

## Penentuan Model Prediktif Metastasis Tulang dan Prognosis Kanker Prostat Menggunakan Alkalin Fosfatase dan Skor Gleason

### Determination of Predictive Models of Bone Metastases and Prostate Cancer Prognosis Using Alkaline Phosphatase and the Gleason Score

Marcella Merung,<sup>1</sup> Christof Toreh,<sup>2</sup> Ari Astram,<sup>2</sup> Frederik G. Langi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Pendidikan Dokter Spesialis Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi - RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado, Indonesia

<sup>2</sup>Divisi Urologi Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran, Universitas Sam Ratulangi - RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado, Indonesia

<sup>3</sup>Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

Email: marcellamerung@yahoo.com

Received: June 2, 2023; Accepted: October 12, 2023; Published online: October 15, 2023

**Abstract:** To date, assessment of the prognostic ability based on the relationship between alkaline phosphatase (ALP) to the Gleason score has not been reported. This study aimed to compare ALP with Gleason score as a predictor of prostate cancer prognosis. This was a hospital-based cross sectional study conducted from January 1, 2019 to December 31, 2021. Prostate cancer patient information included demographics, disease history, clinical characteristics, laboratory and radiology tests, and histopathology results. The results showed that the majority had a poor degree of differentiation (Gleason score: 8-10), which was 85.5%. High serum prostate specific antigen (PSA) levels were associated with the scores. The results of ALP were normal in 59.4%, increased in 34.4%, and decreased in 6.3% of patients. The multivariate regression analysis showed that every 10 U/L increase in ALP in the blood of prostate cancer patients on average was associated with a worse prognosis characterized by an increase in Gleason score of about 0.06 points (95% CI 0.03-0.09;  $p=0.002$ ). In conclusion, serum alkaline phosphatase can be a predictive factor of bone metastases in prostate cancer with a cut value of 102 IU/L. Each increase of 10 IU/L of serum ALP is associated with a worse prognosis in prostate cancer while the Gleason score cannot be a predictive indicator of bone metastases in prostate cancer.

**Keywords:** alkaline phosphatase; prostate specific antigen; Gleason score; prognostic predictor

**Abstrak:** Penilaian kemampuan prognostik kanker prostat berdasarkan hubungan alkalin fosfatase (ALP) dengan skor Gleason sampai saat ini belum pernah dilaporkan. Tujuan penelitian ini untuk membandingkan kadar ALP dengan skor Gleason sebagai prediktor prognosis kanker prostat. Penelitian ini menerapkan desain potong lintang berbasis rumah sakit dari 1 Januari 2019 hingga 31 Desember 2021. Informasi pasien kanker prostat mencakup demografik, riwayat penyakit, karakteristik klinik, hasil pemeriksaan laboratorium dan radiologi, serta data histopatologi. Hasil penelitian memperlihatkan proporsi terbesar memiliki tingkat diferensiasi buruk dengan skor Gleason: 8-10 sebesar 85,5%. Data tingginya kadar *prostate specific antigen* (PSA) serum berhubungan dengan skor Gleason. Pada penelitian ini ALP dengan hasil normal 59,4%, meningkat 34,4%, menurun 6,3%. Hasil analisis regresi multivariat menunjukkan setiap 10 U/L kenaikan ALP dalam darah pasien kanker prostat rata-rata berhubungan dengan prognosis lebih buruk ditandai oleh peningkatan skor Gleason sekitar 0,06 poin (95% CI 0,03-0,09;  $p=0,002$ ). Simpulan penelitian ini ialah ALP dapat menjadi faktor prediksi metastase tulang pada kanker prostat dengan nilai potong 102 IU/L. Setiap peningkatan 10 IU/L ALP serum berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk pada kanker prostat sedangkan skor Gleason tidak dapat menjadi indikator prediksi metastase tulang pada kanker prostat.

