

# Luaran Klinis Orkhidektomi Bilateral pada Kanker Prostat Metastasis: Pengalaman Indonesia

**SYARIF BAKRI, RAINY UMBAS, CHAIDIR A. MOCHTAR**

Bagian Urologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta

Diterima tanggal, 19 Oktober 2011, Disetujui 26 Oktober 2011,

## ABSTRACT

*Prostate cancer is more common in Western than Asian countries. Several prognostic factors have been found related to hormonal therapy-patient survival. The aim of this study was to evaluate age, PSA, metastatic lesion, karnofsky score, hemoglobin, and creatinine as prognostic factor to predict survival in Indonesian metastatic prostate cancer patient who underwent castration with orchidectomy. Retrospectively, data was collected from medical record of prostate cancer patient with metastatic who underwent subcapsular orchidectomy and no hormone resistance prostate cancer (HRPC) in Urology Cipto Mangunkusumo Hospital and Dharmais Cancer Hospital Jakarta, January 1995-December 2008 which was followed up 24-month. There were 194 patients who match the criteria, among them amount of 99 medical record complete-patients continued to analysis. Multivariate analysis showed relationship power in order: lesion number (HR=8.56), creatinine (HR=3.24), hemoglobin (HR=0.94), and Karnofsky Score (HR=0.28). In conclusion, lesion number and creatinine statistically significant related to survival.*

**Keywords:** creatinine, lesion number, metastasis, prostate cancer, survival

## ABSTRAK

Kanker prostat merupakan kanker yang lebih banyak ditemukan di negara Barat dibandingkan Asia. Berbagai faktor prognostik telah diteliti untuk memprediksi angka kesintasan pasien yang diterapi hormonal. Pada penelitian ini dievaluasi peranan usia, PSA, jumlah lesi metastasis, skor Karnofsky, hemoglobin, dan kreatinin sebagai faktor prognostik untuk menilai angka kesintasan pada kanker prostat metastasis di Indonesia yang dilakukan kastrasi dengan orkhidektomi. Penelitian dilakukan secara retrospektif dengan mengumpulkan data rekam medik penderita kanker prostat dengan metastasis yang dilakukan orkhidektomi subkapsular dan belum mengalami *hormone resistance prostate cancer* (HRPC) di Klinik Khusus Urologi RSCM dan RS Kanker "Dharmais" Jakarta, periode Januari 1995-Desember 2008 dengan *follow-up* 24 bulan. Selama periode penelitian, terdapat 194 pasien yang memenuhi kriteria dan 99 pasien di antaranya memiliki data lengkap untuk dianalisis. Dari analisis multivariat didapat kekuatan hubungan dari yang terbesar sampai yang terkecil, yaitu jumlah lesi (HR=8,56), kreatinin (HR=3,24), hemoglobin (HR=0,94), dan skor Karnofsky (HR=0,28). Disimpulkan bahwa jumlah lesi dan kreatinin secara statistik signifikan mempengaruhi kesintasan.

**Kata kunci:** jumlah lesi, kanker prostat, kesintasan, kreatinin, metastasis

## PENDAHULUAN

Kanker prostat merupakan salah satu kanker yang paling sering terjadi di negara Barat, namun relatif jarang didapatkan di negara Asia. Di Eropa, insidennya tercatat sebanyak 214 kasus per 1000 laki-laki,<sup>1</sup> dengan angka kematian tertinggi ditemukan di Swedia, yaitu 23 per 100.000 per tahun.<sup>1,2</sup> Insiden di Amerika Utara sebanyak 271 kasus per 100.000.<sup>2</sup>

Insiden paling rendah ditemukan di Asia, yaitu 1,9 kasus per 100.000 (Tianjin, China). Angka kematian di Asia juga terendah, yaitu di Singapura, Jepang, dan China (<5 per 100.000 per

## KORESPONDENSI:

**dr. Syarif Bakri,**

Departemen Urologi  
FKUI/RSCM Jakarta.

