

EDISI REVISI 2022



PANDUAN PENANGANAN KANKER PROSTAT

IKATAN AHLI UROLOGI INDONESIA

PANDUAN PENANGANAN KANKER PROSTAT

Penyusun:

Ferry Safriadi
Rainy Umbas
Danarto
Lukman Hakim
Syah Mirsa Warli
Agus Rizal Hamid
Syamsu Hudaya
Jufriady Ismy
Indrawarman Soerohardjo
Suharto Widjanarko
Wayan Yudiana
Eldien Muhammad Shidqy

Guideline Associate: Yudhistira Pradnyan Kloping

**Ikatan Ahli Urologi Indonesia
2022**

PANDUAN PENANGANAN KANKER PROSTAT 2022

Edisi Revisi 2022

Penerbit:

Ikatan Ahli Urologi Indonesia

ISBN: 978-623-95636-9-1

Dokumen ini hanya memberikan panduan dan tidak menetapkan aturan/tidak menentukan standar hukum perawatan penderita.

Panduan ini adalah pernyataan penyusun berdasarkan bukti atau konsensus tentang pandangan mereka terhadap panduan penanganan kanker prostat yang diterima saat ini.

Klinis yang akan menggunakan panduan ini agar memperhatikan juga penilaian medis individu untuk penanganan penyakitnya.

Hak cipta (*Disclaimer*)

Panduan ini tidak boleh diproduksi dalam bentuk apapun tanpa persetujuan tertulis dari Perhimpunan Dokter Spesialis Urologi Indonesia.

DAFTAR TIM PANELIS PANDUAN PENANGANAN KANKER PROSTAT 2022

Ketua:

Dr. Ferry Safriadi, dr., Sp.U(K).

Staf Pengajar SMF Urologi Departemen Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
RSUP dr. Hasan Sadikin, Bandung

Anggota:

Prof. Rainy Umbas, dr., Sp.U(K), Ph.D.

Staf Pengajar Divisi Urologi Departemen Medik Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Departemen Urologi RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. H.R. Danarto, dr., Sp.U(K).

Staf Pengajar Sub Bagian Urologi, Bagian Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada
RSUP dr. Sardjito, Yogyakarta

Lukman Hakim, dr., Sp.U(K), MARS, Ph.D.

Staf Pengajar Departemen/SMF Urologi
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
RS Universitas Airlangga, Surabaya

Dr. Syah Mirsa Warli, dr., Sp.U(K).

Staf Pengajar Divisi Urologi Departemen Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara
RSUP Adam Malik, Medan

Agus Rizal Hamid, dr., Sp.U(K), Ph.D.

Staf Pengajar Divisi Urologi Departemen Medik Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Departemen Urologi RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Syamsu Hudaya, dr., Sp.U(K).

Staf Pengajar Divisi Urologi Departemen Ilmu Bedah
RSUP Fatmawati, Jakarta

Dr. Jufriady Ismy, dr., Sp.U(K).

Staf Pengajar Divisi Urologi Departemen Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala
RSUD Zainoel Abidin, Banda Aceh

Indrawarman Soerohardjo, dr., Sp.U(K).
Staf Pengajar Sub Bagian Urologi, Bagian Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada
RSUP dr. Sardjito, Yogyakarta

Dr. Suharto Widjanarko, dr., Sp.U(K).
Staf Pengajar Sub Bagian Urologi Bagian Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret
RSUD dr. Moewardi, Solo

Wayan Yudiana, dr., Sp.U(K).
Staf Pengajar Sub Bagian Urologi Bagian Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana
RSU Sanglah, Denpasar

Eldien Muhammad Shidqy, dr., Sp.U.
Surabaya

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya sehingga PP IAUI dapat menerbitkan Panduan Penanganan Kanker Prostat Edisi Revisi 2022.

Dengan adanya pembaruan dari edisi sebelumnya, diharapkan panduan ini dapat menambah informasi mengenai perkembangan ilmu pengetahuan terutama penanganan Kanker Prostat yang mengalami perkembangan yang cukup pesat.

Menyadari bahwa buku panduan ini masih jauh dari kata sempurna, saya mengharapkan masukan, kritik dan saran yang membangun dari Sejawat untuk menjadi acuan agar dapat menjadi lebih baik di masa mendatang.

Saya mengucapkan terima kasih kepada Tim Penyusun dan semua pihak yang telah berkontribusi dalam penyusunan buku panduan ini. Semoga buku panduan ini dapat membawa manfaat dalam perkembangan ilmu dan meningkatkan pelayanan kesehatan terutama dibidang Urologi.

Jakarta, 10 Maret 2022

Dr. dr. Besut Daryanto, Sp.B, Sp.U(K)

Ketua PP IAUI (2020-2023)

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Semoga keselamatan serta rahmat Allah dan keberkahan terlimpah untukmu.

Puji syukur ke hadirat Allah SWT karena dengan rahmat-Nya, kami dapat menyelesaikan *Buku Panduan Penanganan Kanker Prostat* edisi revisi tahun 2022.

Buku ini merupakan edisi revisi dari buku panduan sebelumnya. Kami menilai bahwa sudah banyak perkembangan baru dalam hal diagnosis penatalaksanaan kanker prostat pada beberapa tahun terakhir sehingga dipandang perlu untuk melakukan pembaharuan buku panduan.

Kami berusaha untuk menyusun buku ini berdasarkan pustaka terbaru yang bersumber dari jurnal, buku panduan internasional, serta hasil penelitian terkini dalam dan luar negeri.

Buku panduan ini dapat dipergunakan bagi para klinisi untuk memberikan pertimbangan dalam penanganan kanker prostat, tentunya dengan melihat kondisi, situasi, prasarana, dan sarana setempat.

Dengan kerendahan hati kami menyadari bahwa buku ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, saran dan koreksi dari sejawat sangat diharapkan sehingga kami akan berusaha untuk memperbaiki dan melengkapinya di masa yang akan datang.

Kami mengucakan terima kasih kepada pihak-pihak yang membantu dalam penyusunan buku ajar ini.

Waalaikumsalam Warahmatullahi Wabarakatuh

Bandung, 10 Maret 2022

Dr. Ferry Safriadi, dr., Sp.U(K).
Ketua Tim Penyusun

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI.....	ii
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR TABEL.....	vi
Bab I.....	1
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.1.1 Definisi.....	1
1.1.2 Epidemiologi.....	1
1.2 Patofisiologi dan Patogenesis	4
1.3 Faktor Risiko.....	4
1.3.1 Usia	4
1.3.2 Ras.....	5
1.3.3 Riwayat Keluarga.....	5
1.3.4 Sindroma metabolik, Diabetes/Metformin, Dislipidemia	5
1.3.5 Obesitas.....	6
1.3.6 Konsumsi Makanan	6
1.3.7 Merokok.....	6
1.3.8 Perilaku Seksual.....	6
Bab II	8
KLASIFIKASI DAN STADIUM	8
2.1 Derajat Keganasan	8
2.2 Relevansi Prognostik dari Stratifikasi.....	8
2.3 Stadium	11
Bab III	15
EVALUASI DIAGNOSTIK.....	15
3.1 <i>Screening</i> dan Deteksi Dini	15
3.1.1 Screening.....	15
3.1.2 Deteksi Dini	15
3.1.3 Evaluasi Genetik untuk Kanker Prostat Herediter	16
3.2 Diagnosis Klinis.....	17
3.2.1 Colok Dubur.....	17
3.2.2 Prostate-Specific Antigen (PSA)	17
3.2.3 Biomarker untuk Deteksi Dini Kanker Prostat	18

3.2.4 Modalitas Pencitraan.....	19
3.2.5 Biopsi Prostat.....	20
3.3 Histopatologi dari Hasil Biopsi Prostat.....	24
3.4 Diagnosis Stadium	26
3.4.1 Stadium-T	26
3.4.2 Stadium-N	27
3.4.3 Stadium-M	28
Bab IV	30
TATALAKSANA TERAPI.....	30
4.1 Surveilans Aktif dan <i>Watchful Waiting</i>	30
4.3 Prostatektomi Radikal.....	32
4.4 Radioterapi Eksternal.....	35
4.5 Brakiterapi.....	35
4.6 Terapi Hormonal.....	35
4.6.1 Orkietomi bilateral.....	36
4.6.2 Estrogen	36
4.6.3 Agonis Luteinising-Hormone-Releasing Hormone (LHRH).....	36
4.6.4 Antagonis Luteinising-Hormone-Releasing Hormone (LHRH).....	37
4.6.5 Anti Androgen	37
4.6.6 Inhibitor CYP17.....	37
4.6.7 Immune Checkpoint Inhibitors	38
4.7 Terapi Berdasarkan Stadium (<i>localized</i>).....	38
4.7.1 Terapi Kanker Prostat Tipe <i>Low-risk</i>	38
4.7.2 Terapi Kanker Prostat Tipe <i>Intermediate-risk</i>	39
4.7.3 Terapi Kanker Prostat Tipe <i>High-risk localised</i>	40
4.7.4 Terapi Kanker Prostat Tipe <i>Locally Advanced</i>	41
4.8 Terapi Adjuvan setelah Prostatektomi Radikal.....	42
4.9 Terapi Kanker Prostat dengan Metastasis.....	43
4.9.1 Terapi Hormonal.....	43
4.9.2 Terapi Kombinasi dengan ADT Kontinyu.....	43
4.9.3 Terapi <i>Deferred</i>	44
4.9.4 Terapi terhadap Tumor Primer yang Didiagnosis dengan Metastasis	44
4.11 Terapi Castration-Resistant <i>Prostate Cancer</i> (CRPC)	45
4.12 Terapi mCRPC.....	45
4.12.1 Terapi Lini Pertama mCRPC	45
4.12.2 Terapi Lini Kedua mCRPC.....	46
4.12.3 Imunoterapi	47

4.12.4 Terapi Gejala dan Komplikasi	48
Bab V	50
FOLLOW-UP	50
5.1 <i>Follow-up</i> Setelah Terapi Lokal	50
5.2 <i>Follow-up</i> Saat Terapi Hormonal Lini Pertama.....	51
DAFTAR PUSTAKA	55
LAMPIRAN.....	77
Skor Karnofsky	77
Skor ECOG	77
Konversi Skor Karnofsky ke ECOG.....	77

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. 1 Insiden dan Angka Kematian Kanker Prostat di Negara-Negara Asia yang Dipublikasi pada Tahun 2018 berdasarkan Data GLOBOCAN Tahun 2012.....	2
Gambar 1. 2 Proses Patogenesis Kanker Prostat berdasarkan Teori Lesi Proliferasi Inflamatori Atrofik yang Diduga Menjadi Prekursor Sel Kanker Prostat.....	4
Gambar 3. 1 Skema Rekomendasi untuk Melakukan Biopsi Prostat. Area Apeks Anterior dari Zona Perifer, Anterior Horn dari Zona Perifer, dan Bagian Anterior dari Zona Transisional Merupakan Lokasi yang Direkomendasikan Saat Biopsi Inisial.....	22
Gambar 3. 2 Alur Biopsi Prostat untuk Menurunkan Komplikasi Infeksi. Gambar Diadaptasi dari Penelitian oleh Pilatz Et. Al.....	23
Gambar 3. 3 Contoh Format Pelaporan Spesimen Prostatektomi	25

DAFTAR TABEL

Tabel 1. 1 Peningkatan Insiden dan Angka Kematian Kanker Prostat di Asia.....	2
Tabel 1. 2 Rentang Usia Pasien Kanker Prostat di Jawa Barat (%).....	4
Tabel 2. 1 Sistem Klasifikasi Derajat Keganasan Menurut ISUP 2014	8
Tabel 2. 2 Klasifikasi Risiko Menurut EAU untuk Biochemical Recurrence dari Kanker Prostat Stadium Localized dan Locally Advanced	9
Tabel 2. 3 Modifikasi Stratifikasi Risiko Kanker Prostat Tipe Clinically Localized.....	10
Tabel 2. 4 Klasifikasi Stadium Kanker Prostat Menurut UICC.....	11
Tabel 2. 5 Klasifikasi Stadium Kanker Prostat Menurut AJCC	13
Tabel 4. 1 Definisi Surveilans Aktif dan Terapi Konservatif.....	32
Tabel 4. 2 Definisi Volume da Risiko Tinggi dan Rendah Berdasarkan Studi CHAARTRED dan LATITUDE	43
Tabel 4. 3 Pilihan Regimen Terapi Sistemik menurut NCCN	48
Lampiran 1 Skor Karnofsky.....	77
Lampiran 2 Skor ECOG.....	77
Lampiran 3 Konversi skor Karnofsky ke ECOG	77

Bab I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Panduan ini bertujuan membantu tenaga medis profesional dalam menangani kasus kanker prostat di Indonesia berdasarkan data empiris. Panduan tatalaksana menyajikan bukti terbaik yang tersedia untuk para ahli. Walaupun demikian, rekomendasi dalam panduan tatalaksana ini tidak menjamin hasil terapi terbaik. Panduan tatalaksana tidak dapat menggantikan keahlian klinis saat membuat keputusan mengenai terapi untuk pasien secara individual, tetapi dapat menolong untuk membuat keputusan secara fokus dengan mempertimbangkan nilai-nilai personal dan keadaan atau preferensi pasien. Panduan tatalaksana bukan merupakan suatu kewajiban dan tidak dimaksudkan untuk standar manajemen yang legal.

1.1.1 Definisi

Kanker prostat adalah proliferasi tidak terkendali dari sel di dalam kelenjar prostat. Proliferasi tidak terkendali ini lebih disebabkan oleh beberapa faktor daripada faktor tunggal.

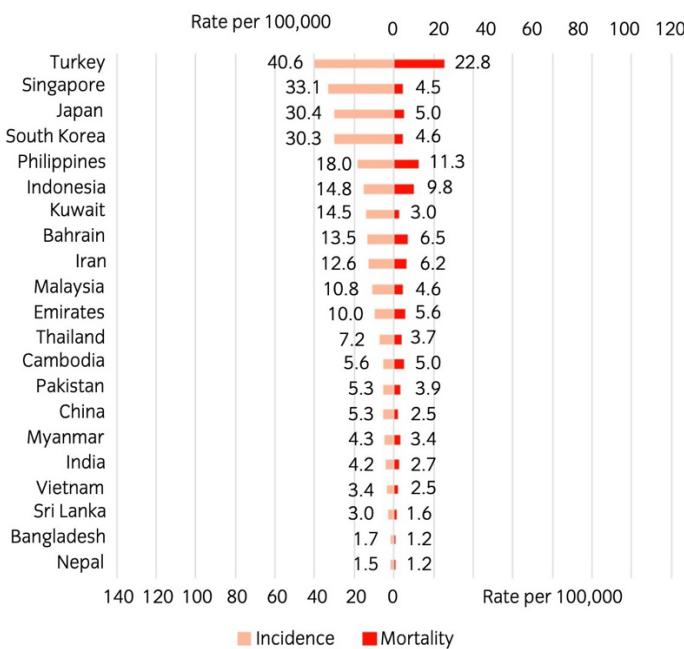
1.1.2 Epidemiologi

Berdasarkan data GLOBOCAN tahun 2020, kanker prostat merupakan penyebab kematian nomor enam tersering pada pria, dengan insiden global sebesar 30.7 per 100.000 pria dan angka kematian sebesar 7.7 per 100.000 pria.¹ Data insiden dan kematian tersebut mengalami peningkatan sebesar 9.56 % dan 4.08% dibandingkan dengan data pada tahun sebelumnya.²

Pada sebagian besar negara di Asia, terdapat peningkatan insiden kanker prostat, terutama pada negara-negara berkembang. Berdasarkan data yang diadopsi dari GLOBOCAN, insiden kanker prostat bervariasi lebih dari 25 kali lipat; insiden terlihat lebih tinggi di negara-negara barat dibandingkan dengan Asia.

Sementara itu, data untuk angkat kematian memiliki variasi yang rendah antar negara-negara di dunia.³ Tren peningkatan terjadi di Jepang⁴, Singapura⁵, Korea Selatan⁶, Turki⁷, Indonesia⁸, Iran⁹, Filipina⁴, Thailand⁴, Republik Rakyat Cina¹⁰, Pakistan¹¹, India¹², Vietnam¹³, dan Uni Emirat Arab¹⁴.

Insiden di Malaysia cenderung stabil dari tahun 2007 sampai 2011; angka insiden lebih tinggi di antara ras Tionghoa dibandingkan dengan ras Melayu dan India.¹⁵ Insiden di Jepang, Singapura, dan Korea lebih tinggi daripada negara-negara Asia lainnya akibat distribusi pemeriksaan *Prostate Specific Antigen* (PSA) yang lebih luas dan sistem registri yang lebih matur.¹⁶ Gambar 1.1 menunjukkan insiden dan angka kematian akibat kanker prostat pada negara-negara Asia pada tahun 2012.³



Gambar 1. 1 Insiden dan angka kematian kanker prostat pada negara-negara Asia yang dipublikasikan pada tahun 2018 berdasarkan data GLOBOCAN tahun 2012.³

Tabel 1.1 menunjukkan bahwa terdapat peningkatan insiden sebesar 24.6% di Asia Timur, 29.74% di Asia Tenggara, dan 9.3% di Asia Selatan. Angka mortalitas juga mengalami peningkatan sebesar 21.43% di Asia Timur, 27.12% di Asia Tenggara, dan 3.51%.di Asia Selatan.¹⁷

Regio	Insiden		Mortalitas	
	2008	2012	2008	2012
Asia Timur	8.2	10.5	2.5	3.1
Asia Tenggara	8.3	11.2	5.1	6.7
Asia Selatan	4.1	4.5	2.8	2.9

Tabel 1. 1 Peningkatan Insiden dan angka kematian kanker prostat di Asia dari tahun 2008 - 2012.¹⁷

South Eastern Asia: Brunei Darussalam, Cambodia, Indonesia, Lao People Democratic Republic, Malaysia, Myanmar, Philippines, Singapore, Thailand, Timor-Leste, and Vietnam.

South Central Asia: Afghanistan, Bangladesh, Bhutan, India, Iran, Islamic Republic of Kazakhstan, Kyrgyzstan, Maldives, Nepal, Pakistan, Sri Lanka, Tajikistan, Turkmenistan, and Uzbekistan.

Eastern Asia: China, Japan, Democratic People's Republic of Korea, and Republic of Mongolia.

Peningkatan tersebut lebih disebabkan oleh beberapa faktor, meliputi: (i) peningkatan prevalensi faktor risiko yang berhubungan dengan perkembangan ekonomi, (ii) implementasi luas dari pemeriksaan PSA dan pengembangan sistem registri kanker, dan (iii) tren peningkatan faktor risiko yang berhubungan dengan lingkungan. Selain aspek kongenital, peningkatan faktor risiko tersebut di atas diduga menjadi penyebab penyebab tren peningkatan prevalensi kanker prostat di Asia.³

Tingkat sintasan pasien kanker prostat di Asia adalah 81% (77.8–84.2) dalam jangka waktu satu tahun, 61.9% (59.5–64.3) dalam lima tahun, dan 36.2% (9.2–63.2) dalam 10 tahun.¹⁸

Data epidemiologi kanker prostat di Indonesia sendiri masih sangat terbatas.¹⁹ Bertambahnya populasi orang berusia lanjut dan distribusi pemeriksaan PSA di Indonesia meningkatkan insiden kanker prostat sebesar tiga kali lipat dalam beberapa tahun terakhir.²⁰ Menurut data *Globocan* tahun 2020, kanker prostat menempati urutan ke-5 kasus kanker terbanyak pada pasien laki-laki dengan angka kejadian sebesar 11.6 kasus per 100.000 pria dan angka kematian sebesar 4.5 per 100.000 pria di Indonesia.¹

Insiden kanker prostat di Indonesia lebih rendah secara relatif dibandingkan dengan negara-negara barat, tetapi dalam beberapa dekade terakhir terdapat peningkatan insiden.⁸ Data di Indonesia berbeda dengan data dari negara-negara maju yang melaporkan rasio pasien dengan kanker prostat yang terlokalisir dengan angka kejadian lebih tinggi dibandingkan dengan metastasis. Sekitar 50% pasien kanker prostat di Indonesia datang dengan kanker prostat yang telah metastasis.¹⁹ Dalam waktu lima tahun dari tahun 2008 sampai 2012, kasus kanker prostat termasuk dalam 10 kasus kanker terbanyak di Rumah Sakit Ciptomangunkusumo, Jakarta yang merupakan Rumah Sakit pusat rujukan nasional.²¹

Sebuah penelitian prospektif yang dilakukan dari tahun 2015 sampai 2019 terhadap 105 pasien kanker prostat di Rumah Sakit Umum Dr. Hasan Sadikin Bandung menunjukkan bahwa rata-rata pasien berusia 67.95 ± 8.95 tahun. Sebagian besar pasien memiliki skor GS yang tinggi (8-10) ($n = 75$, 66.3%), stadium IV ($n=51$, 45.1%), dan mengalami metastasis ($n = 59$, 52.2%).²² Penelitian retrospektif pada 90 pasien di Rumah Sakit Dr. Sardjito, Yogyakarta juga menemukan rata-rata usia yang tidak berbeda jauh, yaitu 67 ± 10.4 tahun.²³

Berdasarkan Badan Penyelenggara Jaminan Kesehatan (BPJS) Jawa Barat, terdapat peningkatan angka kunjungan pasien kanker prostat sebesar 18.7% dalam kurun waktu 3 tahun, dari 856 menjadi 1053 kasus. Penurunan pada tahun 2020 menjadi sebesar 879 kasus per kunjungan dapat disebabkan penurunan secara umum akibat pandemi COVID-19. Tabel 1.2 menunjukkan rerata persentase pasien kanker prostat terbanyak di Jawa Barat adalah sebesar 29.9%; secara konsisten didapatkan pada pasien dengan rentang usia 61 sampai 70 tahun dalam 5 tahun terakhir.