**Kata kunci:** alkaline fosfatase; *prostate specific antigen*; skor Gleason; prediktor prognosis

## PENDAHULUAN

Kanker prostat ialah salah satu kanker paling umum pada pria dengan insiden yang terus meningkat di banyak negara. Skrining dan manajemen kanker prostat dini merupakan salah satu masalah yang paling menantang dan kontroversial di dunia kedokteran.<sup>1</sup> Penentuan prognosis kanker prostat merupakan masalah kompleks. Acuan yang ada sekarang menuntut serangkaian penilaian klinik dan laboratorik yang selain rumit juga umumnya berisiko tidak ditanggung asuransi. Adanya alternatif pemeriksaan yang terjangkau dan cenderung selalu tersedia dapat membantu tata laksana pasien serta memungkinkan studi evaluasi secara retrospektif di kemudian hari. Permasalahan teknis yang prevalen dalam studi prognosis kanker ialah mortalitas yang banyak terjadi di luar rumah sakit dan di negara-negara non-industri berkemungkinan untuk tidak tercatat sebagai kematian akibat kanker. Untuk itu, dibutuhkan suatu ukuran klinik yang merupakan indikator evaluasi risiko mortalitas dan dapat diterapkan dalam studi berbasis rumah sakit.

Alkalin fosfatase (ALP) telah dikenal sebagai salah satu penanda metastasis tulang pada kanker prostat,<sup>2,3</sup> namun, penggunaannya dalam suatu model prediktif masih menjadi area aktif penelitian.<sup>4,5</sup> Selain itu, perbandingan kemampuan prediksi metastasis tulang antara alkalin fosfatase yang diukur secara independen dan yang dalam model masih jarang ditemukan dalam literatur. Beberapa peneliti telah melaporkan hubungan alkalin fosfatase dan skor Gleason dalam diagnosis metastasis tulang pada kanker prostat tetapi hubungan yang bersifat prognostik belum banyak dipelajari. Skor Gleason sendiri merupakan sistem penilaian sitopatologi kanker prostat dan sering digunakan untuk menentukan risiko dan prognosis mortalitas kanker prostat.<sup>4,6</sup> Penggunaan ALP dalam penentuan prognosis kanker prostat masih terbatas pada kelompok tertentu, khususnya kanker prostat yang sensitif hormon, sehingga evaluasinya untuk kelompok penderita lebih luas tetap layak dilakukan. Sementara itu, penilaian kemampuan prognostiknya berdasarkan hubungan alkalin fosfatase dengan skor Gleason merupakan ide baru yang sejauh ini belum pernah dilaporkan.<sup>7,8</sup>

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini menerapkan desain potong lintang berbasis rumah sakit. Data diambil dari rekaman medis pasien kanker prostat yang ditangani di Bagian Bedah Rumah Sakit Umum Pusat Prof. Dr. R. D. Kandou (RSUP) Manado. Informasi pasien yang dikumpulkan mencakup data demografik, riwayat penyakit, karakteristik klinik, hasil pemeriksaan laboratorium dan radiologi, serta data patologi anatomi.

Model prediksi metastasis tulang dilakukan menggunakan analisis regresi logistik. Pemodelan untuk prognosis kanker prostat berdasarkan klasifikasi risiko skor Gleason diselesaikan dengan analisis regresi proporsional odds. Pilihan jenis analisis regresi dapat berubah menurut kondisi data luaran.

Manajemen data penelitian sebagian besar berlangsung dalam aplikasi *software* statistik R versi 4.2.2, yang juga merupakan perangkat utama analisis statistik. Sebagai langkah pendahuluan, data mentah dimasukkan ke komputer sebagai file Microsoft Excel yang memiliki fasilitas yang cukup komprehensif untuk pemasukan data serta relatif mudah digunakan. Setelah menjalani pengecekan dan proses editing terbatas, data dipindahkan ke R environment. Pengolahan data selanjutnya serta seluruh analisis statistik dilakukan melalui *software* statistik ini. Versi R yang digunakan dalam penelitian memiliki sejumlah prosedur rutin untuk tabulasi deskriptif dan pemodelan regresi (termasuk seleksi variabel). Paket tambahan mencakup pROC dan ROCR untuk kepentingan analisis kurva ROC.

## HASIL PENELITIAN

Tabel 1 memperlihatkan hasil pengumpulan data karakteristik dari 32 pasien. Para sampel berusia kurang lebih 66 tahun. Hasil pengukuran kadar PSA memberikan nilai rerata 64 ng/mL ( $SD \pm 34,6$  ng/mL). Median tingkat ALP tercatat 113 U/L dengan distribusi pertengahan antara 80 U/L hingga 258 U/L. *Mean* skor Gleason dari ke-32 pasien sampel hampir 8, yang bervariasi sekitar

satu poin lebih. Jika dikategorikan menurut prognosis kanker prostat, setengah dari para pasien ini berada dalam klasifikasi risiko tinggi atau sangat tinggi (skor Gleason 8-10). Metastase tulang didapatkan pada 18 pasien (56%).

