



## ARTIKEL PENELITIAN—RESEARCH ARTICLE

# Asosiasi Sidik Tulang dengan *Prostate Specific Antigen*, *Gleason Score*, serta *Grade Group* Pasien Kanker Prostat

Reza Rinaldy Harahap<sup>1\*</sup>, Achmad Hussein Sundawa Kartamihardja<sup>1</sup>, Basuki Hidayat Hendra Budiawan<sup>1</sup>, Budi Darmawan<sup>1</sup>, Raden Erwin Affandi Soeriadi Koesoemah<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitas Padjadjaran

\*Korespondensi:  
rezaharahap21@gmail.com

### Abstrak

**Latar belakang:** Kanker prostat yang telah mengalami metastasis (terutama di tulang) sering tidak terdiagnosis dengan baik dan memiliki prognosis yang kurang baik. Sehingga, sangatlah penting dilakukan pemeriksaan dini dalam mendeteksi metastasis. Indikator pemeriksaan sidik tulang yang sering dipakai adalah kadar *prostate specific antigen* (PSA) dan *gleason score* (GS). Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis seberapa kuat faktor-faktor tersebut dalam mempengaruhi kejadian metastasis tulang pada kanker prostat.

**Metode:** Penelitian retrospektif analistik dengan rancangan potong lintang pada 189 data rekam medis pasien kanker prostat yang menjalani pemeriksaan sidik tulang Tc-99m MDP di RSUP Dr. Hasan Sadikin periode januari 2012 sampai desember 2016. Data PSA, GS dan *gleason grade* (GG) dianalisa secara bivariat dan multivariat.

**Hasil:** Dari 189 data rekam medis hanya 110 rekam medis yang masuk dalam kriteria inklusi. Dari hasil analisa bivariat, hanya PSA ( $p = <0,001$ ) yang memiliki asosiasi bermakna dengan kejadian metastasis tulang, namun semakin tinggi derajat GS maupun GG maka kemungkinan metastasisnya semakin tinggi (GS  $p=0,054$  dan  $p=0,036$ ). Dari analisa multivariat, PSA tetap menjadi faktor yang paling kuat asosiasinya dengan kejadian metastasis tulang pada kanker prostat dengan nilai  $p=0.001$ .

**Kesimpulan:** Dari analisa bivariat dan multivariat, kadar serum PSA memiliki asosiasi terhadap kejadian metastasis tulang pada pasien kanker prostat. Pada klasifikasi berdasarkan GS dan GG, semakin tinggi GS ataupun GG semakin tinggi pula kejadian metastasis tulangnya. Sehingga, hasil tersebut dapat membantu dalam mengidentifikasi pasien kanker prostat yang memiliki risiko tinggi untuk terjadinya metastasis tulang.

**Kata Kunci:** *Prostate-Specific Antigen*, *Gleason score*, *Gleason Grade*, Kanker Prostat, Metastasis Tulang, Sidik Tulang Tc-99m MDP.

## PENDAHULUAN

Kanker prostat adalah pertumbuhan sel-sel secara tidak terkendali dalam kelenjar prostat. Kanker prostat merupakan keganasan tersering dan menjadi penyebab kematian paling utama pada pria. Data di Amerika Serikat menunjukkan bahwa lebih dari 90% kanker prostat terdeteksi pada stadium dini dan regional, sehingga angka harapan hidup mencapai 5 tahun mendekati 100%.<sup>1</sup>

Di Indonesia, dari data tiga rumah sakit pendidikan yang ada di Jakarta, Surabaya, dan

Bandung dalam 8 tahun terakhir terdapat 1102 pasien kanker prostat dengan rerata usia 67,18 tahun. Pasien kanker prostat yang paling sering datang kerumah sakit adalah pasien dengan stadium lanjut sebesar 59,3%.<sup>2</sup> Selama periode 2004-2010 terdapat penderita kanker prostat sebanyak 318. Seratus sembilan puluh tiga kasus (60,7%) adalah organ confined dan 125 (39,3%) kasus telah bermetastases.<sup>3</sup>

