dan IFN- α telah diteliti pada berbagai uji klinis pada pasien dengan KSG metastatik jenis *clear cell*, rekuren, atau *unresectable*. Hasil berbagai penelitian tersebut menunjukkan bahwa IL-2 dosis tinggi menimbulkan tingkat respons yang lebih tinggi dibandingkan dengan dosis rendah. Pasien dengan status performans Karnofsky yang baik (> 80) dapat diberikan IL-2 dosis tinggi.¹⁷ Terapi IL-2 dosis tinggi untuk pasien tertentu merupakan rekomendasi kategori 2A, namun terapi IL-2 dosis tinggi dapat mengakibatkan toksisitas yang berat dan membutuhkan perawatan suportif yang intensif.¹⁸

Sitokin lebih banyak digunakan di negara-negara Asia seperti Jepang dan Indonesia dibandingkan dengan di negara Barat dan dianggap cukup efektif. Selain itu, dosis optimal juga berbeda dengan di negara Barat.² Suatu penelitian *multicenter* di Jepang menunjukkan bahwa terapi kombinasi IL-2 dan IFN- α efektif untuk KSGm. Dosis optimal menurut studi ini, yaitu IFN- α 6×10^6 selama 3 hari dalam seminggu dan IL-2 7×10^5 JRU selama 5 hari dalam seminggu. Tingkat respons sebesar 26,1% (12/46 pasien). Tingkat respons ini paling tinggi pada pasien yang telah menjalani nefrektomi dan hanya mempunyai metastasis paru (38,7%, 12/31 pasien).¹⁹

Monoterapi IFN- α tidak lagi direkomendasikan sebagai terapi lini pertama untuk penderita KSGm. Kombinasi bevacizumab dan IFN- α direkomendasikan sebagai terapi lini pertama pada pasien dengan risiko rendah hingga sedang. Hanya sekelompok tertentu pasien KSGm yang dapat menunjukkan manfaat klinis dari imunoterapi dengan IL-2 yaitu pasien dengan profil risiko yang baik dan tipe histologi *clear cell*.⁷

Targeted Therapy

Sitokin telah menjadi standar terapi KSGm selama kurang lebih 15 tahun, namun saat ini terapi lini pertama dan kedua telah menggunakan *targeted therapy* dengan inhibitor tirosin kinase. Hingga saat ini, terdapat enam obat yang telah disetujui oleh FDA untuk terapi KSG lanjut

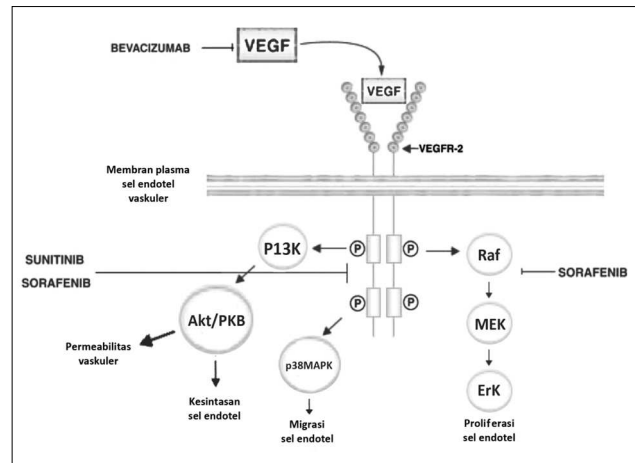
yaitu sunitinib malate, sorafenib tosylate, temsirolimus, everolimus, bevacizumab yang dikombinasi dengan interferon, dan pazopanib (Tabel 1).^{5,7}