**Tabel 1.** Karakteristik pasien kanker prostat dalam penelitian (N=32)

Karakteristik	N (5)	Mean $\pm$ SD	Med (Q1;Q3)
Usia	-	66,2 $\pm$ 6,8	-
PSA (ng/mL)	-	64,0 $\pm$ 34,6	-
ALP (U/L)	-	-	113,0 (80,5; 258,0)
Skor Gleason	-	7,6 $\pm$ 1,4	-
$\leq$ 6	7 (22)	-	-
7	9 (28)	-	-
8-10	16 (50)	-	-
Metastase tulang	18 (56)	-	-

Catatan: SD standar deviasi,  $Q_1$  kuartil I,  $Q_3$  kuartil III, PSA *prostate-specific antigen*, ALP alkanin fosfatase.

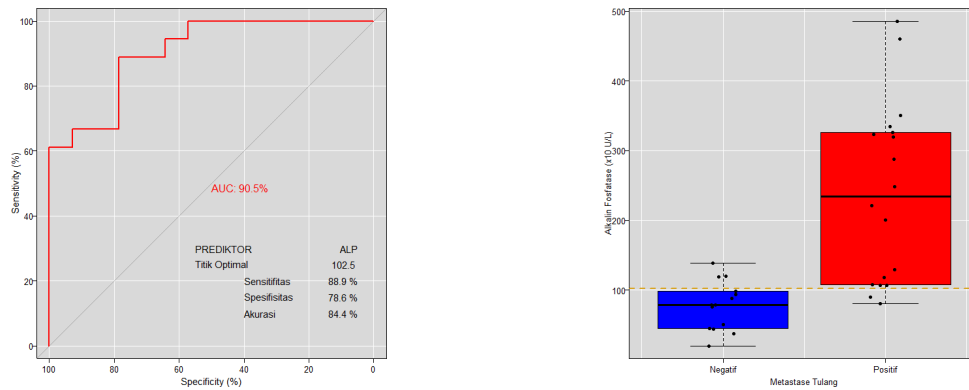
Tabel 2 pada bagian pertama memuat pemodelan metastasis tulang menggunakan semua variabel independen dalam studi. Untuk alkanin fosfatase, nilai odds rasio tampak tidak terlalu berubah dari model univariat ke multivariat. Hal ini mengartikan bahwa model prediksi metastase tulang dengan alkanin fosfatase sebagai prediktor utama (multivariat) tidak lebih baik daripada model di mana alkanin fosfatase merupakan prediktor tunggal (uni- variat). Nilai AIC keduanya juga tidak terpaut jauh, masing-masing 28,1 vs 26,7. Sementara itu deviance = 22,703 (30 derajat kebebasan) - 22,118 (29 derajat kebebasan) nilainya tidak bermakna jika dibandingkan terhadap distribusi chi-square dengan satu derajat kebebasan. Pada analisis kurva ROC (Gambar 5.1), luas daerah di bawah kurva mencapai 91% dengan sensitivitas 89%, spesifisitas 79%, dan akurasi 84% pada titik potong alkanin fosfatase antara 102 dan 103 U/L. Grafik boxplot (Gambar 1) jelas mendeskripsikan tingkat akurasi alkanin fosfatase pada titik optimal tersebut dalam memisahkan distribusi antara pasien yang mengalami metastase tulang dengan yang tidak.

Berbeda dengan alkanin fosfatase, hasil analisis sama sekali tidak mendukung penggunaan skor gleason untuk prediksi metastasis tulang. Tabel 2 memperlihatkan besar odds rasio yang tidak bermakna. Selanjutnya kurva ROC menunjukkan luas daerah di bawah kurva yang hanya 68% disertai sensitifitas 44%. Nilai tersebut tidak menunjang penggunaan skor Gleason sebagai prediktor metastasis tulang. Tetapi perlu dicatat pula bahwa skor Gleason cukup spesifik untuk diagnosis metastasis tulang (spesifisitas 86%) (Gambar 2).