Email:

dokter.tio@gmail.com

tahun).<sup>2</sup> Di Indonesia, angka kejadian kanker prostat juga terus meningkat dalam sepuluh tahun belakangan ini.<sup>3</sup>

Penanganan kanker prostat tergantung dari stadium. Pada kanker prostat stadium lanjut, terapi hormonal sudah menjadi standar baku penanganan selama 6 dekade.<sup>4</sup> Terapi ablatif androgen dengan orchidektomi atau *luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) agonists* dengan atau tanpa anti-androgen merupakan terapi lini pertama pada penanganan kanker prostat dengan metastasis. Pasien dengan kanker prostat metastasis memiliki angka kesintasan 2,5 tahun tanpa terapi. Meskipun sekitar 70-80% pasien respons terhadap terapi hormonal, sulit untuk memprediksi respons terapi dan kesintasan. Beberapa pasien dapat mengalami *hormone-refractory* sehingga penting untuk menentukan pasien mana yang tidak respons terhadap terapi hormonal dan dapat segera dilakukan kemoterapi.<sup>5</sup>

Beberapa faktor prognostik yang telah diteliti untuk memprediksi angka kesintasan pada pasien yang mendapatkan terapi hormonal antara lain usia, PSA, skor Karnofsky saat diagnosis, jumlah lesi metastasis, skor Gleason, riwayat radikal prostatektomi, stadium tumor, alkali fosfatase (ALP), PSA *doubling time* (PSADT), indeks massa tubuh (IMT), hemoglobin (anemia), dan kreatinin (uropati obstruktif).<sup>6,7,8,9</sup>

Pada penelitian ini, kami mengevaluasi peranan usia, PSA, jumlah lesi metastasis, skor Karnofsky, hemoglobin, dan kreatinin sebagai faktor prognostik untuk menilai angka kesintasan pada kanker prostat metastasis di Indonesia yang dilakukan kastrasi dengan orchidektomi.

## MATERI DAN METODE

Metode penelitian adalah retrospektif. Data dikumpulkan dari rekam medik penderita kanker prostat di Klinik Khusus Urologi RSCM dan Rumah Sakit Kanker "Dharmas" (RSKD), Jakarta, periode Januari 1995 sampai dengan Desember 2008, dengan *follow up* sampai dengan Desember 2010 (24 bulan). Kriteria inklusi adalah semua penderita kanker prostat dengan metastasis yang dilakukan orchidektomi subkapsular, serta belum mengalami *hormone resistance prostate cancer* (HRPC). Metastasis kanker prostat didiagnosis dengan *bone scan*.

Variabel bebas yang dianalisis adalah umur, PSA, kreatinin, jumlah lesi metastasis, skor Karnofsky, hemoglobin, dan stadium T pada awal diagnosis. Sedangkan variabel terikat penelitian ini adalah *survival* pasien. Variabel bebas yang tidak lengkap dikeluarkan dari analisis.

## HASIL PENELITIAN

Selama periode Januari 1995 sampai Desember 2008 didapatkan 194 pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Dari jumlah tersebut, 95 pasien di antaranya dengan data

stadium T tidak lengkap sehingga dikeluarkan dari analisis. Sebanyak 99 pasien dengan data keseluruhan lengkap yang selanjutnya dapat dianalisis dalam perhitungan statistik.

Sebanyak 64 (64,7%) pasien berusia kurang dari 70 tahun, sedangkan 35 (35,3%) pasien berusia lebih dari 70 tahun. Sebagian besar (83,8%) pasien memiliki nilai Karnofsky  $\geq 80$ . Berdasarkan jumlah lesi metastasis, 54,6% pasien memiliki lesi kurang dari 5 dan 45,4% pasien  $\geq 5$  lesi.

Pada analisis bivariat, terdapat hubungan bermakna ( $p < 0,05$ ) antara jumlah lesi, kreatinin, dan skor Karnofsky dengan *survival*. Selanjutnya, variabel yang memiliki nilai  $p < 0,25$  dilakukan analisis secara multivariat, yaitu jumlah lesi metastasis, PSA, kreatinin, dan hemoglobin. Kekuatan hubungan dapat dinilai dari nilai HR. Kekuatan hubungan dari yang terbesar ke yang terkecil adalah jumlah lesi (HR = 8,56), kreatinin (HR = 3,24), hemoglobin (HR = 0,94), dan skor Karnofsky (HR = 0,28).