Karsinoma sel ginjal jenis *clear cell* merupakan tumor dengan vaskularisasi yang tinggi. mRNA *vascular endothelial growth factor* (VEGF) berkorelasi dengan vaskularisasi ini dan mayoritas pasien jenis *clear cell* mempunyai ekspresi VEGF yang tinggi. Hal ini berkaitan dengan mutasi gen von Hippel-Lindau (VHL) yang ditemukan pada lebih dari 75% kasus KSG *clear cell* sporadik.²⁰ Gen VHL bersifat mensupresi tumor dan pada keadaan normal akan mengikat *hypoxia-inducible factor1-α* (HIF1-α) untuk membentuk *VHL tumor suppressor protein* (pVHL).²¹ Pada kondisi hipoksia atau terjadi gangguan fungsi pVHL, terjadi penumpukan kadar HIF1-α yang akan bertranslokasi ke nukleus dan mengakibatkan transkripsi VEGF, *platelet-derived growth factor* (PDGF), dan *transforming growth factor α* (TGF-α).²² VEGF dan PDGF akan berikatan dengan reseptor yang spesifik, kemudian menstimulasi reseptor tirosin kinase yang akan menstimulasi proliferasi sel endotel dan angiogenesis (Gambar 1).^{1,3} Pembuluh darah dalam tumor dapat dihambat dengan cara memblok reseptor *growth factor* endotel melalui *false ligand*, inhibitor reseptor protein kinase, atau netralisasi *ligand* dengan antibodi monoklonal.³

Tabel 1: Rekomendasi terapi sistemik lini pertama dan kedua pada KSG metastatik⁷

| Terapi | Risiko | Rekomendasi saat ini |
|--------------|---------------------------|---|
| Lini pertama | Risiko ringan atau sedang | Sunitinib Bevacizumab + IFN-α Pazopanib |
| | Risiko tinggi | Temsirolimus |
| Lini kedua | Sitokin sebelumnya | Sorafenib |
| | VEGFR sebelumnya | Everolimus |
| | mTOR(-) sebelumnya | Uji klinis |

Stratifikasi risiko pasien berperan penting dalam pemilihan *targeted therapy*. Model stratifikasi risiko yang tersering digunakan adalah *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center criteria* (MSKCC). Faktor risiko prediktor kesintasan yang buruk antara lain kadar LDH darah tinggi (> 1,5 kali batas atas normal), kadar kalsium darah tinggi (Ca⁺⁺ terkoreksi >10 mg/dL atau 2,5 mmol/L), anemia, jangka waktu kurang dari setahun sejak diagnosis hingga diperlukannya terapi sistemik, dan status performans yang rendah (*Karnofsky performance status* < 80%). Pasien yang tidak mempunyai salah satu faktor risiko di atas digolongkan dalam kelompok risiko baik atau *favorable*, pasien dengan 1-2 faktor risiko digolongkan



Gambar 1: Mekanisme penghambat VEGF pada karsinoma sel ginjal¹

dalam kelompok menengah, dan pasien dengan 3 atau lebih faktor risiko digolongkan dalam risiko buruk.⁵

BEVACIZUMAB

Bevacizumab merupakan antibodi monoklonal rekombinan yang mengikat dan menetralkan VEGF-A dalam sirkulasi. Pada Agustus 2009, FDA telah menyetujui pemakaian bevacizumab dan IFN sebagai terapi KSG lanjut. Uji klinis fase III *multicenter* teracak tersamar ganda meneliti kombinasi bevacizumab dan IFN-α dibandingkan dengan kombinasi plasebo dan IFN-α. Sebanyak 641 pasien mendapatkan terapi yang dirandomisasi. Kombinasi bevacizumab dan IFN-α secara signifikan meningkatkan PFS (10,2 bulan dibandingkan 5,4 bulan) dan tingkat respons tumor (30,6% dibandingkan 12,4%). Dengan kombinasi obat ini, tidak ada efek samping baru yang dilaporkan.²³ Hasil terbaru dari studi ini menunjukkan median OS 23,3 bulan untuk bevacizumab ditambah IFN-α, dan 21,3 bulan untuk plasebo ditambah IFN-α. Hasil ini tidak berbeda bermakna secara statistik. Namun demikian, penelitian retrospektif dari analisis subgrup menemukan bahwa dosis IFN-α dapat direduksi dalam upaya mengurangi efek samping namun efektifitasnya tetap baik pada pasien KSG metastatik yang mendapatkan kombinasi bevacizumab dan IFN-α.^{5,24}

Panel *NCCN Kidney Cancer* merekomendasikan kombinasi bevacizumab dan IFN α sebagai salah satu dari pilihan terapi lini pertama (kategori 1), sedangkan sebagai lini kedua bevacizumab digolongkan sebagai kategori 2B.⁵

