

FORUM DIAGNOSTICUM

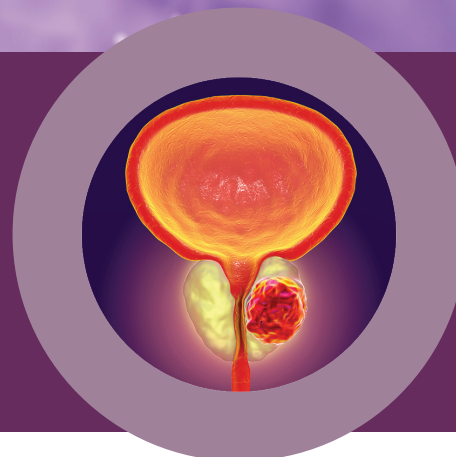
PRODIA DIAGNOSTICS EDUCATIONAL SERVICES

ISSN 0854-7173 | No. 6/2023



MUTASI GENETIK DALAM KANKER PROSTAT: PERAN, IDENTIFIKASI, DAN POTENSI TERAPI BERBASIS GEN

Bernadette Vania Lundina



PENDAHULUAN

Kanker prostat merupakan salah satu kanker yang paling umum menyerang pria di seluruh dunia, termasuk di Indonesia. Berdasarkan data *Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence* (GLOBOCAN) tahun 2020, kasus baru kanker prostat di Indonesia menduduki peringkat ke-5 terbanyak setelah kanker paru, kolorektal, hati, dan nasofaring dengan jumlah kasus 13,563 dari total 183,368 kanker yang terjadi pada pria (1). Selain itu, kanker prostat turut menjadi salah satu penyebab utama kematian akibat kanker pada pria dan angka ini terus meningkat sejak

tahun 1990. Di Indonesia, kasus kanker prostat paling banyak tercatat di provinsi Yogyakarta, Bali, Sulawesi Utara, dan Sulawesi Selatan dan umumnya terjadi pada pria berusia 65 hingga 75 tahun (2). Hingga kini, beberapa faktor risiko yang diketahui berkaitan dengan kejadian kanker prostat antara lain usia, ras, riwayat keluarga, dan genetik (3).

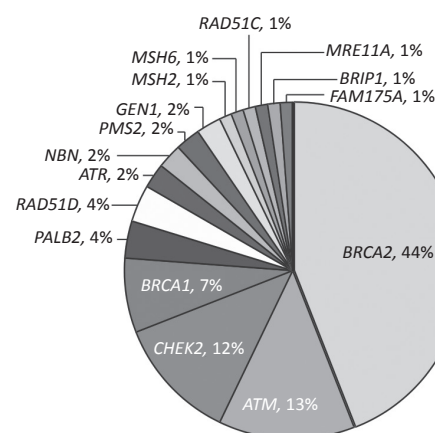
Faktor genetik dapat bersifat monogenik atau poligenik. Kanker prostat diketahui memiliki tingkat heritabilitas yang cukup tinggi, yaitu sebesar 58%. Sifat heretabilitas pada kanker prostat ini melibatkan pola pewarisan Mendelian

yang memiliki sifat monogenik. Melalui hasil pemeriksaan genetik, ditemukan bahwa pada sekitar 17% pasien dengan riwayat kanker prostat di keluarganya teridentifikasi setidaknya satu varian genetik yang patogenik. Sementara itu, informasi mengenai mutasi poligenik saat ini dapat digunakan sebagai upaya memprediksi risiko kumulatif kanker prostat, dan risiko ini diperoleh dengan perhitungan *polygenic risk score* (PRS) dari data *genome-wide association studies* (GWAS). Menyadari pentingnya identifikasi faktor genetik untuk penanganan kanker prostat, berbagai *guideline* telah merekomendasikan pemeriksaan genetik khususnya untuk individu-individu dengan risiko tinggi (4,5).

GEN-GEN HEREDITER TERKAIT KANKER PROSTAT

Variasi patogenesis gen-gen herediter memberikan efek yang variatif pula pada manifestasi klinis dari kanker prostat. Varian patogenik dengan tingkat penetrasi menengah hingga tinggi diasosiasikan dengan risiko tinggi seumur hidup terhadap kanker prostat. Di sisi lain, *single nucleotide variants* umum yang diidentifikasi berdasarkan GWAS diasosiasikan dengan risiko rendah hingga sedang. Nicolosi *et al.* (4) meneliti pemeriksaan *germline* multigen yang melibatkan 3607 pasien kanker prostat yang berada dalam berbagai stadium. Dengan menggunakan panel pemeriksaan gen-gen herediter, Nicolosi *et al.* mengidentifikasi adanya varian patogenik pada 620 (17.2%) pasien kanker prostat. Persentase ini sesuai dengan studi lainnya yang menunjukkan adanya varian patogenik dan *likely* patogenik pada 17% pasien kanker prostat (5). Di antara varian-varian patogenik tersebut, 10 varian yang paling

banyak ditemukan antara lain BRCA2 (4.74%), CHEK2 (2.88%), ATM (2.03%), MUTYH (2.37%), APC (1.28%), BRCA1 (1.25%), HOXB13 (1.12%), MSH2 (0.69%), TP53 (0.66%), dan PALB2 (0.56%). Selain itu, varian-varian positif pada gen yang tergolong sebagai gen *mismatch repair* (PMS2, MLH1, MSH2, MSH6) mencakup sekitar 1.74% dari keseluruhan gen yang diperiksa (4). Temuan yang sama juga ditunjukkan oleh studi lainnya yang mengidentifikasi varian patogenik BRCA2, ATM, dan CHEK2 sebagai mutasi yang paling sering muncul pada pasien kanker prostat (3,5). Persebaran varian genetik yang diasosiasikan dengan kejadian kanker prostat dapat dilihat melalui Gambar 1.