Variabel jumlah lesi dan kreatinin ditemukan sebagai faktor risiko yang signifikan secara statistik mempengaruhi *survival* pasien dengan nilai  $p = 0,007$  dan  $0,015$  secara berurutan. Kurva analisis *survival* Kaplan-Meier juga disertakan dalam perhitungan statistik di bawah ini.

Tabel 1: Karakteristik pasien

	Variabel	n	%
Hemoglobin	$\leq 12$	54	54,5
	$> 12$	45	45,4
Karnofsky	$< 80\%$	16	16,3
	$\geq 80\%$	83	83,8
Jumlah lesi	$\leq 5$	54	54,5
	$> 5$	45	45,4
PSA	$< 300$	67	67,6
	$> 300$	32	32,3
Umur	$< 70$	64	64,6
	$> 70$	35	35,3
Kreatinin	$\leq 1,5$	70	70,7
	$> 1,5$	29	29,2

## DISKUSI

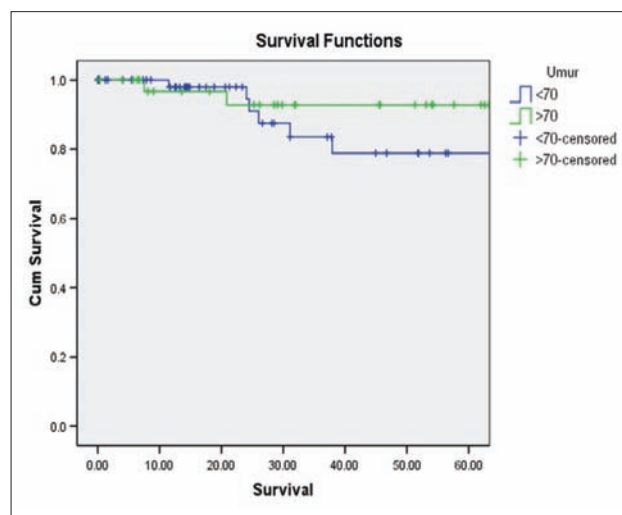
Kanker prostat merupakan kanker yang sering didapatkan pada usia lanjut. Prognosis kanker prostat lebih buruk bila terdapat metastasis tulang. Karakteristik tumor dan parameter klinis serta laboratoris telah diteliti sebagai faktor prognostik pada tumor lokal, tumor yang mengalami penyebaran lokal (*locally advanced*), dan yang mengalami metastasis. Faktor prognostik penting diidentifikasi untuk tujuan pilihan terapi. Stadium klinis

Tabel 2: Analisis bivariat antara variabel (usia, PSA, jumlah lesi metastasis, skor Karnofsky, hemoglobin, dan kreatinin) terhadap survival

Variabel	n	Event	Person time	Hazard	Median survival	P	HR	Min.	Maks.
Usia	< 70	64	8	1972,3	0,0040561	123,6	0,43	0,58	0,14 2,282
	>70	35	3	1395,56	0,0021496	108			
PSA	<300	67	8	2448,83	0,0032668	128,5	0,15	1	0,99 1,001
	≥ 300	32	3	919,03	0,0032643	89			
Jumlah Lesi	< 5	54	4	2357,83	0,0016964	130,1	0,01	6,24	1,58 24,59
	≥5	45	7	1010,03	0,0069304	87,3			
Hemoglobin	<12	54	6	1340,86	0,0044747	72	0,12	3,02	0,74 12,18
	≥12	45	5	2027	0,0024667	127,3			
Kreatinin	<1,5	70	6	2652,5	0,0022620	127,2	0,03	4,02	1,07 15,06
	≥ 1,5	29	5	715,36	0,0069894	71,9			
Karnofsky	< 80	16	3	350,53	0,0085584	55,17	0,05	3,99	0,988 16,12
	≥ 80	83	8	3017,33	0,0026513	113,44			