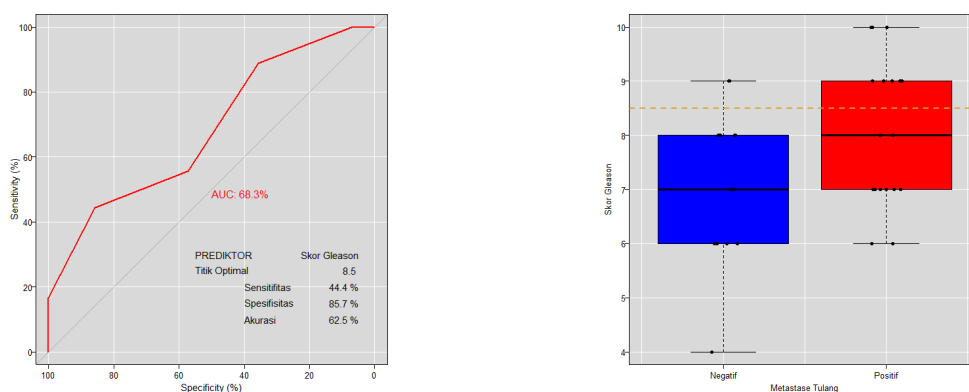
**Tabel 2.** Model prediksi metastasis tulang dan prognosis kanker prostat

Prediktor	Univariat		Multivariat	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
<b>Luaran metastasis tulang</b>				
Usia	0,92 (0,81; 1,03)	0,144	-	-
PSA	1,08 (1,02; 1,13)	0,005	-	-
ALP	1,48 (1,02; 2,13)	0,039	1,50 (1,03; 2,18)	0,033
Gleason 8-10	1,67 (0,411 6,82)	0,477	0,38 (0,04; 2,18)	0,375
	$\beta$ (95% CI)	p	$\beta$ (95% CI)	p
<b>Luaran skor Gleason untuk prognosis kanker prostat</b>				
Usia	0,01 (-0,07; 0,09)	0,777	-	-
PSA	-0,01 (-0,03; 0,00)	0,086	-0,02 (-0,03; -0,01)	0,006
ALP	0,05 (0,01; 0,08)	0,021	0,06 (0,03; 0,09)	0,002

Catatan: CI *confidence interval*, PSA *prostate-specific antigen*, ALP alkanin fosfatase. Untuk kemudahan interpretasi, perubahan ALP diukur untuk setiap 10 U/L



**Gambar 1.** Kurva Receiver Operating Characteristics kemampuan prediksi metastasis tulang dari alkalin fosfatase



**Gambar 2.** Kurva Receiver Operating Characteristics kemampuan prediksi metastasis tulang dari skor Gleason

Alkalin fosfatase ternyata merupakan prediktor yang baik juga untuk penilaian prognosis kanker prostat. Bagian kedua Tabel 2 mengindikasikan bahwa kemampuan prediksi tersebut menjadi lebih baik jika penilaiannya menyertakan perhitungan kadar PSA. Berdasarkan hasil analisis regresi multivariat, setiap 10 U/L kenaikan ALP dalam darah pasien kanker prostat rata-rata berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk ditandai oleh peningkatan skor Gleason sekitar 0,06 poin (95% CI 0,03-0,09;  $p=0,002$ ).

## BAHASAN

Subjek penelitian merupakan pasien di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado dari periode Januari 2019 hingga Desember 2022 yang telah didiagnosis adenokarsinoma prostat. Jumlah pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi sebanyak 32 orang. Pasien yang menjadi responden harus memenuhi kriteria antara lain pemeriksaan fisik kanker prostat, pemeriksaan radiologi tulang untuk penentuan metastasis, *prostate specific antigen* (PSA), alkalin fosfatase (ALP) dan data histopatologi penilaian skor Gleason. Responden seluruhnya berjenis kelamin laki-laki dengan usia 50 tahun – 81 tahun dengan usia rerata 66 tahun. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan sebelumnya di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado pada periode 2013-2015 dengan kelompok usia terbanyak penderita kanker prostat yaitu kelompok usia 60-70 tahun dan penelitian retrospektif pada 90 pasien di RS Dr. Sardjito, Yogyakarta juga melaporkan rerata usia yang tidak berbeda jauh, yaitu  $67 \pm 10,4$  tahun.<sup>9,10</sup> Hal ini sesuai teori yang mengatakan bahwa terjadinya kanker prostat dimulai dari usia 50 tahun, sehingga laki-laki berusia 40-50 tahun disarankan untuk mendeteksi kanker prostat. Pada usia yang makin tua kadar testoteron menurun, sedangkan kadar estrogen relatif tetap sehingga perbandingan estrogen dan testoteron relatif meningkat. Estrogen dalam prostat berperan untuk terjadinya proliferasi sel-sel prostat terhadap rangsangan hormon androgen, meningkatkan jumlah reseptor hormon androgen, dan menurunkan jumlah kematian sel-