Metastasis jauh pada kanker prostat ditandai dengan adanya metastasis ke tulang. Sekitar 70% pasien kanker prostat sudah mengalami metastasis



ke-tulang.<sup>4</sup> Penderita kanker prostat yang telah mengalami metastasis ke tulang memiliki angka harapan hidup yang lebih buruk dibandingkan dengan penderita kanker prostat yang belum mengalami metastasis ke tulang, sehingga pemantauan dini untuk mengetahui apakah telah terjadi metastasis ke-tulang menjadi sangat penting.<sup>5</sup>

Terdapat beberapa pemeriksaan diagnostik untuk mengetahui apakah telah terjadi metastasis tulang, namun pemeriksaan sidik tulang dengan Tc-99m-MDP memiliki nilai sensitivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan pemeriksaan konvensional lainnya.<sup>6,7</sup>

*Prostate specific antigen* (PSA) merupakan serin prostat yang secara fisiologis berperan sebagai pengencer air mani. Pada kanker prostat akan terjadi peningkatan ekspresi PSA kedalam sistem darah sebesar 100.000 kali lipat. Namun, peningkatan ekspresi dari PSA juga dapat disebabkan oleh hiperplasia prostat.<sup>8</sup>

Kadar normal PSA di dalam serum pada umumnya <4 ng/mL, namun pada pasien dengan kanker prostat akan terjadi peningkatan kadar PSA. Bila kadar PSA >10 ng/mL kemungkinan telah terjadi metastasis di tulang pada pasien kanker prostat sangatlah besar. Kadar PSA antara individu pada kelompok yang sama dapat bervariasi tergantung dari faktor lain yang mempengaruhinya.<sup>8</sup>

Pada tahun 1996, Donald F. Gleason, MD, PhD, untuk pertama kalinya menggunakan sistem penilaian untuk kanker prostat berdasarkan pola struktur tumor dari pemeriksaan histopatologi. Pola tumor 1, 2, dan 3 menunjukkan struktur tumor yang terbanyak menyerupai struktur normal sel kelenjar prostat, pola 4 dan 5 menunjukkan struktur kelenjar yang tidak normal.<sup>9</sup>

Sistem penilaian *Gleason Score* (GS) dari karsinoma prostat dapat menjadi faktor prognostik dalam memprediksi kegagalan biokimia, kekambuhan lokal, metastasis ke kelenjar getah bening disekitar kelenjar prostat dan juga metastasis jauh ke tulang pada pasien yang belum mendapatkan terapi. Semakin buruk pola sel kanker maka semakin tinggi kemungkinan terjadinya metastasis.<sup>9</sup>

*Grade Group* (GG) merupakan sistem *grading* baru yang didasarkan pada pemeriksaan histopatologi. Sistem *gleason* baru ini dibuat untuk

memperbaiki kekurangan yang terdapat pada sistem GS yang tidak membedakan antara GS 7 (3+4) dengan GS 7 (4+3), dimana GS 7 (4+3) memiliki nilai prognostik yang lebih buruk bila dibandingkan dengan GS 7 (3+4).<sup>9</sup>

Dari beberapa penelitian dan pedoman tentang tatalaksana kanker prostat masih didapatkan kontroversi kapan sebaiknya pemeriksaan sidik tulang dilakukan. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui asosiasi antara PSA, GS dan GG dalam kejadian metastasis tulang pada kanker prostat berdasarkan pemeriksaan sidik tulang Tc-99m MDP.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan secara retrospektif yang telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran. Subjek penelitian ini adalah data rekam medis pasien kanker prostat yang melakukan pemeriksaan sidik tulang di bagian Kedokteran Nuklir dan Pencitraan Molekuler RS DR Hasan Sadikin. Semua subjek penelitian merupakan pasien kanker prostat yang belum mendapatkan terapi.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui asosiasi antara variabel bebas dengan variabel tergantung, pengambilan subjek dimulai dengan dari identifikasi variabel tergantung. Berdasarkan metode tersebut, maka pendekatan yang digunakan adalah observasi analitik dengan rancangan potong lintang pada 189 data rekam medis penderita kanker prostat untuk mengetahui seberapa besar pengaruh PSA, GS, dan GG dengan terjadinya metastasis tulang.

