

Prostate Specific Antigen (PSA) Inisial ≥ 100 ng/ml Menggambarkan Stadium Lanjut dan Rendahnya *Survival* Kanker Prostat

ETRIYEL MYH, RAINY UMBAS, CHAIDIR ARIF MOCHTAR, RAHMAD B. SANTOSO

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

Diterima tanggal, 20 Februari 2011, Disetujui 11 Maret 2011

ABSTRACT

Prostate Specific Antigen (PSA) is the most important marker in the diagnosis, follow-up, and survival of prostate cancer (PCa). Since PSA has been used as screening for prostate cancer, incidence of prostate cancer with advanced stage is decreasing.

The aim of this study is to know the relationship between initial PSA and the stage and survival of all PC patients at Cipto Mangunkusumo Hospital (CMH) and "Dharmais" Cancer Hospital (DCH), Jakarta. In this study we divided initial PSA into 2 groups: group 1: initial PSA 0-99 ng/ml and group 2: ≥ 100 ng/ml.

There were 610 prostate cancer patients registered in those hospitals between January 1995 and December 2007. Mean initial PSA was 387, 48 ng/ml and most of the patients were diagnosed with initial PSA 0-99 ng/ml (53,4 %). Incidence of stage IV is higher among initial PSA ≥ 100 ng/ml, compared with initial PSA 0-99 ng/ml ($p < 0,05$). Mean survival from group 2 was lower compared to group 1 ($p < 0,05$). In the sub-group of advanced stage (stage IV) PCa the mean survival of initial PSA ≥ 100 ng/ml is lower than initial PSA 0-99 ng/ml but it was not statistically significant ($p > 0,05$).

In conclusion, a higher initial PSA was related to advanced stage and decreased survival in PCa patients but there was no significant relationship of initial PSA to survival in advanced stage.

Key Words: Incidence, tumor marker, PSA

ABSTRAK

Prostate Specific Antigen (PSA) merupakan marker yang penting dalam diagnosis, follow up, dan menentukan prognosis kanker prostat. Penggunaan PSA sebagai skrining telah menurunkan kejadian kanker prostat stadium lanjut saat terdiagnosis. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan antara PSA inisial dengan stadium dan survival pada semua pasien kanker prostat yang berobat di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) dan Rumah Sakit Kanker "Dharmais" (RSKD) pada periode 1995-2007. Pada penelitian ini kami membagi PSA inisial menjadi dua kelompok : kelompok 1, PSA inisial 0-99 ng/ml; dan kelompok 2, PSA inisial ≥ 100 ng/ml.

Selama periode Januari sampai Desember 2007, terdapat 610 kasus kanker prostat, rerata PSA inisial adalah 387,48 ng/ml. Sebagian besar pasien dengan PSA inisial 0-99 ng/ml (53,4%). Kejadian stadium IV pada kelompok PSA inisial ≥ 100 ng/ml lebih tinggi dibandingkan kelompok PSA inisial 0-99 ng/ml ($p < 0,05$). Demikian juga terhadap survival, rerata survival pada kelompok 2 lebih rendah dibandingkan kelompok 1 ($p < 0,05$). Pada stadium IV rerata survival lebih rendah pada kelompok PSA inisial > 100 ng/ml, namun perbedaan itu tidak bermakna secara statistik ($p > 0,05$).

Kesimpulan: Semakin tinggi PSA inisial semakin tinggi stadium dan semakin rendah survival kanker prostat, sedangkan pada stadium lanjut (stadium IV) tidak terdapat hubungan yang bermakna antara PSA inisial dengan survival.