sel prostat (apoptosis). Sel-sel baru akan menurunkan rangsangan testoteron, namun sel-sel prostat yang sudah ada bisa hidup lebih lama sehingga prostat menjadi lebih besar.<sup>11,12</sup>

Hasil pengukuran kadar PSA memberikan nilai rerata 64 ng/mL (SD 34,6 ng/mL). *Prostate specific antigen* merupakan enzim glikoprotein yang disekresikan oleh sel-sel epitel kelenjar prostat yang normal, hiperplastik ataupun ganas, sehingga sangat efektif dalam mendiagnosis adenokarsinoma prostat. Median tingkat ALP tercatat 113 U/L dengan distribusi pertengahan antara 80 U/L hingga 258 U/L. *Mean* skor Gleason dari ke-32 pasien sampel hampir 8, yang bervariasi sekitar satu poin lebih. Sistem skoring Gleason untuk klasifikasi tingkat diferensiasi histopatologi pada kanker prostat. Studi proporsi terbesar memiliki tingkat diferensiasi yang buruk menunjukkan skor Gleason: 8-10, yaitu sebesar 85,5%. Data tingginya kadar PSA serum berhubungan dengan skor Gleason. Hasil penelitian ini sejalan dengan studi retrospektif oleh Sanjaya<sup>13</sup> yang dilakukan di RS Cipto Mangunkusumo terhadap 358 subjek yang memberikan hasil mean usia  $67,52 \pm 7,8$ ; *mean* skor Gleason  $7,7 \pm 1,3$ ; *median* PSA 56,9 (*range*: 0,48-17.000 ng/mL) dengan 11 pasien (3,0%) positif metastasis tulang. Selain itu dalam studi lain dikatakan mortalitas kanker prostat memiliki hubungan yang signifikan dengan skor Gleason dan adanya metastasis sehingga keduanya dapat digunakan sebagai prediktor prognosis. Peningkatan kadar PSA serum hingga berhubungan secara linear tingkat kesintasan pasien. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa pemeriksaan kadar PSA serum sebagai prosedur non invasif dapat digunakan sebagai prediktor prognosis pada pasien kanker prostat.<sup>14</sup>

Dari 32 kasus ditemukan 18 (56.3%) kasus metastasis tulang yang ditentukan dari bacaan seorang ahli radiologi pada pemeriksaan rontgen, CT scan, maupun MRI vertebra, pelvis dan toraks. Hal ini merupakan limitasi penelitian karena tempat penelitian tidak memiliki fasilitas berupa *bone scan* seperti yang disarankan dari NCCN.<sup>15</sup> Demikian pula dengan ALP yang tersedia pada laboratorium terakreditasi dalam penelitian ini merupakan non spesifik. Pada penelitian ini ALP yang sesuai hasil pemeriksaan laboratorium terakreditasi terdapat hasil normal 19 (59,4%), meningkat 11 (34,4%), dan menurun dua (6,3%) pasien. Pada uji statistik didapatkan bahwa model prediksi metastasis tulang dengan ALP sebagai prediktor utama (multivariat) tidak lebih baik daripada model dimana ALP merupakan prediktor tunggal (univariat). Hal ini diartikan sebagai ALP mampu memprediksi metastasis tulang pada kanker prostat. Dengan titik potong nilai ALP 102 IU/L dapat diperkirakan penderita kanker prostat sedang mengalami proses metastasis pada tulang, sedangkan skor Gleason dalam uji analisis tidak menunjang sebagai prediktor metastasis tulang. Walaupun demikian perlu dicatat pula bahwa skor Gleason cukup spesifik untuk diagnosis metastasis tulang (spesifitas 86%).