Hubungan kadar PSA, derajat GS dan GG dengan metastasis tulang pada kanker prostat dianalisis dengan uji chi-kuadrat dengan alternatif uji *Fisher-exact*. Ukuran epidemiologi yang digunakan adalah rasio prevalensi dengan interval kepercayaannya. Perangkat lunak IBM SPSS versi 20 pada sistem operasi Windows digunakan untuk membantu perhitungan uji statistik. Semua uji statistik dilakukan pada level signifikansi 5%.



## HASIL

Pada penelitian ini didapatkan 189 data rekam medis pasien kanker prostat yang melakukan pemeriksaan sidik tulang di Departemen Kedokteran Nuklir dan Pencitraan Molekuler RSUP Dr. Hasan Sadikin mulai dari bulan januari 2012 sampai dengan bulan Desember 2016. Dari data tersebut didapati 110 data rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi (**Tabel 1**).

Terdapat 79 data rekam medis yang di eksklusi karena tidak memiliki data yang lengkap berupa kadar PSA dan GS ataupun hanya memiliki salah satu diantara PSA dan GS.

Terdapat 4 subjek yang memiliki usia <55 tahun dan 74 subjek yang memiliki usia >65 tahun.

Lesi metastasis ditulang berdasarkan sidik tulang didapati pada 61 subjek. Berdasarkan data pemeriksaan GS, subjek terbanyak adalah dengan GS 8. Berdasarkan klasifikasi GG, didapatkan subjek dengan GG 4 yang paling banyak. Berdasarkan kadar PSA, subjek terbanyak memiliki kadar PSA  $\geq 10$  dengan total subjek 98 (89,1%).

Angka kejadian metastasis tulang berdasarkan PSA, GS, dan GG pada 110 subjek dijabarkan dalam (**Tabel 2**).

Dari tabel 2 tersebut terlihat bahwa subjek-subjek dengan kadar PSA  $\geq 10$  ng/mL, GS  $\geq 7$ , dan GG 5 merupakan subjek yang paling sering terjadi metastasis di tulang.

**Tabel 1.** Karakteristik Sampel Penelitian

Karakteristik	N	%
Usia		
<35 tahun	0	0
35-44 tahun	0	0
45-54 tahun	4	3.6 %
55-64 tahun	32	29.1 %
$\geq 65$ tahun	74	67,2 %
Sidik Tulang		
Metastasis Positif	61	55.5 %
Metastasis Negatif	49	44.5 %
Gleason Score		
$\leq 6$	23	20.9 %
7	31	28.2 %
8	34	30.9 %
9-10	22	20%
Grade group		
1	23	20.9 %
2	17	15.5 %
3	14	12.7 %
4	34	30.9 %
5	22	20 %
PSA		
<10 ng/mL	12	10.9 %
$\geq 10$ ng/mL	98	89.1 %
Total	110	100 %



**Tabel 2.** Angka Keadian Metastasis Tulang Berdasarkan PSA, GS, dan GG

Indikator	Metastasis Tulang				Total
	( + )		( - )		
	n	%	n	%	
<b>PSA</b>					
< 10 ng/mL	3	25%	9	75%	12
≥ 10 ng/mL	58	59.2%	40	40.8%	98
<b>Gleason score</b>					
≤6	8	34.8%	15	65.2%	23
7	19	61.3%	12	38.7%	31
8	16	47.1%	18	52.9%	34
9-10	18	81.8%	4	18.2%	22
<b>Grade group</b>					
1	8	34.8%	15	65.2%	23
2	12	70.6%	5	29.4%	17
3	7	50%	7	50%	14
4	16	47.1%	18	52.9%	34
5	18	81.8%	4	18.2%	22
<b>Total</b>					

Dari hasil uji statistik bivariat didapatkan hasil bahwa PSA, GS, dan GG memiliki asosiasi dan dapat menjadi faktor sebagai prediktor terhadap kejadian metastasis ditulang pada kanker prostat. Namun PSA menjadi faktor yang paling kuat sebagai prediktor dalam memprediksi kejadian metastasis tulang pada kanker prostat. (Tabel 3 s/d 5).