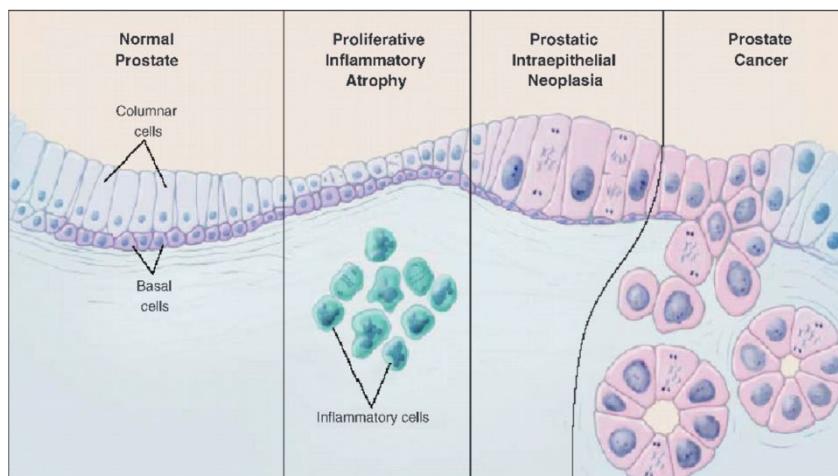
Rentang usia	Tahun				
	2016	2017	2018	2019	2020
< 40	8.18	6.7	8.11	6.55	7.28
40-50	10.63	11.14	12.3	11.02	12.4
51-60	18.22	18.7	18.55	19.56	17.86
61-70	30.37	28.22	23.93	30.2	31.4
71-80	24.77	28.22	23.93	24.41	25.6
81-90	7.01	5.19	6.35	7.41	6.83
91-95	0.47	0.54	0.49	0.38	0.23
> 95	0.35	1.41	0.98	0.57	0.46

Tabel 1. 2 Rentang usia pasien kanker prostat di Jawa Barat (%)

1.2 Patofisiologi dan Patogenesis

Organ prostat terdiri atas sebagian besar jaringan kelenjar yang menghasilkan cairan yang menyusun 30-35 % cairan semen.²⁴ Keganasan berawal dari proses mutasi pada sel kelenjar prostat akibat inflamasi kronik yang cenderung terjadi pada sel basal di zona perifer.²⁵ Sel-sel ganas akan terus mengalami proliferasi yang tidak terkontrol dan membentuk nodul secara makroskopis.²⁶

Tumor yang terus membesar dapat menetap di jaringan prostat atau menembus kapsul prostat dan meluas ke luar jaringan prostat. Metastasis sel kanker prostat biasanya terjadi pada tulang dan kelenjar getah bening. Metastasis ke tulang diduga terjadi secara hematogenik akibat drainase pleksus vena prostatika ke vena vertebralis.²⁷ Gambar 1.2 mengilustrasikan perjalanan penyakit kanker prostat berdasarkan teori proliferasi inflamatori atrofik.



Gambar 1. 2 Proses patogenesis kanker prostat berdasarkan teori lesi proliferasi inflamatori atrofik yang diduga menjadi prekursor sel kanker prostat.²⁸

1.3 Faktor Risiko

1.3.1 Usia

Kanker prostat sering ditemukan pada laki-laki berusia lanjut.²⁹ Semakin tinggi usia pasien, maka tingkat sintasan menjadi lebih rendah. Oleh karena itu, usia menjadi salah satu faktor penentu utama dalam pilihan terapi.³⁰ Meningkatnya kejadian kanker prostat pada pasien berusia lanjut juga disebabkan oleh peningkatan distribusi pemeriksaan PSA dan angka harapan hidup masyarakat. Setelah menginjak usia 40 tahun, risiko terhadap kejadian kanker prostat mulai meningkat.³¹ Studi yang dilakukan terhadap pasien di Rumah Sakit Umum Sardjito, Yogyakarta menunjukkan bahwa peningkatan usia juga meningkatkan risiko Gleason Score (GS) yang lebih tinggi.³²

1.3.2 Ras

Penelitian epidemiologi mengenai distribusi kanker prostat berdasarkan ras di negara-negara Asia masih sangat terbatas.³ Studi-studi dalam beberapa tahun terakhir melaporkan tingkat insiden dan angka kematian kanker prostat yang tinggi pada ras Afrika-Amerika, tetapi data pada pasien ras Afrika di benua Afrika sendiri dan negara-negara lain seperti negara Asia dan Eropa masih belum jelas.

Perbedaan angka pada ras yang sama di negara yang berbeda menimbulkan teori terhadap adanya faktor geografis selain faktor ras.³³ Beberapa penelitian menunjukkan bahwa perbedaan angka kejadian akibat ras bisa disebabkan oleh variasi konsentrasi hormon testosteron dan derivatnya pada ras yang berbeda.³⁴

Secara umum, pria di Jepang memiliki risiko kanker prostat yang lebih rendah dibandingkan dengan pria di negara barat. Tetapi, pria Jepang yang pindah ke California Amerika Serikat mengalami risiko kanker prostat yang meningkat. Fenomena ini menunjukkan bahwa terdapat kemungkinan faktor lingkungan atau pola makan.³⁵

1.3.3 Riwayat Keluarga

Riwayat keluarga dengan keganasan diduga berhubungan dengan predisposisi genetik.³⁶ Hanya sedikit pasien kanker prostat yang memiliki hubungan dengan riwayat keluarga yang memiliki keganasan serupa. Kanker prostat dengan riwayat herediter dapat mempercepat kejadian penyakit sebesar enam sampai tujuh tahun, tetapi derajat keparahan dan perjalanan klinis penyakit tidak memiliki perbedaan dengan pasien kanker prostat tanpa riwayat keturunan.³⁷

Risiko pasien mengalami kanker prostat meningkat pada pasien dengan anggota keluarga yang memiliki keganasan serupa, terutama kerabat tingkat pertama; peningkatan risiko menjadi dua sampai tiga kali lipat.

1.3.4 Sindroma metabolik, Diabetes/Metformin, Dislipidemia

Tiap-tiap komponen sindroma metabolik, yaitu hipertensi dan lingkar pinggang lebih dari 102 cm, memiliki hubungan positif dengan meningkatnya kejadian kanker prostat, tetapi secara analisis seluruh komponen sindroma metabolik tidak memiliki hubungan yang signifikan.³⁸

Pada tingkat populasi, pengguna metformin memiliki risiko kanker prostat yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang tidak pernah menggunakan metformin. Studi *Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events* (REDUCE) melaporkan bahwa tidak terdapat hubungan antara penggunaan metformin dan kanker prostat, sehingga penggunaan metformin sebagai profilaksis tidak dianjurkan.³⁹ Studi tersebut juga tidak menemukan hubungan antara penggunaan obat-obatan statin untuk dislipidemia dengan pencegahan kanker prostat.⁴⁰

Sebuah meta-analisis yang mengevaluasi 14 studi prospektif tidak menemukan hubungan antara serum kolesterol total yang tinggi, konsentrasi HDL yang tinggi, maupun konsentrasi LDL yang rendah terhadap kejadian kanker prostat.⁴¹

1.3.5 Obesitas

Pasien dengan obesitas memiliki risiko untuk mengalami kanker prostat tipe *high risk*, tetapi risiko rendah untuk kanker prostat tipe *low risk*.⁴² Asosiasi yang bertolak belakang ini mengarah ke kemungkinan adanya efek dari gaya hidup dan pola makan yang memengaruhi *body mass index* (BMI) dibandingkan efek dari BMI sendiri secara genetik.⁴³ Beberapa studi melaporkan bahwa obesitas sentral merupakan faktor yang lebih berpengaruh terhadap kanker prostat dibanding BMI, akibat pengaruh inflamasi kronik dari jaringan adiposa visera.⁴⁴

1.3.6 Konsumsi Makanan

Terdapat beberapa jenis makanan yang diduga memiliki hubungan dengan kejadian kanker prostat. Sebuah meta-analisis pada tahun 2016 melaporkan hubungan positif antara dosis alkohol dengan kejadian kanker prostat.⁴⁵ Konsumsi makanan tinggi lemak dan daging merah tidak memiliki hubungan yang signifikan.^{46,47} Produk berbasis susu memiliki hubungan yang lemah dengan risiko kanker prostat.⁴⁶

Mengonsumsi makanan berbasis kedelai diduga bisa menurunkan risiko kanker prostat, tetapi terdapat peningkatan kejadian kanker jenis *high risk*.⁴⁸ Sebuah telaah sistematis dan meta-analisis di tahun 2021 menemukan bahwa konsumsi kopi dalam dosis tinggi dapat menurunkan risiko kanker prostat berdasarkan hasil dari 16 studi kohort prospektif.⁴⁹ Tinjauan sistematis lain melaporkan peran teh hijau terhadap penurunan nilai PSA, tetapi dampak klinis terhadap kanker prostat masih belum jelas.⁵⁰

1.3.7 Merokok

Sebuah meta-analisis yang mengevaluasi 24 studi kohort prospektif melaporkan hubungan antara merokok dan kanker prostat pada pasien perokok aktif maupun pasif.⁵¹ Perokok berat memiliki risiko rekurensi serta kematian akibat kanker prostat yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan riwayat merokok atau pasien yang tidak pernah merokok.⁵²

1.3.8 Perilaku seksual

Beberapa studi menemukan bahwa terdapat peningkatan marker inflamasi sistemik pada pasien yang memiliki riwayat pasangan seksual multipel. Sebuah studi prospektif dengan besar sampel 654 pasien menemukan bahwa pasien yang memiliki riwayat berganti-ganti pasangan dan menikah di usia lanjut memiliki risiko kejadian kanker prostat yang lebih tinggi dibanding grup kontrol. Studi tersebut menyimpulkan bahwa banyaknya jumlah pasangan dan penurunan frekuensi ejakulasi dapat memulai atau membantu proses inflamasi kronis yang menyokong terjadinya kanker prostat.⁵³

Sebuah meta-analisis terhadap 19 studi yang mengevaluasi hubungan aktivitas seksual dengan keganasan urogenital juga menemukan bahwa aktifitas seksual yang tinggi memiliki hubungan dengan kanker prostat dan frekuensi ejakulasi yang tinggi pada pasien berusia 30 sampai 40 tahun dapat menurunkan risiko. Asosiasi tersebut semakin menguatkan peran inflamasi kronis, baik sistemik maupun lokal terhadap patogenesis kanker prostat.⁵⁴

Bab II

KLASIFIKASI DAN STADIUM

Klasifikasi tumor bertujuan untuk mengombinasikan pasien dengan luaran klinis yang serupa. Sistem klasifikasi dapat mempermudah pelaksanaan penelitian observasional maupun uji klinis acak terkendali untuk populasi pasien yang homogen, membandingkan dengan data klinis dan patologis dari rumah sakit yang berbeda di seluruh dunia, serta mendukung penyusunan rekomendasi untuk penatalaksanaan pasien pada populasi tersebut. Dalam keseharian praktik klinis, klasifikasi derajat dan stadium akan membantu menentukan prognosis dan tatalaksana yang ideal untuk pasien.

2.1 Derajat Keganasan

Derajat keganasan kanker prostat dapat dinilai dengan skor *Gleason* (GS). Skor ditentukan dengan cara melihat gambaran pola diferensiasi sel yang paling dominan ditambah dengan pola diferensiasi sel yang kedua paling dominan. Skor *Gleason* menjadi salah satu indikator untuk menentukan status risiko pada pasien selain PSA dan stadium.⁵⁵

Pada tahun 2014, *International Society of Urology Pathology* (ISUP) membuat sistem penentuan derajat dari nilai 1 sampai 5 untuk menyamakan derajat kanker prostat dengan keganasan lainnya, menghapus anomali bahwa kanker prostat yang terdiferensiasi kebanyakan memiliki GS 6, dan untuk menentukan perbedaan klinis yang signifikan antara kanker prostat GS 7 (3+4) dan GS 7 (4+3).⁵⁶ Klasifikasi derajat keganasan ini terlihat pada tabel 2.1.

Skor Gleason	Derajat ISUP
2-6	1
7(3+4)	2
7(4+3)	3
8 (4+4 atau 3+5 atau 5+3)	4
9-10	5

Tabel 2. 1 Sistem Klasifikasi Derajat Keganasan Menurut ISUP 2014

2.2 Relevansi Prognostik dari Stratifikasi

Terdapat beberapa instrumen stratifikasi risiko yang telah digunakan di dunia. Dari seluruh instrumen yang menggunakan kematian akibat penyakit sebagai luaran, didapatkan simpulan bahwa instrumen stratifikasi EAU dan D'Amico (sistem 3 jenjang) lebih inferior dibandingkan dengan nomogram MSKCC, skor CAPRA, dan sistem CPG (sistem 5 jenjang).⁵⁷⁻⁶⁰ Hal yang sama didapatkan pada sistem 9 jenjang yang menggunakan usia, cT, cN, derajat ISUP, persentase core positif, dan PSA sebagai

variabel input; dapat meningkatkan stratifikasi risiko pada pasien yang menjalani tindakan pembedahan atau radioterapi.⁶¹

Di Indonesia, nomogram prognostik yang terdiri atas parameter cT, GS, PSA, dan jumlah lesi mestastatis telah diteliti untuk mengevaluasi kelangsungan hidup pada pasien kanker prostat yang telah mengalami metastasis ke tulang dan belum pernah mendapatkan terapi. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa instrumen nomogram dapat digunakan untuk memprediksi kelangsungan hidup pasien di Indonesia. Namun, masih dibutuhkan studi lanjutan untuk mengevaluasi validasi eksternal dari instrumen tersebut.¹⁹

Stratifikasi yang lebih rinci untuk kelompok kategori menengah dapat memberikan acuan yang lebih baik bagi penatalaksanaan kanker prostat, seperti terlihat pada tabel 2.2. Panduan ini menggunakan derajat ISUP yang dapat membedakan kanker dengan GS 7 menjadi ISUP derajat 2 (GS primer 3) dan ISUP derajat 3 (GS primer 4) sehingga dapat membedakan prognosis kelompok risiko sedang menjadi kelompok risiko rendah-sedang (ISUP derajat 2) dan tinggi-sedang (ISUP derajat 3) secara lebih tepat.

Data klinis terbaru mendukung perbedaan antara pasien risiko *favourable* dan *unfavourable* di dalam kelompok pasien risiko sedang.⁶² Tabel 2.3 menampilkan klasifikasi stratifikasi risiko menurut NCCN.

Definisi			
Risiko rendah	Risiko menengah	Risiko tinggi	
PSA < 10 ng/mL dan GS < 7 (ISUP derajat 1) dan cT1-2a <i>Localized</i>	PSA 10-20 ng/mL atau GS 7 (ISUP derajat 2/3) atau cT2b	PSA > 20 ng/mL atau GS > 7 (ISUP grade 4/5) atau CT2c	PSA berapapun GS apapun (kelas ISUP apapun) CT3-4 atau cN+ <i>Locally advanced</i>

Tabel 2. 2 Klasifikasi Risiko menurut EAU untuk biochemical recurrence dari kanker prostat stadium localized dan locally advanced

GS = Gleason score; /SUP = International Society for Urological Pathology; PSA = prostate-specific antigen.

Grup Risiko	Gambaran Klinis/Patologis			Pencitraan	Pemeriksaan awal	Analisis Molekuler/Biomarker Tumor
Sangat Rendah	Memiliki semua hal berikut: <ul style="list-style-type: none"> • T1c • Derajat 1 • PSA <10 ng/mL • Kurang dari 3 fragmen/inti biopsi prostat positif, 50% kanker di setiap fragmen/inti • Densitas PSA <0,15 ng/mL/g 			Pertimbangkan biopsi prostat konfirmasi ± mpMRI untuk kemungkinan surveilans aktif	Disarankan jika riwayat keluarga positif	Tidak diindikasikan
Rendah	Memiliki semua hal berikut tetapi tidak memenuhi syarat untuk risiko sangat rendah: <ul style="list-style-type: none"> • T1-T2a • Derajat 1 • PSA <10 ng/mL 			Pertimbangkan biopsi prostat konfirmasi ± mpMRI untuk kemungkinan surveilans aktif	Disarankan jika riwayat keluarga positif	Pertimbangkan jika harapan hidup 10 tahun
Sedang	Memiliki semua hal berikut: <ul style="list-style-type: none"> • Tidak ada fitur grup berisiko tinggi • Tidak ada fitur grup yang sangat berisiko tinggi • Memiliki satu atau lebih risiko menengah faktor (IRF): <ul style="list-style-type: none"> -T2b-T2c -Derajat 2 atau 3 -PSA 10–20 ng/mL 	Favorable Intermediate	Memiliki semua hal berikut: <ul style="list-style-type: none"> • 1 IRF • Kelompok Kelas 1 atau 2 • <50% biopsi inti positif 	<ul style="list-style-type: none"> • Pertimbangkan biopsi prostat konfirmasi ± mpMRI untuk kemungkinan surveilans aktif • Pencitraan tulang: tidak direkomendasikan untuk pementasan • Pencitraan panggul ± perut: disarankan jika nomogram memprediksi >10% kemungkinan limfa panggul keterlibatan simpul • Jika ditemukan metastasis regional atau jauh 	Disarankan jika riwayat keluarga positif	Pertimbangkan jika harapan hidup 10 tahun
		Unfavorable Intermediate	Memiliki satu atau lebih dari berikut: <ul style="list-style-type: none"> • 2 atau 3 IRF • Kelompok Kelas 3 • biopsi 50% inti positif 	<ul style="list-style-type: none"> • Pencitraan tulang: direkomendasikan jika T2 dan PSA >10 ng/mL • Pencitraan panggul ± perut: disarankan jika nomogram memprediksi >10% kemungkinan limfa panggul keterlibatan simpul • Jika ditemukan metastasis regional atau jauh 	Disarankan jika riwayat keluarga positif	Pertimbangkan jika harapan hidup 10 tahun
Tinggi	Tidak memiliki fitur berisiko sangat tinggi dan hanya memiliki satu fitur berisiko tinggi: <ul style="list-style-type: none"> • T3a ATAU • Derajat 4 atau 5 ATAU • PSA >20 ng/mL 			<ul style="list-style-type: none"> • Pencitraan tulang: direkomendasikan • Pencitraan panggul ± perut: disarankan • Jika ditemukan metastasis regional atau jauh, 	Disarankan	Pertimbangkan jika harapan hidup 10 tahun
Sangat tinggi	Memiliki setidaknya salah satu dari berikut ini: <ul style="list-style-type: none"> • T3b-T4 • Pola Gleason Primer 5 • 2 atau 3 fitur berisiko tinggi • >4 inti biopsi dengan Kelompok kelas 4 atau 5 			<ul style="list-style-type: none"> • Pencitraan tulang: direkomendasikan • Pencitraan panggul ± perut: disarankan • Jika ditemukan metastasis regional atau jauh 	Disarankan	Tidak rutin disarankan

Tabel 2. 3 Modifikasi Stratifikasi Risiko kanker prostat tipe clinically localized menurut NCCN⁶³

2.3 Stadium

Stadium kanker prostat pada tabel 2.4 berikut diadopsi dari sistem klasifikasi *Union for International Cancer Control* (UICC) untuk kanker prostat. Sistem klasifikasi ini memiliki klasifikasi yang serupa dengan *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)⁶⁴ Beberapa pedoman lain di Asia, seperti Jepang, Korea Selatan, Singapore, dan Malaysia juga mengadopsi sistem klasifikasi yang sama.⁶⁵⁻⁶⁸ Sistem klasifikasi stadium yang sama juga digunakan oleh negara-negara berkembang lainnya di dunia.⁶⁹

T - Tumor Primer (stadium berdasarkan pemeriksaan colok dubur saja)	
TX	Tumor primer tidak dapat dinilai
TO	Tidak ada bukti tumor primer
T1	Tumor yang tidak terlihat secara klinis yang tidak teraba
	T1a - Temuan histologis insidental tumor pada 5% atau kurang dari jaringan yang direseksi
	T1b - Tumor temuan histologis insidental di lebih dari 5% jaringan yang direseksi
	T1c - Tumor diidentifikasi dengan biopsi jarum (misalnya karena peningkatan antigen spesifik prostat [PSA])
T2	Tumor yang teraba dan terbatas di dalam prostat
	T2a - Tumor melibatkan setengah dari satu lobus atau kurang
	T2b - Tumor melibatkan lebih dari setengah dari satu lobus, tetapi tidak kedua lobus
	T2c - Tumor melibatkan kedua lobus
T3	Tumor meluas melalui kapsul prostat
	T3a - Ekstensi ekstrakapsular (unilateral atau bilateral)
	T3b - Tumor menginvasi vesikula seminalis
T4	Tumor terfiksasi atau menginvasi struktur yang berdekatan selain vesikula seminalis: sfingter eksternal, rektum, otot levator, dan/atau dinding pelvis
N - Kelenjar Getah Bening Regional (pelvis) ¹	
Nx	Kelenjar getah bening regional tidak dapat dinilai
N0	Tidak ada metastasis kelenjar getah bening regional
N1	Metastasis kelenjar getah bening regional
M – Metastasis Jauh ²	
M0	Tidak ada metastasis jauh
M1	Metastasis jauh
	M1a - Kelenjar getah bening non-regional
	M1b - Tulang
	M1c – Tempat lain

Tabel 2. 4 Klasifikasi Stadium Kanker Prostat menurut UICC⁶⁴

¹ Metastasis tidak lebih besar dari 0,2 cm dapat disebut pNmi.

² Bila terdapat lebih dari satu sisi metastasis, kategori lanjutan yang digunakan. (p)M1c adalah yang paling kategori lanjutan.

Stadium AJCC	Kelompok stadium	Keterangan
I	cT1, N0, M0 Grade group 1 (Skor Gleason di bawah atau sama dengan 6) PSA kurang dari 10 Atau	Tumor tidak dapat diraba atau dilihat tanpa pemeriksaan pencitraan seperti <i>transrectal ultrasound</i> (TRUS), ditemukan secara tidak sengaja saat <i>transurethral resection of the prostate</i> (TURP), atau terdiagnosis dengan biopsi jarum pada pasien dengan nilai PSA tinggi. Kanker belum menyebar ke kelenjar getah bening atau tempat lain di tubuh.
	cT2a, N0, M0 Grade group 1 (Skor Gleason di bawah atau sama dengan 6) PSA kurang dari 10 Atau	Tumor dapat diraba melalui colok dubur atau dilihat menggunakan pencitraan seperti TRUS. Tumor lebih terlihat di setengah atau satu sisi prostat.
	pT2, N0, M0 Grade group 1 (Skor Gleason di bawah atau sama dengan 6) PSA kurang dari 10	Prostat telah diangkat melalui tindakan dan jaringan tumor hanya terdapat di prostat.
	cT1, N0, M0 Grade group 1 (Skor Gleason di bawah atau sama dengan 6) PSA 10-19 Atau	Tumor tidak dapat diraba atau dilihat tanpa pemeriksaan pencitraan seperti <i>transrectal ultrasound</i> (TRUS), ditemukan secara tidak sengaja saat <i>transurethral resection of the prostate</i> (TURP), atau terdiagnosis dengan biopsi jarum pada pasien dengan nilai PSA tinggi. Kanker belum menyebar ke kelenjar getah bening atau tempat lain di tubuh.
	cT2a atau pT2, N0, M0 Grade group 1 (Skor Gleason di bawah atau sama dengan 6) PSA 10-19 Atau	Tumor dapat diraba melalui colok dubur atau dilihat menggunakan pencitraan seperti TRUS. Tumor lebih terlihat di setengah atau satu sisi prostat
	cT2b atau cT2c, N0, M0 Grade group 1 (Skor Gleason di bawah atau sama dengan 6) PSA kurang dari 20	Tumor dapat diraba melalui colok dubur atau dilihat menggunakan pencitraan seperti TRUS. Tumor lebih terlihat di setengah atau di kedua sisi prostat.
IIB	T1 atau T2, N0, M0 Grade group 2 (Skor Gleason 3+4 = 7)	Tumor belum menyebar ke luar prostat. Tumor dapat atau tidak diraba melalui colok dubur atau terlihat melalui TRUS.