Hasil penelitian ini sejalan dengan studi yang dilakukan Ozdemir et al<sup>16</sup> yaitu hanya ALP yang memiliki nilai diagnostik dan nilai *cutoff* ALP ialah 76,50 IU/L dengan sensitivitas 80% dan 82,1% spesifitas dalam memprediksi metastasis tulang pada kanker prostat, sedangkan PSA dan skor Gleason tidak dianggap sebagai parameter yang dapat diandalkan dalam tindak lanjut kasus kanker prostat untuk perkembangan metastasis tulang. Beberapa studi sebelumnya memang telah membuktikan bahwa ALP merupakan prediktor metastasis tulang pada kanker prostat seperti yang dilaporkan Wei et al<sup>17</sup> pada periode Februari 2011 dan Maret 2014 sebanyak 43 pasien yang terdiagnosis kanker prostat dengan metastasis tulang, yang menunjukkan kadar serum ALP dan PSA meningkat pada pasien dengan metastasis tulang, dan deteksi gabungan dari semua penanda dapat meningkatkan nilai prediksi positif. Ozu et al<sup>18</sup> juga membuktikan rerata kadar serum ALP dan PSA meningkat secara bermakna pada pasien dengan metastasis tulang dibandingkan dengan yang tidak ( $p < 0,05$ ). Analisis regresi logistik menunjukkan bahwa PSA, ALP, dan *tartrate-resistant acid phosphatase* (TRACP) merupakan prediktor bermakna untuk metastasis tulang, sehingga disimpulkan kombinasi TRACP, ALP, dan PSA dapat meniadakan kebutuhan untuk *bone scan* pada 70% kasus. Analisis kohort yang dilakukan Shepherd et al<sup>19</sup> pada 136 pasien dengan usia rerata pada presentasi 72 tahun (rentang interkuartil (IQR) 66 hingga 78) mendapatkan bahwa sebagian besar pasien memiliki penyakit stadium IV ( $n=98$ , 72%), dan sebagian besar tidak menjalani intervensi bedah. Pada tindak lanjut

satu tahun, 50% pasien telah meninggal. Biomarker yang ditemukan secara independen terkait dengan kelangsungan hidup yang buruk ialah: kadar hemoglobin rendah, albumin rendah, PSA relatif rendah ( $<30$  mmol/L), dan ALP yang meningkat. Bahkan Wymenga et al<sup>20</sup> telah menyimpulkan jika terdapat nyeri tulang atau memiliki kadar ALP  $>90$  U/L pada pasien baru terdiagnosis kanker prostat atau belum diterapi sebaiknya dilakukan *bone scintigraphy*.

Skor Gleason dalam uji analisis penelitian ini tidak menunjang sebagai prediktor metastasis tulang diperkirakan akibat kurangnya subjek penelitian yaitu terdapat 18 kasus metastasis tulang dari 32 dengan *mean* skor Gleason hampir 8, berarti klasifikasi risiko tinggi atau sangat tinggi (skor Gleason 8-10). Berbeda dengan Sanjaya et al<sup>13</sup> yang menyimpulkan PSA dan skor Gleason berhubungan positif dengan kejadian metastasis tulang pada kanker prostat, dan masih terdapat persentase kecil pasien dengan metastasis tulang bahkan ketika nilai rendah PSA (PSA  $<10$  ng/mL) dan skor Gleason (GS  $\leq 6$ ) diterapkan sedangkan dalam rekomendasi pasien kanker prostat dengan nilai PSA  $<20$  ng/mL, skor Gleason  $<8$ , dan tidak adanya gejala tulang tidak memerlukan *bone scan*. Penelitian yang dilakukan Amoeko et al<sup>21</sup> di Afrika Barat menyimpulkan bahwa skor PSA dan Gleason merupakan prediktor independen dari keberadaan metastasis tulang pada kanker prostat dimana analisis ROC mengungkapkan bahwa PSA memprediksi adanya metastasis dengan luas di bawah kurva 0,72, dan menggunakan nilai *cut-off*  $\geq 20$  memprediksi metastasis dengan sensitivitas 86,5% dan spesifisitas 41,2%. Skor Gleason  $\geq 7$  memiliki sensitivitas 89,6% dan spesifisitas 34,8% untuk metastasis tulang. Dengan menggunakan *cut-off* Gleason  $\geq 8$ , sensitivitas dan spesifisitas untuk memprediksi metastasis tulang masing-masing ialah 54,2% dan 71,5%. Area di bawah kurva ROC skor Gleason ialah 0,68. Berbeda dari beberapa penelitian yang telah ditampilkan, ditemukan suatu catatan hasil analisis 116 pasien yang didiagnosis kanker prostat ditinjau secara retrospektif untuk hasil *bone scan*, tingkat PSA, dan skor Gleason, didapatkan tidak ada hubungan bermakna secara statistik.<sup>22</sup>