Tabel 3: Analisis multivariat antara jumlah lesi metastatis, skor Karnofsky, hemoglobin, dan kreatinin terhadap survival

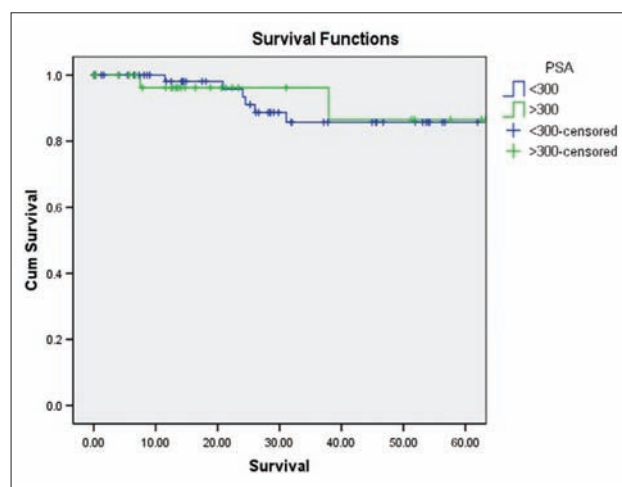
	Variabel	Koef	P	HR	95,0% CI for Exp(B)	
					Min.	Maks.
Step 1	Kreatinin > 1,5	1,176955	0,15	3,24	0,635	16,559
	Hemoglobin < 12	-0,06097	0,94	0,94	0,142	6,1907
	Karnofsky ≥ 80	-1,25019	0,14	0,28	0,053	1,5210
	Jumlah lesi ≥ 5	2,147703	0,005	8,56	1,906	38,488
Step 2	Kreatinin > 1,5	1,201935	0,10	3,32	0,787	14,047
	Karnofsky ≥ 80	-1,27179	0,10	0,28	0,060	1,3023
	Jumlah lesi ≥ 5	2,146168	0,005	8,55	1,907	38,333
Step 3	Kreatinin > 1,5	1,493902	0,03	4,45	1,129	17,563
	Jumlah lesi ≥ 5	1,931285	0,007	6,89	1,661	28,637



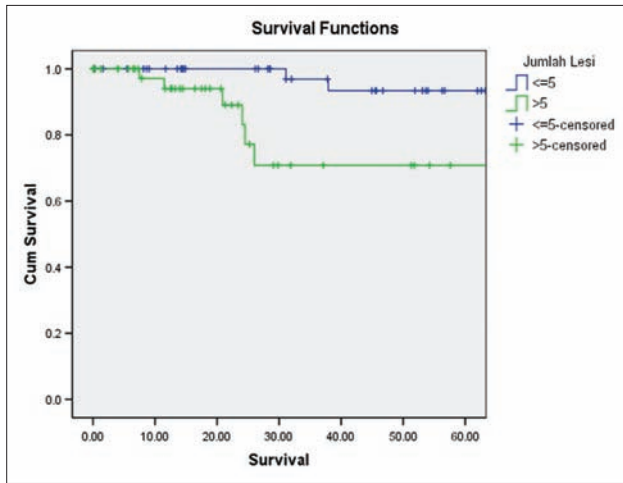
Gambar 1: Kurva Kaplan-Meier hubungan antara umur dengan kesintasan

sangat mempengaruhi prognosis, namun beberapa variabel juga diduga berperan dalam prognosis, yaitu *performance status*, adanya nyeri, usia, stadium, *grading*, lesi metastasis, hemoglobin, laju endap darah (LED), Alkalifosfatase (ALP), PSA, dan testosteron.<sup>10-16</sup> Analisis multivariat pada *Anandon European Study* mendapatkan bahwa terdapat empat faktor yang mempengaruhi prognosis yaitu metastasis tulang > 5 lesi, adanya hidronefrosis, nyeri dan nilai ALP > 2 batas atas normal.<sup>17</sup>