	PSA kurang dari 20	
IIC	T1 atau T2, N0, M0 Grade group 3 atau 4 (Skor Gleason 3+4 = 7 atau 8) PSA kurang dari 20	Tumor belum menyebar ke luar prostat. Tumor dapat atau tidak diraba melalui colok dubur atau terlihat melalui TRUS.
IIIA	T1 atau T2, N0, M0 Grade group 1 sampai 4 (Skor Gleason di bawah atau sama dengan 8) PSA 20 atau lebih	Tumor belum menyebar ke luar prostat. Tumor dapat atau tidak diraba melalui colok dubur atau terlihat melalui TRUS.
IIIB	T3 atau T4, N0, M0 Grade group 1 sampai 4 (Skor Gleason di bawah atau sama dengan 8) Tidak bergantung Nilai PSA	Tumor telah menyebar ke luar prostat dan menyebar ke vesikula seminalis (T3) atau menyebar ke jaringan lain di dekat prostat, seperti spinkter uretra, rektum, buli, dan atau dinding pelvis.
IIIC	T apapun, N0, M0 Grade group 5 (Skor Gleason 9 atau 10) Tidak bergantung Nilai PSA	Tumor dapat menyebar ke luar prostat ke organ sekitar atau tidak.
IVA	T apapun, N1, M0 Tidak bergantung grade group Tidak bergantung PSA	Tumor dapat menyebar ke luar prostat ke organ sekitar atau tidak. Tumor telah menyebar ke kelenjar getah bening.
IVB	T apapun, N apapun, M1 Tidak bergantung grade group Tidak bergantung PSA	Tumor dapat menyebar ke luar prostat ke organ sekitar atau tidak. Tumor dapat menyebar ke kelenjar getah bening atau tidak. Tumor telah menyebar ke jaringan lain tubuh seperti kelenjar getah bening yang jauh, tulang, atau organ lainnya.

Tabel 2. 5 Klasifikasi Stadium Kanker Prostat menurut AJCC⁷⁰

Stadium clinical T ditegakan hanya berdasarkan pemeriksaan colok dubur, sedangkan pencitraan tidak digunakan dalam menentukan klasifikasi TNM. Stadium patologis

(pTNM) dibuat berdasarkan evaluasi histopatologis dan memiliki korelasi kuat dengan TNM klinis, kecuali stadium klinis T1 dan sub-stadium T2.

Stadium patologis pT1/a/b/c tidak terdapat dalam klasifikasi, sedangkan kanker prostat yang belum menembus kapsul (*organ-confined*) pascatindakan radikal prostatektomi yang dikonfirmasi secara histopatologis, dikategorikan sebagai stadium pT2. Panduan dari Union for International *Cancer Control* (UICC) tidak lagi mengakui adanya sub-stadium pT2.⁶⁴

Rekomendasi

- Klasifikasi TNM UICC atau AJCC digunakan untuk menentukan stadium kanker prostat.
- Sistem klasifikasi dari ISUP tahun 2014 digunakan untuk menentukan derajat kanker prostat.

Bab III

EVALUASI DIAGNOSTIK

3.1 Screening dan Deteksi DiniPes

3.1.1 Screening

Screening pada sebuah populasi didefinisikan sebagai pemeriksaan sistematis dari pria asimtomatis yang memiliki risiko terhadap kejadian kanker prostat. Tujuan *screening* adalah untuk mengurangi angka mortalitas akibat kanker prostat dan mempertahankan kualitas hidup yang direpresentasikan oleh *quality-adjusted-life-year* (QALY). *Screening* kanker prostat merupakan salah satu topik yang kontroversial di bidang Urologi.⁷¹

Pada tahun 2017, USPSTF memperbarui pernyataan *screening* tersebut dengan menyarankan bahwa pria berusia 55 sampai 69 tahun harus diberikan edukasi terlebih dulu mengenai keuntungan dan kerugian penggunaan PSA untuk *screening* karena manfaatnya bagi kelangsungan hidup kecil. Saat ini USPSTF memperbarui rekomendasi tersebut dari derajat “D” menjadi derajat “C” dan memperjelas bahwa keputusan *screening* merupakan keputusan individu terkait.^{72,73}

Pada kasus saat *screening* direkomendasikan, pemeriksaan PSA tunggal tidak cukup. Pemeriksaan PSA tunggal dapat mendeteksi banyak kasus dengan risiko rendah, tetapi tidak memiliki efek signifikan terhadap mortalitas kanker prostat setelah evaluasi dengan median waktu 10 tahun.⁷⁴ Dalam penelitian yang mengevaluasi waktu evaluasi sampai 16 tahun, ERSPC menemukan bahwa dengan durasi evaluasi yang diperpanjang, angka mortalitas tidak berubah.⁷⁵

3.1.2 Deteksi Dini

Strategi *screening* yang berorientasi pada risiko tiap individu (*individualized risk-adapted strategy*) dalam rangka deteksi dini masih memiliki kemungkinan risiko diagnosis berlebihan. Untuk mencegah hal tersebut, upaya diagnosis dan terapi aktif perlu diatur sedemikian rupa agar tetap memberikan manfaat maksimal deteksi dini, namun mencegah terapi yang berlebihan.⁷⁶

Pria dengan risiko kanker prostat adalah pria dengan usia lebih dari 50 tahun⁷⁷ atau berusia lebih dari 45 tahun dengan riwayat kanker prostat pada anggota keluarga, baik paternal maupun maternal⁷⁸, atau pria dengan keturunan ras Afrika.⁷⁹ Pria dengan keturunan ras Afrika memiliki potensi untuk mengalami stadium lanjut dan peningkatan derajat setelah prostatektomi lebih tinggi dibandingkan dengan ras kaukasia, yaitu 49% berbanding 26%.^{80,81}

Pria dengan nilai PSA baseline < 1 ng/ml pada usia 40 tahun dan < 2 ng/ml pada usia 60 tahun memiliki risiko metasasis atau kematian akibat kanker prostat dalam beberapa dekade yang lebih rendah dibandingkan dengan pria yang memiliki nilai PSA baseline yang lebih tinggi.^{82,83} Tetapi sebuah meta-analisis pada tahun 2018 yang mengevaluasi faktor prognostik dari PSA melaporkan bahwa nilai PSA inisial

tidak memiliki hubungan dengan kelangsungan hidup pada pasien dengan kanker prostat stadium lanjut.⁸⁴

Biomarker urin, serum, dan jaringan telah diteliti untuk meningkatkan deteksi dan stratifikasi risiko kanker prostat untuk mencegah prosedur biopsi yang tidak diperlukan. Tetapi, penelitian lebih lanjut masih dibutuhkan untuk memvalidasi efikasi dari parameter-parameter tersebut. Sebuah penelitian di Indonesia yang membandingkan biomarker urin miR-21-5p dan miR200c-30 antara pasien kanker prostat dan pasien BPH, menemukan bahwa pasien kanker prostat memiliki ekspresi miR-21 yang lebih tinggi. Parameter tersebut memiliki potensi untuk menjadi modalitas diagnostik non-invasif untuk pasien kanker prostat. Tetapi faktor variasi epigenetik bisa menjadi bias sehingga studi mendatang dengan besar sampel yang lebih besar masih perlu dilakukan.⁸⁵

Terdapat beberapa kalkulator risiko yang bisa digunakan untuk menentukan potensi risiko kanker untuk mengurangi prosedur biopsi yang berlebihan. Beberapa instrumen berikut dibuat dari kumpulan studi kohort:

- PCPT cohort:
(PCPTRC 2.0,
<https://bjui-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bju.13437>)⁸⁶
- Local Canadian cohort (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21507190/>)⁸⁷
- Indonesian Prostate Cancer Risk Calculator
(IPCRC, <http://juri.urologi.or.id/juri/article/view/368>)⁸⁸

Rekomendasi:

- Pemeriksaan PSA tidak boleh dilakukan pada pasien tanpa memberikan edukasi mengenai risiko dan manfaat terlebih dulu.
- Pemeriksaan PSA boleh dilakukan secara dini pada pasien yang sudah diedukasi dan memiliki risiko tinggi untuk mengalami kanker prostat, yaitu:
 - Pria berusia 50 tahun
 - Pria berusia 45 tahun dengan riwayat kanker prostat pada anggota keluarga
 - Pria ras keturunan Afrika berusia 45 tahun
 - Pria yang memiliki mutasi BRCA2 berusia 40 tahun
- Tingkat harapan hidup dan status performa dapat digunakan untuk menghentikan diagnosis dini kanker prostat. Pria yang memiliki angka harapan hidup kurang dari 15 tahun memiliki kemungkinan kecil untuk mendapatkan manfaat.

3.1.3 Evaluasi Genetik untuk kanker prostat herediter

Mutasi dari gen BRCA1 dan BRCA2 terjadi pada 0.2% sampai 0.3% populasi. Beberapa parameter *screening* dapat digunakan untuk mengevaluasi gen yang membawa risiko kanker prostat. Tetapi peran pemeriksaan *germline* dalam penentuan tatalaksana kanker prostat *localized* dan metastasis masih belum jelas.^{89,90}

3.2 Diagnosis klinis

Dugaan terhadap adanya kanker prostat dibuat berdasarkan temuan dari pemeriksaan colok dubur dan atau konsentrasi PSA. Penegakkan diagnosis secara definitif dibuat berdasarkan pemeriksaan histopatologi dari biopsi.

3.2.1 Colok dubur

Sekitar 18% kasus kanker prostat ditemukan pertama kali dari pemeriksaan colok dubur tanpa mengevaluasi nilai PSA.⁹¹ Pemeriksaan colok dubur pada pasien dengan konsentrasi PSA kurang dari 2 ng/ml memiliki *positive predictive value* (PPV) sebesar 5-30%. Hasil pemeriksaan colok dubur abnormal berhubungan dengan peningkatan derajat ISUP dan merupakan salah satu indikasi untuk biopsi.⁹²

3.2.2 Prostate-Specific Antigen (PSA)

Kenaikan konsentrasi PSA menggambarkan kondisi yang spesifik ke organ prostat, namun tidak spesifik ke kanker. Serum tersebut dapat meningkat pada kondisi *benign prostatic hyperplasia* (BPH), prostatitis, dan kelainan lainnya yang tidak berhubungan dengan keganasan. Sebagai sebuah variabel independen, PSA adalah prediktor kanker yang lebih baik daripada colok dubur atau pemeriksaan USG transrektal. Walaupun konsentrasi PSA yang tinggi sering dianggap sebagai indikator risiko adanya kanker prostat, terdapat banyak pria yang mengalami kanker prostat dengan konsentrasi PSA rendah.

Kanker prostat yang ditemukan melalui biopsi tidak jarang ditemukan pada pria dengan nilai PSA kurang dari 4.0 ng/ml dan disertai hasil pemeriksaan colok dubur normal.⁹³ Pasien dengan nilai PSA kurang dari 4.0 ng/ml dan hasil pemeriksaan colok dubur abnormal memiliki persentase deteksi kanker prostat sebesar 3.9% menurut penelitian yang dilakukan di Jakarta, Indonesia.⁹⁴ Penelitian di Indonesia menunjukkan bahwa pasien dengan nilai PSA 4.0 ng/ml memiliki tingkat deteksi sebesar 23.86 sampai 28.7%.^{94 95}

Penelitian di Bandung melaporkan bahwa cut-off nilai PSA untuk kanker prostat yang signifikan secara klinis adalah 14.6 ng/mL. Namun, perbedaan nilai yang cukup jauh ini bisa disebabkan oleh kejadian ISK yang tinggi di pasien RS tersebut.⁹⁵

Terdapat beberapa metode untuk menentukan indikasi biopsi selain menggunakan *cut-off* nilai PSA lebih dari 4.0 ng/ml pada pasien dengan hasil colok dubur normal, yaitu pemeriksaan densitas PSA, PSA *velocity* yang mengavaluasi kenaikan PSA setiap tahun, PSA *doubling time* yang mengevaluasi waktu kenaikan eksponensial sebesar dua kali lipat, dan usia.^{96,97}

Penelitian yang dilakukan di Makassar terhadap 470 pasien BPH dan kanker prostat melaporkan bahwa rata-rata nilai PSA pasien tersebut adalah 48.10 ng/ml, dengan *cut-off* nilai PSA di atas 18.62 ng/ml dan densitas PSA di atas 0.53 ng/ml untuk pasien kanker prostat. Nilai *cut-off* ini lebih tinggi daripada pasien yang dilaporkan pada penelitian di Cina, Amerika, dan tempat lain di Indonesia akibat tingginya angka kejadian ISK pada pasien di Makassar.⁹⁸

Sebuah penelitian yang mengevaluasi 144 pasien dengan kanker prostat di Yogyakarta selama 4 tahun melaporkan bahwa konsentrasi PSA dan densitas PSA memengaruhi skor Gleason sehingga kedua parameter tersebut memiliki peran sebagai faktor prediktor.⁹⁹

Penelitian di RS Hasan Sadikin, Bandung melaporkan bahwa *cut-off* untuk deteksi kanker prostat adalah 0.23 dengan nilai sensitivitas dan spesifisitas sebesar 81.4% dan 34.8%.⁹⁵ Nilai *cut-off* pada pasien Indonesia lebih tinggi dari nilai *cut-off* yang digunakan sebagai pedoman di negara lain. Dalam praktik klinis, nilai *cut-off* yang digunakan adalah 0.15 untuk stratifikasi risiko.¹⁰⁰

PSA *velocity* dan *doubling time* memiliki nilai prognostik untuk kanker prostat tetapi kegunaannya untuk modalitas diagnostik terbatas akibat faktor perancu seperti volume prostat dan BPH, perbedaan interval antar waktu pemeriksaan, dan hasil yang fluktuatif antar beberapa pemeriksaan.¹⁰¹

Untuk mendapatkan hasil yang akurat, setidaknya harus terdapat 3 hasil pemeriksaan PSA yang diambil dengan interval waktu 4 minggu dari pusat laboratorium yang sama. Konsenstrasi PSA dianggap meningkat ketika ada peningkatan minimal sebesar 0.2 sampai 0.4 ng/mL.¹⁰²

Rekomendasi:

- Pasien asimtomatis dengan konsentrasi PSA 2-10 ng/mL dan pemeriksaan colok dubur normal dapat dievaluasi menggunakan kalkulator risiko, pemeriksaan densitas PSA, PSA *velocity*, dan PSA *doubling time* untuk menentukan indikasi biopsi.

3.2.3 Biomarker untuk deteksi dini kanker prostat

Biomarker untuk pemeriksaan kanker prostat dapat berasal dari darah dan urin. Pemeriksaan darah yang sudah tersedia adalah pemeriksaan Prostate Health Index (PHI) berdasarkan parameter kombinasi PSA bebas dan total, (-2)pro-PSA isoform, dan kalikrein-4 yang mengevaluasi PSA bebas, intak, dan total, serta kalikrein-like peptidase 2, selain parameter usia, colok dubur, dan hasil biopsi.¹⁰³

Pemeriksaan biomarker untuk spesimen urin yang sering digunakan adalah Prostate cancer gene 3 (PCA3) yang didapatkan dengan cara melakukan masase prostat terlebih dulu sebelum mengambil spesimen urin. Skor PCA3 meningkat dengan peningkatan volume kanker prostat, tetapi kemampuannya untuk memprediksi derajat ISUP masih belum jelas.¹⁰⁴

Pemeriksaan biomarker bisa membantu membedakan tumor agresif dengan non-agresif, tetapi perannya dalam praktik klinis sehari-hari masih belum jelas.

3.2.4 Modalitas Pencitraan

3.2.4.1 USG Transrektal dan Prosedur USG Lainnya

Pemeriksaan USG transrektal tidak memiliki akurasi yang baik untuk mendeteksi kanker prostat. Beberapa studi merekomendasikan modalitas baru seperti *micro-doppler*, *sonoelastography contrast-enhanced USG*, *high resolution micro-USG*, atau gabungan beberapa modalitas menjadi *multparametric USG*. Tetapi, seluruh pemeriksaan tersebut masih belum memiliki peran yang jelas dalam praktik sehari-hari karena belum ada standar yang jelas, evaluasi variabilitas interoperator, dan hasil yang tidak jelas pada zona transisi.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷

Adanya lesi hipoekoik pada USG transrektal di pasien dengan PSA lebih dari 20 ng/ml di Indonesia memiliki hubungan signifikan dengan *Gleason group* yang lebih tinggi.¹⁰⁸

3.2.4.2 Multiparametric (mp) Magnetic Resonance Imaging (MRI)

Hasil evaluasi korelasi dengan spesimen radikal prostatektomi menunjukkan bahwa MRI memiliki sensitivitas yang baik dalam deteksi dan lokalisasi kanker dengan derajat ISUP lebih dari 1, terutama pada diameter tumor lebih besar dari 10 mm. Pemeriksaan MRI memiliki sensitivitas sebesar 91% dan spesifisitas sebesar 37% untuk ISUP derajat lebih dari 1.

Untuk kanker dengan derajat ISUP lebih dari 2, sensitivitas dan spesifisitas MRI adalah 95% dan 35%. Pemeriksaan ini memiliki sensitivitas yang lebih rendah untuk derajat ISUP 1. Terdapat kurang dari 30% kanker derajat 1 dengan ukuran 0.5 ml yang terdeteksi dari spesimen radikal prostatektomi.¹⁰⁹ Pemeriksaan MRI memiliki sensitivitas 80% dan spesifisitas 27% untuk ISUP derajat 1.¹¹⁰ Interpretasi hasil mpMRI untuk kanker prostat dibuat menggunakan skor *Prostate Imaging-Reporting and Data System* (PI-RADS).¹¹¹

Selain modalitas penapisan dan diagnostik, kegunaan lain dari mpMRI adalah untuk membantu proses biopsi apabila hasil dari pemeriksaan fisik kurang jelas. Pemeriksaan ini bisa dilakukan melalui dua alur diagnostik yang berbeda, kombinasi biopsi sistematik, dan targeted serta alur MRI; hanya pasien dengan hasil penemuan positif pada pemeriksaan MRI yang akan menjalani pemeriksaan biopsi.¹¹²

Pemeriksaan biopsi targeted dengan panduan mpMRI memiliki akurasi lebih tinggi daripada biopsi sistematik untuk pasien yang pernah menjalani biopsi prostat sebelumnya. Untuk pasien yang belum pernah menjalani biopsi, biopsi targeted tetap memiliki akurasi yang lebih tinggi walaupun tidak terlalu jauh berbeda.¹¹³

Variabilitas antar observer untuk pemeriksaan MRI masih cukup tinggi walaupun telah menggunakan skor PI-RADSv2.¹¹⁴ Tetapi, tetap ada peningkatan akurasi MRI, baik sebagai modalitas diagnostik dan tambahan dalam pemeriksaan biopsi, sejak implementasi skor PI-RADSv2 dan diskusi multidisiplin berdasarkan hasil histopatologi.^{115,116}

Penggunaan MRI dapat mengurangi jumlah prosedur biopsi dan deteksi kanker prostat derajat rendah, serta meningkatkan deteksi kanker prostat yang signifikan

secara klinis. Stratifikasi risiko yang mengombinasikan data klinis, hasil MRI, dan *biomarker* dapat membantu mencegah biopsi yang tidak diperlukan.¹¹⁷ Tanpa standardisasi dari interpretasi MRI dan teknik biopsi targeted, pemeriksaan ini tidak dapat digunakan secara optimal di rumah sakit perifer.

Variabilitas interoperator menjadi masalah utama dalam penggunaan mpMRI. Metode biopsi targeted dengan akurasi yang baik membutuhkan operator yang sudah berpengalaman.¹¹⁸ Biopsi core sebanyak 3 sampai 5 per target dibutuhkan untuk mengurangi risiko lesi yang terlewatkan.¹¹⁹ Penggunaan mpMRI juga dapat menimbulkan perubahan interpretasi dari derajat ISUP. Dengan pemeriksaan biopsi targeted yang hanya berfokus pada area yang memiliki kemungkinan deteksi kanker, pasien dengan derajat ISUP lebih dari 1 akan memiliki prognosis yang lebih baik daripada pasien yang didiagnosis menggunakan cara diagnostik konvensional. Data evaluasi jangka panjang dari pasien yang menjalani pemeriksaan biopsi targeted dengan mpMRI dapat menjadi bahan pertimbangan untuk revisi dari grup pasien yang berisiko tinggi.¹²⁰

Evaluasi pasien menggunakan MRI pada pasien kanker prostat dari penelitian yang ada saat ini hanya mengikutsertakan pasien-pasien dengan risiko kanker prostat yang dianggap cukup tinggi sehingga memerlukan biopsi. MRI pre-biopsi sebaiknya tidak dilakukan pada pasien yang tidak memiliki indikasi biopsi prostat berdasarkan riwayat keluarga atau data klinis dan nilai PSA. Pemeriksaan MRI pada pasien yang memiliki risiko rendah dapat menimbulkan positif palsu pada beberapa pasien dan biopsi yang tidak diperlukan akibat angka spesifitas yang rendah pada MRI. Penggunaan MRI 3 Tesla pada T2-weighted imaging dapat meningkatkan sensitivitas deteksi EPE atau SVI daripada 1.5 Tesla.¹²¹

Rekomendasi:

- Untuk seluruh pasien:
 - Tidak menggunakan mpMRI sebagai modalitas skrining inisial.
 - Mengikuti panduan PI-RADS untuk interpretasi dan evaluasi hasil mpMRI.
- Untuk pasien yang belum pernah menjalani pemeriksaan biopsi:
 - Melakukan pemeriksaan mpMRI sebelum biopsi.
 - Melakukan biopsi terarah dan sistematis ketika mpMRI positif (PI-RADS ≥ 3).
- Untuk pasien yang memiliki riwayat biopsi negatif:
 - Melakukan pemeriksaan mpMRI sebelum biopsi.
 - Melakukan biopsi sistematis berdasarkan keputusan bersama dengan pasien apabila mpMRI negatif (PI-RADS < 3) dan terdapat kecurigaan berdasarkan pemeriksaan klinis.