Sunitinib

Sunitinib malate merupakan inhibitor multikinase. Sunitinib menghambat secara selektif berbagai reseptor tirosin kinase, reseptor *platelet-derived growth factor* (PDGFR-α, PDGFR-β), reseptor *vascular endothelial*

growth factor (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), reseptor *stem cell factor* (c-KIT), *FMS-like tyrosine kinase* (Flt3), *colony stimulating factor* (CSF-1R), dan reseptor *neurotrophic factor* (RET). Obat ini mempunyai aktivitas antitumor dengan cara menghambat angiogenesis dan proliferasi sel.²⁵

Suatu uji klinis fase III *multicenter* dilakukan untuk mengetahui efektivitas sunitinib pada pasien KSGm yang belum mendapatkan terapi sebelumnya. Sebanyak 750 pasien dengan KSGm jenis *clear cell* dengan kondisi umum yang baik dirandomisasi untuk mendapatkan sunitinib atau interferon (IFN) α . Pasien mendapatkan siklus berulang sunitinib 50 mg oral sekali sehari selama 4 minggu yang diikuti dengan 2 minggu bebas terapi, atau IFN α dengan dosis 9 MU secara subkutan tiga kali seminggu. Median *progression-free survival* (PFS) lebih panjang secara signifikan pada kelompok sunitinib (11 bulan) dibandingkan dengan IFN α (5 bulan). Sunitinib juga mempunyai tingkat respons yang lebih tinggi (31%) dibandingkan dengan IFN α (6%). Efek samping yang berat (derajat 3-4) cukup dapat diterima pada sunitinib antara lain neutropenia (12%), trombositopenia (8%), hiperamilasemia (5%), diare (5%), *hand-foot syndrome* (5%), dan hipertensi (8%), sedangkan kelelahan lebih sering terjadi pada IFN α .²⁶ Hasil terbaru dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa kelompok sunitinib mempunyai *overall survival* yang lebih tinggi (26,4 bulan dibandingkan dengan 21,8 bulan).²⁷

Sunitinib direkomendasikan sebagai kategori 1 untuk lini pertama pada pasien dengan kanker ginjal stadium IV relaps atau *unresectable* dengan jenis *clear cell*, sedangkan bagi pasien dengan jenis *non-clear cell* direkomendasikan sebagai kategori 2A.⁵ Sunitinib juga menunjukkan aktivitas antitumor yang baik sebagai terapi lini kedua bagi KSGm yang mengalami progresifitas setelah terapi sitokin.²⁸ Sunitinib digolongkan sebagai kategori 1 jika digunakan setelah terapi sitokin dan kategori 2A jika digunakan setelah terapi inhibitor tirosin kinase sebelumnya.⁵

Huang dkk. meneliti efektivitas dan keamanan sunitinib pada 21 orang pasien KSGm dengan komponen *clear-cell* di Korea pada September 2007 hingga Desember 2009.²⁹ Median lama terapi 17,4 bulan (kisaran 5,7-33,1 bulan). Sebelas pasien (52,4%) mengalami respons objektif, yaitu respons komplit pada 1 pasien (4,8%) dan respons parsial pada 10 pasien (47,6%). Median *progression-free survival* sebesar 13,4 bulan (IK 95%, 12,3-14,5 bulan) dan median *overall survival* sebesar 28,1 bulan (IK 95%, 21,8-34,4 bulan). Efek samping sunitinib seperti *hand-foot syndrome* dan edema wajah/generalisata terjadi lebih banyak dibandingkan pada negara Barat, namun bersifat ringan-sedang dan dapat diatasi dengan baik.

Sorafenib

Sorafenib tosylate merupakan suatu molekul yang menghambat berbagai isoform dari intraselular serine/threonine kinase Raf (termasuk c-raf dan b-raf), serta reseptor tirosin kinase lain seperti VEGFR-1, VEGFR-2, PDGFR- β , Flt3, dan c-KIT.^{1,30} Raf-1 merupakan enzim utama dalam jalur sinyal Ras/Raf/MEK/ERK yang berperan dalam proliferasi sel. Sorafenib dapat menghambat angiogenesis dan jalur *epidermal growth factor receptor* (EGFR).³¹

Uji klinis fase III membandingkan sorafenib dengan plasebo pada kasus KSGm yang refrakter terhadap terapi sitokin. Tujuh pasien (2%) yang mendapatkan sorafenib menunjukkan respons yang obyektif yang didefinisikan dengan kriteria RECIST. Kondisi penyakit yang stabil terlihat pada 78% pasien dengan sorafenib dibandingkan dengan 55% pada kelompok plasebo. Sebanyak 74% kelompok sorafenib mengalami pengecilan ukuran tumor yang bermakna. Median PFS pada kelompok sorafenib sebesar 24 minggu, sedangkan kelompok plasebo 12 minggu.¹