Terdapat asosiasi antara kadar PSA dengan metastasis tulang pada pasien kanker prostat berdasarkan hasil sidik tulang 99mTc-MDP. Setiap kenaikan 1 unit kadar PSA pada skala log, akan meningkatkan log odds untuk metastasis tulang sebesar 0,47 kali. Didapatkan rasio odds (RO) 1,60 dengan interval kepercayaan (IK) sebesar 95% dan nilai p <0,001.

Terdapat asosiasi antara Gleason score dengan kejadian metastasis tulang pada pasien kanker prostat berdasarkan hasil sidik tulang 99mTc-MDP. Prevalensi metastasis tulang pada pasien dengan kriteria sedang dan tinggi lebih besar (RP = 1.76 dan 1.75 dengan interval kepercayaan 95%) kali dibandingkan prevalensi metastasis tulang pada pasien dengan kriteria rendah dengan nilai p =0.054 dan 0.036.

Hasil bivariat antara GG dengan metastasis tulang pada pemeriksaan sidik tulang 99mTc-MDP diatas terlihat adanya asosiasi antara Grade group dengan kejadian metastasis tulang pada pasien kanker prostat, namun belum bermakna secara statistik pada Grade group 3 dan 4, namun pada Grade group 2 prevalensi metastasis tulang lebih besar dibanding pada Grade group 3 dan 4, dengan RP 2.03 (IK 95%) dan nilai p =0.025. Prevalensi metastasis tulang paling besar pada Grade group 5 dengan rasio prevalensi 2.35 (IK 95 %) dan nilai p =0.001.

Analisis multivariabel antara kadar PSA, Gleason score, dan metastasis tulang didapatkan Log PSA (OR: 1.55 ; IK: 95% ; p = 0.001), GS sedang (OR: 2.35 ; IK 95% ; p = 0.168), GS tinggi (OR: 1.88 ; IK 95% ; p = 1.88) (Tabel 6).

Pada analisis multivariat antara kadar PSA, GG dan metastasis tulang juga didapatkan bahwa PSA memiliki asosiasi yang kuat dengan kejadian metastasis tulang pada kanker prostat dengan p=0,002 (Tabel 7).



**Tabel 3.** Asosiasi antara PSA dengan Metastasis Tulang Berdasarkan Hasil Sidik Tulang <sup>99mTc</sup>-MDP (Analisis Bivariat).

Efek	Parameter	Estimasi parameter	SE	Wald	Nilai p	RO (IK 95%)
Log PSA	$\beta_1$	0,47	0,13	12,99	<0,001	1,60 (1,24; 2,06)
Konstanta	$\beta_0$	-1,76	0,59	9,00	0,003	-

Keterangan: SE = standard error; RO = rasio odds; IK = interval kepercayaan;

**Tabel 4.** Asosiasi antara GS dengan Metastasis Tulang Berdasarkan Hasil Sidik Tulang <sup>99mTc</sup>-MDP (Analisis Univariat)

Kriteria untuk Gleason	Metastasis tulang		Total	RP (IK 95%)	Nilai p
	Ya	Tidak			
Rendah (GS 2-6)	8 (35)	15 (65)	23 (100)	Referensi	-
Sedang (GS 7)	19 (61)	12 (39)	21 (100)	1,76 (0,94; 3,29)	0,054 <sup>#</sup>
Tinggi (GS 8-10)	34 (61)	22 (39)	56 (100)	1,75 (0,96; 3,17)	0,036 <sup>#</sup>
Total	61 (56)	49 (45)	110 (100)		