3.2.5 Biopsi Prostat

3.2.5.1 Biopsi inisial

Selain pemeriksaan konsentasi PSA, biomarker, colok dubur, dan hasil pemeriksaan pencitraan, harus dipertimbangkan dan didiskusikan¹²² pula usia, komorbid, dan konsekuensi terapi. Konsentrasi PSA dapat diverifikasi setelah beberapa minggu di laboratorium yang sama dengan kondisi yang se bisa mungkin serupa, yaitu tidak ada

riwayat ejakulasi, manipulasi, dan infeksi saluran kemih (ISK) sejak pemeriksaan pertama untuk pasien dengan nilai PSA di bawah 10 ng/ml.^{123,124}

Penggunaan antibiotik empiris pada pasien yang asimptomatis untuk menurunkan PSA sebaiknya tidak dilakukan.¹²⁵ Biopsi dengan menggunakan USG merupakan standar saat ini; pendekatan bisa dilakukan secara transrektal maupun transperineal.^{126–128}

3.2.5.2 Pengulangan Biopsi

Indikasi biopsi ulang apabila pada biopsi awal tidak ditemukan kanker, namun masih terdapat keadaan sebagai berikut:

- Peningkatan konsentrasi PSA⁹³
- Pemeriksaan colok dubur yang mencurigai kanker prostat¹²⁹
- Penemuan karsinoma intraduktal sebagai temuan tunggal¹³⁰
- Hasil mpMRI positif¹¹⁷

3.2.5.3 Prosedur Biopsi

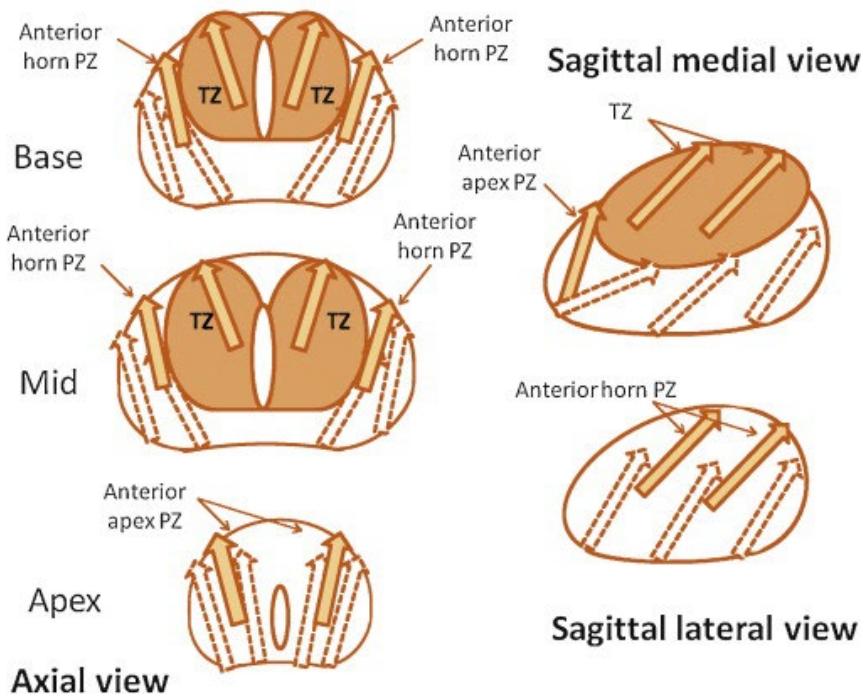
3.2.5.3.1 Lokasi Biopsi dan Jumlah Core

Pada biopsi inisial tanpa pemeriksaan mpMRI sebelumnya atau hasil mpMRI negatif, lokasi pengambilan sampel dilakukan secara bilateral dari apeks sampai dasar prostat, termasuk bagian posterior dan lateral sejauh mungkin di zona perifer. Tambahan core harus diambil pada area yang dicurigai sebagai area lesi dari pemeriksaan colok dubur atau USG transrektal. Setidaknya 8 lokasi total wajib dilakukan pengambilan sampel pada biopsi sistematik prostat berukuran sekitar 30 ml.¹³¹ Pada prostat berukuran besar, 10 sampai 12 core direkomendasikan. Jumlah core lebih dari 12 tidak memiliki perbedaan temuan yang signifikan dibandingkan dengan 12 core.¹³² Pada biopsi transrektal, lokasi pengambilan spesimen sebaiknya dilakukan di zona perifer bagian posterior dan lateral.

Komplikasi infeksi lebih tinggi pada biopsi transrektal lebih tinggi daripada biopsi transperineal. Data dari beberapa studi yang ada menunjukkan bahwa transrektal biopsi sebaiknya tidak dilakukan. Sampai saat ini, belum ada uji klinis yang membandingkan beberapa regimen antibiotik profilaksis untuk biopsi transperineal. Tetapi, karena biopsi transperineal adalah prosedur yang bersih dengan kontaminasi minimal dari bakteri normal flora, antibiotik profilaksis mungkin tidak diperlukan.

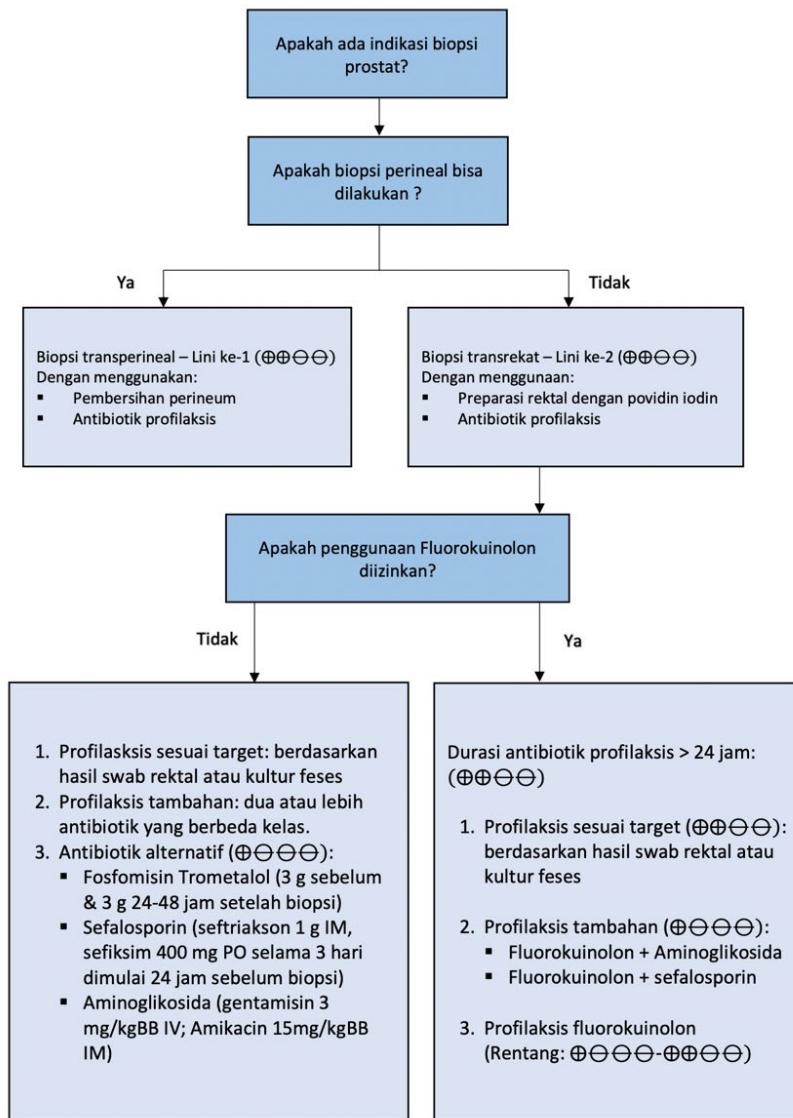
Beberapa studi kohort melaporkan bahwa penggunaan antibiotik sefalosporin dosis tunggal cukup untuk digunakan sebagai profilaksis.¹³³ Namun, penelitian terhadap 52 pasien kanker prostat di Jakarta Indonesia menunjukkan bahwa terdapat 50% bakteri yang resisten terhadap antibiotik ciprofloxacin sehingga alternatif antibiotik amoxicillin-clavulanate dan ampicillin-sulbactam dapat digunakan. Pemeriksaan swab rektal pre-biopsi rutin juga sebaiknya dilakukan apabila memungkinkan.¹³⁴ Untuk mencegah komplikasi infeksi pada prosedur biopsi transrektal, pencegahan infeksi bisa dilakukan dengan disinfeksi povidone-iodine dan pemberian antibiotik profilaksis.¹³⁵

Biopsi transperineal bisa dilakukan pada apeks anterior dari zona perifer, selain bagian posterior dan lateral, seperti terlihat pada gambar 3.1. Tambahan jumlah core bisa meningkatkan deteksi kanker, tetapi deteksi kanker yang tidak signifikan secara klinis juga akan meningkat.¹³⁶



Gambar 3. 1 Skema rekomendasi untuk melakukan biopsi prostat. Area apeks anterior dari zona perifer, anterior horn dari zona perifer, dan bagian anterior dari zona transitional merupakan lokasi yang direkomendasikan saat biopsi inisial¹³⁷

Biopsi transperineal memiliki tingkat akurasi yang tidak jauh berbeda dibandingkan dengan biopsi transrektal, tetapi teknik ini memiliki risiko infeksi dan perdarahan rektum yang lebih rendah secara signifikan. Skema pemilihan teknik biopsi prostat dijelaskan di gambar 3.2.



Gambar 3. 2 Alur biopsi prostat untuk menurunkan komplikasi infeksi.
Gambar diadaptasi dari penelitian oleh Pilatz et al.¹³⁸

Penilaian berdasarkan GRADE:

- Kepastian tinggi (⊕⊕⊕⊕) sangat yakin bahwa efek sebenarnya mendekati perkiraan efek.
- Kepastian moderat (⊕⊕⊕⊖) cukup yakin dalam perkiraan efek; efek sebenarnya mendekati perkiraan efek, tetapi ada kemungkinan berbeda secara substansial.
- Kepastian rendah (⊕⊕⊖⊖) keyakinan dalam perkiraan efek terbatas; efek sebenarnya mungkin berbeda secara substansial dari perkiraan efek.
- Kepastian sangat rendah (⊕⊖⊖⊖) sangat sedikit kepercayaan pada perkiraan efek; efek kemungkinan besar akan berbeda secara substansial dari perkiraan efek.

Akan tetapi, sebuah penelitian prospektif di Surabaya Indonesia memiliki hasil yang berbeda dari literatur. Penelitian tersebut melaporkan bahwa transrekatal biopsi memiliki durasi waktu yang lebih singkat dibandingkan dengan transperineal dengan

tingkat komplikasi infeksi yang tidak berbeda secara signifikan. Namun, komplikasi perdarahan dan hematuria lebih tinggi pada prosedur transrektal.¹³⁹

Untuk memudahkan biopsi transperineal, teknik VY diperkenalkan sebagai alternatif teknik kipas. Teknik VY memiliki durasi dan akurasi yang lebih baik dibandingkan dengan teknik kipas pada studi yang dilakukan pada manekin prostat.¹⁴⁰

3.2.5.3.2 Anestesi Lokal Sebelum Biopsi

Antestesi lokal sebaiknya dilakukan secara blok periprostatik dengan panduan USG dan Injeksi *bupivacaine* pada kulit perineum dan lapisan subkutan dua menit sebelumnya.¹⁴¹ Lokasi suntikan bisa pada area apeks atau basal dengan posisi litotomi. Anestesi lokal bisa dilakukan pada prosedur biopsi baik mpMRI targeted maupun sistemik.¹⁴²

3.2.5.3.3 Komplikasi

Komplikasi yang paling sering ditemukan pascaprocedur biopsi adalah infeksi, hematuria, hematospermia, dan retensi urin; tingkat infeksi lebih rendah pada prosedur transperineal daripada transrektal.¹⁴³

3.2.5.3.4 Lokasi Lain untuk Biopsi

Indikasi biopsi pada vesikula seminal tidak jelas. Risiko keterlibatan organ tersebut dalam kanker prostat adalah 20 sampai 25%.¹⁴⁴ Biopsi stadium pada organ tersebut hanya dilakukan apabila hasilnya akan memengaruhi pilihan terapi. Pengambilan sampel zona transisional tidak dilakukan karena memiliki tingkat deteksi yang rendah dan dibatasi pada hasil pemeriksaan MRI atau biopsi ulangan.¹⁴⁵

Rekomendasi:

- Biopsi prostat dilakukan secara transperineal untuk mengurangi risiko infeksi
- Disinfeksi pada kulit perineum dilakukan sebelum biopsi transperineal
- Pada biopsi transrektal, rektum dibersihkan dengan menggunakan povidon-iodin
- *Core* biopsi dari titik yang berbeda dikirim ke dokter Patologi Anatomi secara terpisah untuk diproses dan dilaporkan
- Menggunakan antibiotik profilaksis berdasarkan hasil swab rektum atau kultur feses
- Menggunakan antibiotik profilaksis *broad-spectrum* bergantung peta kuman rumah sakit.

3.3 Histopatologi dari Hasil Biopsi Prostat

Biopsi dari lokasi yang berbeda harus diproses secara terpisah. Sebelum diproses, jumlah dan panjang dari core harus dicatat. Panjang biopsi jaringan berhubungan secara signifikan dengan tingkat deteksi kanker prostat.¹⁴⁶ Diagnosis kanker prostat dibuat berdasarkan hasil pemeriksaan histologi. Kriteria diagnostik meliputi gambaran patognomonis dari kanker serta gambaran mayor dan minor yang mendukung presentasi kanker. Pewarnaan anstilari dan tambahan pengambilan bagian yang lebih dalam harus diperhitungkan apabila terdapat kecurigaan terhadap lesi.¹⁴⁷

Tabel 3.3 menunjukkan contoh format pelaporan spesimen tersebut.

Jenis Histopatologi
Jenis Karsinoma seperti asinar konvensional atau ductal
Derajat Histologi
Gleason grade primer (predominan) Gleason grade sekunder Gleason grade tersier (jika ada) Grade ISUP Global Perkiraan persentase Gleason grade 4 atau 5
Quanitifikasi Tumor (opsional)
Persentase prostat yang terlibat Ukuran/volume nodul tumor dominan
Staging Patologi
Jika terdapat penyebaran ekstraprostat: <ul style="list-style-type: none">• Tentukan apakah penyebarannya fokal atau ekstensif*• Tentukan lokasi penyebarannya• Tentukan apakah terdapat invasi vesikula seminalis Penilaian limfe nodus regional (jika ada): <ul style="list-style-type: none">• Lokasi• Jumlah limfe nodus yang diambil• Jumlah limfe nodus yang terlibat
Margin Operasi
• Jika terdapat karsinoma pada margin operasi: Tentukan lokasinya
Lain-lain
Adanya invasi limfe/angiovaskular Lokasi dari tumor dominan Adanya gambaran karsinoma intraductal/kribriformis

Gambar 3. 3 Contoh format pelaporan spesimen prostatektomi

* Fokal didefinisikan sebagai kelenjar karsinoma yang menyebar kurang dari 1 *High-Power Field* (HPF) dalam lapisan lemak ekstraprostat pada 1 atau 2 area, dan ekstensif; penyebaran melewati atau berada pada beberapa area.

Rekomendasi

- Terminologi laporan hasil biopsi prostat:
 - Keterangan benign atau tidak ada tanda keganasan, apabila memungkinkan dengan deskripsi lengkap
 - Adanya inflamasi aktif, inflamasi granulomatus
 - *High-grade prostatic intraepithelial neoplasia* (PIN)
 - *High-grade PIN with atypical glands, suspicious for adenocarcinoma* (PINATYP)
 - Adanya gambaran kelenjar atipikal atau lesi yang dicurigai sebagai adenokarsinoma atau proliferasi *small acinar* atipikal yang mengarah ke kanker
 - Karsinoma intraduktal

- Cara mengerjakan spesimen prostatektomi
 - Pastikan *total embedding* dilakukan pada spesimen, baik secara konvensional maupun secara *whole-mount sectioning*
 - Lapisi seluruh permukaan dengan pewarna sebelum dipotong untuk mengevaluasi batas jaringan
 - Evaluasi bagian apeks dan dasar secara terpisah menggunakan metode *cone* dengan *sectioning* secara sagittal atau radial
- Biopsi prostat yang tidak mengandung jaringan kelenjar harus dilaporkan sebagai tidak adekuat secara diagnostik. Elemen yang wajib dilaporkan pada hasil biopsi prostat yang positif adalah:
 - Jenis karsinoma
 - Derajat *Gleason* primer dan sekunder (per lokasi biopsi dan keseluruhan)
 - Persentase karsinoma derajat tinggi
 - Luas karsinoma (mm dan persentase) (tiap lokasi biopsi)
 - Kalau ada: ekstensi di luar prostat, invasi vesikula seminalis, invasi limfovaskuler, karsinomia intraduktal atau gambaran kribiformis, invasi perineural
 - Derajat ISUP
 - Derajat ISUP sesuai hasil biopsi *targeted* dan persentase karsinoma derajat tinggi per lokasi biopsi
 - Pada laporan biopsi dengan hasil kanker negatif wajib melaporkan gambaran patologis jaringan jinak, seperti hiperplasia fibromuskuler atau inflamasi granulomatus.⁸⁵

3.4 Diagnosis Stadium

3.4.1 Stadium-T

Kategori cT yang digunakan dalam tabel risiko berkaitan dengan penemuan dari pemeriksaan colok dubur. Hasil dari pemeriksaan pencitraan dan biopsi tidak menjadi bagian dalam kategori stratifikasi risiko.¹⁴⁸ Pemeriksaan USG transrektal tidak lebih akurat dalam memprediksi penyakit dibandingkan dengan pemeriksaan colok dubur.

Beberapa studi di satu senter melaporkan hasil yang memuaskan dari penentuan stadium menggunakan USG transrektal 3D atau Doppler berwarna, tetapi hasil ini belum dikonfirmasi oleh studi-studi sakala besar.^{149,150} MRI dengan 1.5 Tesla memiliki spesifitas yang baik dalam mendeteksi stadium T3. MRI tidak direkomendasikan untuk penentuan stadium lokal pada pasien dengan risiko rendah karena tidak bisa mendeteksi ekstensi ekstraprostatik. Tetapi, MRI masih bisa digunakan untuk pertimbangan rencana terapi.

Beberapa studi melaporkan adanya kanker prostat dengan stadium pT0, yang lebih dikenal dengan istilah *no residual tumor*, *undetectable tumor*, atau *vanishing tumor*. Gambaran stadium ini sering ditemukan pada pasien yang mendapatkan terapi ADT.¹⁵¹

3.4.2 Stadium-N

3.4.2.1 CT dan MRI

Pemeriksaan CT abdominal dan T1-T2-weighted MRI memiliki kemampuan untuk secara tidak langsung mengevaluasi invasi kelenjar getah bening (KGB) berdasarkan diameter dan morfologinya. Tetapi ukuran dari KGB non-metastasis bervariasi dan bisa menyerupai ukuran KGB metastasis. Batasan ukuran untuk menunjukkan perbedaan keduanya masih belum jelas.^{152,153} Sensitivitas dari CT dan MRI di bawah 40%.^{154,155} Diffusion weighted MRI (DW-MRI) bisa mendeteksi metastasis pada KGB berukuran normal, tetapi DW-MRI tidak dapat mengeksklusi adanya KGB metastasis.^{153,156}

3.4.2.2 Kalkulator Risiko

Nomogram yang mengombinasikan penemuan klinis dan biopsi, serta mengidentifikasi pasien yang memiliki risiko tinggi untuk invasi KGB yang sebaiknya menjalani diseksi KGB. Walaupun nomogram ini memiliki hasil yang baik berdasarkan temuan dari beberapa studi, instrumen tersebut dibuat menggunakan hasil dari biopsi sistematis sehingga kemungkinan tidak bisa digunakan pada pasien yang didiagnosis menggunakan biopsi *targeted* dengan MRI.¹⁵⁷

Di Indonesia, kalkulator risiko dapat dilakukan menggunakan *Indonesian Prostate Cancer Risk Calculator* (IPCRC). Instrumen ini memiliki nilai akurasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan *Korean Prostate Cancer Risk Calculator* (KPRC), *Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator* (PCPT-RC), dan *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculator* (ERSPC-RC) dalam memprediksi kanker prostat pada pasien Indonesia.⁸⁸

3.4.2.3 PET/CT Choline

Pemeriksaan PET/CT Choline tidak memiliki nilai akurasi yang adekuat secara klinis untuk mendeteksi metastasis KGB atau untuk mengeksklusi perlunya diseksi KGB berdasarkan faktor risiko atau nomogram.¹⁵⁸

3.4.2.4 Prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron-emission tomography (PET)/CT

Pemeriksaan PSMA PET/CT memiliki nilai sensitivitas dan spesifitas yang baik untuk mendeteksi keterlibatan KGB yang bisa memengaruhi keputusan klinis. Pemeriksaan ini memiliki akurasi yang lebih baik untuk penentuan stadium-N dibanding MRI, CT abdomen, atau Choline PET/CT.¹⁵⁹

3.4.3 Stadium-M

3.4.3.1 Bone scan

Bone scan merupakan modalitas diagnostik yang rutin dilakukan untuk mengevaluasi adanya metastasis tulang dari kanker prostat. Pemeriksaan ini dipengaruhi oleh nilai PSA, stadium klinis, dan derajat ISUP.