Suatu uji klinis fase III dilakukan pada 903 pasien KSG lanjut jenis *clear cell* yang resistan terhadap terapi standar. Studi ini merupakan uji teracak, tersamar ganda, dengan kontrol plasebo. Setelah dirandomisasi, terdapat 451 pasien yang mendapatkan sorafenib (400 mg dua kali sehari) dan 452 pasien mendapatkan plasebo. Hasil primer adalah *overall survival* (OS). Terapi sorafenib menunjukkan *progression-free survival* (PFS) 5,5 bulan, sedangkan plasebo 2,8 bulan. Analisis interim pertama menunjukkan bahwa sorafenib dapat menurunkan risiko kematian bila dibandingkan dengan plasebo (*hazard ratio* 0,72; interval kepercayaan 95% 0,54-0,94; $p=0,02$), namun hal ini tidak bermakna secara statistik bila menggunakan *O'Brien-Fleming threshold*. Efek samping yang sering ditemukan antara lain diare, ruam, kelelahan, dan *hand-foot skin reactions*. Hipertensi dan iskemia jantung jarang dijumpai. Bila dibandingkan dengan plasebo, sorafenib dapat memperpanjang PFS pasien KSG lanjut jenis *clear cell* yang telah gagal dengan terapi standar, namun terapi sorafenib dapat meningkatkan terjadinya efek samping.³²

Secara umum, sorafenib dapat ditoleransi dengan baik dan mempunyai efek samping yang tidak terlalu berat. Sebagian besar subyek uji klinis hanya mengalami efek samping derajat 1 atau 2 yang mencakup hipertensi, kelelahan, gastrointestinal, dermatologis, dan neurologis. Hanya 8% pasien pada uji fase II dan 9% pada fase III yang menghentikan terapi sorafenib akibat terjadinya efek samping. Penggunaan sorafenib sebagai terapi KSG lanjut telah disetujui oleh FDA pada Desember 2005.¹ Sorafenib direkomendasikan sebagai terapi lini pertama bagi pasien dengan kanker ginjal derajat IV yang relaps atau

unresectable, dan digolongkan sebagai kategori 2A. Sorafenib digolongkan sebagai kategori 1 jika digunakan setelah terapi sitokin dan kategori 2A jika digunakan setelah terapi inhibitor tirosin kinase sebelumnya.⁵

Temsirolimus

Temsirolimus merupakan inhibitor protein *mammalian Target of Rapamycin* (mTOR) yang poten dan spesifik. Temsirolimus tidak mempunyai aktivitas antiangiogenik langsung.³³ Molekul mTOR kinase berperan dalam jalur sinyal intraseluler yang mengatur pertumbuhan tumor, termasuk transkripsi HIF (Gambar 2).¹ Protein mTOR mengatur kebutuhan nutrisi, pertumbuhan sel, dan angiogenesis dengan cara *down-regulating* atau *up-regulating* berbagai protein. Temsirolimus disetujui sebagai terapi KSG oleh FDA pada Mei 2007. Panel NCCN *Kidney Cancer* menambahkan temsirolimus sebagai pilihan pada terapi lini pertama pasien dengan kanker ginjal stadium IV yang relaps atau *unresectable* dengan histologi *clear cell* atau *non-clear cell*. Temsirolimus merupakan satu-satunya obat yang menunjukkan aktivitas pada pasien *non-clear cell*.⁵