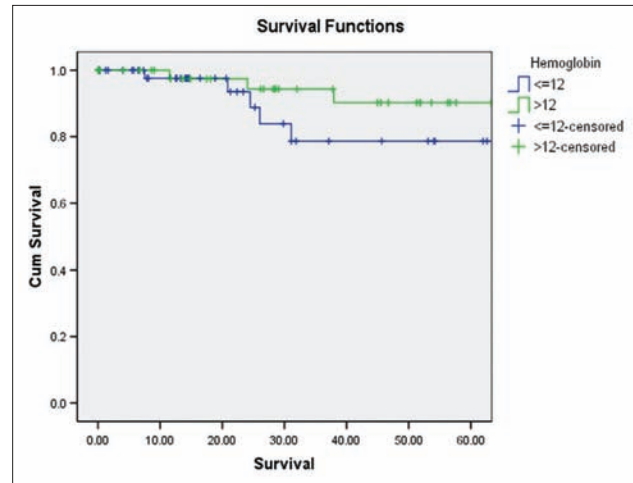
Pada dua dekade terakhir, beberapa terapi telah diuji efektivitasnya untuk penanganan kanker prostat dengan metastasis, yaitu agonis *gonadotropin-releasing hormone*, terapi kombinasi (agonis *gonadotropin-releasing hormone* atau orchidectomy dengan dan tanpa anti-androgen), *sparing therapies* (seperti flutamine dan finasteride), dan beberapa obat kemoterapi baru.<sup>18</sup> Pada penelitian ini, semua pasien kanker prostat dengan



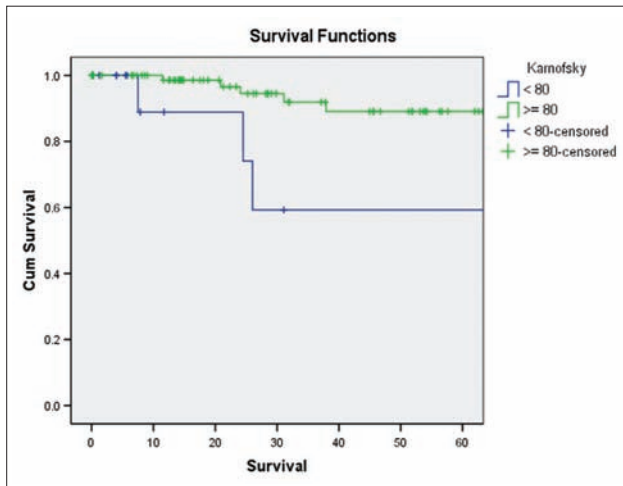
Gambar 2: Kurva Kaplan-Meier hubungan antara PSA dengan kesintasan



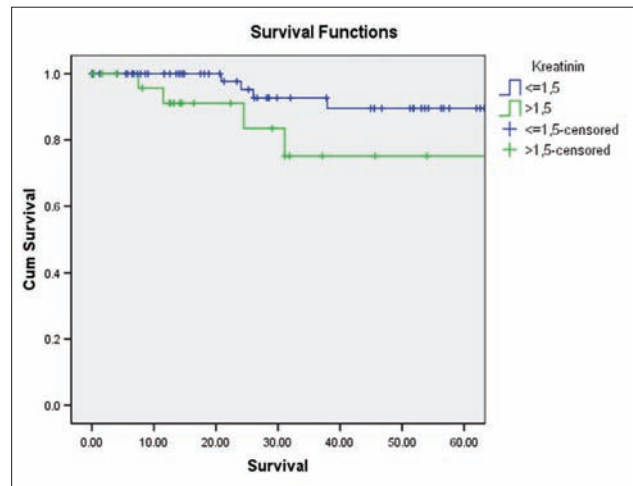
Gambar 3: Kurva Kaplan-Meier antara jumlah lesi metastasis dengan kesintasan



Gambar 5: Kurva Kaplan-Meier antara hemoglobin dengan kesintasan



Gambar 4: Kurva Kaplan-Meier antara akore Karnofsky dengan kesintasan



Gambar 6: Kurva Kaplan-Meier antara kreatinin dengan kesintasan

metastasis dilakukan kastrasi pembedahan berupa orkhidektomi.