Gambar 1. Distribusi varian genetik yang ditemukan pada pasien kanker prostat (3).

Identifikasi varian genetik pada pasien kanker prostat memiliki implikasi klinis yang bermanfaat bagi perjalanan penyakitnya, termasuk upaya pengobatan dengan pendekatan *targeted therapy*. Dari segi terapeutik, pasien yang memiliki varian patogenik, bisa mendapatkan manfaat dari pengobatan menggunakan *poly ADP ribose polymerase* (PARP) inhibitor yang menginduksi respons substansial terutama pada kanker prostat yang telah mengalami metastasis. Hal ini sejalan



dengan upaya pengobatan personal (*personalized medicine*) yang dapat memberikan banyak manfaat secara keseluruhan bagi pasien. Selain itu, pembawa varian genetik BRCA1 dan BRCA2 juga terbukti memiliki respons positif terhadap pengobatan kemoterapi berbasis platinum. Selanjutnya, pemeriksaan varian genetik *germline* juga dapat memberikan informasi predisposisi kanker pada anggota keluarga yang berada pada satu garis keturunan, sehingga bisa membantu menentukan strategi penanganan risiko yang sesuai dengan keadaan anggota keluarganya (3).

MUTASI GEN BRCA 1 DAN 2

Gen BRCA1 dan BRCA2 adalah gen-gen yang menghasilkan protein yang berperan pada perbaikan DNA yang rusak. Oleh karena sifatnya, BRCA1 dan BRCA2 disebut juga sebagai gen penekan tumor (*tumor suppressor genes*) apabila berfungsi dengan normal. Mutasi pada gen BRCA1 dan BRCA2 bermanifestasi pada peningkatan suseptibilitas genetik terhadap perkembangan kanker payudara dan ovarium, namun juga telah banyak dikaitkan dengan kejadian kanker prostat pada laki-laki. Dibandingkan gen BRCA1, mutasi pada gen BRCA2 dilaporkan menyebabkan kanker prostat yang lebih agresif. Pembawa gen BRCA1 dikatakan memiliki peningkatan risiko sebesar 29% untuk perkembangan kanker prostat selama hidupnya, sedangkan pembawa BRCA2 memiliki peningkatan risiko lebih besar yaitu sebesar 60%. Mutasi BRCA2 juga dikaitkan dengan perkembangan kanker dengan onset dini (6).

Selain peningkatan risiko terjadinya kanker, pembawa mutasi BRCA2 yang telah terdiagnosis kanker prostat juga diteliti memiliki karakteristik

tertentu pada manifestasi klinis kankernya yang berpengaruh pada penurunan keberhasilan terapi konvensional. Mutasi BRCA2 pada *metastatic castration-resistant prostate cancer* (mCRPCs) diketahui berdampak pada penurunan sensitivitas terhadap kemoterapi docetaxel dan juga terapi pengganti hormon. Sebuah studi yang menganalisis 19 sampel tumor prostat menemukan pola karakteristik klinis pada kanker prostat dengan mutasi BRCA2. Karakteristik tersebut diformulasikan berdasarkan temuan aspek-aspek klinis seperti gambaran patologis, ekspresi *prostate antigen serum* atau PSA, dan karakteristik genomik (7).

Berdasarkan studi tersebut, secara patologis ditemukan tumor dengan skor Gleason 5 lebih banyak membawa mutasi BRCA2 dibandingkan dengan BRCA2 *wildtype*, meskipun perbedaannya tidak terlalu signifikan. Selain itu, kanker dengan mutasi BRCA2 juga lebih sering mempresentasikan gambaran histologis berupa *small cell carcinoma* atau tumor neuroendokrin (7). Meskipun langka, *small cell prostate carcinoma* diketahui memiliki tingkat agresivitas yang sangat tinggi. Pada keadaan ini, tanda dan gejala yang dapat dialami pasien adalah terjadinya makrohemia, nyeri perineal berkepanjangan, dan nilai PSA yang relatif rendah pada pemeriksaan. Kadar PSA yang rendah pada *small cell prostate carcinoma* disebabkan oleh minimnya ekspresi reseptor androgen pada tumor, sehingga tidak dapat mensekresi PSA (8). Hal ini mengindikasikan bahwa klinisi dapat mempertimbangkan diagnosis tumor prostat neuroendokrin pada massa prostat dengan kadar PSA rendah.

Penelitian yang sama menemukan bahwa konsentrasi PSA yang rendah terdapat juga pada kanker prostat dengan mutasi BRCA2 yang sudah metastasis. Teh *et al.* mengusulkan melalui studinya bahwa progresi kanker dengan mutasi BRCA2 menjadi metastasis yang sangat cepat tidak terjadi bersamaan dengan peningkatan kadar PSA. Pada profil genomik, ditemukan bahwa pembawa mutasi BRCA2 mengalami ko-mutasi dengan gen ATM dan/atau APC, sehingga akumulasi dari mutasi gen-gen ini memengaruhi progresivitas kanker secara signifikan (8).