Kata kunci: Insiden, petanda tumor

KORESPONDENSI: Prof.
dr. Rainy Umbas SpU,
PhD, Bagian Urologi
Fakultas Kedokteran
Universitas Indonesia,
Rumah Sakit Cipto
Mangunkusumo Jakarta.
Telp: 62-21-3923632
E-Mail:
umbasrainy@yahoo.com

PENDAHULUAN

Kanker prostat merupakan salah satu masalah kesehatan utama pada laki-laki.¹ Insiden kanker prostat bervariasi diberbagai negara. Di Eropa merupakan kanker solid yang paling sering dengan insiden 214 kasus per 1000 laki-laki.¹ Insiden paling rendah di Asia (1,9 kasus

per 100.000 di Tianjin China) dan paling tinggi di Amerika Utara, khususnya pada laki-laki Afrika–Amerika (271 kasus per 100.000).² Angka kematian akibat kanker prostat juga berbeda antar negara, paling rendah di Asia (< 5 per 100.000 per tahun di Singapura, Jepang dan China), sedangkan yang paling tinggi di Swedia (23 per 100.000 per tahun).² Di Indonesia, angka kejadian kanker prostat juga terus meningkat dalam sepuluh tahun belakangan ini.³

Prostate Specific Antigen (PSA) termasuk kelompok *human kallikrein*, merupakan glikoprotein 33 –kD yang dihasilkan oleh sel epitel prostat sehingga PSA bersifat spesifik untuk organ dan tidak spesifik untuk kanker karena PSA juga meningkat pada pembesaran prostat jinak (BPH), radang (prostatitis) atau pasca instrumentasi.⁴ PSA dimetabolisme dalam tubuh oleh hepar, dengan waktu paruh 2-3 hari.⁴ Kadar PSA dipengaruhi oleh androgen, umur, dan volume prostat.⁴ Kadar puncak PSA terjadi pada usia 0 dan 6 bulan serta setelah 10 tahun yang berkaitan dengan tingginya kadar testosteron.⁴ Pada laki-laki tanpa pembesaran prostat terjadi peningkatan PSA 0,04 ng/mL per tahun, sedangkan pada laki-laki dengan pembesaran prostat jinak (BPH) terjadi peningkatan PSA 0,07-0,27 ng/ml pertahun. PSA akan meningkat 4% setiap peningkatan satu mililiter volume prostat.⁴ Peningkatan kadar PSA dalam darah karena rusaknya barier pada lapisan basal kelenjar prostat sehingga PSA masuk ke sirkulasi.⁴⁻⁶ Sejak PSA dijadikan sebagai skrining kanker prostat, saat ini 75% kasus baru kanker prostat belum teraba pada pemeriksaan colok dubur saat didiagnosis. Terjadinya pergeseran stadium ke stadium yang lebih dini meningkatkan *survival* kanker prostat.⁴ Namun, di Jakarta didapatkan 66,7% pasien kanker prostat sudah stadium IV saat didiagnosis.³ Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan antara nilai PSA inisial dengan stadium dan *survival* pasien kanker prostat.

MATERI DAN METODE

Data diambil dari catatan rekam medis semua pasien kanker prostat yang berobat di Rumah Sakit Cipto Mangunkusuma (RSCM) dan Rumah Sakit Kanker "Dharmas" (RSKD) Jakarta, pada periode Januari 1995 sampai Desember 2007. Penetapan stadium ditentukan berdasarkan *American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2002*.⁷ *Survival* dihitung dengan mengambil data *follow up* terakhir dengan rentang follow up minimal 24 bulan.

Pada penelitian ini kami membagi PSA inisial menjadi 2 kelompok, yaitu PSA inisial 0-99 ng/ml dan PSA inisial ≥ 100 ng/ml. Data diolah dengan program SPSS versi 17. Untuk mengetahui apakah ada hubungan antara PSA inisial dengan stadium kami melakukan uji Kolmogorof-Smirnof dengan $p < 0,05$ diambil sebagai batas kemaknaan. Untuk mengetahui perbedaan *survival* antara dua

kelompok PSA inisial serta perbedaan *survival* pada kelompok pasien dengan stadium IV saja, kami melakukan uji Mann-Whitney dengan $p < 0,05$ diambil sebagai batas kemaknaan. Sedangkan pada kelompok stadium 1, 2, dan 3 kami tidak melakukan uji statistik karena jumlah sampel antara dua kelompok PSA inisial pada masing-masing stadium tersebut tidak mencukupi.