Kami melakukan penelitian untuk melihat beberapa faktor prognostik yang dapat memprediksi kesintasan 5 tahun pada pasien kanker prostat stadium 4 dengan terapi hormonal orkhidektomi. Beberapa variabel yang kami teliti adalah umur, PSA, kreatinin, jumlah lesi metastasis, skor Karnofsky, hemoglobin, dan stadium T pada awal diagnosis.

Serum PSA diketahui selain sebagai alat diagnostik dan alat monitor terapi kanker prostat, juga sebagai prediktor *outcome* pasien dengan kanker prostat.<sup>19,20</sup> Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Bjork dkk., meneliti nilai PSA terhadap kesintasan.<sup>19</sup> Pada penelitian tersebut didapatkan bahwa nilai total PSA (tPSA), molekul PSA bebas (fPSA), dan complex to  $\geq \infty$  I-antichymotrypsin (PSA-ACT) merupakan faktor prognostik independen

terhadap kesintasan. Penelitian lain mendapatkan bahwa PSA pasca-terapi, *performance status*, jumlah lesi, kadar testosterone, dan ALP mempengaruhi kesintasan, tetapi kadar hemoglobin dan PSA sebelum terapi tidak memiliki efek signifikan terhadap kesintasan.<sup>21</sup> Pada penelitian ini, nilai PSA tidak berpengaruh terhadap kesintasan. Hal ini seperti yang didapatkan pada penelitian di Asia.<sup>22</sup>

Pada penelitian terdahulu didapatkan bahwa anemia menurunkan kesintasan pada pasien kanker prostat.<sup>8,23</sup> Pada penelitian ini, kami membandingkan nilai Hb > 12 g/dL dengan Hb < 12 g/dL. Didapatkan bahwa nilai hemoglobin berpengaruh terhadap kesintasan (gambar 5).

Selain kadar hemoglobin, jumlah lesi, skor Karnofsky dan kadar kreatinin juga berpengaruh terhadap kesintasan. Namun, setelah dilakukan analisis multivariat, kreatinin dan jumlah lesi ditemukan sebagai faktor risiko yang signifikan secara statistik mempengaruhi *survival*

pasien dengan nilai  $p = 0,007$  dan  $0,015$  secara berurutan (tabel 3).

Berbagai penelitian sebelumnya mendukung penelitian ini. Beberapa penelitian mendapatkan bahwa jumlah lesi metastasis berpengaruh terhadap kesintasan.<sup>11,24-26</sup> Predileksi metastasis kanker prostat adalah tulang. Terdapat kurang lebih 80%-85% pasien yang meninggal akibat kanker prostat, didapatkan metastasis tulang.<sup>24,27</sup> Terdapat dua hipotesis yang menjelaskan hal tersebut, yaitu: (1) Sel-sel kanker prostat lebih mudah mencapai tulang dibanding organ lain; (2) Jaringan tulang merupakan suatu media untuk perkembangan sel-sel kanker prostat.<sup>26</sup> Soloway dkk., melakukan klasifikasi kanker prostat dengan metastasis tulang sebagai berikut: (0) Normal atau abnormal pada lesi benigna; (1) Kurang dari 6 lesi metastasis dan kurang dari 50% keterlibatan tulang vertebra; (2) Lesi antara 6-20; (3) Lebih dari 20 lesi; (4) Lebih dari 75% pada costae, vertebra, dan pelvis.<sup>24</sup> Pada penelitian tersebut didapatkan kesintasan 2 tahun 96%, 76%, 62%, dan 43% pada grade 1 sampai 4 secara berurutan. Jogersen dkk., mendapatkan hasil yang sama dengan Soloway dkk.<sup>25</sup> Ishikawa dkk., melakukan penelitian dengan memakai *cut off* 6 lesi metastasis.<sup>11</sup> Pasien dengan lesi metastasis  $> 6$  memiliki kesintasan yang lebih rendah dibanding yang memiliki  $< 6$  lesi metastasis. Penelitian ini sama dengan hasil yang didapatkan oleh Rigaud dkk.<sup>26</sup> Pada penelitian ini, kami menggunakan *cut off* 5 lesi metastasis.