Keterangan: RP = rasio prevalensi; IK = interval kepercayaan; <sup>#</sup>uji chi-kuadrat

**Tabel 5** Asosiasi antara *Grade Group* dengan Metastasis Tulang Berdasarkan Hasil Sidik Tulang <sup>99mTc</sup>-MDP (Analisis Univariat)

Group Grade	Metastasis tulang		Total	RP (IK 95%)	Nilai p
	Ya	Tidak			
1 (GS 2-6)	8 (35)	15 (65)	23 (100)	Referensi	-
2 (GS 7 = 3+4)	12 (71)	5 (29)	17 (100)	2,03 (1,07; 3,84)	0,025 <sup>#</sup>
3 (GS 7 = 4+3)	7 (50)	7 (50)	14 (100)	1,44 (0,67; 3,09)	0,361 <sup>#</sup>
4 (GS 8)	16 (47)	18 (53)	34 (100)	1,35 (0,70; 2,63)	0,357 <sup>#</sup>
5 (GS 9-10)	18 (82)	4 (18)	22 (100)	2,35 (1,30; 4,26)	0,001 <sup>#</sup>
Total	61 (56)	49 (44)	110 (100)		

Keterangan: RP = rasio prevalensi; IK = interval kepercayaan; <sup>#</sup>uji chi-kuadrat



**Tabel 6.** Asosiasi Kadar PSA dan Derajat GS dengan Kejadian Metastasis Tulang pada Pemeriksaan Sidik Tulang <sup>99m</sup>Tc-MDP Pasien Kanker Prostat (Analisis Multivariat)

Efek	Parameter	Estimasi parameter	SE	Wald	Nilai p	RO (IK 95%)
Log PSA	$\beta_1$	0,44	0,13	11,37	0,001	1,55 (1,20; 2,00)
Gleason Sedang vs Rendah	$\beta_2$	0,85	0,62	1,90	0,168	2,35 (0,70; 7,90)
Gleason Tinggi vs Rendah	$\beta_3$	0,63	0,56	1,28	0,259	1,88 (0,63; 5,58)
Konstanta	$\beta_0$	-2,19	0,67	10,74	0,001	-

Keterangan: SE = standard error; RO = rasio odds; IK = interval kepercayaan

**Tabel 7.** Multivariabel Analisis antara PSA, GG, dan Metastasis Tulang Multivariabel Analisis antara PSA, GG, dan Metastasis Tulang

Efek	Parameter	Estimasi parameter	SE	Wald	Nilai p	RO (IK 95%)
Log PSA	$\beta_1$	0,40	0,13	9,86	0,002	1,49 (1,16; 1,90)
Grade 2 vs I	$\beta_2$	1,34	0,74	3,23	0,072	3,80 (0,89; 16,33)
Grade 3 vs I	$\beta_3$	0,33	0,75	0,20	0,658	1,40 (0,32; 6,12)
Grade 4 vs I	$\beta_4$	0,19	0,59	0,10	0,748	1,21
Grade 5 vs I	$\beta_5$	1,61	0,75	4,60	0,032	(0,38; 3,85) 4,98 (1,15; 21,63)
Konstanta	$\beta_0$	-2,03	0,65	9,66	0,002	-

Keterangan: SE = standard error; RO = rasio odds; IK = interval kepercayaan;



## DISKUSI

Pada tahap awal, kanker prostat sering tidak terdeteksi karena gejala klinis yang terjadi sangat sedikit. Kanker prostat sering terdiagnosis pada tahap lanjut dengan adanya metastasis tulang.

