

## Dinner Symposia Brexel di PERABOI (Perhimpunan Ahli Bedah Onkologi) Malang, 1 November 2007



Dimoderatori oleh Dr.Edy Herman Tanggo, Sp.B(K).Onk, pembicara Dr. Dradjat Suardi, Sp.B(K).Onk menyampaikan presentasi "The Role of Docetaxel in Breast Cancer" dan Prof.Arini Setiawati Ph.D yang karena berhalangan diganti oleh penulis sendiri dengan judul "Pharmacology of Taxoid Especially with Docetaxel".

Dalam presentasinya Dr. Dradjat menyampaikan pendahuluan sejarah pemberian kemoterapi ajuvan modern pada kanker payudara mulai tahun 1970 dengan kemoterapi berbasis non antrasiklin, dilanjutkan tahun 1980 dengan kemoterapi berbasis antrasiklin (doxorubicin/epirubicin), mulai tahun 1990 berkembang kemoterapi berbasis taxoid baik dengan paclitaxel maupun docetaxel dengan pemberian sekuensial A-T-C (Antrasiklin, Taxoid, Cyclophosphamide) atau A-C-T (Antrasiklin, Cyclophosphamide, Taxoid) maupun kombinasi AT/TAC yang menunjukkan efektivitas kombinasi Taxoid Antrasiklin jauh lebih baik dibandingkan antrasiklin non taxoid sehingga di tahun 2000 mulai pula berkembang target terapi dalam kombinasi dengan kemoterapi.

### Peran Docetaxel pada kanker payudara stadium dini

Docetaxel sebagai kemoterapi ajuvan pada kanker payudara stadium dini, dalam uji klinik **BCIRG 001 N+** polikemoterapi TAC dibandingkan dengan FAC melibatkan 1.500 pasien dan **North American Intergroup N+ 1-3/N0** membandingkan AT dengan AC pada 3.200 pasien; didapatkan *Disease Free Survival* maupun *Overall survival* pada kelompok berbasis taxoid secara bermakna lebih tinggi, bahkan dengan penilaian faktor HER2 positif *Disease Free Survival* 2 dan 4 tahun pada kelompok Docetaxel lebih tinggi dibandingkan kelompok non docetaxel.

Dalam **Aberdeen TAX 301 Study** yang melibatkan 162 pasien kanker payudara stadium dini diperlihatkan peran Docetaxel sebagai neoajuvan pada kanker payudara dengan disain penelitian: pasien mendapatkan pertama kali CVAP 4 siklus, kemudian dibagi dalam kelompok respon (+) dan (-), di kelompok respon (-) dilanjutkan dengan pemberian docetaxel tunggal 4 siklus dan di kelompok dengan respon (+) terbagi dalam 2 kelompok yaitu kelompok docetaxel 4 siklus dibandingkan dengan lanjutan pemberian CVAP 4 siklus, diperoleh hasil sbb:

	CVAP	Docetaxel	Nilai p
ORR	66 %	94 %	0,001
CR	34 %	62 %	

ORR : Overall Response Rate, CR : Complete Response

Dalam penelitian ini 43 pasien respon (-), dilanjutkan dengan pemberian docetaxel tunggal, dicapai ORR hingga 55 % de-

ngan CR 13 % dan PR (*partial response*) sebesar 42 %, dengan kesempatan operasi baik mastektomi maupun *breast conserving surgery* secara bermakna lebih tinggi pada kelompok docetaxel.

Dalam kumpulan penelitian docetaxel sebagai kemoterapi neoajuvan, juga dilaporkan pemberian kemoterapi docetaxel tunggal maupun kombinasi dengan pemberian *sequential* maupun *concurrent* didapatkan ORR yang hampir sama hingga di atas 79% .

Terakhir disampaikan laporan meta-analisis terbaru pemberian kemoterapi taxoid dibandingkan kemoterapi non taxoid pada kanker payudara stadium dini maupun lanjut : sebagai terapi lini pertama pada kanker payudara stadium lanjut, *overall survival*, *disease free survival* maupun *overall response* secara bermakna lebih tinggi pada kelompok taxoid. Demikian pula pada meta-analisis dari 12 uji klinik yang melibatkan 21.191 pasien (kelompok taxoid 11.069 dan kelompok non taxoid 10.122) didapat kelompok taxoid secara bermakna meningkatkan *overall survival* dan *disease free survival*, dan pemberian taxoid menggantikan antrasiklin tidak meningkatkan risiko kardi toksik dengan laporan mual, muntah, lekemia sekunder serta sindrom mielodisplastik lebih rendah.

Dalam *Pharmacology of Taxoid Especially with Docetaxel*, dijelaskan sejarah zat aktif taxoid yang pertama kali ditemukan adalah paclitaxel dari spesies *Taxus brevifolia* di Eropa tahun 1970 an dan kemudian berkembang ditemukan docetaxel dari spesies *Taxus baccata* di Amerika tahun 1980 yang mulai diteliti secara preklinik dan akhirnya di tahun 1996 untuk pertama kalinya Docetaxel diakui sebagai terapi lini kedua pada kanker payudara; hingga tahun 2007 ini docetaxel telah diakui untuk 5 indikasi sebagai terapi utama pada kanker payudara kombinasi antrasiklin, kanker paru, kanker ovarium masing masing dalam kombinasi dengan kemoterapi platinum, kanker prostat kombinasi docetaxel dengan prednison dan terbaru docetaxel sebagai terapi induksi kombinasi cisplatin dan 5-FU pada kanker kepala dan leher.

Dalam penelitian preklinik diketahui secara farmakologi perbedaan struktur molekul docetaxel dengan paclitaxel adalah pada posisi 10 cincin baccatin gugus *hydroxyl docetaxel* menggantikan gugus asetat pada paclitaxel dan posisi 3' pada rantai samping gugus *O-tertiary butyl docetaxel* menggantikan gugus *phenylpropionate* pada paclitaxel, potensi yang lebih besar pada kelompok docetaxel baik dari kekuatan ikatan dengan b tubulin, retensi yang juga lebih lama dalam intraseluler kanker serta kekuatan menyetuskan apoptosis dengan menghambat fosforisasi dari *overekspresi* onkoprotein bcl-2 yang ditemukan tinggi pada beberapa jenis sel kanker di antaranya pada kanker prostat, paru dan payudara menjadikan kekuatan apoptosis docetaxel 100 kali lebih besar.

Pada docetaxel terdapat korelasi antara dosis dengan efektivitas dan keamanan obat; respon didapatkan pada rentang dosis 60-100 mg/m<sup>2</sup>, lama remisi maupun harapan hidup paling tinggi didapat pada dosis 100 mg/m<sup>2</sup> tetapi dibatasi terutama dengan kejadian efek samping netropenia sehingga dosis yang direkomendasikan terutama adalah dosis 75 mg/m<sup>2</sup> baik dalam pemberian tunggal maupun kombinasi, pemberian dapat singkat yaitu secara infus IV 1 jam; beberapa hal yang perlu diperhatikan adalah pemberian premedikasi golongan steroid yaitu deksametason 16 mg dalam dosis terbagi 2 dimulai sehari sebelum pemberian kemoterapi, pada hari pemberian kemoterapi dan setelah pemberian kemoterapi, dengan tujuan mengurangi risiko hipersensitivitas, mencegah retensi cairan dan infus set khusus non PVC untuk mengurangi luhuhnya DEHP dalam infus set PVC. (ARI)