Demikian pula dengan kadar kreatinin, secara signifikan bermakna secara statistik. Namun, kami tidak menilai apakah gangguan fungsi ginjal terjadi karena penyakit ginjal kronik atau akut dan apakah merupakan suatu uropati obstruksi atau bukan. Oefelein MG mendapatkan bahwa uropati obstruksi berhubungan dengan stadium tumor dan insensitivitas androgen serta secara signifikan menurunkan angka kesintasan pada pasien kanker prostat dengan metastasis.<sup>28</sup>

Pada penelitian ini, terdapat beberapa kekurangan. *Pertama*, penelitian ini merupakan studi retrospektif yang mungkin dapat mempengaruhi akurasi data. *Kedua*, oleh karena *loss data* sehingga stadium klinis tidak dapat kami masukkan untuk menilai hubungannya dengan kesintasan dan banyaknya variabel-variabel lain yang tidak kami teliti. *Ketiga*, durasi *follow-up* tidak cukup untuk menggambarkan kurva *survival* yang sebenarnya.

## KESIMPULAN

Kami menemukan bahwa pasien kanker prostat di Indonesia dengan metastasis yang baru didiagnosis dan telah dilakukan kastrasi pembedahan berupa orkidektomi. Di antara variabel-variabel yang diteliti, ternyata jumlah lesi metastasis dan kreatinin secara statistik signifikan mempengaruhi *survival*. ❖

## DAFTAR PUSTAKA

1. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, et al. *EAU guidelines on Prostate Cancer*. 2010.
2. Klein EA, Platz EA. Epidemiology, Etiology and Prevention of Prostate Cancer. In : Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walls Urology*. Ed 9th. Philadelphia : WB Saunders Company;2007:2854-73.
3. Umbas R. Karakteristik dan penanganan kanker prostat di Jakarta : pengamatan sepuluh tahun. *J I Bedah Indones* 2005;33:107-114.
4. Crawford ED. Hormonal Therapy in Prostate Cancer : Historical Approaches. *Rev Urol* 2004;6:S3-S11.
5. Nayyar R, Sharma N, Gupta NP. Prognostic Factors Affecting Progression and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *Urol Int* 2010;84:159-163.
6. Chen C-H, Tzai T-S, Huang S-P, Wu H-C, Tai H-C, Chang Y-H, et al. Clinical Outcome of Taiwanese Men with Metastatic Prostate Cancer Compared with Other Ethnic Groups. *Urology* 2008;72:1287-1292.
7. Stokkel M, Zwiderman A, Zwartendijk J, Pauwels E, Eck-Smit BV. The Value of Pretreatment Clinical and Biochemical Parameters in patients with Newly Diagnosed Untreated prostate Carcinoma and No Indications for Bone Metastases on The Bone Scintigram. *Eur J Nucl Med* 1997;24:1215-1220.
8. Beer TM, Tangen CM, Bland LB, Hussain M, Goldman BH, DeLoughery TG, et al. The Prognostic Value of hemoglobin Change After Initiating Androgen-Derivation Therapy for Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer. *Cancer* 2006;107:489-496.
9. Vesaleinen S, Lipponen P, Talja M, Syrjanen K, et al. Biochemical Parameters as prognostic Factors in Prostatic Adenocarcinoma. *Acta Oncol* 1995;34:53-59.
10. Ernst DS, Hanson J, Venner PM: Analysis of prognostic factors in men with metastatic prostate cancer. Uro-Oncology Group of Northern Alberta. *J Urol* 1991;146:372-376.
11. Ishikawa S, Soloway MS, Van derZwaag R, Todd B: Prognostic factors in survival free of progression after androgen deprivation therapy for treatment of prostate cancer. *J Urol* 1989;141:1139-1142.
12. Mulders PFA, Dijkman GA, Fernandez del Moral P, Theeuwes AGM, Debruyne FMI: Analysis of prognostic factors in disseminated prostate cancer. An update. Dutch South- eastern Urological Cooperative Group. *Cancer* 1990;65:2758-2761.
13. Kreis W, Ahmann FR, Lesser M, Scott M, Ca-plan R, Gau T, Vinciguerra V: Predictive initial parameters for response of stage D prostate cancer to treatment with the luteinizing hormone-releasing hormone agonist goserelin. *J Clin Oncol* 1990;8:870-874.
14. Johansson JE, Andersson SO, Holmberg L, Bergström R: Prognostic factors in progression-free survival and corrected survival in patients with advanced prostate cancer. Results from a randomized study comprising 150 patients treated with orchidectomy or estrogens. *J Urol* 1991;146:1327-1332.
15. de Vogt HJ, Suci S, Sylvester R, Pavone-Macaluso M, Smith PH, de Pauw M: Multivariate analysis of prognostic factors in patients with advanced prostate cancer: results from two European Organization for Research on Treatment of Cancer trials. *J Urol* 1989;141:883-888.