Pada kanker prostat konsentrasi PSA akan meningkat dengan adanya pertumbuhan sel-sel kanker dan volume prostat serta kerusakan pada struktur jaringan prostat.<sup>10</sup> Peningkatan kadar PSA ini juga dapat diamati ketika sel-sel kanker prostat yang telah menyebar ke tulang pada pasien kanker prostat yang telah mengalami metastasis tulang, sehingga beberapa penelitian menunjukkan kadar PSA dapat sebagai prediktor untuk metastasis tulang pada pasien kanker prostat.<sup>11</sup>

PSA juga berperan sebagai pengencer cairan yang menggumpal setelah ejakulasi, mendegradasi matriks ekstraseluler, mengaktivasi urokinasi plasminogen yang berperan dalam invasi dan metastasis kanker, meningkatkan proliferasi sel kanker prostat dengan mengaktivasi reseptor androgen, dan menurunkan ekspresi p53.<sup>12</sup>

Hasil penelitian secara bivariat didapatkan bahwa ekspresi PSA dapat menjadi faktor yang dapat berdiri sendiri dengan nilai p untuk PSA adalah  $p < 0.001$ . Hasil ini sesuai pada penelitian yang dilakukan oleh Mohammed A. Al-Ghazo dkk (2010), bahwa secara analisa bivariat didapatkan bila kadar PSA lebih dari 20 ng/mL maka didapatkan hasil sidik tulang yang positif metastasis meskipun belum terdapat tanda-tanda gejala klinis.<sup>13</sup>

Penilaian sistem *Gleason* saat ini dianggap sebagai indikator terbaik dalam menentukan tingkat keganasan dan prognosa dari kanker prostat.<sup>14</sup> Beberapa penelitian menunjukkan bahwa metastasis tulang terjadi pada pasien kanker prostat tingkat lanjut dengan *Gleason score*  $> 7$ .<sup>15</sup> Hasil penelitian dengan analisis bivariat, asosiasi antara GS dengan kejadian metastasis tulang kurang bermakna secara statistik. Namun, semakin tinggi derajat GS akan meningkatkan risiko kejadian metastasis tulang. Prevalensi kejadian metastasis tulang pada *Gleason score*  $\geq 8$  1.75 kali lebih besar dibandingkan dengan prevalensi metastasis tulang pada pasien dengan kriteria risiko rendah dengan nilai  $p = 0.036$ . Secara analisa bivariat hasil ini sesuai dengan beberapa penelitian lain seperti yang dilakukan oleh Yehui Chen dkk

yang dari hasil penelitiannya didapatkan bahwa secara bivariat memiliki asosiasi yang kuat dengan kejadian metastasis tulang pada pasien kanker prostat dengan nilai ratio odds sebesar 2,964 dengan  $p = < 0,001$ .<sup>16</sup>

Tahun 2016 terdapat pengelompokan sistem *Gleason* yang baru yang bernama *Grade group* (GG), pengelompokan ini telah mendapat persetujuan dari *World Health Association* (WHO).<sup>17</sup> *Grade group* dibagi menjadi 5 kelompok yang didasarkan oleh *Gleason score*. Perbedaan yang paling mendasar antara sistem GS dan GG adalah pada kelompok risiko sedang, dimana pasien dengan GS 7 dibagi menjadi 2 kelompok. *Gleason score* 7 (3+4) masuk dalam *Grade group* 2 dan *Gleason score* 7 (4+3) masuk dalam *Grade group* 3.

Berdasarkan pengelompokan *Grade group* (GG) semakin tinggi GG akan semakin kurang baik prognosinya. Hasil penelitian yang dilakukan secara bivariat, didapatkan hasil bahwa asosiasi klasifikasi GG dengan kejadian metastasis tulang kurang bermakna secara statistik. Namun, setiap peningkatan GG maka akan meningkatkan risiko prevalensi kejadian metastasis tulang pada kanker prostat. Risiko prevalensi paling tinggi terhadap kejadian metastasis tulang terlihat pada GG 5 dengan  $p = 0,001$ . Hasil ini sesuai pada penelitian Yasutaka Yamada dkk (2017), GS 9-10 (*Grade group* 5) memiliki prognosis yang kurang baik bila dibandingkan dengan GS 8 (*Grade group* 4) dan memiliki kemungkinan terjadinya metastasis tulang pada kanker prostat semakin tinggi.<sup>18</sup> Pada hasil penelitian yang dianalisa secara bivariat pada klasifikasi *Grade group* terdapat ketimpangan antara *Grade group* 2 dengan *Grade group* 3, dimana pada *Grade group* 2 (GS 7 = 3+4) memiliki rasio prevalensi kejadian metastasis tulang pada kanker prostat lebih tinggi dibandingkan dengan rasio prevalensi pada *Grade group* 3 (GS 7 = 4+3). Hasil ini mungkin dapat disebabkan oleh karena jumlah data subjek dengan *Grade group* 3 lebih sedikit dibandingkan dengan *Grade group* 2.