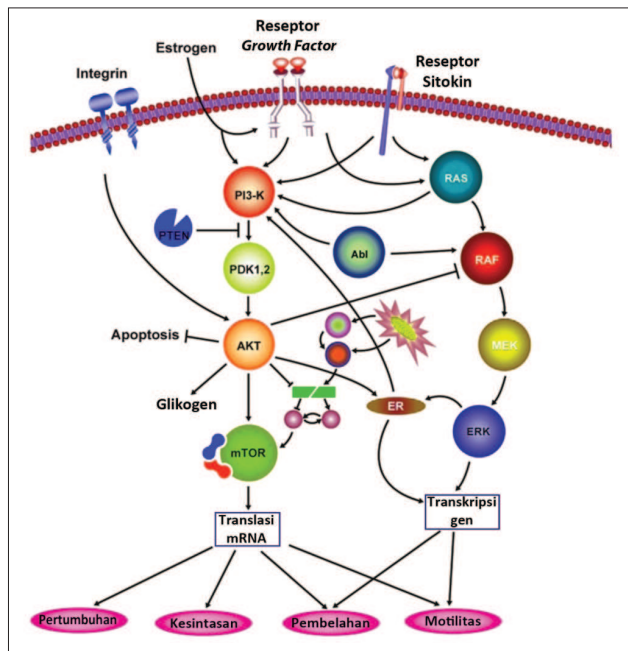
Efektivitas dan keamanan temsirolimus diteliti pada uji klinis fase III yang *multicenter*, teracak, *open-label* pada pasien KSG lanjut yang belum mendapatkan terapi yang mempunyai 3 atau lebih faktor prognostik. Faktor prognostik tersebut antara lain: durasi kurang dari 1 tahun sejak saat diagnosis hingga dimulainya terapi sistemik, status Karnofski 60 atau 70, kadar hemoglobin rendah, kadar kalsium lebih dari 10 mn/dL, LDH >1,5 kali batas atas normal, dan/atau lebih dari satu organ metastasis. Sebanyak 626 pasien dirandomisasi untuk masuk dalam salah satu dari tiga kelompok, yaitu IFN α (n = 207), temsirolimus 25 mg (n = 209), atau kombinasi temsirolimus 15 mg dan IFN (n = 210). Temsirolimus diberikan secara intravena selama 30-60 menit seminggu sekali hingga terjadi progresivitas penyakit atau toksisitas berat. Premedikasi dengan antihistamin direkomendasikan. Hasil primer penelitian ini adalah OS. Median OS sebesar 10,9 bulan pada pasien dengan temsirolimus dibandingkan dengan 7,3 bulan dengan IFN. Kombinasi temsirolimus dan IFN tidak menghasilkan peningkatan OS yang bermakna dibandingkan dengan IFN saja. Hasil sekunder yaitu PFS. Median PFS mengalami peningkatan dari 3,1 bulan dengan IFN menjadi 5,5 bulan dengan temsirolimus.³⁴ Efek samping derajat 3 atau 4 lebih sering terjadi pada kelompok temsirolimus antara lain ruam, stomatitis, nyeri, infeksi, edema perifer, trombositopenia dan neutropenia, hiperlipidemia, hiperkolesterolemia, dan hiperglikemia.^{34,35}

Panel NCCN *Kidney Cancer* menggolongkan temsirolimus sebagai rekomendasi kategori 1 untuk terapi lini pertama pasien KSG metastatic *clear cell* dan *non-clear*

cell dengan prognosis yang buruk. Temsirolimus digolongkan sebagai rekomendasi 2A setelah terapi sitokin dan kategori 2B setelah terapi inhibitor tirosin kinase.⁵

Everolimus

Everolimus merupakan inhibitor *serine-threonine kinase* mTOR yang diberikan secara oral dan mendapatkan persetujuan FDA pada Maret 2009 bagi pasien KSG lanjut yang mengalami kegagalan dengan terapi sorafenib atau sunitinib.⁵ Pada studi RECORD 1 yang merupakan uji klinis fase III yang bersifat internasional, *multicenter*, teracak, dan tersamar ganda, everolimus dibandingkan dengan plasebo untuk pengobatan KSGm pada pasien yang mengalami progresivitas penyakit dengan pengobatan sunitinib atau sorafenib. Sebanyak 410 pasien dirandomisasi (2:1) untuk mendapatkan everolimus (10 mg sekali sehari) atau plasebo. Hasil primer dari studi ini adalah PFS. Median PFS pada kelompok everolimus lebih baik, yaitu sebesar 4,0 bulan dibandingkan dengan 1,9 bulan pada plasebo. Efek samping ringan-sedang yang sering dilaporkan adalah stomatitis (40%), ruam (25%), dan kelelahan (20%).³⁶ Efek samping lainnya meliputi pneumonitis, hipofosfatemia, hiperglikemia, trombositopenia, anemia, dan gangguan fungsi hati.¹