MUTASI GEN ATM

Varian genetik lainnya yang lebih jarang namun juga diasosiasikan dengan presentasi sub tipe kanker prostat yang cukup agresif adalah mutasi pada gen ATM. Gen ATM atau *Ataxia Telangiectasia Mutated* adalah gen yang menyandi *serine/threonine kinase enzyme* terkait PI3K yang berperan pada konservasi integritas genomik. Adanya mutasi ATM ini menyebabkan sindrom *ataxia telangiectasia* yang identik dengan kondisi klinis seperti neurodegenerasi, defisiensi imun, dan peningkatan kerentanan terhadap kanker. Kanker yang dikaitkan dengan mutasi ini termasuk kanker payudara, pankreas, paru-paru, tiroid, dan juga prostat (9).

Data dari *Cancer Genome Atlas* menyatakan bahwa sekitar 7% sampel tumor prostat yang dianalisis secara molekuler menunjukkan adanya perubahan pada gen *germline* ataupun somatik ATM. Adanya varian patogenik ATM pada penderita kanker prostat diketahui berdampak pada penurunan tingkat kesintasan secara keseluruhan. Karlsson *et al.* memprediksi risiko

kanker prostat pada laki-laki yang membawa mutasi gen ATM meningkat 4 kali lipat dan meningkatkan kemungkinan onset penyakit lebih dini (10).

Berdasarkan studi Karlsson *et al.*, 65 sampel (1.2%) dari 5,560 pasien kanker prostat teridentifikasi membawa varian patogenik ATM. Di antara hasil identifikasi ini, mutasi-mutasi yang terjadi antara lain *frameshift indels* (n=19), mutasi *stop-gain* (n=16), varian *splice-site* (n=6), varian *missense* (n=8), delesi *in-frame* (n=1), dan varian *start lost* (n=1). Penelitian ini juga melibatkan analisis berdasarkan subkategori klinis antara lain riwayat keluarga, status metastasis, skor Gleason, dan tingkat agresivitas penyakit. Dengan melibatkan faktor-faktor ini, *odds ratio* varian genetik ATM dengan kejadian kanker prostat meningkat pada status subkategori yang signifikan (adanya riwayat keluarga, kanker metastasis, skor Gleason ≥ 8 , penyakit agresif). Selain itu, varian ATM juga cenderung diidentifikasi pada kasus-kasus yang terdiagnosis pada usia lebih muda yaitu di bawah 65 tahun (10).

Varian ATM dapat menjadi prediktor risiko mortalitas terkait kanker prostat. Pada studi Karlsson *et al.*, prevalensi mortalitas pasien kanker prostat yang membawa varian patogenik ATM adalah sebesar 7.3%, dengan persentase mortalitas paling banyak terjadi pada usia di bawah 65 tahun. Oleh karena itu, dapat dikatakan bahwa skrining dan deteksi dini mutasi genetik pada pria di bawah usia 65 tahun penting untuk dilakukan agar dapat membantu menentukan intervensi yang sesuai untuk menangani risiko kanker prostat. Terkait dengan presentasi klinis lainnya, penelitian-penelitian terdahulu juga mencatat adanya dampak yang tidak menguntungkan dari



radioterapi pada individu dengan varian ATM. Dampak tersebut berupa ketidakefektifan serta toksisitas dari radioterapi yang menyebabkan di antaranya pendarahan rektal dan juga disfungsi erektile pada pasien (11,12).

MUTASI GEN CHEK2

CHEK2 merupakan gen pada kromosom 22q yang menyandi protein *checkpoint kinase* G2. Protein ini berperan penting dalam proses penekanan tumor dengan mereparasi DNA yang mengalami kesalahan saat replikasi. Pada saat terjadi kesalahan pada replikasi DNA, CHEK2 yang berfungsi normal akan mengalami fosforilasi dan teraktivasi, kemudian menginduksi penghentian siklus sel dan apoptosis sehingga mencegah terjadinya tumorigenesis. Varian mutasi CHEK2 yang umum ditemukan antara lain I157T, 444+1G>A, dan 1100delC. Mutasi pada CHEK2 berupa 1100delC diasosiasikan erat dengan kejadian kanker payudara, namun juga telah dilaporkan pada kanker prostat, kandung kemih, kolorektal, dan lainnya. Beberapa studi dengan lingkup lebih kecil lainnya melaporkan varian mutasi *missense* I157T atau IVS2+1G>A juga meningkatkan risiko kanker prostat (13).

Wang *et al.* merumuskan tiga kesimpulan dari hasil *systematic review* dan meta-analisis yang mengarahkan pada keterkaitan mutasi CHEK2 dengan suseptibilitas serta prognosis kanker prostat. Pertama, hasil analisis tersebut mengonfirmasi keterlibatan mutasi CHEK2 pada peningkatan insiden kanker prostat, khususnya pada individu yang teridentifikasi memiliki varian 1100delC dan *missense* I157T. Kedua, individu pembawa mutasi CHEK2 perlu memperketat

skrining kanker prostat agar bisa mendapatkan terapi sedini mungkin untuk mendapatkan prognosis yang lebih baik. Selanjutnya, mutasi CHEK2 juga memiliki peluang dalam pengembangan terapi target di masa yang akan datang (13).