Hasil penelitian yang dianalisa secara multivariat antara PSA, GS, dan metastasis tulang serta antara PSA, *Grade group*, dan metastasis tulang didapatkan bahwa PSA memiliki asosiasi yang paling kuat dengan kejadian metastasis tulang pada kanker prostat dengan nilai  $p = 0.001$  dan  $p = 0.002$ . Dari penelitian Yehui Chen dkk yang



tentang asosiasi PSA, GS, ekspresi reseptor androgen, dengan metastasis tulang yang dianalisa secara multivariat juga dikatakan PSA, GS, serta ekspresi reseptor androgen secara bebas tetap memiliki asosiasi dengan kejadian metastasis tulang pada kanker prostat.<sup>16</sup>

Analisa multivariat dari penelitian Mohammed A. Al-Ghazo dkk, juga didapatkan hasil bahwa PSA menjadi faktor yang paling signifikan dalam kejadian metastasis tulang tanpa dipengaruhi faktor-faktor lain seperti GS dan stadium klinis. kadar serum PSA sebesar > 100 ng/mL merupakan prediktor yang paling kuat untuk hasil positif metastasis tulang pada pemeriksaan sidik tulang. Namun, kadar serum PSA yang  $\leq 20$  ng/mL tidak dapat menjadi faktor yang bebas dalam memprediksi hasil positif metastasis tulang pada pemeriksaan sidik tulang. Sehingga perlu dilakukan kombinasi dengan faktor lain seperti GS maupun stadium klinis.<sup>13,18</sup>

Chybowski dkk (1991), menyatakan kombinasi beberapa faktor terutama PSA dan GS sangat penting dalam memprediksi kejadian metastasis tulang pada pasien yang baru terdiagnosa kanker prostat. Namun, secara keseluruhan PSA menjadi petanda yang paling baik dalam memprediksi hasil positif metastasis pada pemeriksaan sidik tulang.

## KESIMPULAN

- Terdapat asosiasi antara kadar PSA dengan kejadian metastasis tulang pada kanker prostat yang didasarkan pada pemeriksaan sidik tulang  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP
- Asosiasi derajat GS dengan kejadian metastasis tulang pada kanker prostat hanya terdapat pada derajat GS tinggi yang didasarkan pada pemeriksaan sidik tulang  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP.
- Berdasarkan klasifikasi GG, asosiasi GG dengan kejadian metastasis tulang pada kanker prostat hanya terjadi pada GG 5 yang didasarkan pada pemeriksaan sidik tulang  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP.
- Berdasarkan analisa multivariat kadar PSA memiliki asosiasi yang paling kuat dengan kejadian metastasis tulang pada kanker prostat tanpa dipengaruhi oleh derajat GS

dan klasifikasi GG berdasarkan pemeriksaan sidik tulang  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP.