HASIL

Selama periode tiga belas tahun terdapat 610 penderita kanker prostat di dua rumah sakit tersebut. Rerata usia penderita kanker prostat adalah 68,33 tahun (rentang 23-92 tahun). Kelompok umur 61-70 tahun merupakan kelompok dengan insiden paling sering (38,5%).

Rerata PSA inisial adalah 387,48 ng/ml (angka yang tinggi ini kemungkinan besar akibat range yang lebar dan beberapa *outliers*) dan hampir 60% pasien datang dengan PSA inisial 0-99 ng/ml (tabel 1).

Tabel 1: Distribusi kelompok PSA inisial (n = 546)

PSA inisial	Jumlah	%
0-99	326	59,70
≥ 100	220	40,30
Total	546	100

Sebagian besar pasien kanker prostat sudah stadium IV saat didiagnosis (66,55%); stadium II (25,7%); stadium III (4,1%); dan stadium I (0,5%). Kejadian stadium IV pada saat didiagnosis lebih besar pada kelompok PSA inisial ≥ 100 mg/ml dibandingkan kelompok PSA 0-99 ng/ml dan perbedaan ini bermakna secara statistik ($p < 0,05$) (tabel 2).

Tabel 2: Distribusi stadium berdasarkan PSA inisial (n = 527)

PSA Inisial	Stadium				Total
	I	II	III	IV	
0-99	3	129	14	164	310
≥ 100	0	19	8	190	217
Total	3	148	22	354	527

Secara keseluruhan (stadium I-IV) rerata *survival* pada kelompok PSA inisial ≥ 100 ng/ml jauh lebih rendah dibandingkan dengan kelompok PSA inisial 0-99 ng/ml dan perbedaan itu bermakna secara statistik ($p < 0,05$). Pada stadium lanjut (stadium IV) juga didapatkan rerata *survival* pada kelompok PSA inisial ≥ 100 ng/ml lebih

Tabel 3: Rerata *survival* berdasarkan PSA inisial

PSA inisial	Rerata <i>survival</i> (bulan) n= 527	Rerata <i>survival</i> pada stadium IV (bulan) n= 354
0-99	38,49	31,28
≥ 100	26,93	25,16

rendah dibandingkan PSA inisial 0-99 ng/ml, namun perbedaan itu tidak bermakna secara statistik ($p > 0,05$) (tabel 3).

DISKUSI

PSA merupakan petanda yang penting dalam diagnosis, *follow up*, dan menentukan prognosis kanker prostat.⁸ Pada penelitian ini kami mendapatkan PSA inisial 0-99 ng/ml pada sebanyak 326 pasien (53,4 %) dan PSA inisial ≥ 100 ng/ml pada sebanyak 220 pasien (36,1%), dengan rerata 387,48 ng/ml. Nilai rerata ini jauh lebih tinggi dibandingkan yang didapatkan Masaki et al yang melaporkan 77 pasien kanker prostat dengan nilai PSA lebih dari 100 ng/ml pada saat kunjungan pertama dan mendapatkan nilai rerata 301 ng/ml.⁹ Fonseca et al juga melaporkan 68 pasien kanker prostat yang didiagnosis stadium IV dan mendapatkan PSA inisial 2-99 ng/ml sebanyak 35 pasien (51,4%) dan di atas 100 ng/ml sebanyak 33 pasien (49%) dengan median 98 ng/ml.¹⁰ Zwergel et al melaporkan 275 pasien kanker prostat dengan PSA inisial > 20 ng/ml dan mendapatkan PSA inisial 20-50 ng/ml pada 72% pasien, 51-100 ng/ml pada 21% pasien, dan hanya 7% dengan PSA > 100 ng/ml.¹¹ Jika dibandingkan dengan beberapa laporan penelitian di atas, penelitian-penelitian tersebut mengambil rerata PSA inisial pada pasien yang sudah stadium IV saat didiagnosis, sedangkan pada penelitian ini kami mengambil semua pasien kanker prostat pada rentang penelitian. Namun demikian, rerata PSA inisial tetap lebih tinggi dibandingkan laporan-laporan tersebut. Pada penelitian ini, tingginya rerata PSA inisial sesuai dengan data bahwa sebagian besar pasien (66,55%) sudah stadium IV saat didiagnosis.