Pada studi Pritchard *et al.*, mutasi CHEK2 lebih banyak ditemukan pada kanker prostat metastasis dibandingkan kanker lokal (3). Selain itu, studi Wu *et al.* juga menemukan karakteristik mutasi CHEK2 yang lebih agresif dan dapat menyebabkan kematian pada pasien kanker prostat. Dua pasien dengan mutasi CHEK2 pada studi ini dikategorikan sebagai risiko menengah dan risiko tinggi dengan skor Gleason masing-masing 4+3 dan 5+4 (14).

Sejalan dengan penelitian terdahulu, penelitian lain yang melakukan analisis terhadap 12 artikel menemukan bahwa mutasi varian spesifik 1100delC pada gen CHEK2 adalah varian yang secara signifikan dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker prostat, terutama pada laki-laki dengan riwayat keluarga. Ditemukan bahwa pembawa mutasi *germline* 1100delC pada gen CHEK2 meningkatkan risiko kanker sebesar 4.9 kali lipat dibandingkan dengan individu tanpa mutasi tersebut. Rejimen pengobatan yang ditargetkan secara spesifik untuk mutasi 1100delC dapat memberikan efek terapeutik yang berarti, sebab mutasi 1100delC merupakan mutasi *frameshift* yang menghambat aktivitas kinase dan membuat fungsi protein yang berperan dalam proses reparasi DNA yang rusak menjadi tidak efektif. Studi mengenai suseptibilitas kanker mutasi gen CHEK2 mayoritas melibatkan populasi Eropa, dan dilaporkan langka pada populasi Asia. Meskipun begitu, informasi mutasi gen CHEK2 tetap bermakna bagi prediksi dan prognosis kanker prostat (15).

MUTASI GEN LAIN YANG MENINGKATKAN PREDISPOSISI KANKER PROSTAT

Selain ketiga mutasi gen terbanyak di atas, kerusakan akibat mutasi pada gen-gen sistem *mismatch repair*/MMR (MLH1, MSH2, MSH2, dan PMS2) juga dikaitkan dengan peningkatan suseptibilitas kanker prostat yang berciri-ciri onset dini, agresif, atau metastasis. Mekanisme dari defisiensi gen *mismatch repair* yang dapat berpengaruh pada pembentukan kanker adalah terbentuknya *microsatellite instability* (MSI) yang menyebabkan pengulangan tandem suatu sekuens DNA tertentu. Pengulangan tandem ini kemudian meningkatkan multiplikasi kesalahan replikasi DNA yang pada akhirnya berkembang menjadi kanker. Kondisi ini dikenal juga sebagai *Lynch Syndrome* (16).

Lynch Syndrome adalah kelainan yang diturunkan secara autosomal dominan, dan terjadi akibat kerusakan pada salah satu dari 4 gen yang terlibat dalam sistem *mismatch repair*. Diketahui bahwa tumor dengan defisiensi *mismatch repair* ini meningkatkan risiko terjadinya mutasi sebesar 1000 kali lipat dibandingkan tumor dengan sistem *mismatch repair* yang berfungsi normal. Peran daripada gen *mismatch repair* dalam kontribusi kejadian kanker prostat cukup tinggi, hal ini ditunjukkan oleh sebuah *systematic review* yang melaporkan bahwa 73% dari mutasi gen yang terdapat pada pasien kanker prostat berasal dari mutasi gen *mismatch repair*. Temuan ini menunjukkan bahwa pembawa mutasi gen *mismatch repair* memiliki peningkatan risiko 3.67 kali lebih besar untuk perkembangan kanker prostat dalam hidupnya. Dalam studi ini, dicatat bahwa mutasi pada gen MSH2 berdampak pada peningkatan risiko yang paling tinggi dibandingkan gen-gen *mismatch*

repair lainnya, yaitu sebesar 23.8%. Selanjutnya, mutasi gen MSH1 meningkatkan risiko sebesar 13.8%, disusul MSH6 sebesar 8.9%, dan PMS2 sebesar 4.6%. Deteksi mutasi gen-gen ini berimplikasi pada prediksi prognosis kanker prostat yang dilihat dari respons imun terhadap agen *immune checkpoint inhibitor* (16).

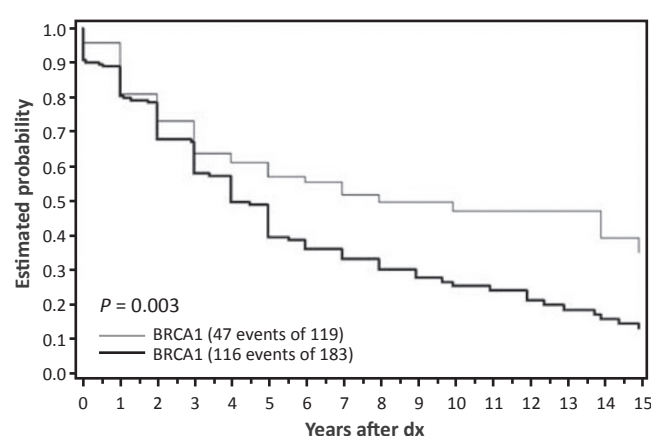
PROGNOSIS KANKER PROSTAT PADA PEMBAWA MUTASI GEN HEREDITER

Mutasi gen tertentu dapat menyebabkan variasi pada ekspresi, fungsi, serta regulasi gen sehingga berdampak pada respons terapeutik dan pada akhirnya perbedaan pada *outcome* klinis dari pasien kanker itu sendiri. Studi telah menunjukkan bahwa pembawa mutasi gen tersebut memiliki prognosis dan kelangsungan hidup secara keseluruhan yang lebih buruk dibandingkan pasien-pasien kanker tanpa mutasi gen (16).