Gambar 2: Mekanisme penghambat mTOR pada karsinoma sel ginjal¹

Hasil terbaru dari studi di atas dibawakan pada 2009 ASCO, *Genitourinary Cancers Symposium*. Median PFS 4,9 bulan untuk everolimus dan 1,9 bulan untuk plasebo. Everolimus digolongkan sebagai rekomendasi kategori 1

setelah terapi tirosin kinase oleh panel *NCCN Kidney Cancer*.⁵

Pazopanib

Pazopanib merupakan inhibitor angiogenesis oral multitarget yang menghambat VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- α , PDGFR- β , dan c-KIT.³⁷ Pazopanib mendapatkan persetujuan *Food and Drug Administration* (FDA) pada Oktober 2009 untuk pasien dengan KSG metastatik.⁵ Suatu uji klinis prospektif teracak meneliti pazopanib dibandingkan dengan plasebo pada pasien KSG metastatik jenis *clear cell* yang belum mendapatkan terapi atau yang telah mendapatkan sitokin sebelumnya. Pasien dirandomisasi (2:1) untuk mendapatkan pazopanib 800 mg sekali sehari atau plasebo. Sebanyak 435 pasien ikut dalam studi ini (290 orang kelompok pazopanib, dan 145 orang kelompok plasebo). Penelitian ini menunjukkan adanya perbaikan bermakna pada *progression-free survival* (9,2 bulan dibandingkan 4,2 bulan) dan respons tumor.³⁷

Efek samping pazopanib (derajat 1 atau 2) antara lain diare, hipertensi, perubahan warna rambut, mual, penurunan nafsu makan, muntah, kelelahan, nyeri perut, dan sakit kepala. Toksisitas derajat 3 yang tersering adalah hepatotoksitas yang ditunjukkan dengan peningkatan *aspartate transaminase* (AST) dan *alanine transaminase* (ALT) sehingga penting untuk dilakukan pemantauan uji fungsi hati sebelum dan selama mengkonsumsi pazopanib. Obat ini juga dapat mengakibatkan gangguan irama jantung. Panel *NCCN Kidney Cancer* merekomendasikan pazopanib sebagai terapi lini pertama (kategori 1) bagi pasien dengan KSG stadium IV relaps atau *unresectable* dengan histologi *clear cell*. Pazopanib digolongkan sebagai kategori 3 pada terapi lini pertama pasien dengan histologi *non-clear cell*.⁵

KESIMPULAN

Hingga saat ini, terdapat enam obat yang telah disetujui oleh FDA dan beberapa asosiasi urologi internasional untuk digunakan untuk pengobatan KSGm lini pertama dan kedua. Lini pertama terdiri dari sunitinib (*progression-free survival*, PFS, 11 bulan dibandingkan dengan IFN- α 5 bulan, dan *overall survival*, OS, 26,4 bulan dibandingkan dengan IFN- α 21,8 bulan), kombinasi bevacizumab dan IFN- α (PFS 10,2 bulan dibandingkan dengan kombinasi plasebo dan IFN- α 5,4 bulan, OS 23,3 bulan dibandingkan dengan kombinasi plasebo dan IFN- α 21,3 bulan), pazopanib (PFS 9,2 bulan dibandingkan dengan plasebo 4,2 bulan), serta temsirolimus (OS 10,9 bulan dibandingkan dengan IFN- α 7,3 bulan). Sedangkan lini kedua terdiri dari sorafenib (PFS 5,5 bulan dibandingkan dengan plasebo 2,8 bulan) dan everolimus (PFS 4,0 bulan dibandingkan dengan plasebo 1,9 bulan).

Uji klinis fase II dan III yang sedang dan akan berlangsung. Obat-obat baru dan kombinasi masih sangat diperlukan untuk menjawab pertanyaan obat mana yang paling baik diberikan sebagai terapi neoadjuvan dan untuk berapa lama. ❖