Kejadian stadium empat pada PSA inisial ≥ 100 ng/ml lebih tinggi dibandingkan pada kelompok PSA 0-99 ng/ml. Hasil ini sama dengan yang didapatkan Ercole et al yang melaporkan PSA inisial lebih dari 100 ng/ml menggambarkan pasien kanker prostat sudah stadium lanjut.¹² Hasil ini juga sesuai dengan yang dilaporkan Narayan et al yang mendapatkan jika PSA kurang dari 4 ng/ml maka 83% pasien masih dalam stadium *organ confined*, sedangkan jika PSA lebih dari 20 ng/ml hanya 30% pasien yang masih *organ confined*.¹³ Morote et al juga melaporkan nilai rerata PSA pada pasien kanker prostat

stadium T1N0M0 adalah 8,9 ng/ml; stadium T2N0M0 12,9 ng/ml; stadium T3-4N0M0 29,9 ng/ml; dan stadium T1-4N0-3M0-1 adalah 317 ng/ml, serta terdapat korelasi antara nilai PSA terhadap stadium kecuali antara stadium (T1 dan T2)N0M0.¹⁴

Pada penelitian ini kami mendapatkan rerata *survival* 38,49 bulan pada kelompok PSA inisial 0-99 ng/ml dan 26,93 bulan pada kelompok PSA inisial ≥ 100 ng/ml dan perbedaan ini bermakna secara statistik. Hasil ini sama dengan yang didapatkan Haim et al yang melaporkan makin tinggi PSA inisial, makin rendah *survival* kanker prostat.¹⁵ Freedland et al juga melaporkan semakin tinggi PSA inisial makin tinggi kemungkinan rekurensi pasca-radikal prostatektomi.¹⁶ Zwergel et al juga mendapatkan pada pasien dengan PSA inisial > 20 ng/ml yang dilakukan radikal prostatektomi angka *survival*nya lebih rendah dibandingkan kelompok PSA inisial < 20 ng/ml.¹¹

Pada stadium lanjut (stadium IV) didapatkan rerata *survival* pada kelompok PSA inisial 0-99 ng/ml adalah 31,28 bulan sedangkan pada kelompok PSA inisial ≥ 100 ng/ml adalah 25,16 terlihat rerata *survival* pada PSA inisial ≥ 100 ng/ml lebih rendah dibandingkan PSA inisial 0-99 ng/ml namun perbedaan itu tidak bermakna secara statistik. Hal ini kemungkinan berkaitan dengan adanya faktor metastasis pada pasien kanker prostat stadium IV, seperti yang dilaporkan Yigitbasi et al bahwa PSA inisial tidak berkaitan dengan *survival* pada pasien kanker prostat stadium IV.¹⁷ Yigitbasi et al mendapatkan bahwa skor Gleason dan jumlah lesi metastasis tulang sebagai variabel yang menentukan *survival*.¹⁷ Demikian juga Fonseca et al melaporkan pada pasien kanker prostat stadium IV, berkaitan dengan nilai PSA, variabel terbaik untuk menilai *survival* adalah kadar PSA pasca-orchidektomi.¹⁰ Pada kelompok pasien dengan stadium 1, 2, atau 3 kami tidak melakukan uji statistik untuk mengetahui perbedaan *survival* antara dua kelompok PSA inisial karena jumlah sampel yang terlalu kecil.

Kekurangan penelitian kami adalah tidak dapat secara pasti menentukan penyebab kematian, mengingat tidak semua penderita melakukan tidak lanjut secara teratur sehingga data *survival* yang diajukan adalah *survival* secara keseluruhan dan tidak spesifik untuk kanker prostat.