## Simpulan Khusus:

- Setiap kenaikan 1 unit kadar PSA akan meningkatkan kemungkinan metastasis tulang sebesar 0,47 kali, dengan rasio odds 1,60 dan nilai  $p=0,001$ .
- Prevalensi kejadian metastasis tulang pada kanker prostat berdasarkan derajat GS tinggi lebih besar 1,75 kali dibandingkan dengan GS derajat rendah, dengan  $p=0,036$ .
- *Grade group* 5 memiliki asosiasi yang kuat dengan kejadian metastasis tulang pada kanker prostat dengan rasio prevalensi 2,35 dan  $p=0,001$ .
- Hasil uji analisa multivariat, pada GS yang sama setiap kenaikan 1 unit kadar PSA akan meningkatkan log odds untuk metastasis tulang sebesar 0,44 kali dengan  $p=0,001$ , dan pada GG yang sama setiap kenaikan 1 unit kadar PSA akan meningkatkan log odds untuk metastasis tulang sebesar 0,40 kali dengan  $p=0,002$

## DAFTAR PUSTAKA

1. Ferley J, Shin HR, Bay F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917.
2. Komite Penanggulangan Kanker Nasional. Panduan penatalaksanaan Kanker Prostat. Edisi ke-I 2015; 1-23.
3. Kelompok Kerja Kanker Urologi RS. Cipto Mangunkusumo – RS Kanker Dharmas. Panduan pengelolaan kanker prostat. Interna Publishing 2009
4. Umbas R, Safriadi F. Karakteristik dan Pola penanganan kanker prostat di RS. Dr Hasan Sadikin, Bandung. *Indones J Cancer*.
5. R. D. Rubens and I. Fogelman (EDS.). Bone Metastases, Diagnosis and Treatment. Springer-verlag London Limited 1991.
6. McGregor B, Tulloch A, Quinlan M. The role of bone scanning in the assessment of prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1978; 50: 178-181.
7. O'Donoghue E, Constable A, Sherwood T. Bone scanning an plasma phosphatase in carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1978; 50: 172-177.
8. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology. Edisi ke-9. Canada: Elsevier Saunders; 2013.
9. Lars E, MD; Roberta M, MD, PhD; Rodolfo M, MD, FRCPath. Implication of the International Society of Urological Pathology Modified Gleason Grading



- System. Arch Pathol Lab Med – Vol 136, April 2012.
10. Velonas VM, Woo HH, dos Remedios CG, Assinder SJ: Current status of biomarkers for prostate cancer. *Int J Mol Sci*, 2013; 14: 11034–60
  11. Kamaleshwaran KK, Mittal BR, Harisankar CN et al: Predictive value of serum prostate specific antigen in detecting bone metastasis in prostate cancer patients using bone scintigraphy. *Indian J Nucl Med*, 2012; 27: 81–84
  12. Altuwajiri S. Role of Prostate Specific Antigen ( PSA ) in Pathogenesis of Prostate Cancer. 2012;2012(August):331–6.
  13. Mohammed A. Al-Ghazo, et al. Do all Patients with Newly Diagnosed Prostate Cancer Need Staging Radionuclide Bone scan ? A Retrospective Study. *International Braz J Urol*, Vol. 36 (6): 685-692, November-Desember, 2010. Doi: 10.1590/S1677-55382010000600006
  14. Harnden P, Shelley MD, Coles B et al: Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2007; 8: 411–19
  15. Edge SB, Compton CC: The American Joint Committee on Cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*, 2010; 17: 1471–74
  16. Yehui Chen, Yun Lin, Pin Nie, et al. Association of Prostate-Specific Antigen, Prostate Carcinoma Tissue Gleason Score, and Androgen Receptor Expression with Bone Metastasis in Patients with Prostate Cancer. e-ISSN 1643-3750. *Med Sci Monit*, 2017; 23: 1768-1774. DOI: 10.12659/MSM.900977
  17. Epstein JI. A new contemporary prostate cancer grading system. *Pathologica*. 2015;107(3–4):205–7.
  18. Yasutaka Yamada, Shinichi Sakamoto, Jun Shimazaki, Masahiro Sugiura, et al. Significant prognostic difference between Grade Group 4 and 5 in the 2014 International Society of Urological Pathology Grading System for High Grade Prostate Cancer with Bone Metastasis. *Asian Pasific Prostate Society*.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pnrl.2017.03.001>.
  19. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstralh EJ, Oesterling JE: Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol*. 1991; 145: 313-8.