Prevalensi mutasi gen BRCA1 dan BRCA2 lebih banyak ditemukan pada kanker prostat yang sudah metastasis dibandingkan dengan tumor lokal. Hal ini didukung oleh sebuah studi yang melibatkan 2000 pasien kanker prostat, di mana sebagian pasien membawa mutasi BRCA1 dan/atau BRCA2 dan menunjukkan bahwa 23% dari pasien pembawa mutasi ini menyebabkan kanker berkembang menjadi metastasis, 5 tahun setelah mendapatkan prostatektomi radikal. Pada populasi yang tidak membawa mutasi gen, prevalensi berkembangnya tumor menjadi metastasis adalah 7%. Membawa mutasi gen tertentu juga dikaitkan dengan tingkat kematian yang lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak membawa mutasi patogenik. Studi lain

menunjukkan bahwa pembawa mutasi BRCA2 memiliki risiko mortalitas 70% lebih tinggi dibandingkan mereka yang membawa mutasi BRCA1 (16).

Pada studi Doan *et al.*, ditunjukkan bahwa median kelangsungan hidup pembawa mutasi BRCA2 adalah pada 4 tahun setelah diagnosis. Pada 10 tahun setelah diagnosis, 53% pasien kanker prostat meninggal dunia (17). Hal ini mengindikasikan bahwa mutasi BRCA2 berkontribusi pada perkembangan kanker prostat yang agresif. Gambar 2 menunjukkan estimasi probabilitas kesintasan pasien kanker prostat dengan mutasi BRCA1 dan/atau BRCA2. Terlihat bahwa pembawa mutasi BRCA1 memiliki tingkat kesintasan lebih tinggi dibandingkan pembawa mutasi BRCA2, di mana pada studi tersebut median kesintasan pembawa mutasi BRCA1 adalah selama 8 tahun, sementara pembawa mutasi BRCA2 selama 4 tahun. Secara akumulasi, angka harapan hidup selama 10 tahun adalah 47% untuk pembawa mutasi BRCA1 dan 25% untuk pembawa mutasi BRCA2.

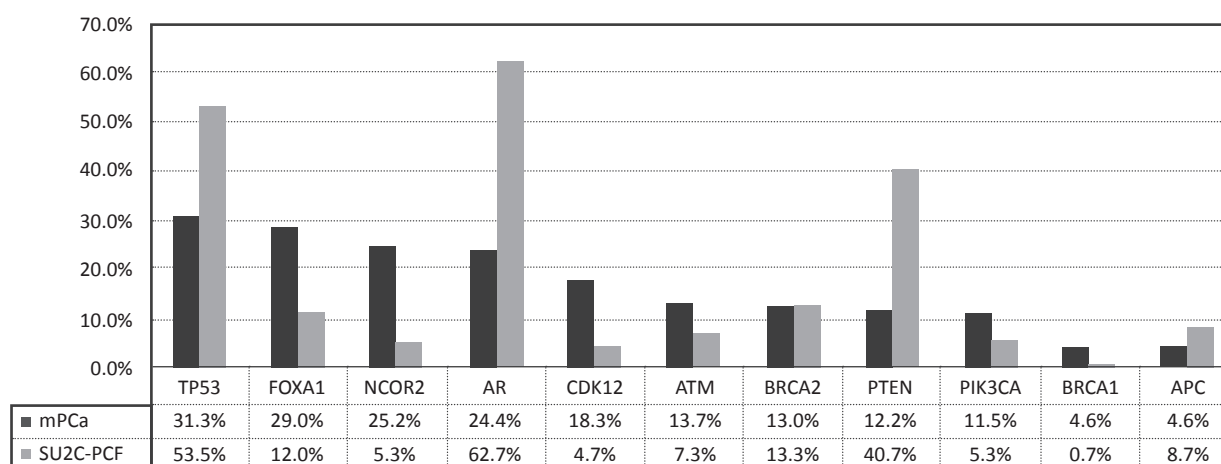


Gambar 2. Grafik probabilitas *survival* pasien kanker prostat dengan mutasi BRCA1 dan/atau BRCA2 (17).

Prediksi prognosis untuk kanker prostat yang sudah metastasis memiliki penilaian yang

berbeda. Kanker prostat metastasis diasosiasikan dengan perjalanan klinis yang cukup buruk dan pengobatan tidak optimal, yang ditandai dengan munculnya resistensi terhadap pengobatan serta lebih tingginya tingkat kematian. Salah satu penyebab terjadinya resistensi terhadap pengobatan adalah heterogenitas intratumor pada histopatologi pasien. Identifikasi kelainan di tingkat molekuler dapat membantu memprediksi respons kanker prostat terhadap *targeted therapy* yang telah disetujui di dalam pedoman, dan ini mendukung pengobatan presisi yang disesuaikan dengan setiap pasien.