Penelitian retrospektif pada 70 pasien kanker prostat di Yogyakarta, Indonesia menunjukkan bahwa konsentrasi PSA 20 ng/ml memiliki nilai prediksi yang tinggi terhadap skeletal metastasis. Pasien dengan nilai PSA di bawah *cut-off* tersebut tidak direkomendasikan untuk menjalani pemeriksaan *bone scan*.¹⁶⁰

Pasien dengan nilai PSA 20 ng/ml atau lebih, diagnosis *locally advanced*, atau skor Gleason 8 atau lebih memiliki risiko yang tinggi terhadap terjadinya metastasis, sehingga pemeriksaan *bone scan* direkomendasikan.¹⁵²

3.4.3.2 PET/CT

Sensitivitas choline PET/CT dibandingkan dengan bone scan masih belum jelas, tetapi spesifisitasnya lebih tinggi untuk lesi tulang dengan jumlah kecil.¹⁶¹ Pemeriksaan DW *whole-body* dan axial MRI lebih sensitif dari bone scan dan CT dalam mendeteksi metastasis tulang pada pasien dengan kanker prostat risiko tinggi.¹⁶² MRI memiliki sensitivitas yang lebih tinggi daripada choline PET/CT, tetapi choline PET/CT memiliki spesifisitas yang lebih tinggi. Kedua pemeriksaan ini mampu mendeteksi metastasis visera dan KGB yang tidak bisa dievaluasi pada bone scan.¹⁵⁹

3.4.3.2 Prostate specific membrane antigen (PSMA)

Prostate specific membrane antigen (PSMA) adalah enzim yang terdapat pada membran sel prostat, dengan ekspresi yang tinggi pada sel kanker prostat, tetapi rendah pada sel prostat jinak.¹⁶³ Saat ini tracer radioaktif yang paling sering digunakan adalah ⁶⁸Ga-PSMA-11. Tracer ini memiliki aktivitas pada buli yang lebih tinggi sehingga sering tidak terakumulasi dengan cukup pada jaringan prostat.¹⁶⁴

Beberapa studi terbaru merekomendasikan penggunaan tracer ¹⁸F-PSMA-1007 yang memiliki waktu paruh dan resolusi fisik spasial lebih tinggi. Tracer ini dilaporkan untuk dapat menentukan stadium kanker prostat secara lebih akurat dengan tingkat deteksi metastasis yang lebih baik dibanding tracer lain.¹⁶⁵

Rekomendasi untuk pasien:

- Pasien dengan *low-risk localised disease*: Pemeriksaan pencitraan tambahan seperti PET/CT scan dan PSMA tidak digunakan untuk penentuan stadium.
- Pasien dengan *High-risk localised disease* atau *locally advanced disease*: Dalam melakukan penapisan metastasis pada pasien dengan, setidaknya

pencitraan abdominopelvis tampak lintang dengan CT-Scan dan *bone-scan* dilakukan.

Bab IV

TATALAKSANA TERAPI

4.1 Surveilans Aktif dan *Watchful Waiting*

Surveilans aktif bertujuan untuk menghindari terapi berlebihan untuk pria dengan kanker prostat tipe *localized* yang tidak membutuhkan terapi segera, tetapi membutuhkan terapi yang tepat pada akhirnya.¹⁶⁶ Evaluasi surveilans aktif meliputi pemeriksaan PSA, pemeriksaan fisik, pencitraan dengan mpMRI, dan biopsi prostat berulang. Terapi kuratif akan direkomendasikan apabila terdapat indikasi penyakit mengancam jiwa yang dapat diterapi secara kuratif dengan mempertimbangkan angka harapan hidup individu.

Sampai saat ini belum ada penelitian uji klinis acak yang membandingkan modalitas ini dengan terapi standar. Penelitian uji klinis *The Prostate Testing for Cancer and Treatment* (ProtecT) tidak mengevaluasi strategi resmi dari surveilans aktif, monitoring aktif memiliki strategi kurang ketat dibandingkan surveilans aktif dalam hal *follow-up* klinis, pencitraan, dan pengulangan biopsi.¹⁶⁷

Sebuah tinjauan sistematis mengenai beberapa studi kohort menunjukkan bahwa terdapat OS dan CSS yang baik pada pasien yang menjalani surveilans aktif. Tetapi lebih dari 1/3 pasien mengalami reklasifikasi pada *follow-up*; kebanyakan pasien menjalani terapi kuratif akibat peningkatan luas penyakit, stadium penyakit, progresi, atau karena preferensi pasien.¹⁶⁸

Terdapat dua penelitian kohort terbaru yang dipublikasikan setelah tinjauan sistematis tersebut, dengan besar sampel yang melebihi besar sampel penelitian sebelumnya. Kedua penelitian tersebut melaporkan hasil yang memuaskan dari surveilans aktif berdasarkan OS dan CSS.^{169,170}

Berikut adalah kandidat pasien surveilans aktif menurut panduan NCCN versi 2.2022¹⁷¹:

- Pasien dengan kanker prostat tipe *very low risk* dengan angka harapan hidup ≥ 10 tahun
- Pasien dengan kanker prostat tipe *low risk* dengan angka harapan hidup ≥ 10 tahun. Pada pasien dengan angka PSA *density* yang tinggi, jumlah *positive cores* yang tinggi, dan atau risiko mutasi gen BRCA2, terapi prostatektomi radikal atau radioterapi dapat direkomendasikan berdasarkan diskusi dan keputusan dari pasien.
- Pasien dengan kanker prostat tipe *intermediate-risk* yang favorable dengan angka harapan hidup ≥ 10 tahun. Kategori ini untuk pasien dengan persentase kecil GS 4, volume tumor kecil, PSA *density* rendah, dan atau risiko genomik rendah berdasarkan analisis molekuler.

Pasien yang memilih terapi surveilans aktif harus melakukan kontrol rutin dengan mengikuti anjuran sebagai berikut:

- Pemeriksaan PSA tidak boleh dilakukan lebih dari 6 bulan sekali kecuali ada indikasi klinis

- Pemeriksaan colok dubur tidak boleh dilakukan lebih dari 12 bulan sekali kecuali ada indikasi klinis
- Pengulangan biopsi prostat tidak boleh dilakukan lebih dari 12 bulan sekali kecuali ada indikasi klinis
- Pemeriksaan mpMRI tidak boleh dilakukan lebih dari 12 bulan sekali kecuali ada indikasi klinis
- Pasien dengan hasil mpMRI yang mencurigakan dapat menjalani pemeriksaan biopsi dengan panduan MRI-Ultrasound untuk meningkatkan deteksi.
- Pasien sebaiknya beralih ke *watchful waiting* apabila angka harapan hidupnya menurun menjadi di bawah 10 tahun
- Analisis tumor molekuler sebaiknya tidak diulang
- Intensitas surveilans aktif dibuat berdasarkan angka harapan hidup pasien dan reklassifikasi risiko

Watchful waiting merupakan terapi konservatif untuk pasien yang dianggap tidak sesuai untuk mendapatkan terapi kuratif. Pasien tetap dipantau secara berkala untuk perkembangan penyakit, baik secara lokal, maupun progresi sistemik. Pilihan terapi yang akan diberikan ke pasien bersifat paliatif dan berorientasi terhadap keluhan pasien untuk mempertahankan kualitas hidup.¹⁷²

Berikut adalah kandidat pasien *watchful waiting* menurut panduan NCCN versi 2.2022:

Direkomendasikan untuk:

- Pasien asimtomatis dalam kategori *very low*, *low*, dan *intermediate risk* dengan angka harapan hidup kurang dari 5 tahun
- Pasien asimtomatis dalam kategori *very low* dan *low risk* dengan angka harapan hidup 5 sampai 10 tahun

Dapat dipertimbangkan untuk:

- Pasien asimtomatis dalam kategori *favorable* dan *unfavorable intermediate risk* dengan angka harapan hidup 5 sampai 10 tahun.
- Pasien asimtomatis dalam kategori *high risk*, *very-high risk*, *regional*, dan metastasis dengan angka harapan hidup kurang dari 5 tahun

Apabila pasien mengalami gejala, evaluasi ulang wajib dilakukan untuk pertimbangan terapi kuratif atau paliatif. Perbedaan kedua strategi penanganan ini ditampilkan pada tabel 4.1.

	Surveilans aktif	Terapi konservatif / <i>watchful waiting</i>
Tujuan terapi	Kuratif	Paliatif
<i>Follow-up</i>	Sesuai jadwal tertentu yang telah ditetapkan	Disesuaikan dengan pasien
Pemeriksaan yang digunakan	Colok dubur, PSA, mpMRI, Re-biopsi	Tidak ada ketentuan standar, namun bergantung pada progresifikasi gejala
Angka harapan hidup	> 10 tahun	< 10 tahun

Tujuan	Meminimalisasi toksisitas efek samping yang berhubungan dengan terapi tanpa menurunkan angka survival	Meminimalisasi toksisitas efek samping yang disebabkan oleh terapi
Komentar	Digunakan pada pasien resiko rendah	Dapat digunakan untuk pasien pada seluruh jenis stadium

Tabel 4. 1 Definisi surveilans aktif dan terapi konservatif¹⁷²

RT= Rectal touche; PSA = prostate-specific antigen; mpMRI = multiparametric magnetic resonance imaging

Rekomendasi

- Tidak ada modalitas terapi aktif yang superior dibandingkan dengan tatalaksana aktif lainnya atau terapi aktif yang ditunda dalam hal kelangsungan hidup untuk kanker prostat tipe clinically-localised. Rekomendasi ini dibuat berdasarkan data pasien yang dievaluasi selama 12 tahun setelah mendapatkan terapi.
- *Watchful waiting* direkomendasikan untuk pasien asimptomatis dengan angka harapan hidup di bawah 10 tahun berdasarkan komorbid.
- *Watchful waiting* direkomendasikan untuk pasien yang tidak memenuhi syarat untuk mendapatkan terapi kuratif lokal atau memiliki angka harapan hidup yang rendah.

4.3 Prostatektomi Radikal

Tujuan dari prostatektomi radikal adalah eradikasi jaringan kanker dan preservasi fungsi organ pelvis.¹⁷³ Prosedur ini meliputi pengangkatan seluruh prostat dengan kapsul serta vesikula seminalis intak diikuti anastomosis vesiko-uretra. Tindakan pembedahan telah berkembang dari pendekatan terbuka secara perineal atau retropubik ke tindakan laparoskopik dan robotik untuk meningkatkan preservasi fungsi ereksi.¹⁷⁴ Edukasi pre-operatif penting untuk diberikan kepada pasien dan telah terbukti dapat meningkatkan kepuasan pasien secara jangka panjang.¹⁷⁵ Penggunaan media visual selain edukasi konvensional secara verbal maupun tertulis dapat meningkatkan tingkat pemahaman pasien.¹⁷⁶

Beberapa pasien dapat mengalami inkontinensia urin sementara, setelah tindakan pembedahan yang dapat memengaruhi kualitas hidup. Olahraga otot dasar panggul selama 2 sampai 4 minggu sebelum operasi dengan atau tanpa terapi *biofeedback* dapat mencegah komplikasi ini.¹⁷⁷ Antibiotik profilaksis sebaiknya diberikan tetapi belum ada konsensus mengenai jenis antibiotik yang direkomendasikan sebelum tindakan prostatektomi radikal. Oleh karena itu penggunaan antibiotik sebaiknya disesuaikan dengan panduan tiap rumah sakit.

Beberapa studi melaporkan dampak positif dari pemberian ADT neoajuvan yang dapat mengurangi stadium T (*downstaging*), margin positif, dan insiden KGB positif yang lebih rendah. Dampak positif tersebut muncul setelah pemberian terapi selama 8 bulan. Tetapi, karena PSA-*relapse-free survival* ataupun CSS tidak mengalami meningkatkan, pemberian terapi ini sebaiknya tidak dijadikan standar dalam praktik sehari-hari.¹⁷⁸

Prostatektomi dapat dilakukan secara terbuka, laparoskopik, maupun robotik. Dalam sebuah uji klinis acak, prostatektomi radikal secara robotik dilaporkan dapat mengurangi waktu rawat inap dan perdarahan, tetapi tidak memengaruhi hasil fungsional dan onkologis dibandingkan dengan pembedahan terbuka.¹⁷⁹ Analisis yang dilakukan 24 bulan pascatindakan juga tidak menunjukkan perbedaan dari kedua tindakan tersebut. Pengalaman pembedahan yang tinggi dapat menurunkan tingkat komplikasi dan meningkatkan keberhasilan tindakan.^{180,181}

Rendahnya *surgical margin* yang positif pada tindakan yang dilakukan oleh dokter bedah yang berpengalaman menunjukkan pentingnya pengalaman dan ketelitian dalam kesuksesan tindakan prostatektomi radikal.¹⁸² Tidak banyak studi yang membandingkan berbagai pendekatan tindakan prostatektomi untuk evaluasi jangka panjang. Oleh karena itu, belum ada pendekatan tindakan yang dianggap superior dibandingkan dengan tindakan lainnya.¹⁸³

Di Indonesia, tindakan prostatektomi radikal belum dapat dilakukan di seluruh rumah sakit. Sebuah studi retrospektif di Rumah Sakit Ciptomangunkusumo melaporkan bahwa pasien yang menjalani tindakan laparoskopi mendapatkan hasil yang lebih baik dalam waktu operasi, perdarahan, dan waktu rawat inap, tetapi perbedaan tersebut bergantung pada pengalaman operator yang melakukan tindakan.¹⁸⁴

Hasil dari tinjauan sistematis terbaru melaporkan bahwa diseksi KGB pelvis saat prostatektomi radikal tidak menunjukkan peningkatan luaran onkologis, termasuk kelangsungan hidup. Namun, diseksi KGB pelvis secara *extended* dianggap dapat memberikan informasi penting mengenai stadium dan prognosis yang tidak bisa didapatkan melalui prosedur lainnya.¹⁸⁵ Diseksi luas KGB meliputi pengangkatan KGB yang menutup arteri dan vena iliaka eksterna, KGB di dalam fossa obturatorius yang terletak di posisi kranial dan kaudal dari nervus obturatorius, dan KGB medial dan lateral dari arteri iliaka internal.

Dengan menggunakan prosedur diseksi ini, 94% pasien akan mendapatkan evaluasi stadium dengan tepat.¹⁸⁶ Risiko individual tiap pasien yang memiliki KGB positif dapat diestimasi berdasarkan nomogram yang telah tervalidasi.¹⁸⁷ Nomogram baru telah tervalidasi untuk mengevaluasi pria yang didiagnosis menggunakan mpMRI setelah biopsi dengan targeted-MRI.¹⁸⁸

Berdasarkan nomogram terbaru ini, diseksi luas KGB *extended* tidak harus dilakukan apabila risiko keterlibatan KGB pada pasien kurang dari 7%, yang hanya akan menyebabkan risiko terlewatnya 1.5% pasien dengan invasi KGB.¹⁸⁹ *Cut-off* sebesar 7% ini berbeda secara signifikan dibanding *cut-off* 5% dari nomogram Briganti; pasien didiagnosis melalui biopsi sistemik secara acak. Oleh karena itu, nomogram baru dan ambang batas 7% sebaiknya digunakan setelah biopsi dengan *targeted-MRI* untuk mengidentifikasi kandidat diseksi KGB secara *extended*.¹⁹⁰

Preservasi nervus dan vaskularisasi saat tindakan prostatektomi dapat mempertahankan fungsi ereksi.¹⁹¹ Walaupun usia dan fungsi preoperatif merupakan prediktor utama dalam fungsi ereksi pascaoperasi, preservasi nervus memiliki dampak positif untuk peningkatan potensi kontinensia dan masih relevan untuk pria dengan fungsi ereksi yang buruk. Tetapi kontinensia mungkin lebih berhubungan

dengan teknik diseksi dalam pembedahan *nerve-sparing*, dan bukan akibat preservasi dari nervus dan vaskularisasi itu sendiri.¹⁹²

Frozen section saat operasi dapat dilakukan pada beberapa titik lokasi, yaitu uretra distal atau apeks, leher atau dasar buli, area posterolateral atau *neurovascular bundle*, dan vesikula seminalis.¹⁹³ Beberapa kanker prostat yang agresif dapat menyebar secara langsung ke vesikula seminalis. Oleh karena itu, vesikula seminalis biasanya diangkat secara utuh bersama dengan spesimen prostat.¹⁹⁴ Tetapi, pada beberapa pasien ujung dari vesikula seminalis tidak mudah untuk didiseksi.

Nervus kavernosus yang berjalan melewati ujung vesikula seminalis dapat terdiseksi secara tidak sengaja dan menyebabkan disfungsi ereksi.¹⁹⁵ Namun, penelitian RCT yang membandingkan prostatektomi radikal *nerve-sparing* dengan dan tanpa preservasi vesikula seminalis melaporkan tidak ada perbedaan dalam status margin, rekurensi PSA, kontinensia, dan fungsi ereksi.¹⁹⁶ Walaupun pengangkatan vesikula seminalis menjadi tindakan rutin, preservasi ujung vesikula seminalis dapat dipertimbangkan pada kasus dengan risiko rendah keterlibatan organ tersebut.¹⁹⁶

Leher buli dianastomosis dengan uretra pars membranacea setelah pengangkatan prostat. Tindakan ini bertujuan untuk membentuk anastomosis yang lurus, kedap air, *tension-free*, dan bebas striktur sehingga mempreservasi integritas mekanisme spinkter mekanisme. Metode standar untuk rekonstruksi untuk prostatektomi radikal terbuka meliputi konstruksi dari anastomosis intermukosal *end-to-end* primer dari leher buli ke uretra pars membranacea menggunakan minimal 6 jahitan *interrupted* yang diletakkan secara sirkumferensial, yang merupakan standar pada operasi terbuka.¹⁹⁷ Sementara itu, pendekatan secara laparoskopik dan robotik menggunakan jahitan *continuous*.

Salah satu komponen untuk mempertahankan kontinensia adalah spinkter interna pada leher buli. Oleh karena itu, preservasi leher buli telah direkomendasikan beberapa studi untuk meningkatkan kontinensia pascaprostatektomi radikal. Preservasi leher buli harus dilakukan secara hati-hati apabila terdapat jaringan kanker pada dasar prostat, tetapi tindakan ini dapat dilakukan secara rutin ketika jaringan kanker terletak jauh dari dasar prostat. Tindakan ini lebih baik tidak dilakukan apabila terdapat lobus medius yang besar atau riwayat *Transurethral resection of the prostate* (TURP) sebelumnya.¹⁹⁸

Tindakan yang dilakukan baik secara laparoskopik maupun robotik tidak memiliki hasil yang berbeda pada pasien dengan riwayat TURP.¹⁹⁹ Kateter urin rutin dipasang saat tindakan prostatektomi radikal untuk memastikan drainage dan penyembuhan anastomosis vesikouretra. Waktu kateterisasi yang singkat akan meningkatkan hasil fungsional jangka pendek, tetapi tidak ada perbedaan hasil fungsional secara jangka panjang.²⁰⁰ Tidak ada perbedaan kejadian infeksi dalam satu RCT berdasarkan pemberikan antibiotik sebelum pelepasan kateter sehingga pemberian antibiotik profilaksis tidak disarankan selama pemasangan dan pelepasan kateter.²⁰¹

Rekomendasi

- Diseksi KGB *extended* direkomendasikan apabila terdapat indikasi diseksi KGB untuk penentuan stadium secara optimal.

- Pemberian ADT neoadjuvan sebelum tindakan pembedahan tidak direkomendasikan.
- *Frozen section* dilakukan setidaknya pada area uretra distal dan leher kandung kemih.

4.4 Radioterapi Eksternal

Intensity modulated radiation therapy (IMRT) dan *image guided radiation therapy* (IGRT) saat ini dianggap sebagai modalitas terbaik dalam radioterapi. Kombinasi radioterapi dengan terapi neoadjuvan ADT jenis LHRH selama 6 bulan telah dilaporkan memiliki hasil yang superior dibandingkan dengan radioterapi monoterapi untuk mengurangi *biochemical recurrence*.²⁰²

Rekomendasi

- IMRT dan IGRT direkomendasikan sebagai terapi definitif kanker prostat dengan *external beam* radioterapi.

4.5 Brakiterapi

Brakiterapi dibagi menjadi tipe dosis rendah dan dosis tinggi. Terdapat hubungan yang signifikan antara dosis implantasi dan biochemical control. Brakiterapi D90 (dosis yang meliputi 90% dari volume prostat) dengan besar energi lebih dari 140 Gy menghasilkan biochemical control rate yang tinggi (PSA kurang dari 1.0 ng/mL) setelah 4 tahun.²⁰³ Pilihan terapi ini direkomendasikan untuk pasien kanker prostat tipe *localised*. Sebelum menjalani brakiterapi, evaluasi terhadap fungsi miksi dan ereksi wajib dilakukan menggunakan kuesioner yang tervalidasi.²⁰⁴

Rekomendasi

- Monoterapi brakiterapi dosis rendah direkomendasikan untuk pasien dengan fungsi kemih baik dan kanker prostat jenis *intermediate-risk localised* dengan prognosis baik.

4.6 Terapi Hormonal

Terapi ADT dapat dicapai dengan cara supresi sekresi androgen testikuler dan menghambat androgen sistemik pada tingkat reseptor. Kedua metode ini dapat dikombinasikan untuk mencapai complete androgen blockade (CAB) menggunakan anti-androgen yang kuno.²⁰⁵ Tingkat konsentrasi kastrasi adalah kurang dari 50 ng/dL, yang ditentukan sejak lebih dari 40 tahun yang lalu ketika pemeriksaan testosterone kurang sensitif.