16. Partin AW, Steinberg GD, Pitcock RV, Wu L, Piantadosi S, Coffey DS, Epstein JI: Use of nuclear morphometry, Gleason histologic 1-6 scoring, clinical stage, and age to predict disease free survival among patients with prostate cancer. *Cancer* 1992;70:161-168.
17. Reijke TM, Derobert E: Prognostic factors analysis in patients with advanced prostate cancer treated by castration plus anandronor placebo: a final update. *Eur Urol* 2002;42::139-146.
18. Glass TR, Tangen CM, Crawford ED, Thompson I. Metastatic Carcinoma of The Prostate : Identifying Prognostic Groups Using recursive partitioning. *J Urol* 2003;169:164-169.
19. Bjork T, Lilja H, Christensson. The prognostic value of different forms of prostate specific antigen and their ratios in patients with prostate cancer. *BJU international*. 1999;84:1021-1027.
20. Kiper A, Yigitbasi O, Imamoglu A, Tuygun C, Turan C. The prognostic importance of prostate specific antigen in the monitorisation of patients undergoing maximum androgen blockade for metastatic prostate cancer. *Int Urol Nephrol*. 2006;38:571-576.
21. Reynard JM, Peters TJ, Gillatt D. Prostate-specific antigen and prognosis in patients with metastatic prostate cancer-a multivariable analysis of prostate cancer mortality. *British Journal of Urology*. 1995;75:507-515.
22. Chen C-H, Tzai T-S, Huang S-P, Wu H-C, Tai H-C, Chang Y-H, et al. Clincial Outcome of Taiwanese Men with Metastatic Prostate Cancer Compared with Other Ethnic Groups. *Urology* 2008;72:1287-1292.
23. Beer TM, Tangen CM, Bland LB, Thompson IM, Crawford ED. Prognostic value of anemia in newly diagnosed metastatic prostate cancer: a multivariate analysis of Southwest Oncology Group Study 8894. *J Urol*. 2004;172:2213-2217.
24. Soloway, M. S., Hardeman, S. W., Hickey, D., Raymond, J., Todd, B., Soloway, S. et al: Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer*, 61: 195, 1988.
25. Jorgensen, T., Muller, C., Kaalhus, O., Danielsen, H. E. and Tveter, K. J.: Extent of disease based on initial bone scan: important prognostic predictor for patients with metastatic prostatic cancer. Experience from the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study No. 2 (SPCG-2). *Eur Urol*. 1995;28:40.
26. Rigaud P, Tiguert R, Normand LL, Karam G, Glemain P, Buzelin J-M, et al. Prognostic Value of Bone Scan in Patients with Metastatic Prostate Cancer Treated Initially with Androgen Deprivation Therapy. *J Urol*. 2002;168:1423-1426.
27. Jacobs SC. Spread of metastatic cancer to bone. *Urology* 1983; 21: 337-344
28. Oefelein MG. Prognostic significance of obstructive uropathy in advaned prostate cncer. *Urology* 2004;63:1117-21.