Pada penelitian ini, berdasarkan hasil analisis regresi multivariat, setiap 10 U/L kenaikan ALP dalam darah pasien kanker prostat rata-rata berhubungan dengan prognosis lebih buruk ditandai oleh peningkatan skor Gleason sekitar 0,06 poin (95% CI 0,03 - 0,09;  $p = 0,002$ ). Hasil penelitian ini selaras dengan hasil uji Spearman pada penelitian Navisa et al<sup>23</sup> yang menunjukkan adanya hubungan bermakna ( $r=0,216$ ;  $p=0,046$ ) antara kadar PSA serum dan skor Gleason pada pasien kanker prostat di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Selain itu Yigitbasi et al telah mencatat bahwa serum ALP, skor Gleason, dan intensitas metastasis tulang merupakan faktor prognostik yang penting dan bermakna secara statistik, dan memengaruhi waktu untuk berkembang dan waktu hidup, tetapi tingkat PSA sebelum terapi, dan usia telah terdeteksi tidak efektif dalam memprediksi waktu untuk perkembangan dan waktu hidup.<sup>12</sup>

Limitasi penelitian ini ialah kurangnya variabilitas dalam menganalisis hubungan dari ALP, PSA, dan skor Gleason dalam memprediksi prognosis pada kanker prostat yang telah mengalami metastasis tulang. Hal ini dikarenakan data kuantitas PSA dari laboratorium yang membatasi maksimal sampai 100 ng/mL dimana PSA merupakan parameter dalam menilai respon terapi, prognosis, dan status risiko.

## SIMPULAN

Alkalin fosfatase serum dapat menjadi faktor prediksi metastase tulang pada kanker prostat dengan nilai potong 102 IU/L, dan setiap peningkatan 10 IU/L alkalin fosfatase serum berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk pada kanker prostat. Skor Gleason tidak dapat menjadi indikator prediksi metastasis tulang pada kanker prostat.

## Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Cuzick J, Thorat MA, Andriole G, Brawley OW, Brown PH, Culig Z, et al. Prevention and early detection