KESIMPULAN

Pada penelitian ini didapatkan rerata PSA inisial 387,48 ng/ml. Terdapat hubungan bermakna antara PSA inisial dengan stadium dan *survival*, yaitu semakin tinggi PSA inisial semakin tinggi stadium dan semakin rendah *survival*, namun pada stadium lanjut tidak terdapat hubungan yang bermakna antara PSA inisial dengan *survival*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Drs. Ruchyat Yamani untuk *data entry*. ♦

DAFTAR PUSTAKA

1. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason M.D, 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, Kavoussu LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh Urology. ed 9th. Philadelphia: WB Saunders Company;2007. P. 2854-73.
3. Umbas R. Karakteristik dan penanganan kanker prostat di Jakarta: pengamatan sepuluh tahun. *J I Bedah Indones*. 2005;33: 107-114.
4. Gretzer MB, Partin AW. Prostate cancer tumor marker. In:Wein AJ, Kavoussu LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. Campbell-Walsh Urology ed 9th. Philadelphia: WB Saunders company; 2007. P.2896-291.
5. Balk SP, Ko YJ, Bubley GJ. Biology of prostate specific antigen. *J Clin Oncol*. 2003;21: 383-91.
6. Miller K, Abrahamsson PA, Akakura K, Debruyne FMJ, Evans CP, Klotz L. The continuing role of PSA in the detection and management of prostate cancer. *Eur Urol Suppl*. 2007;6:327-33.
7. Greene FL, Page DL, Fleming ID et al. AJCC Cancer staging manual. 6thed. New York: Springer;2002.
8. Mitchell RE, Desai M, Shah JB, Olsson CA, Benson MC, McKiernan JM. Preoperative serum prostate specific antigen remains a significant prognostic variable in predicting biochemical failure after radical prostatectomy. *J Urol*. 2006;175:1663-6.
9. Masaki S, Noriaka T, Takehiro K, Daisuka Y, Keisuke T, Takashi N, et al. Clinical study of prostate cancer with a PSA level of more than 100 ng/ml at the first hospital visit. *Nishinohon J Urol*. 2007;69:1-5.
10. Fonseca FP, Lopes A, Melareto WA, Bachega W, Marques OJB, Pereira RN. Evaluation of prostate specific antigen in the prognosis of patients with advanced prostate cancer. *Rev Paul Med*. 1998;116:1798-802.
11. Zwergel U, Suttman H, Schroeder T, Siemer S, Wullich B, Kamradt J, et al. Out come of prostate cancer patients with initial PSA \geq 20 ng/ml undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2007;52: 1058-66.
12. Ercole CJ, Lange PH, Matthisen M, Chioue RK, Reddy PK, Vessella RL. Prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. *J Urol* . 1987;138:1181-4.
13. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, Tewari A, Presti JC, Leidich R, et al. The role transrectal ultrasound – guided biopsy based staging, preoperative serum prostate specific antigen and biopsy, gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. *Urology*. 1995;46:205-12.
14. Morote J, Encabo G, Lopez MA, Torres IMD. The free - to - total serum prostatic specific antigen ratio as a predictor of the pathological features of prostate cancer. *BJU International* .1999; 83: 1003-6.
15. Haim M, Eber P, Todd B, Zwaag R, Soloway MS. Prognostic significant of change in prostate – specific marker after endocrine treatment of stage D 2 prostatic cancer. *Cancer* .1992;70:2302-6.
16. Freedland SJ, Mangold LA, Walsh PC, Partin AW. The prostatic specific antigen era is alive and well: prostatic specific antigen and biochemical progression following radical prostatectomy. *J Urol*. 2005;174: 1276-81.
17. Yigitbasi O, Ozturk U, Goktug HN, Gucuk A, Bakirtas H. Prognostic factors in metastatic prostate cancer. [internet].Turkey: Elsevier; 2009 [cited 2010 October 2nd]. Available from : <http://www.pubget.com>.