The Chinese Expert Consensus on Genomic Testing of Prostate Cancer Patients (edisi 2020) merekomendasikan pemeriksaan genetik pada pasien kanker prostat yang tergolong dalam risiko tinggi, risiko sangat tinggi, kanker stadium lanjut yang lokal, dan juga kanker yang sudah metastasis. Pemeriksaan genetik biasanya dilakukan menggunakan metode *Next Generation Sequencing* (NGS) dengan mengidentifikasi mutasi genetik pada sampel hasil biopsi tumor. Selain itu, sampel darah juga dapat digunakan untuk melakukan identifikasi mutasi genetik. Menurut studi yang meneliti mutasi genetik pada kanker metastasis, ditemukan bahwa mutasi CDK12 (18.3%) lebih banyak dibandingkan pada kanker lokal (13.6%) dan ini diasosiasikan dengan respons yang buruk terhadap pengobatan *Androgen receptor signaling inhibitor* (ARSI), docetaxel, dan PARP inhibitor. Pada kanker prostat, mutasi CDK dapat muncul pada tahap awal penyakit dan tingkat progresinya sangat cepat pada pasien metastasis (18). Distribusi perubahan genetik yang diidentifikasi pada kanker prostat metastasis dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Persebaran mutasi somatik pada kanker prostat metastasis (18).

Informasi mengenai mutasi gen ini pada seseorang tidak hanya bermanfaat bagi pasien yang diperiksa, namun juga dapat menjadi informasi klinis yang berharga bagi anggota keluarga pasien yang masih sehat. Misalnya, pembawa mutasi BRCA1 dan/atau BRCA2 dapat memprediksi risiko terjadinya kanker payudara, kolon, dan pankreas baik pada pria maupun wanita sehingga anggota keluarga berisiko dapat menentukan strategi pencegahan dengan lebih komprehensif dan personal.

lebih dari 75 tahun. Terapi yang diberikan pada umumnya adalah enzalutamide dan abiraterone yang bekerja dalam pemblokiran reseptor androgen dan penghambatan sintesis androgen. Meskipun begitu, pada kanker prostat metastasis yang sudah memasuki stadium resisten kastrasi (*metastatic castration resistant PCa/mCRPC*) dan terdeteksi mutasi genetik, terlihat bahwa terjadi penurunan respons terhadap agen-agen penekan hormon androgen tersebut sehingga strategi pengobatan dapat dilakukan agar penanganan lebih efektif (19).

TARGET TERAPEUTIK PADA GEN-GEN SPESIFIK YANG TERLIBAT

Berkat kemajuan pada metode diagnosis, uji klinis dan juga munculnya perkembangan dalam pengobatan, terapi kanker prostat juga mengalami perkembangan yang berfokus pada pengendalian penyakit di tingkat molekular. Penggunaan *androgen deprivation therapy* (ADT) atau penurunan hormon androgen diketahui merupakan terapi standar yang efektif untuk digunakan pada pasien dengan penyakit yang sudah stadium lanjut, terutama pada usia

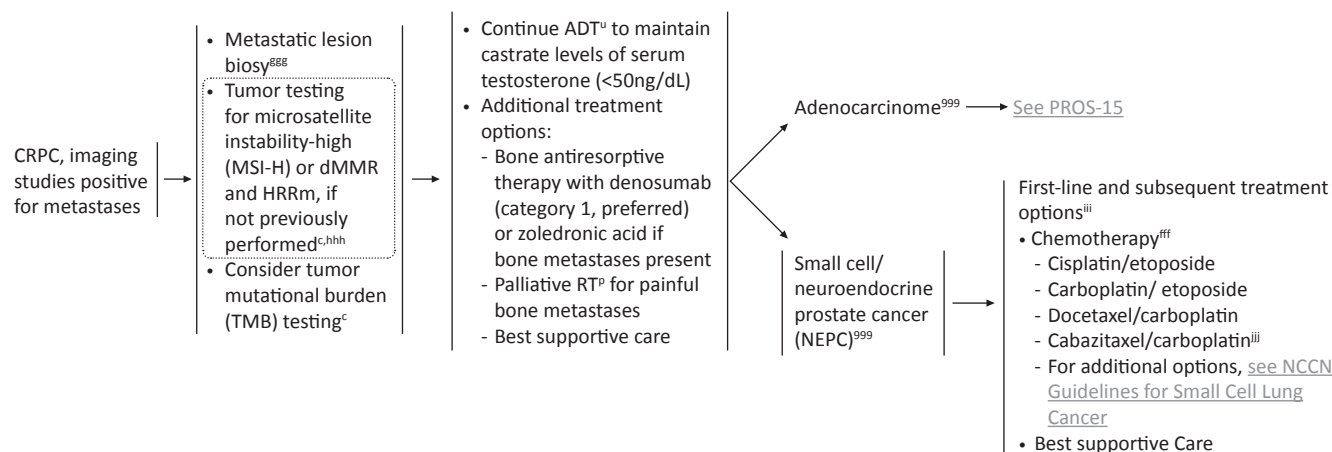
Pengobatan golongan PARP inhibitor seperti olaparib, rucaparib, niraparib, dan telazoparib memiliki potensi yang baik memberikan manfaat pada kanker prostat dengan mutasi genetik tertentu. *The Food and Drug Administration* (FDA) telah menyetujui pemberian Olaparib pada pasien mCRPC dengan mutasi pada gen BRCA1/BRCA2 dan ATM oleh karena manfaat antitumor yang tahan lama. Terlihat bahwa tingkat respons Olaparib sebesar 88% pada pasien dengan varian genetik pada gen BRCA1/BRCA2 dan 6% pada pasien yang tidak memiliki varian genetik. Selain itu, rucaparib juga dinilai bermanfaat untuk