Metode saat ini menunjukkan bahwa nilai rata-rata pascakastrasi pembedahan adalah 15 ng/dL.²⁰⁶ Oleh karena itu, *cut-off* point yang lebih tepat adalah kurang dari 20 ng/dL. Tetapi tingkat konsentrasi yang masih sering digunakan dalam konsensus dan uji klinis acak adalah kurang dari 50 ng/dL.²⁰⁷ Untuk mengevaluasi kemungkinan respon terapi terhadap ADT, beberapa studi melaporkan penggunaan pemeriksaan tumor-associated macrophages (TAM), dimana TAM yang tinggi berhubungan dengan respon ADT yang kurang optimal.²⁰⁸

Penelitian terhadap ADT di Rumah Sakit Adam Malik Medan melaporkan bahwa terdapat hubungan positif antara pemberian ADT dan peningkatan trigliserida setelah 3 bulan terapi, serta peningkatan gula darah 2 jam post prandial dan Hba1C setelah 6 bulan terapi. Parameter tersebut wajib diwaspada sebagai salah satu kemungkinan efek samping terapi.²⁰⁹

4.6.1 Orkiktomi bilateral

Modalitas terapi utama untuk ADT adalah orkiktomi bilateral atau subkapsuler. Prosedur ini mudah, murah, dan tidak memiliki komplikasi. Prosedur ini bisa dilakukan menggunakan anestesi lokal dan merupakan metode tercepat yang bisa diselesaikan kurang dari 12 jam untuk mencapai titik kastrasi.²¹⁰

4.6.2 Estrogen

Pemberian estrogen akan menyebabkan supresi testosteron tanpa menyebabkan hilangnya jaringan tulang.²¹¹ Beberapa studi terdahulu menguji jenis obat diethylstilboestrol oral pada beberapa dosis. Akibat efek samping yang berat, terutama komplikasi tromboembolik, bahkan pada dosis rendah, obat ini tidak direkomendasikan sebagai terapi lini pertama standar.²¹²

4.6.3 Agonis Luteinising-hormone-releasing hormone (LHRH)

Agonis LHRH merupakan terapi utama untuk ADT yang diberikan dalam bentuk injeksi pada setiap bulan sampai bulan ke 3, dilanjutkan setiap 6 bulan, lalu seterusnya setiap tahun. Injeksi pertama menimbulkan peningkatan transien *luteinising hormone* LH dan *follicle-stimulating hormone* (FSH) yang menyebabkan fenomena *testosterone surge* atau *flare-up* yang terjadi dua sampai tiga hari setelah pemberian dan bertahan selama setidaknya satu minggu. Fenomena ini dapat menyebabkan gejala klinis seperti nyeri tulang, obstruksi saluran kandung kemih akut, gagal ginjal obstruktif, kompresi medula spinalis, dan kematian akibat hiperkoagulasi.²¹³

Pasien yang berisiko adalah pasien yang memiliki *high volume symptomatic bony disease*. Terapi anti-androgen dapat mengurangi insiden flare tetapi tidak menutup kemungkinan fenomena tersebut terjadi. Terapi anti-androgen biasanya diberikan selama 4 minggu tetapi waktu dan durasi dari terapi ini masih belum jelas. Akibat jangka panjang dari pemberian terapi ini untuk mencegah flare masih belum diketahui.²¹⁴

Paparan kronis ke agonis LHRH dapat menyebabkan *down-regulation* dari reseptor LHRH, yang akan menekan sekresi LH dan FSH, serta produksi testosteron. Tingkat kastrasi biasanya didapatkan dalam waktu 2 sampai 4 minggu.²¹⁵ Walaupun belum ada studi yang membandingkan variasi jenis obat ini secara langsung, variasi dari obat tersebut dianggap memiliki efektivitas yang sama.²¹⁶ Tidak ada perbedaan angka kelangsungan hidup antara terapi ini dan orchectomy, tetapi sampai saat ini belum ada penelitian uji klinik yang memiliki kualitas tinggi.²¹⁷

4.6.4 Antagonis Luteinising-hormone-releasing hormone (LHRH)

Obat ini berikatan secara langsung ke reseptor LHRH sehingga menyebabkan penurunan LH, FSH, dan testosteron secara drastis tanpa *flare*. Kekurangan dari pengobatan ini adalah tidak adanya bentuk untuk injeksi jangka panjang. Sampai saat ini bentuk obat yang tersedia hanya bisa diberikan setiap bulan. Salah satu obat yang rutin digunakan adalah Degarelix. Perbandingan antara degarelix dan analog LHRH masih belum jelas.²¹⁸ Selain degarelix, obat lain yang bisa diberikan adalah relugolix, yang memiliki efek samping kardiovaskuler yang lebih rendah dibanding agonist LHRH. Obat ini diberikan secara oral dan telah diakui oleh FDA.²¹⁹

4.6.5 Anti androgen

Obat-obatan anti androgen dapat dibagi menjadi tipe steroid dan non-steroid. Kedua jenis obat tersebut melawan androgen di tingkat reseptor. Mekanisme kerja dari obat ini menyebabkan sedikit peningkatan dari testosteron. Anti-androgen steroid memiliki mekanisme kerja progestasional yang menyebabkan inhibisi sentral dengan cara melewati sawar darah otak.²²⁰

4.6.5.1 Anti-androgen tipe steroid

Cyproterone acetate merupakan obat anti-androgen yang pertama kali dilisensikan tetapi kurang diteliti sehingga dosis efektifnya sebagai monoterapi masih belum diketahui. Perbandingan dengan analog LHRH menunjukkan hasil yang kurang baik dan tidak banyak perbedaan yang signifikan dalam kelangsungan hidup.²²¹

4.6.5.2 Anti-androgen tipe non-steroid

Monoterapi anti-androgen tipe non-steroid seperti nilutamide, flutamide, atau bicalutamide tidak menekan sekresi testosteron dan dapat mempreservasi libido, performa fisik, dan densitas tulang.²²² Obat-obatan ini memiliki efek samping ginekomastia dan nyeri dada, tetapi memiliki efek proteksi tulang yang lebih baik dibanding analog LHRH dan antagonis LHRH.²²³ Pemberian obat-obatan ini harus disertai evaluasi fungsi hepar karena kemungkinan toksitas hepar yang tinggi.

Obat-obatan jenis baru seperti apalutamide, darolutamide, dan enzalutamide memiliki afinitas yang lebih tunggu terhadap reseptor androgen dibanding bicalutamide. Obat-obatan ini memiliki target intrakrin, yaitu bekerja langsung pada steroidogenesis.²²⁴ Bicalutamide dan sejenisnya masih bersifat sebagai agonis parsial, sedangkan golongan obat baru ini dapat menekan aktivitas agonis androgen secara total.

4.6.6 Inhibitor CYP17

Terdapat beberapa contoh obat inhibitor CYP17 seperti *abiraterone acetate*, orteronel, dan ketoconazole. *Abiraterone acetate* dapat mengurangi testosteron intraseluler secara signifikan dengan cara menekan sintesisnya di tingkat adrenal dan di dalam sel kanker. Obat ini harus digunakan bersama prednisone atau prednisolon untuk mencegah hiperaldosteronisme karena obat.²²⁵ Sejak tahun 1980, ketoconazole telah digunakan untuk terapi hormonal lini kedua secara tidak resmi. Obat ini dapat

direkomendasikan untuk pasien dengan CRPC metastatis maupun metastasis yang tidak respon atau tidak memiliki akses terhadap kemoterapi atau terapi standar lainnya.²²⁶

4.6.7 Immune checkpoint inhibitors

Immune checkpoint adalah salah satu komponen imunitas utama dalam tubuh. Portein checkpoint membantu keseimbangan respon imun dengan cara mengaktifkan maupun menonaktifkan sel T. Beberapa jenis inhibitor yang telah digunakan adalah inhibitor yang menarget molekul CTLA4 yaitu ipilimumab, *programmed cell death protein 1* (PD-1) seperti pembrolizumab dan novlumab, dan *programmed death-ligand 1* (PD-L1) yaitu atezolizumab, avelumbab, dan durvalumab.²²⁷

4.7 Terapi Berdasarkan Stadium (*localized*)

4.7.1 Terapi Kanker Prostat Tipe *Low-risk*

Rekomendasi untuk surveilans aktif masih terbatas akibat kurangnya data dari uji klinis acak prospektif. Pasien dengan derajat ISUP 1 dan 2 bisa dipertimbangkan untuk surveilans aktif.¹²⁰ Untuk pasien dengan derajat ISUP 2, biopsi ulang dalam waktu 6 sampai 12 bulan wajib dilakukan untuk menghindari *sampling error*.²²⁸

Surveilans aktif tidak direkomendasikan untuk pasien dengan derajat ISUP 3 atau apabila dari pemeriksaan histopatologis menunjukkan hasil sebagai berikut: predominant ductal carcinoma, sarcomatoid carcinoma, small cell carcinoma, ekstensi ekstraprostatik, invasi limfotik, dan invasi perineum.²²⁹

Biopsi sistematik saja dapat digunakan untuk penentuan eligibilitas terapi surveilans aktif dan penentuan reklasifikasi dengan biopsi ulang berdasarkan temuan lesi yang mencurigakan.²³⁰ Tetapi pasien yang dianggap sesuai berdasarkan hasil kombinasi biopsi sistematik dan MRI-targeted tidak memerlukan biopsi konfirmasi.

Strategi untuk *follow-up* pada terapi surveilans aktif sebaiknya dilakukan dengan cara colok dubur serial setidaknya satu kali tiap tahun, pemeriksaan PSA setidaknya satu kali tiap 6 bulan, dan biopsi ulang. Biopsi ulang diulang apabila terdapat perubahan hasil mpMRI ata progresi penyakit berdasarkan pemeriksaan colok dubur dan PSA. Apabila biopsi ulang akan dilakukan, prosedur dilakukan dengan cara kombinasi biopsi targeted-MRI dan sistematik.¹²⁰

Terapi surveilans aktif dapat diteruskan selama pasien setuju, memiliki angka harapan hidup lebih dari 10 tahun, dan penyakit tidak mengalami progresi. Sebanyak 10% pasien merasa cemas dengan terapi surveilans aktif. Kecemasan ini merupakan alasan yang valid untuk mengganti pilihan terapi ke alternatif yang lebih aktif.²³¹ Beberapa pasien dengan komorbid yang baru muncul dapat mengganti pilihan terapi ke strategi *watchful waiting*. Peningkatan PSA saja bukan merupakan indikator yang kuat untuk mengganti pilihan terapi. Apabila terdapat perubahan PSA, pasien direkomendasikan untuk MRI dan biopsi ulang.²³² Walaupun surveilans aktif merupakan pilihan utama untuk pasien dengan kanker prostat tipe *low risk* dan angka harapan hidup lebih dari 10 tahun, tindakan pembedahan atau radioterapi masih bisa

ditawarkan sebagai alternatif apabila pasien setuju dan memahami efek samping dari terapi demi pencegahan progresi penyakit.¹⁶⁷

Rekomendasi

- Surveilans aktif direkomendasikan untuk pasien dengan angka harapan hidup lebih dari 10 tahun.
- Pasien dengan hasil histologi intraduktal dan kribiformis sebaiknya dieksklusi dari surveilans aktif.
- Pemeriksaan mpMRI sebaiknya dilakukan sebelum biopsi untuk konfirmasi apabila MRI belum pernah dilakukan sebelum biopsi inisial.
- Biopsi konfirmasi sebaiknya dilakukan secara sistemik dan targeted (lesi PI-RADS lebih dari 2).
- Evaluasi PSA sebaiknya dilakukan setiap 6 bulan.
- Pemeriksaan colok dubur sebaiknya dilakukan setiap 12 bulan.
- Pasien sebaiknya diedukasi mengenai kemungkinan terapi lanjutan.
- Diseksi KGB pelvis sebaiknya tidak dilakukan.
- Brakiterapi dengan dosis rendah direkomendasikan untuk pasien kanker prostat tipe *low-risk* tanpa riwayat TURP dan nilai IPSS yang baik.
- IMRT dan IGRT 74-80 Gy atau hipofraksinasi sedang (60 Gy/20 fx dalam 4 minggu atau 70 Gy/28 fx dalam 6 minggu) tanpa ADT direkomendasikan untuk pasien kanker prostat tipe *low risk*.
- Pria asimptomatis yang belum mendapatkan tatalaksana lokal tidak direkomendasikan untuk mendapatkan ADT.

4.7.2 Terapi Kanker Prostat Tipe *Intermediate-risk*

Pasien dengan kanker prostat tipe *intermediate-risk* memiliki angka mortalitas akibat kanker prostat sebesar 13% dalam 10 tahun dan 19.6% dalam 15 tahun. Surveilans aktif masih dapat dipertimbangkan untuk pasien dengan derajat ISUP 1 dan 2 dengan hati-hati, terutama untuk pasien dengan angka harapan hidup tinggi. Pilihan ini direkomendasikan untuk pasien dengan PSA kurang dari 10 ng/mL dan *core positivity* yang rendah.²³³

Prostatektomi radikal dapat mengurangi mortalitas keseluruhan secara signifikan, tetapi bukan mortalitas yang secara spesifik disebabkan oleh kanker prostat dalam waktu 10 tahun.²³⁴ Diseksi KGB luas dialakukan apabila terdapat risiko invasi ke KGB melebihi 5% atau 7 % apabila menggunakan nomogram yang mengikutsertakan biopsi targeted-MRI sebagai salah satu parameter. Pada kasus dengan risiko invasi KGB rendah, diseksi KGB luas tidak wajib dilakukan dengan risiko rendah KGB positif yang terlewat.¹⁹⁰

Pasien *intermediate-risk* bisa mendapatkan kombinasi ADT jangka pendek selama 4 sampai 6 bulan dengan IMRT. Pasien yang tidak bisa mendapatkan ADT karena komorbid atau tidak menginginkan ADT karena alasan kesehatan seksual dapat diberikan monoterapi IMRT atau dengan kombinasi brakiterapi. Brakiterapi dosis rendah dapat diberikan untuk pasien dengan ISUP derajat 2 dan *core* biopsi positif kurang dari 33%. Pasien tersebut harus memiliki nilai IPSS yang baik dan tidak boleh memiliki riwayat TURP dalam waktu dekat.²³⁵ Beberapa alternatif terapi lain seperti *high intensity focal ultrasound* (HIFU) dan *cryotherapy* belum memiliki data yang valid. Oleh karena itu, alternatif terapi ini hanya boleh digunakan dalam seting penelitian.²³⁶

Rekomendasi

- Tindakan prostatektomi radikal sebaiknya direkomendasikan untuk pasien dengan kanker prostat tipe intermediate-risk dan angka harapan hidup lebih dari 10 tahun.
- Tindakan pembedahan *nerve-sparing* direkomendasikan untuk pasien dengan risiko rendah penyebaran ekstrakapsuler.
- Diseksi luas KGB pelvis direkomendasikan untuk pasien dengan kanker prostat tipe *intermediate-risk*.
- Terapi brakiterapi dosis rendah dapat diberikan untuk pasien dengan ISUP derajat 2 dan kurang dari 33% *core* biopsi positif, tanpa riwayat TURP dalam waktu dekat dan nilai IPSS yang baik
- IMRT dan IGRT 74-80 Gy atau hipofraksinasi sedang (60 Gy/20 fx dalam 4 minggu atau 70 Gy/28 fx dalam 6 minggu) ditambah kombinasi terapi ADT jangka pendek selama 4 sampai 6 bulan direkomendasikan untuk pasien kanker prostat tipe *intermediate risk*.

4.7.3 Terapi Kanker Prostat Tipe *High-risk localised*

Pasien dengan kanker prostat tipe high-risk memiliki peningkatan risiko terhadap kenaikan PSA pascaterapi, dibutuhkannya terapi lanjutan, progresi metastatik, dan kematian akibat kanker prostat. Tidak semua kanker prostat tipe high-risk memiliki prognosis yang buruk setelah prostatektomi radikal.²³⁷ Pasien dengan kanker prostat tipe *high risk* memiliki tingkat kematian akibat kanker prostat sebesar 28.85 dalam 10 tahun dan 35.5% dalam 15 tahun.²³⁸ Sampai saat ini belum ada konsensus untuk terapi optimal kanker prostat tipe *high risk*.

Prostatektomi radikal dapat direkomendasikan pada jenis tumor dengan volume rendah apabila tumor tidak terfiksasi pada dinding pelvis dan tidak ada invasi ke spinkter uretra. Diseksi KGB pelvis luas wajin untuk dilakukan pada setiap kasus dan pasien harus diedukasi bahwa tindakan pembedahan merupakan bagian dari terapi multimodal.¹⁸⁸ Insiden penyakit yang terfiksir pada organ adalah 26-31% pada pasien dengan derajat ISUP di atas 3 berdasarkan pemeriksaan biopsi sistematik. Beberapa studi retrospektif melaporkan tingkat *cancer-specific survival* (CSS) sebesar 60% 15 tahun setelah tindakan pembedahan yang merupakan bagian dari terapi multimodal, termasuk ADT atau prostatektomi radikal adjuvan dan salvage) pada pasien dengan derajat ISUP 5 berdasarkan hasil biopsi.²³⁹

Pasien dengan nilai PSA di atas 20 ng/mL yang menjalani tindakan pembedahan sebagai terapi inisial di dalam pendekatan multimodal memiliki rata-rata CSS di atas 70% dalam 15 tahun.²⁴⁰ Prostatektomi radikal yang dilakukan pada pasien cN0 yang mengalami upstaging menjadi pN1 dalam waktu 15 tahun *follow-up*, memiliki rata-rata CSS 45% dan OS 42%.^{241,242} Tetapi, sampel yang dievaluasi memiliki heterogenitas tinggi, sehingga terapi sebaiknya disesuaikan untuk faktor risiko tiap individu.

Beberapa studi melaporkan penggunaan kombinasi modalitas IMRT dengan ADT. Durasi dari ADT harus memperhitungkan status performa, komorbid, dan faktor-faktor prognostik. Terapi ADT untuk kombinasi yang direkomendasikan adalah terapi jangka panjang selama 2 sampai 3 tahun karena terapi jangka pendek tidak meningkatkan OS.²⁴³ Faktor lain yang harus diperhatikan dalam kanker prostat tipe high-risk adalah

volume tumor. Sebuah penelitian multisenter kohort melaporkan bahwa volume tumor merupakan prediktor independen terhadap *clinical failure*, yang ditandai oleh *biochemical recurrence* atau metastasis. Pasien dengan volume prostat di atas 6.29 mL memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami kegagalan tersebut.²⁴⁴

Rekomendasi

- Tindakan prostatektomi radikal sebaiknya direkomendasikan untuk pasien dengan kanker prostat tipe high-risk localised sebagai bagian dari terapi multimodal.
- Diseksi luas kelenjar getah bening pelvis direkomendasikan untuk pasien dengan kanker prostat tipe *high-risk*.
- Jangan lakukan *frozen-section* pada KGB saat prostatektomi radikal sebagai bahan pertimbangan untuk melanjutkan atau menghentikan prosedur.
- Terapi IMRT dan IGRT 76-78 Gy ditambah kombinasi terapi ADT jangka panjang selama 2-3 tahun direkomendasikan untuk pasien kanker prostat tipe *high-risk localised*.
- Jangan berikan terapi fokal untuk kanker prostat tipe *high-risk localised*.
- Monoterapi ADT direkomendasikan untuk pasien yang menolak atau tidak bisa mendapatkan terapi lokal, dengan syarat pasien memiliki PSA-DT di bawah 12 bulan dan PSA lebih dari 50 ng/mL atau tumor dengan diferensiasi buruk.

4.7.4 Terapi Kanker Prostat Tipe *Locally Advanced*

Sampai saat ini, belum ada tinjauan sistematis yang menjelaskan terapi optimal untuk kanker prostat tipe *locally advanced*.²⁴⁵ Penelitian uji klinik acak yang ada hanya mengevaluasi peran radioterapi. Saat ini terapi lokal dengan kombinasi sistemik memberikan hasil yang terbaik pada pasien dengan kondisi yang baik untuk menerima terapi multimodal tersebut. Tindakan pembedahan telah dilaporkan sebagai bagian dari terapi multimodal pada beberapa studi.^{246,247}

Prostatektomi radikal dengan diseksi luas KGB pelvis juga tetap direkomendasikan pada pasien dengan kecurigaan invasi KGB yang awalnya didiagnosis dengan stadium cN0 karena prosedur tersebut masih memiliki manfaat kelangsungan hidup. Analisis *frozen section* tidak perlu dilakukan dalam kasus tersebut. Radioterapi direkomendasikan sebagai bagian dari terapi kombinasi dengan ADT jangka panjang, karena pasien yang menjalani terapi kombinasi memiliki rata-rata OS yang lebih tinggi dibandingkan dengan radioterapi monoterapi.²³⁴

Pasien yang tidak bisa mendapatkan atau menolak pilihan terapi lokal dapat diberikan ADT monoterapi sebagai alternatif. Pasien yang sebaiknya diberikan ADT monoterapi adalah pasien dengan PSA lebih dari 50 ng/mL dan PSA-DT kurang dari 12 bulan atau asimtomatis.²³⁴ Sebuah penelitian retrospektif di Rumah Sakit Sardjito Yogyakarta juga melaporkan bahwa terapi kombinasi radioterapi dan hormonal menunjukkan hasil yang lebih baik berdasarkan tingkat kelangsungan hidup dibandingkan dengan ADT monoterapi.²⁴⁸ Untuk pasien intermediate-risk, kombinasi ADT dan radioterapi cukup diberikan selama 6 bulan, sedangkan pasien high-risk membutuhkan durasi terapi selama 3 tahun. Terapi ADT dalam kombinasi dengan radioterapi dapat diberikan secara neoadjuvan atau adjuvan.²⁴³

Rekomendasi

- Tindakan prostatektomi radikal sebaiknya direkomendasikan untuk pasien dengan kanker prostat tipe *locally advanced* sebagai bagian dari terapi multimodal.
- Diseksi luas kelenjar getah bening pelvis untuk pasien dengan kanker prostat *locally advanced*.
- Kombinasi terapi ADT jangka panjang direkomendasikan untuk pasien kanker prostat *locally advanced*.
- Jangan berikan brakiterapi, *cryotherapy*, HIFU, atau terapi fokal lainnya untuk kanker prostat *locally advanced*.
- Monoterapi ADT hanya direkomendasikan untuk pasien yang menolak operasi, tidak bisa menjalani operasi, atau memiliki angka harapan hidup kurang dari 10 tahun, dengan syarat pasien memiliki PSA-DT di bawah 12 bulan dan PSA lebih dari 50 ng/mL, atau tumor dengan diferensiasi buruk atau LUTS berat.
- Terapi lokal seperti prostatektomi radikal dengan kombinasi ADT direkomendasikan untuk pasien dengan stadium cN1.