DAFTAR PUSTAKA

- Garcia JA, Rini BI. Recent progress in the management of advanced renal cell carcinoma. *CA Cancer J Clin*. 2007;57:112-25.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology Asia consensus statement: Kidney cancer V.1.2009. Diunduh dari: www.nccn.org. Diakses tanggal 1-2-2011.
- de Mulder PHM, Patard JJ, Szczylik C, Otto T, Eisen T. Current status of targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma. *European Urology*. 2007;6 (Suppl):665-71.
- Campbell SC, Novick AC, Bukowski RM. Renal tumors. Dalam: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, penyunting. *Campbell-Walsh Urology*. 9. Philadelphia: Elsevier; 2007. h. 1623-32.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Kidney cancer V.2.2010. Diunduh dari: www.nccn.org. Diakses tanggal 1-8-2010.
- Globocan 2008. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=967>. Diakses tanggal 1-2-2011.
- Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PFA, Patard JJ, et al. Guidelines on renal cell carcinoma. *European Association of Urology*. 2009;1-28.
- Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: The 2010 update. *European Urology*. 2010;58:398-406.
- Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldgrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin N Am*. 2003;30:843-52.
- Polcari AJ, Gorbonos A, Milner JE, Flanigan RC. The role of cytoreductive nephrectomy in the era of molecular targeted therapy. *Int J Urol*. 2009;16:227-33.
- Zini L, Capitanio U, Perrotte P, Jeldres C, Shariat SF, Arjane P, et al. Population-based assessment of survival after cytoreductive. *Urology*. 2009;73:342-6.
- Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med*. 2001;345:1655-9.
- Mickisch GHJ, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R, members of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma. *Lancet*. 2001;358:966-70.
- Flanigan RC, Mickisch GHJ, Sylvester R, Tangen C, van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: A combined analysis. *J Urol*. 2004;171:1071-6.
- Magulis V, atin SF, Wood CG. Cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol*. 2008;18:474-80.
- Costa LJ, Drabkin HA. Renal cell carcinoma: New developments in

- molecular biology and potential for targeted therapies. *The Oncologist*. 2007;12:1404-15.
17. Oudard S, George D, Medioni J, Motzer RJ. Treatment options in renal cell carcinoma: Past, present and future. *Ann Oncol*. 2007;18 (Suppl 10):x25-x31.
 18. Motzer RJ, Bukowski RM. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:5601-8.
 19. Akaza H, Tsukamoto T, Onishi T. A low-dose combination therapy of interleukin-2 dan interferon-alpha is effective for lung metastasis of renal cell carcinoma: A multicenter open study. *Int J Clin Oncol*. 2006;11:434-40.
 20. Nathan P, Chao D, Brock C, Savage P, Harries M, Gore M, et al. The place of VEGF inhibition in the current management of renal cell carcinoma. *Brit J Cancer*. 2006;94:1217-20.
 21. Grandinetti CA, Goldspiel BR. Sorafenib and sunitinib: Novel targeted therapies for renal cell cancer. *Pharmacotherapy*. 2007;27:1125-44.
 22. Patel PH, Chaganti RSK, Motzer RJ. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Brit J Cancer*. 2006;94:614-9.
 23. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet*. 2007;370:2103-11.
 24. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, Pluzanska A, Bracarda S, Szczylik C, et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon-a2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2008;19:1470-6.
 25. Chowdhury S, Larkin JM, Gore ME. Recent advances in the treatment of renal cell carcinoma and the role of targeted therapies. *Eur J Cancer*. 2008;44:2152-61.
 26. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson D, Bukowski RM, Rixe E, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:115-24.
 27. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson D, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:3584-90.
 28. Pickering LM, Pyle L, Larkin JMG. Sunitinib is superior to interferon a with respect to quality of life for patients with renal cell carcinoma. *Nat Clin Pract Oncol*. 2009;6:6-7.
 29. Hwang E, Lee HJ, Sul CK, Lim JS. Efficacy and safety of sunitinib on metastatic renal cell carcinoma: A single-institution experience. *Korean J Urol*. 2010;51:450-5.
 30. Rini BI. Vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma: Current status and future directions. *Clin Cancer Res*. 2007;13:1098-106.
 31. Bellmunt J, Montagut C, Albiol S, Carles J, Maroto P, Orsola A. Present strategies in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: An update on molecular targeting agents. *Brit J Urol*. 2010;99:274-80.
 32. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:125-34.
 33. Negrier S. Temsirolimus in metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2008;19:1369-70.
 34. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:2271-81.
 35. Hutson TE, Figlin RA, Kuhn JG, Motzer RJ. Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: An overview of toxicity and dosing strategies. *The Oncologist*. 2008;13:1084-96.
 36. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008;372:449-56.
 37. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:1061-8.