pembawa mutasi BRCA1/BRCA2, namun tidak disarankan diberikan kepada pasien kanker prostat pembawa mutasi ATM. Respons pengobatan dengan PARP inhibitor juga terlihat dari tingkat responsivitas terhadap konsentrasi PSA pasien kanker prostat. Sebuah studi meneliti respons Olaparib terhadap pasien yang telah melakukan prostatektomi dan mengalami rekurensi biokimia, dan mendapatkan hasil PSA yang responsif sebanyak 35% dari seluruh pasien. Seperti halnya Olaparib, pemberian Rucaparib berdasarkan studi TRITON2 menunjukkan bahwa pasien dengan mutasi BRCA1 atau BRCA2 yang telah diterapi dengan agen hormonal lini kedua beserta terapi golongan taxane memiliki tingkat respons sebesar 54.8%. Penelitian mengenai efektivitas Olaparib dan Rucaparib hingga saat ini masih berlangsung untuk menilai tingkat responsivitas kanker prostat baik pada kasus yang metastatik, non-metastatik maupun berulang (20).

Identifikasi mutasi pada gen MMR seperti MLH1, MSH2, MSH2, dan PMS2 juga berimplikasi pada prediksi sensitivitas terhadap pemberian imunoterapi sebagai pengobatan kanker. Hasil studi saat ini mengungkapkan adanya

kemungkinan manfaat klinis bagi pasien kanker prostat metastasis yang membawa mutasi gen MMR yang diberikan imunoterapi berupa PD-1 inhibitor selain terapi standar agen hormonal. Studi lainnya menunjukkan peluang respons PD-1 inhibitor menyeluruh maupun parsial pada kanker yang sudah memasuki tahap mCRPC. Berdasarkan hasil-hasil studi tersebut, FDA di tahun 2017 telah menyetujui pemberian PD-1 *inhibitor* Pembrolizumab untuk pasien-pasien dengan profil molekuler defisiensi MMR (dMMR), atau setara dengan gambaran molekuler *microsatellite instability-high* (MSI-H) (19).

Oleh sebab itu, pemeriksaan genetik yang mencakup gen MMR untuk mendeteksi status *microsatellite instability* (MSI) juga telah direkomendasikan oleh pedoman *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) terbaru. Pemeriksaan MSI direkomendasikan untuk pasien terdiagnosis kanker prostat, khususnya pasien mCRPC (namun dapat juga dipertimbangkan pada pasien dengan kanker prostat regional atau *metastatic castration-naïve*) agar dapat memprediksi secara klinis tingkat keberhasilan imunoterapi. Pembrolizumab terutama juga



Gambar 4. Algoritma pemeriksaan MSI (dalam lingkaran) dan tatalaksananya pada mCRPC berdasarkan NCCN (21).

direkomendasikan sebagai terapi lanjutan pada pasien mCRPC yang mengalami progresi penyakit setelah sebelumnya diterapi dengan docetaxel maupun terapi hormonal (21).

Kanker prostat merupakan kanker yang sangat agresif, sehingga pemanfaatan PD-1 inhibitor yang bekerja mengamplifikasi fungsi sistem imun yang melawan sel kanker disarankan.

Keistimewaan *targeted therapy* pada pengobatan kanker adalah secara spesifik bekerja mengalterasi protein yang berperan dalam penghancuran sel kanker tanpa merusak sel-sel sehat di sekitarnya. Penentuan *targeted therapy* ini tidak lepas dari peran pemeriksaan profil molekular pasien kanker dan sangat diutamakan dilakukan pada individu yang mengalami kegagalan terapi lini pertama kanker prostat agar bisa dengan segera menentukan perubahan terapi yang lebih efektif.

PENUTUP

Secara keseluruhan, pemahaman mengenai identifikasi dan implikasi genetik pada kanker prostat berperan penting dalam upaya penilaian risiko terjadinya kanker, pencegahan, diagnosis, dan pengobatan penyakit. Dengan melibatkan perkembangan medis berbasis genetika terkini, penanganan kanker prostat juga diharapkan bisa lebih optimal, pada akhirnya meningkatkan kualitas hidup pasien kanker prostat. Laboratorium Prodia menyediakan pemeriksaan CARisk 2.0 yang dapat mengidentifikasi risiko kumulatif kanker prostat dengan melakukan perhitungan PRS dengan metode microarray. Hasil yang didapatkan berguna untuk membantu menentukan strategi pencegahan kanker di kemudian hari. Sementara itu, identifikasi varian