- of prostate cancer. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):e484–92. Doi: 10.1016/S1470-2045(14)70211-6.
2. Akimoto S, Furuya Y, Akakura K, Shimazaki J, Ito H. Relationship between prostate-specific antigen, clinical stage, and degree of bone metastasis in patients with prostate cancer: comparison with prostatic acid phosphatase and alkaline phosphatase. *Int J Urol.* 1997;4(6):572–5. Doi: 10.1111/j.1442-2042.1997.tb00311.x.
  3. Lorente JA, Morote J, Raventos C, Encabo G, Valenzuela H. Clinical efficacy of bone alkaline phosphatase and prostate specific antigen in the diagnosis of bone metastasis in prostate cancer. *J Urol.* 1996;155(4):1348–51. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)66263-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347(01)66263-3)
  4. Peng C, Juan C, Mao W, Jinghe Y, Renli T. Retrospective analysis of risk factors for bone metastasis in newly diagnosed prostate cancer patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022 ;26(11):3832-9. Doi: 10.26355/eurrev\_202206\_28950
  5. Chen S, Wang L, Qian K, Jiang W, Deng H, Zhou Q, et al. Establishing a prediction model for prostate cancer bone metastasis. *Int J Biol Sci.* 2019;15(1):208–20. Doi: 10.7150/ijbs.27537
  6. Chaoying L, Chao M, Xiangrui Y, Yingjian H, Gang Z, Yunhan R, Yu G. Risk factors of bone metastasis in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(2):391–8. Doi: 10.26355/eurrev\_202201\_27863.
  7. Mori K, Janisch F, Parizi MK, Mostafaei H, Lysenko I, Enikeev DV, et al. Prognostic value of alkaline phosphatase in hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol.* 2020;25(2):247–57. Doi: 10.1007/s10147-019-01578-9.
  8. Tsuzuki S, Kawano S, Fukuokaya W, Mori K, Nishikawa H, Tashiro K, et al. Prognostic model with alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase and presence of Gleason pattern 5 for worse overall survival in low-risk metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2021;51(11):1665–71. Doi: 10.1093/jjco/hyab115.
  9. Solang VR, Monoarfa A, Tjandra F. Profil penderita kanker prostat di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode tahun 2013-2015. *e-CliniC.* 2016;4(2). Doi: <https://doi.org/10.35790/ecl.v4i2.14371>
  10. Dany YA, Hendri AZ, Soerohardjo I. Prostate cancer profile in Dr. Sardjito General Yogyakarta. *J Med Sci (Berkala Ilmu Kedokteran).* 2021;53(3). Available from: <https://doi.org/10.19106/JMedSci005303202104>
  11. Mullins JK, Loeb S. Environmental exposures and prostate cancer. *Urol Oncol.* 2012;30(2):216–9. Doi: 10.1016/j.urolonc.2011.11.014.
  12. Kaiser A, Haskins C, Siddiqui MM, Hussain A, D’Adamo C. The evolving role of diet in prostate cancer risk and progression. *Curr Opin Oncol.* 2019;31(3):222–9. Doi: 10.1097/CCO.0000000000000519.
  13. Sanjaya IPG. Korelasi antara gleason score dan prostate specific antigen yang rendah dengan insiden metastasis tulang pada pasien kanker prostat: kapan untuk tidak melakukan bone scan [Tesis]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2015. URI: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20414167&lokasi=lokal>
  14. Bayu P, Hadibrata E, Triyandi R, Hanriko R. Hubungan kadar prostate specific antigen (PSA) dengan derajat histopatologi kanker prostat di RSUD Dr. H. Abdoel Moloek Provinsi Lampung periode 2019-2020. *J Agromedicine Unila.* 2021;8(1):1–9.
  15. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, D’Amico AV, Davis BJ, Dorff T, et al. Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(5):479–505. Doi: 10.6004/jnccn.2019.0023.
  16. Ozdemir S, Ersay AR, Koc Ozturk F, Ozdemir BS. Predictive value of standard serum markers for bone metastases in prostate cancer. *Afr J Urol.* 2021;27(1):1-6. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12301-021-00170-w>
  17. Wei RJ, Li TY, Yang XC, Jia N, Yang XL, Song HB. Serum levels of PSA, ALP, ICTP, and BSP in prostate cancer patients and the significance of ROC curve in the diagnosis of prostate cancer bone metastases. *Genet Mol Res.* 2016;15(2):15. Doi: 10.4238/gmr.15027707.
  18. Ozu C, Nakashima J, Horiguchi Y, Oya M, Ohigashi T, Murai M. Prediction of bone metastases by combination of tartrate-resistant acid phosphatase, alkaline phosphatase and prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *Int J Urol.* 2008;15(5):419-22. Doi: 10.1111/j.1442-2042.2008.02029.x.
  19. Shepherd KL, Cool P, Cribb G. Prognostic indicators of outcome for patients with skeletal metastases from carcinoma of the prostate. *Bone Joint J.* 2018;100(12):1647-54. Available from: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.100B12.BJJ-2018-0697.R1>
  20. Wymenga LF, Boomsma JH, Groenier K, Piers DA, Mensink HJ. Routine bone scans in patients with

- prostate cancer related to serum prostate-specific antigen and alkaline phosphatase. *BJU Int.* 2001;88(3):226-30. Doi: 10.1046/j.1464-410x.2001.02275.x.
21. Amoako YA, Hammond EN, Assasie-Gyimah A, Laryea DO, Ankrah A, Amoah G. Prostate-specific antigen and risk of bone metastases in west Africans with prostate cancer. *World J Nucl Med.* 2019;18(02):143-8. Doi: 10.4103/wjnm.WJNM\_38\_18
  22. Lai MHY, Luk WH, Chan JCS. Predicting bone scan findings using sPSA in patients newly diagnosed of prostate cancer: feasibility in Asian population. *Urol Oncol.* 2011;29(3):275-9. Doi: 10.1016/j.urolonc.2009.05.007.
  23. Navisa CC, Sandhika W, Arwati H. Hubungan antara kadar prostate specific antigen serum dan skor Gleason pada adenokarsinoma prostat. *Jurnal Kedokteran Brawijaya.* 2019;30(3):181-4. Available from: <https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2019.030.03.3>