4.8 Terapi Adjuvan setelah Prostatektomi Radikal

Terapi adjuvan adalah terapi yang diberikan sebagai tambahan terapi primer atau inisial dengan tujuan menurunkan risiko relaps. Peningkatan PSA yang terdeksi pascaoperasi merupakan indikasi adanya sel prostat yang persisten. Pasien dengan derajat ISUP di atas 2, ekstensi ekstraprostatika (pT3a), invasi vesikula seminalis (pt3b), dan atau *surgical margin* positif memiliki risiko tinggi untuk terjadinya progresi, yaitu setinggi 50% setelah 5 tahun.²⁴⁹ Masih dibutuhkan lebih banyak penelitian prospektif untuk menentukan ambang batas nilai tiap parameter untuk risiko relaps.²⁵⁰⁻²⁵² Bicalutamide sebagai ADT adjuvan tidak meningkatkan PFS pada kanker prostat localized, tetapi terapi ini memberikan manfaat untuk tipe *locally-advanced* pascaprostatektomi radikal, walaupun tidak berpengaruh terhadap OS.²⁵³

Penelitian lain menunjukkan peran dari kombinasi radioterapi pada fossa prostatika dengan ADT 6 bulan pascaprostatektomi radikal. Tetapi efek positif radioterapi terhadap kelangsungan hidup pasien sangat dipengaruhi oleh karakteristik tumor.²⁵⁴ Beberapa studi melaporkan bahwa radioterapi sebaiknya diberikan di area KGB pelvis dan fossa prostatika pada pasien dengan pN0.^{240,241} Beberapa pengobatan tradisional dari derivat sayuran seperti *lycopene* memiliki potensi sebagai terapi adjuvan dengan cara meningkatkan apoptosis pada sel kanker dan akhirnya menghambat pertumbuhan sel kanker secara progresif.²⁵⁵

Pasien yang memiliki riwayat prostatektomi radikal wajib dievaluasi nilai PSA setiap 6 sampai 12 bulan selama 5 tahun, lalu dilanjutkan setiap tahun. Pasien yang mengalami kenaikan PSA wajib dievaluasi stratifikasi risiko terlebih dulu dengan pertimbangan moditas densitas PSA, pencitraan, dan biopsi *prostate bed* apabila pencitraan menunjukkan adanya rekurensi lokal. Apabila terdapat progresi maka pasien bisa mendapatkan ADT, sedangkan apabila didapatkan metastasis maka ADT dapat dikombinasikan dengan abiraterone, apalutamide, docetaxel, atau enzalutamide. Radioterapi juga dapat diberikan sebagai alternatif.¹⁷¹

Rekomendasi

- Terapi ADT adjuvan tidak direkomendasikan untuk pasien pN0

- IMRT dan IGRT direkomendasikan untuk pasien pN0 dengan setidaknya 2 dari 3 karakteristik risiko tinggi (ISUP derajat 4-5, pT3 dengan atau tanpa margin positif)

4.9 Terapi Kanker Prostat dengan Metastasis

Seluruh penelitian yang ada saat ini menggunakan modalitas pemeriksaan CT dan Bone scan untuk mendiagnosis kanker prostat stadium M1. Pasien dengan kanker prostat metastatik memiliki rata-rata kelangsungan hidup sebesar 42 bulan dengan ADT monoterapi.²⁵⁶ Beberapa faktor prognostik untuk kelangsungan hidup adalah jumlah dan lokasi metastasis tulang, adanya metastasis organ visera, derajat ISUP, status performa, nilai inisial PSA, dan nilai inisial alkaline fosfatase, tetapi hanya sedikit parameter yang sudah tervalidasi.^{257,258} Terdapat dua studi yang membagi klasifikasi kanker prostat dengan metastasis berdasarkan volume dan risiko, yaitu studi CHAARTED dan LATITUDE di tabel 4.2.

	Tinggi	Rendah
CHAARTED (volume)	≥ 4 Metastasis tulang termasuk ≥ 1 Metastasis diluar kolumn vertebra atau pelvis ATAU Metastasis visera	Tidak tinggi
LATITUDE (risiko)	≥ 2 Faktor risiko yang terdiri dari: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 3 Metastasis tulang • Metastasis organvisera • Derajat ISUP ≥ 4 	Tidak tinggi

Tabel 4. 2 Definisi volume dan risiko tinggi dan rendah berdasarkan studi CHAARTRED²⁵⁹ dan LATITUDE²⁶⁰

4.9.1 Terapi Hormonal

ADT telah menjadi terapi standar selama lebih dari 50 tahun.²⁰⁵ Belum ada data spesifik mengenai pilihan ADT yang terbaik, kecuali pada pasien dengan kompresi medula spinalis saat pilihan terapi terbaik adalah orkidektomi bilateral atau antagonis LHRH.²⁰⁵ Terapi anti-androgen non-steroid memiliki efektivitas yang kurang baik dalam OS, progresi klinis, dan tingkat kegagalan terapi akibat efek samping.²⁶¹ Beberapa studi yang membandingkan terapi ADT intermiten dengan kontinyu tidak menemukan manfaat kelangsungan hidup yang signifikan, tetapi ada tren terhadap peningkatan OS dan PFS pada ADT yang diberikan secara kontinyu.²⁵⁰ Penelitian lain melaporkan kelebihan ADT intermiten dalam efek samping yang lebih minimal dan kualitas hidup yang lebih baik.²⁶²

4.9.2 Terapi Kombinasi dengan ADT Kontinyu

Kombinasi docetaxel dengan ADT direkomendasikan sebagai standar pada pasien yang datang pertama kali dengan metastasis, selama pasien tersebut dapat mengonsumsi obat tersebut.²⁶³ Pemberian kortikosteroid secara terus menerus tidak diwajibkan. Beberapa penelitian lain melaporkan kombinasi ADT dengan terapi hormonal baru seperti abiraterone acetate.

Kombinasi kedua obat tersebut menunjukkan peningkatan dalam PFS, waktu untuk mencapai progres radiografis, waktu untuk terjadi nyeri, dan waktu untuk mencapai pemberian kemoterapi. Namun, banyak pasien yang mengalami toksitas dari kombinasi kedua obat tersebut. Oleh karena itu, kombinasi kedua obat tersebut dengan tambahan prednisone dapat direkomendasikan pada pria yang datang pertama kali dengan metastasis dan cukup sehat untuk menjalani regimen terapi tersebut.²⁶⁴

4.9.3 Terapi Deferred

Pasien mestastasis yang tidak memiliki keluhan dan tidak ingin mendapatkan terapi aktif karena efek samping dapat direkomendasikan terapi deferred, yang berarti penundaan terapi. Monitoring berkala wajib dilakukan karena risiko munculnya gejala dan kematian akibat kanker prostat dalam waktu lebih cepat dibanding pasien yang mendapatkan terapi hormonal.²³⁷

Belum banyak studi yang mengevaluasi surveilans aktif dan watchful waiting pada pasien dengan mCRPC, tetapi alternatif ini dapat menjadi pilihan apabila pasien berkenan. Pilihan terapi ini dapat mengurangi efek samping terapi, tetapi pasien harus dimonitor dengan ketat.²³⁷

4.9.4 Terapi terhadap Tumor Primer yang Didiagnosis dengan Metastasis

Radioterapi prostat yang diberikan pada pasien dengan kanker prostat tipe *low volume* dapat meningkatkan OS tanpa peningkatan dosis radioterapi.²⁶⁵ Tinjauan sistematis dan meta-analisis terbaru melaporkan bahwa tidak ada dampak positif dari penambahan radioterapi ke regimen ADT dalam OS. Tetapi, terdapat perbedaan efek positif terhadap kelangsungan hidup berdasarkan *metastatic burden*, dimana terdapat peningkatan 7% tingkat kelangsungan hidup dalam waktu 3 tahun untuk pasien yang memiliki metastasis ke tulang sebanyak 4 atau kurang dari 4.²⁶⁶

Kombinasi ADT dengan terapi lokal selain radioterapi masih membutuhkan investigasi lebih lanjut.²⁶⁷ Pada pasien yang mengalami relaps setelah terapi lokal, terapi direk pada jaringan metastasis dapat menjadi alternatif untuk menunda terapi sistemik untuk pasien. Terapi lokal yang saat ini diteliti berupa tindakan pembedahan dan *stereotactic body radiotherapy* (SABR) yang diberikan langsung terhadap jaringan metastasis. Tetapi, sampai saat ini belum ada data yang menunjukkan bahwa pemberian kedua modalitas terapi tersebut dapat meningkatkan kelangsungan hidup pasien sehingga penggunannya hanya sebatas tingkat penelitian.^{268,269}

Rekomendasi

- Terapi sistemik dengan ADT untuk mengurangi gejala dan komplikasi dari kanker prostat tipe *advanced disease* (kompresi medula spinalis, fraktur patologis, obstruksi ureter) direkomendasikan untuk pasien M1 dengan gejala..
- Tindakan pembedahan atau radioterapi lokal direkomendasikan untuk pasien M1 dan potensi komplikasi kompresi medula spinalis atau fraktur patologis.
- Monoterapi antagonis reseptor androgen direkomendasikan untuk pasien M1.
- Monoterapi ADT tidak direkomendasikan untuk pasien dengan M1 apabila pasien tersebut tidak memiliki kontraindikasi terhadap terapi kombinasi dan

memiliki harapan hidup tinggi, serta bersedia untuk menerima risiko efek samping.

- Kombinasi ADT dan kemoterapi direkomendasikan untuk pasien dengan diagnosis awal M1 dan sesuai untuk terapi Docetaxel.
- Kombinasi ADT dan abiraterone acetate dengan prednisone atau apalutamide atau enzalutamide direkomendasikan untuk pasien dengan diagnosis awal M1.
- Kombinasi ADT dan radioterapi prostat direkomendasikan untuk pasien dengan diagnosis awal M1 dan *low-volume*.
- Kombinasi ADT dengan terapi lokal seperti tindakan pembedahan atau radioterapi tidak direkomendasikan untuk pasien dengan kanker prostat high volume M.
- Kombinasi ADT dengan tindakan pembedahan tidak direkomendasikan untuk pasien M1 di luar uji klinis.

4.11 Terapi castration-resistant prostate cancer (CRPC)

Definisi *castration resistant prostate cancer* (CRPC) adalah pasien kanker prostat dengan tingkat kastrasi berdasarkan nilai serum testosterone yaitu di bawah 50 ng/dL dan *biochemical progression* atau *radiological progression*.

- *Biochemical progression* didefinisikan sebagai peningkatan PSA sebanyak 3 kali secara konsekutif dengan jarak setidaknya 1 minggu, sebesar 2 kali 50% peningkatan dari PSA nadir, serta PSA lebih dari 2 ng/mL.
- *Radiological progression* didefinisikan sebagai munculnya lesi baru, dua atau lebih lesi tulang berdasarkan pemeriksaan bone scan atau lesi jaringan lunak berdasarkan kriteria RECIST.²⁷⁰

Progresi simptomatis tidak boleh menjadi tolak ukur dan hanya boleh digunakan sebagai faktor kecurigaan untuk evaluasi lebih lanjut. Untuk mengevaluasi kemungkinan respon terapi CRPC, sebuah studi merekomendasikan penggunaan pemeriksaan analisis molekuler profil sinyal androgen reseptor.²⁷¹ Terdapat dua kemungkinan CRPC, yaitu *non-metastatic* CRPC (nmCRPC) atau *metastatic* CRPC (mCRPC).

4.12 Terapi mCRPC

Pilihan terapi untuk mCRPC dibuat berdasarkan beberapa faktor dan bergantung pada:

- Riwayat terapi mHSPC dan non-mHSPC sebelumnya
- Riwayat terapi mCRPC sebelumnya
- Kualitas respon dan kecepatan progresi setelah terapi sebelumnya
- Riwayat penggunaan obat saat ini dan interaksi obat
- Riwayat kelainan genetik
- Obat-obatan yang sudah diakui di negara setempat dan status *reimburse*
- Hasil penelitian terbaru
- Preferensi dan komorbid pasien

4.12.1 Terapi Lini Pertama mCRPC

Abiraterone memiliki manfaat kelangsungan hidup dalam rPFS dan OS untuk pasien yang belum memiliki riwayat kemoterapi. Efek samping yang muncul pada pasien

adalah sekresi mineralokortikoid berlebih dan fungsi hepar yang abnormal. Namun, kedua efek samping tersebut memiliki manifestasi yang ringan pada pasien.²⁷²

Enzalutamide juga memiliki efek positif dalam PFS, OS, dan rPFS dibanding plasebo maupun bicalutamide.²⁷³ Docetaxel merupakan salah satu terapi yang rutin diberikan bersamaan dengan prednisone sampai 10 siklus. Apabila tidak terdapat kontraindikasi atau keluhan berat, prednisone dapat dihentikan.²⁷⁴

Usia bukan merupakan kontraindikasi pemberian docetaxel, tetapi pasien harus dipantau secara berkala terkait efek samping dan komorbid.²⁷⁵ Untuk pasien yang tidak bisa menoleransi dosis dan jadwal pemberian standar, docetaxel dapat diturunkan menadji 50 mg/m² setiap 2 minggu dengan efek samping yang lebih ringan dan waktu yang lebih lama untuk mencapai kegagalan terapi.²⁷⁶

Sebuah tinjauan sistematis terbaru melaporkan bahwa ketoconazole dan kortikosteroid memberikan manfaat berdasarkan respon nilai PSA secara signifikan dan progresi penyakit untuk pasien mCRPC yang belum pernah mendapatkan docetaxel. Dalam tinjauan sistematis tersebut, sebanyak 8 dari 17 studi melaporkan penurunan nilai PSA sebesar lebih dari 50% dari setengah populasi studi pada pemberian ketoconazole 3x400 mg/hari dan kortikosteroid, selama kisaran waktu 3-6 bulan atau sampai tidak ada respon terapi, dengan efek samping minimal, antara lain: mual, anoreksia, dan *fatigue*. Rata-rata *progression-free survival* (PFS) dan *time to progression* dari seluruh sampel pada studi yang dievaluasi adalah 2.6-14.5 bulan dan 3.2-6.7 bulan.²⁷⁷

4.12.2 Terapi lini kedua mCRPC

Cabazitaxel adalah obat-obatan golongan taxane terbaru yang bisa diberikan kepada pasien kanker yang resisten terhadap docetaxel. Apabila diberikan secara lini pertama, cabazitaxel tidak berbeda secara signifikan dibanding docetaxel, tetapi untuk obat lini kedua, dosis yang lebih rendah dari cabazitaxel menghasilkan toksitas yang lebih rendah, oleh karena itu dosis rendah sebaiknya diberikan.²⁷⁸ Pemberian cabazitaxel sebaiknya disertai pemberian *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) secara profilaksis.

Pemberian regimen obat ini sebaiknya disertai konsultan yang ahli dalam menghadapi neutropenia dan sepsis.²⁷⁹ Pada pasien yang mengalami kegagalan terapi docetaxel, abiraterone acetate atau enzalutamide juga dapat diberikan sebagai pengganti. Abiraterone acetate memiliki efektivitas yang lebih tinggi berdasarkan parameter kelangsungan hidup serta parameter sekunder seperti nilai PSA, respon jaringan secara radiologis, dan waktu untuk progresi PSA. Insiden efek samping derajat 3 sampai 4 tidak berbeda secara signfikan antar kedua terapi, tetapi efek samping yang berhubungan dengan mineralokortikoid seperti retensi cairan, edema, dan hipokalemia lebih banyak ditemukan pada kelompok abiraterone.²⁶⁰

Pemberikan enzalutamine juga memberikan hasil yang baik secara kelangsungan hidup, termasuk pada pasien dengan metastasis visera. Hasil sekunder seperti PSA, respon jaringan, kualitas hidup, waktu untuk progresi PSA juga dinilai lebih baik pada kelompok enzalutamide. Efek samping yang ditimbulkan pemberian terapi

enzalutamide tidak berbeda secara signifikan dibandingkan dengan efek samping pada terapi lain.²⁸⁰ Pemilihan regimen terapi sistemik dapat dilihat di tabel 4.3.

4.12.3 Imunoterapi

Imunoterapi yang sudah diajukan oleh FDA untuk kanker prostat adalah pembrolizumab. Penggunaan terapi pembrolizumab masih berada dalam tahap eksperimental sehingga belum bisa direkomendasikan untuk praktik klinis sehari-hari.²⁸¹ Menurut panduan NCCN terbaru, Pembrolizumab direkomendasikan hanya sebagai terapi sistemik lanjutan pada pasien mCRPC yang sudah pernah mendapatkan terapi docetaxel dan atau terapi hormonal terbaru. Pemilihan regimen imunoterapi dapat dilihat di tabel 4.3.

Pasien yang belum mendapatkan terapi docetaxel atau hormonal	Pasien yang belum mendapatkan terapi docetaxel, tetapi telah mendapatkan terapi hormonal
<p>Regimen utama:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abirateron - Docetaxel - Enzalutamide <p>Kondisi khusus:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sipuleucel-T - Radium-223 untuk metastasis tulang simptomatis <p>Regimen lain:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Terapi hormonal sekunder lainnya 	<p>Regimen utama:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Docetaxel - Sipuleucel-T <p>Kondisi khusus</p> <ul style="list-style-type: none"> - Olaparib untuk HRRm - Cabazitaxel/Carboplatin - Pembrolizumab untuk fenotip MSH-I, dMMR, atau <i>tumor mutational burden</i> (TMB) ≥ 10 mut/Mb - Radium-223 untuk metastasis tulang dengan gejala - Rucaparib untuk BRCAm <p>Regimen lainnya:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abiraterone - Abiraterone + dexamethasone - Enzalutamide - Terapi hormonal sekunder lainnya
Pasien yang belum mendapatkan terapi hormonal, tetapi telah mendapatkan docetaxel	Pasien yang telah mendapatkan terapi docetaxel dan hormonal
<p>Regimen utama:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abiraterone - Cabazitaxel - Enzalutamide <p>Kondisi khusus</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mitoxantrone untuk terapi paliatif pasien yang simptomatis dan tidak bisa menoleransi terapi lain - Cabazitaxel/Carboplatin - Pembrolizumab untuk fenotip MSH-I, dMMR, atau <i>tumor mutational burden</i> (TMB) ≥ 10 mut/Mb - Radium-223 untuk metastasis tulang dengan gejala 	<p>Regimen utama:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cabazitaxel - Docetaxel <i>rechallenge</i> <p>Kondisi khusus</p> <ul style="list-style-type: none"> - Olaparib untuk HRRm - Cabazitaxel/Carboplatin - Pembrolizumab untuk fenotip MSH-I, dMMR, atau <i>tumor mutational burden</i> (TMB) ≥ 10 mut/Mb - Mitoxantrone untuk terapi paliatif pasien yang simptomatis dan tidak bisa menoleransi terapi lain - Radium-223 untuk metastasis tulang dengan gejala

Regimen lain: - Sipuleucel-T - Terapi hormonal sekunder lainnya	- Rucaparib untuk BRCAm Regimen lain: - Abiraterone - Enzalutamide - Terapi hormonal sekunder lainnya
---	---

Tabel 4. 3 Pilihan regimen terapi sistemik menurut NCCN¹⁷¹

4.12.4 Terapi gejala dan komplikasi

Strategi tatalaksana pasien mCRPC sebaiknya dilakukan secara multidisiplin yang meliputi dokter spesialis urologi, onkologi, onkologi radiasi, perawat, psikolog, dan pekerja sosial lainnya.²⁸² Salah satu komplikasi yang paling sering ditemukan adalah metastasis tulang, yang akan menimbulkan nyeri. Pilihan terapi utama untuk metastasis tulang adalah radioterapi.²⁸³

Alternatif kedua apabila radioterapi tidak memungkinkan adalah pemberian bifosfonat secara intravena.²⁸⁴ Komplikasi yang sering muncul akibat metastasis tulang meliputi deformitas vertebra, fraktur patologis, dan kompresi medula spinalis. Pembedahan paliatif dapat diberikan pada pasien untuk menangani metastasis osteoblastik. Potensi kompresi medula spinalis merupakan kondisi emergensi yang harus ditangani segera. Kortikosteroid dosis tinggi dan MRI harus segera dilakukan pada pasien dengan kecurigaan tersebut. Terapi utama untuk komplikasi tersebut adalah tindakan dekompreksi diikuti radioterapi.²⁸⁵ Untuk mencegah komplikasi yang berhubungan dengan tulang, bifosfonat seperti zolderonic acid dapat diberikan. Pasien yang diberikan zoledronic acid dosis rendah memiliki angka kejadian komplikasi tulang yang lebih rendah dibanding kelompok plasebo.²⁸⁶

Pasien dengan metastasis tulang akan mengalami nyeri hebat akibat fraktur pada tukang belakang atau deformitas akibat tulang vertebra yang kolaps. Pilihan terapi yang paling efektif adalah radioterapi, yang dapat memberikan perbaikan bermakna hanya dengan *single fraction*.^{283,287} Apabila radioterapi tidak tersedia, pemberian injeksi bifosfonat generasi ketiga dapat diberikan.²⁸⁴ Sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis yang mengevaluasi peran bifosfonat untuk metastasis tulang pada beberapa jenis keganasan melaporkan bahwa bifosfonat memiliki peran dalam menurunkan angka kejadian *skeletal-related events* (SRE). Namun hasil dari tinjauan ini masih memerlukan penelitian lebih lanjut.²⁸⁸ Analgesik alternatif yang dapat digunakan adalah gabapentine, yang saat ini masih dalam proses penelitian lebih lanjut.²⁸⁹

Pasien yang sudah mengalami komplikasi ini sebaiknya direkomendasikan tindakan pembedahan paliatif.^{290,291} Pasien yang mengalami kompresi medulai spinalis wajib mendapatkan kortikosteroid dosis tinggi dan pemeriksaan MRI secepat mungkin. Langkah selanjutnya untuk pertimbangan tindakan dekompreksi wajib dikonsultasikan ke spesialis orthopedi atau bedah saraf.²⁸⁵

Rekomendasi

- Pastikan konsentrasi testosteron kurang dari 50 ng/dL sebelum mendiagnosis CRPC.
- Berikan konseling dan tatalaksana pasien CRPC atau mCRPC secara multidisiplin.
- Pilihan terapi sebaiknya dibuat berdasarkan performance status (PS), gejala, komorbid, lokasi dan luas kanker, profil genomik, preferensi pasien, dan riwayat terapi sebelumnya.
- Docetaxel 75 mg/m² tiap 3 minggu direkomendasikan untuk pasien mCRPC yang bisa mendapatkan terapi sitotoksik dan belum pernah mendapatkan kemoterapi.
- Terapi untuk meningkatkan kelangsungan hidup seperti abiraterone, cabazitaxel, dan enzalutamide direkomendasikan untuk pasien mCRPC yang menjalani kemoterapi Docetaxel.
- Pilihan untuk terapi lebih lanjut harus dibuatkan berdasarkan performance status, riwayat terapi sebelumnya, gejala, komorbid, profil genomik, luas penyakit, dan preferensi penyakit.
- Abiraterone atau enzalutamide direkomendasikan untuk pasien yang memiliki riwayat kemoterapi lini pertama atau kedua.
- Kemoterapi direkomendasikan untuk pasien dengan riwayat abiraterone atau enzalutamide.
- Cabazitaxel direkomendasikan untuk pasien dengan riwayat terapi docetaxel.
- Cabazitaxel direkomendasikan untuk pasien dengan riwayat terapi docetaxel dengan jarak kurang dari 12 bulan dari terapi abiraterone atau enzalutamide.
- Evaluasi *bone mineral density* (BMD) pada pasien yang mendapatkan ADT sebelum pasien mendapatkan terapi dan dilanjutkan satu kali tiap satu tahun.
- Obat-obatan *bone protective agents* direkomendasikan untuk pasien dengan mCRPC dan metastasis tulang untuk mencegah komplikasi.
- Evaluasi serum kalsium dan suplemen kalsium serta Vitamin D direkomendasikan untuk memberikan denosumab ata bifosfonat.
- Metastasis tulang yang nyeri harus diterapi dengan tatalaksana paliatif seperti IMRT dan IGRT, disertai pemberian analgetik.
- Kortikosteroid dosis tinggi direkomendasikan untuk pasien dengan kompresi medula spinalis dan kemungkinan tindakan pembedahan tulang belakang. Radioterapi dapat diberikan sebagai alternatif apabila terdapat kontraindikasi untuk tindakan pembedahan..
- Apalutamide, darolutamide, atau enzalutamide direkomendasikan untuk pasien CRPC M0 dengan risiko tinggi terjadinya metastasis (PSA-DT kurang dari 10 bulan).