genetik yang bersifat monogenik dapat dilakukan dengan pemeriksaan multigen panel Hereditary Cancer Risk. Pemeriksaan ini mengidentifikasi 48 gen *high penetrance* yang diasosiasikan dengan kejadian 8 jenis kanker, termasuk kanker prostat. Hasil varian patogenik atau *likely* patogenik yang ditemukan dapat membantu menentukan terapi yang efektif untuk pasien.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA A Cancer J. Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Safriadi F, Novesar AR. Five-Year Profiles of Prostate Cancer Patients in A Tertiary Hospital in Indonesia. *Maj. Kedokt. Bdg.* 2021 Jun 30;53(2):101-6.
3. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Aug 4;375(5):443-53.
4. Nicolosi P, Ledet E, Yang S, Michalski S, Freschi B, O'Leary E, et al. Prevalence of Germline Variants in Prostate Cancer and Implications for Current Genetic Testing Guidelines. *JAMA Oncol.* 2019 Apr 1;5(4):523-8.
5. Greenberg SE, Hunt TC, Ambrose JP, Lowrance WT, Dechet CB, O'Neil BB, et al. Clinical Germline Testing Results of Men With Prostate Cancer: Patient-Level Factors and Implications of NCCN Guideline Expansion. *JCO Precis Oncol.* 2021;5:PO.20.00432.



6. Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, Evans DG, Bancroft E, Adlard J, et al. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur. Urol.* 2020 Jan 1;77(1):24-35.
7. Han H, Park CK, Cho NH, Lee J, Jang WS, Ham WS, et al. Characteristics of BRCA2 Mutated Prostate Cancer at Presentation. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 Jan;23(21):13426.
8. Teh S, Inn FX, Rizuana IH, WM WM. A rare case of prostate neuroendocrine tumor: A case report. *Front. oncol.* [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 25];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.1009146>
9. Kaur H, Salles DC, Murali S, Hicks JL, Nguyen M, Pritchard CC, et al. Genomic and Clinicopathologic Characterization of ATM-deficient Prostate Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2020 Sep 15;26(18):4869-81.
10. Karlsson Q, Brook MN, Dadaev T, Wakerell S, Saunders EJ, Muir K, et al. Rare Germline Variants in ATM Predispose to Prostate Cancer: A PRACTICAL Consortium Study. *Eur. Urol. Oncol.* 2021 Aug 1;4(4):570-9.
11. Andreassen CN, Rosenstein BS, Kerns SL, Ostrer H, De Ruysscher D, Cesaretti JA, et al. Individual patient data meta-analysis shows a significant association between the ATM rs1801516 SNP and toxicity after radiotherapy in 5456 breast and prostate cancer patients. *Radiother Oncol.* 2016 Dec;121(3):431-9.
12. Cesaretti JA, Stock RG, Lehrer S, Atencio DA, Bernstein JL, Stone NN, et al. ATM sequence variants are predictive of adverse radiotherapy response among patients treated for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Jan 1;61(1):196-202.
13. Wang Y, Dai B, Ye D. CHEK2 mutation and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Sep 15;8(9):15708-15.
14. Wu Y, Yu H, Zheng SL, Na R, Mamawala M, Landis T, et al. A comprehensive evaluation of CHEK2 germline mutations in men with prostate cancer. *Prostate.* 2018 Jun;78(8):607-15.
15. Hale V, Weischer M, Park JY. CHEK2*1100delC Mutation and Risk of Prostate Cancer. *Prostate Cancer.* 2014 Nov 6;2014:e294575.
16. Doan DK, Schmidt KT, Chau CH, Figg WD. Germline Genetics of Prostate Cancer: Prevalence of Risk Variants and Clinical Implications for Disease Management. *Cancers (Basel).* 2021 Apr 29;13(9):2154.
17. Narod SA, Neuhausen S, Vichodez G, Armel S, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Rapid progression of prostate cancer in men with a BRCA2 mutation. *Br J Cancer.* 2008 Jul;99(2):371-4.
18. Zhu H, Ding Y, Huang H, Lin Q, Chen W, Yu Z. Prognostic value of genomic mutations in metastatic prostate cancer. *Heliyon.* 2023 Feb 17;9(3):e13827.
19. Vietri MT, D'Elia G, Caliendo G, Resse M, Casamassimi A, Passariello L, et al. Hereditary Prostate Cancer: Genes Related, Target Therapy and Prevention. *Int. J. Mol. Sci.* 2021 Jan;22(7):3753.
20. Das S, Salami SS, Spratt DE, Kaffenberger SD, Jacobs MF, Morgan TM. Bringing Prostate Cancer Germline Genetics into Clinical Practice. *J. Urol., Balt.* 2019 Aug;202(2):223-30.
21. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer Version 4.2023.*



FORUM DIAGNOSTICUM

ISSN 0854-7173 | No. 6/2023

Redaksi Kehormatan

Drs. Andi Wijaya, Ph.D.
Prof. Dr. dr. FX Budhianto Suhadi

Penanggung Jawab

Dr. Rina Triana, M.Farm, Apt.

Ketua Dewan Redaksi

Matthew Justyn, S.Si. M.Farm. Klin.

Anggota Dewan Redaksi

Gianni Yosephine, S.Si., M.Farm
Ardian Susanto, M.Farm
Bena Zaira, S.Si., M.Farm.Klin.
Amadea Risanggita Kinanthi, S.Si
Bernadette Vania Lundina Arman S.Ked., M.A.

Alamat Redaksi

PT. Prodia Widyahusada, Tbk.
Jl. Kramat Raya 150, Jakarta 10430
Telepon: (021) 3144182 (Hunting)
Fax: (021) 3926675
e-mail: produk@prodia.co.id
website: www.prodia.co.id



Certificate Number : JKT 0403247
Certified to QMS

Januari 2024 - PR0007186