Bab V

FOLLOW-UP

5.1 *Follow-up* Setelah Terapi Lokal

Follow-up dilakukan untuk mengevaluasi status onkologis pasien secara langsung atau jangka panjang untuk memastikan kepatuhan terhadap terapi dan rencana terapi ke depannya. Evaluasi juga dilakukan terhadap efek samping, komplikasi, dan status fungsional pasien.

Terapi yang termasuk terapi lokal adalah prostatektomi radikal atau radioterapi. Terapi alternatif yang belum memiliki standar jelas seperti HIFU, cryosurgery, dan terapi fokal tidak memiliki *cut-off* PSA yang jelas dan tervalidasi untuk menentukan biochemical recurrence, tetapi secara umum peningkatan PSA yang terkonfirmasi sudah dianggap sebagai tanda rekurensi penyakit.

Kunjungan pertama setelah terapi sebaiknya meliputi deteksi komplikasi yang berhubungan dengan terapi dan membantu pasien untuk menyesuaikan diri dengan kondisi terkini. Pasien kanker prostat memiliki peningkatan risiko terhadap depresi sehingga evaluasi status mental diperlukan.²⁹²

Prosedur yang dilakukan pada tiap *follow-up* bervariasi bergantung pada situasi klinis. Riwayat penyakit dahulu yang berkaitan dengan penyakit wajib dievaluasi tiap kontrol. Evaluasi terhadap aspek psikis, tanda-tanda progresi penyakit, dan komplikasi dari terapi wajib dilakukan. Pengukuran PSA merupakan parameter utama saat *follow-up*. Walaupun ambang batas PSA bergantung pada terapi lokal yang diberikan, rekurensi PSA hampir selalu mendahului rekurensi klinis.²⁹³

Setelah prostatektomi, nilai PSA diharapkan dapat mencapai tingkat tidak terdeteksi atau di bawah 0.1 ng/mL. Secara umum, PSA dievaluasi setiap 1 sampai 3 bulan pada tahun pertama, setiap 6 bulan sampai 3 tahun, dan seterusnya setiap tahun. Kombinasi evaluasi pemeriksaan konsentrasi PSA ultrasensitif, derajat ISUP, dan status *surgical margin* setelah prostatektomi radikal dapat membantu prediksi progresi PSA dan dapat membantu menentukan waktu interval *follow-up*.²⁹⁴

Nilai PSA turun secara lebih perlahan pascaradioterapi dibandingkan dengan prostatektomi radikal. Nilai nadir di bawah 0.5 ng/mL setelah radioterapi memiliki prognosis yang baik, walaupun nilai *cut-off* yang optimal masih kontroversial. Interval waktu sebelum mencapai titik nadir bisa mencapai 3 tahun atau lebih.²⁹⁵

Rekurensi lokal setelah terapi kuratif dapat terjadi tanpa peningkatan nilai PSA. Namun, fenomena ini hanya terlihat pada pasien dengan tumor yang memiliki diferensiasi buruk. Pemeriksaan PSA dan colok dubur merupakan kombinasi pemeriksaan awal yang paling berguna setelah radioterapi, tetapi peran colok dubur masih dipertanyakan karena pemeriksaan tersebut gagal mendeteksi rekurensi lokal pada pasien yang tidak mengalami peningkatan PSA dalam sebuah penelitian yang mengevaluasi 899 pasien.²⁹⁶ Dalam penelitian lain yang mengevaluasi 1118 pasien

yang menjalani prostatektomi, tidak ada rekurensi yang ditemukan melalui colok dubur saja sehingga terdapat kemungkinan besar bahwa hanya pemeriksaan PSA yang memiliki peran *follow-up* setelah prostatektomi radikal.²⁹⁷

Pemeriksaan pencitraan tidak memiliki peran dalam *follow-up* rutin pasien kanker prostat tipe *localized* selama tidak terdapat peningkatan nilai PSA. Pemeriksaan pencitraan hanya direkomendasikan apabila hasil dari pemeriksaan tersebut dapat memengaruhi keputusan terapi, yaitu pada kasus *biochemical recurrence* atau pasien dengan gejala.

Sebagian besar kegagalan terapi lokal yang dialami pasien terjadi dalam kurun waktu 7 tahun setelah terapi.¹⁶⁶ Pasien harus dipantau secara lebih teliti pada fase inisial pascaterapi ketika risiko kegagalan memiliki kemungkinan tertinggi. Penghentian waktu *follow-up* apabila PSA tetap tidak terdeteksi setelah prostatektomi radikal atau stabil setelah radioterapi masih belum bisa ditentukan. Untuk mengevaluasi status fungsional pasien, skor Karnofsky dan ECOG dapat digunakan.²⁹⁸

Beberapa pasien juga dapat mengalami kecemasan akibat kanker prostat. Kecemasan akibat kanker prostat dapat diukur menggunakan kuesioner *Memorial Anxiety Scale for Prostate Cancer* (MAX-PC). Versi bahasa Indonesia dari kuesioner ini telah tervalidasi di Indonesia. Sebuah penelitian yang dilakukan pada pasien kanker prostat di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta melaporkan hubungan antara tingkat ansietas dan stadium kanker prostat.²⁹⁹

Rekomendasi

- Pasien asimptomatis wajib diikuti secara rutin dengan mengevaluasi riwayat penyakit dahulu yang spesifik ke kanker dan pengukuran PSA. Pemeriksaan ini wajib dilakukan pada 3, 6, dan 12 bulan setelah terapi, dilanjutkan tiap 6 bulan sampai 3 tahun, dan seterusnya setiap tahun.
- Pemeriksaan pencitraan hanya dilakukan apabila hasilnya akan memengaruhi rencana terapi pada kejadian rekurensi.

5.2 *Follow-up* Saat Terapi Hormonal Lini Pertama

Terapi ADT dapat digunakan sebagai kombinasi dengan radioterapi untuk kanker tipe *localized* dan *locally advanced*, monoterapi untuk kasus relaps setelah terapi lokal, atau terapi kombinasi untuk kasus metastasis. Pilihan terapi dibuat berdasarkan manfaat dari supresi testosteron akibat penggunaan farmakoterapi atau orkidektomi. Lambat laun, penyakit akan mencapai fase *castrate-resistant* walaupun ADT telah tetap diberikan secara rutin. *Follow-up* secara klinis wajib dilakukan dan tidak dapat digantikan oleh pemeriksaan laboratoris atau pencitraan. Sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis melaporkan hubungan antara penurunan *bone mineral density* (BMD) dan terapi ADT. Oleh karena itu, pemeriksaan BMD sebaiknya dipertimbangkan sebelum memulai terapi ADT.³⁰⁰

Tujuan utama dari *follow-up* pasien yang menjalani terapi ADT adalah memastikan bahwa pasien patuh terhadap regimen terapi, evaluasi respon terapi, deteksi efek samping, dan merencanakan strategi terapi apabila terjadi CRPC. Setelah inisiasi

ADT, pasien direkomendasikan untuk dievaluasi setiap 3 sampai 6 bulan. Waktu *follow-up* harus dibuat secara individual dan setiap pasien harus diedukasi untuk menghubungi dokter apabila terdapat keluhan yang mengganggu. Progresi penyakit terjadi sebelum terdapat kenaikan PSA dan dapat terjadi paling cepat 3 bulan sejak dimulainya terapi.³⁰¹

Pasien yang menjalani ADT wajib dilakukan *follow-up*, termasuk monitoring serum testosterone, serum kreatinin, fungsi liver, dan parameter metabolismik pada interval 3 sampai 6 bulan. Pasien yang mendapatkan ADT bisa mengalami toksitas yang tidak bergantung pada stadium penyakit. Evaluasi testosterone wajib menjadi standar pemeriksaan pada pasien yang mendapatkan ADT. Kebanyakan pasien yang mendapatkan terapi kastrasi akan memiliki nilai serum testosterone di bawah 20 ng/dL atau di bawah 50 ng/dL. Sebanyak 13-38% pasien gagal mencapai nilai tersebut dan 24% pasien akan mengalami peningkatan testosterone sementara sebesar lebih dari 50 ng/dL dalam terapi jangka panjang, yang disebut *acute on chronic effect* atau *breakthrough response*.

Angka kejadian *breakthrough* pada ambang batas 20 ng/dL lebih sering terjadi dan memiliki prognosis yang buruk.³⁰² Waktu standar untuk pengukuran testosterone masih belum jelas. Beberapa studi mengusulkan evaluasi pada bulan ke-3 dan 6 setelah pemberian ADT untuk memastikan kastrasi tercapai dan terjaga. Apabila kastrasi tidak tercapai, perubahan terapi menjadi testosterone agonis, antagonis, atau orkiektomi bisa dipertimbangkan. Secara ideal, konsentrasi testosterone suboptimal harus dikonfirmasi dengan menggunakan *mass spectrometry* atau *immunoassay*.³⁰³

Pemeriksaan laboratorium lain yang wajib diperiksa adalah fungsi liver, serum kreatinin, hemoglobin, dan parameter metabolismik seperti gula darah, hba1c, dan profil lipid. Transaminase sebaiknya dicek setidaknya dua kali setiap tahun untuk mengevaluasi kemungkinan toksitas liver. Pasien yang mendapatkan obat-obatan abiraterone acetate sebaiknya menjalani pemeriksaan yang lebih rutin. Pemeriksaan *alkaline phosphatase* dapat digunakan sebagai indikator adanya kemungkinan metastasis ke tulang atau osteoporosis yang disebabkan oleh terapi hormonal.³⁰⁴

Estimasi laju filtrasi glomerulus penting untuk dilakukan untuk mengevaluasi obstruksi ureter atau retensi bui. Penurunan Hb adalah efek samping yang sering ditemukan pada pasien yang mendapatkan ADT. Penurunan yang signifikan setelah 3 bulan terapi berhubungan dengan PFS dan OS yang rendah dan merupakan penyebab kelelahan, tetapi faktor lain juga harus diperhitungkan.³⁰⁵ Penyebab anemia sering multifaktorial sehingga etiologi lain harus disingkirkan terlebih dulu. Seluruh pasien harus dievaluasi terhadap kemungkinan adanya diabetes dengan evaluasi fasting glucose dan HbA1C, selain pemeriksaan profil lipid.

Pria dengan gangguan toleransi glukosa dan atau diabetes harus dikonsultasikan ke spesialis endokrin. Sebelum memulai terapi, seluruh pasien harus dikonsultasikan ke spesialis kardiologi apabila terdapat riwayat penyakit kardiovaskuler atau berusia lebih dari 65 tahun. Pria yang mendapatkan ADT memiliki risiko terhadap masalah kardiovaskuler dan hipertensi sehingga evaluasi rutin dibutuhkan.³⁰⁶

Terapi ini juga meningkatkan risiko terhadap osteoporosis. Beberapa instrumen skor seperti fracture risk assessment tool (FRAX score), osteoporosis self-assessment tool

(OST), osteoporosis risk assessment instrument (ORAI), osteoporosis index of risk (OSIRIS), osteoporosis risk estimation (SCORE) bisa membantu mengevaluasi risiko komplikasi osteoporosis tetapi validasi dari instrumen-instrumen tersebut untuk terapi ADT masih belum jelas.³⁰⁷⁻³⁰⁹

Pada pasien yang memiliki risiko fraktur akibat osteoporosis, pemberian obat-obatan agen protektif tulang. Evaluasi vitamin D dan kalsium wajib dilakukan dan suplementasi dapat diberikan apabila diperlukan. Gaya hidup dapat memengaruhi kualitas hidup dan prognosis penyakit.³¹⁰ Di saat *follow-up*, pasien wajib diedukasi mengenai efek positif dari olahraga untuk menghindari toksitas akibat ADT.³¹⁰ Terapi ini dapat memengaruhi kesehatan kognitif dan mental pasien. Pasien tersebut memiliki risiko tiga kali lipat untuk mengalami depresi.³¹¹

Pemeriksaan PSA adalah parameter penting dalam *follow-up* pasien dengan kanker prostat tanpa metastasis. Pemeriksaan pencitraan harus dipertimbangkan ketika terdapat peningkatan PSA lebih dari 2 ng/mL atau apabila terdapat gejala yang mengarah ke metastasis. Secara umum pasien asimptomatis dengan PSA stabil tidak membutuhkan pemeriksaan pencitraan, tetapi tatalaksana lebih lanjut dibutuhkan untuk kanker prostat dengan varian agresif dimana PSA tidak menggambarkan progresi tumor.³¹² Keluhan nyeri tulang membutuhkan setidaknya pemeriksaan pencitraan targeted dan bone scan. Progresi PSA mengindikasikan CRPC, sehingga modifikasi strategi terapi harus dilakukan; dan pemeriksaan pencitraan menggunakan bone dan CT-Scan direkomendasikan untuk penentuan stadium ulang. Deteksi metastasis bergantung pada pemeriksaan pencitraan.

Evaluasi tanda-tanda awal kompresi medula spinalis, komplikasi saluran kemih, atau lesi tulang yang dapat meningkatkan risiko fraktur merupakan pemeriksaan yang wajib dilakukan pada pasien dengan metastasis. Interval *follow-up* pada pasien dengan stadium M1 harus disesuaikan dengan keluhan tiap pasien. Frekuensi *follow-up* harus disesuaikan dengan modalitas terapi. Pada pria dengan monoterapi ADT, penurunan PSA di bawah 4 ng/mL menandakan adanya respon prolong dan waktu *follow-up* bisa dijadwalkan setiap 3 sampai 6 bulan apabila pasien tidak memiliki gejala atau membaik secara klinis. Frekuensi kontrol dapat ditingkatkan bergantung gejala dan risiko pasien. Respon terhadap terapi bisa dibuat berdasarkan perubahan nilai PSA dan pemeriksaan pencitraan, tetapi konsensus mengenai frekuensi pemeriksaan ini masih belum jelas.²⁸² Peningkatan PSA biasanya mendahului onset gejala klinis selama beberapa bulan. Peningkatan PSA mengindikasikan bahwa sebaiknya pemeriksaan testosterone untuk menentukan status CRPC dilakukan serta penentuan ulang stadium menggunakan pemeriksaan pencitraan. Saat ini PSA stabil saat pemberian ADT tidak cukup untuk menggambarkan situasi non-progresif.³¹³

Respon terhadap terapi pada metastasis jaringan dapat dievaluasi dengan pemeriksaan pencitraan menggunakan kriteria *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST).³¹⁴ Untuk mengevaluasi metastasis tulang, bone scan dapat digunakan. Namun, pemeriksaan ini terbatas akibat fenomena *flare*, yaitu munculnya gambaran baru akibat terapi inisial setelah observasi jangka panjang, yang justru menggambarkan respon baik.

Flare diobservasi dalam 8 sampai 12 minggu setelah terapi dan dapat menyebabkan positif palsu dalam diagnosis progresi penyakit. CT-Scan tidak dapat digunakan untuk

memonitor lesi sklerotik pada tulang karena sklerosis tulang dapat terjadi dalam terapi efektif dan justru menggambarkan penyembuhan tulang. Pemeriksaan MRI dapat mengevaluasi sumsum tulang secara langsung dan menunjukkan progresi berdasarkan kriteria morfologi atau perubahan koefisien difusi.³¹⁵ Data untuk pemeriksaan MRI dan PET/CT masih terbatas, sehingga penggunaannya masih dibatasi untuk penelitian uji klinik.³¹⁶

Sebuah penelitian retrospektif di Indonesia melaporkan bahwa ekspresi gen RB1 dan TP53 memiliki potensi sebagai *biomarker* dalam prediksi risiko waktu yang singkat untuk progresi menjadi CRPC pada pasien dengan kanker prostat stadium lanjut yang mendapatkan pengobatan ADT.³¹⁷ Protein MMP-2 juga memiliki potensi sebagai biomarker karena asosiasi positif dengan kenaikan nilai PSA pada pasien kanker prostat.³¹⁸ Penelitian lain mengevaluasi peran potensi hsa-mir-106b-5p sebagai biomarker urin terbaru. Ekspresinya yang lebih tinggi pada pasien dengan kanker prostat dibandingkan dengan pasien BPH menunjukkan potensi sebagai kandidat biomarker baru.³¹⁹

Beberapa biomarker lain seperti CYP17A1 telah diteliti di Indonesia dengan hasil yang tidak signifikan.³²⁰ Beberapa biomarker yang dievaluasi memiliki asosiasi dengan parameter lain, seperti ekspresi KI-67 dari pemeriksaan imunohistokimia memiliki hubungan dengan derajat histopatologi kanker prostat, tetapi tidak memiliki hubungan signifikan dengan nilai PSA.³²¹

Rekomendasi

- Strategi *follow-up* harus dibuat secara khusus untuk tiap individu berdasarkan stadium penyakit, gejala sebelumnya, faktor prognostik, dan riwayat terapi sebelumnya.
- Riwayat penyakit dahulu, nilai PSA, serta fungsi liver dan ginjal pasien M0 sebaiknya dievaluasi setidaknya setiap 6 bulan;
- Pasien M1 sebaiknya dievaluasi setiap 3 sampai 6 bulan;
- Densitas tulang untuk mengevaluasi risiko fraktur direkomendasikan untuk pasien dengan ADT jangka panjang;
- PSA dan testosteron serta gejala yang berhubungan dengan sindroma metabolik sebaiknya dievaluasi pada pasien yang mendapatkan ADT jangka panjang;
- Riwayat penyakit dahulu, hemoglobin, serum kreatinin, alkaline fosfatase, profil lipid, dan HbA1c;
- Konseling wajib diberikan pada pasien, terutama pada pasien dengan status M1b mengenai tanda-tanda klinis yang mengarah ke kompresi medula spinalis
- Penentuan stadium ulang dan *follow-up* berkala dibutuhkan saat ada kecurigaan terhadap progresi penyakit;
- Testosteron wajib dievaluasi pada pasien dengan kecurigaan terhadap progresi penyakit.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J cancer.* 2019;144(8):1941–53.
3. Kimura T, Egawa S. Epidemiology of prostate cancer in Asian countries. *Int J Urol.* 2018;25(6):524–31.
4. Baade PD, Youlden DR, Cramb SM, Dunn J, Gardiner RA. Epidemiology of prostate cancer in the Asia-Pacific region. *Prostate Int.* 2013;1(2):47–58.
5. Office NR of D. Singapore Cancer Registry Annual Registry Report 2015. Health Promotion Board Singapore; 2017.
6. Han HH, Park JW, Na JC, Chung BH, Kim C-S, Ko WJ. Epidemiology of prostate cancer in South Korea. *Prostate Int.* 2015;3(3):99–102.
7. Zorlu F, Divrik RT, Eser S, Yorukoglu K. Prostate cancer incidence in Turkey: an epidemiological study. 2014;
8. Umbas R, Safriadi F, Mochtar CA, Djatisoesanto W, Hamid ARAH. Urologic cancer in Indonesia. *Jpn J Clin Oncol.* 2015;45(8):708–12.
9. Moradpour F, Fatemi Z. Estimation of the projections of the incidence rates, mortality and prevalence due to common cancer site in Isfahan, Iran. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2013;14(6):3581–5.
10. Chen W, Zheng R, Baade PD, Zhang S, Zeng H, Bray F, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(2):115–32.
11. Bhurgri Y, Kayani N, Pervez S, Ahmed R, Tahir I, Afif M, et al. Incidence and trends of prostate cancer in Karachi South. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009;10(1):45–8.
12. Hariharan K, Padmanabha V. Demography and disease characteristics of prostate cancer in India. *Indian J Urol IJU J Urol Soc India.* 2016;32(2):103.
13. Dong H Van, Lee AH, Nga NH, Quang N, Chuyen V Le, Binns CW. Epidemiology and prevention of prostate cancer in Vietnam. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2014;15(22):9747–51.
14. Al-Madouj A, Eldali A, Al-Zahrani AS, Alsayyad J, Bazarbashi S, Al-Eid H. Ten-year cancer incidence among nationals of the GCC states 1998–2007. *Gulf Cent Cancer Control Prev.* 2011;
15. Azizah Ab M NSIT, Noor Hashimah A. The Malaysian National Cancer Registry Report (MNCR) 2007-2011. Natl cancer Regist report Minist Heal. 2016;
16. Choi E, Lee S, Nhung BC, Suh M, Park B, Jun JK, et al. Cancer mortality-to-incidence ratio as an indicator of cancer management outcomes in Organization for Economic Cooperation and Development countries. *Epidemiol Health.* 2017;39.
17. Chung BH, Horie S, Chiong E. The incidence, mortality, and risk factors of prostate cancer in Asian men. *Prostate Int.* 2019;7(1):1–8.
18. Hassanipour S, Delam H, Arab-Zozani M, Abdzadeh E, Hosseini SA, Nikbakht

- H-A, et al. Survival rate of prostate cancer in Asian countries: a systematic review and meta-analysis. *Ann Glob Heal.* 2020;86(1).
- 19. Afriansyah A, Hamid ARAH, Mochtar CA, Umbas R. Survival analysis and development of a prognostic nomogram for bone-metastatic prostate cancer patients: A single-center experience in Indonesia. *Int J Urol.* 2019;26(1):83–9.
 - 20. Perdana NR, Mochtar CA, Umbas R, Hamid ARAH. The risk factors of prostate cancer and its prevention: a literature review. *Acta Med Indones.* 2017;48(3):228–38.
 - 21. Gondhowiardjo S, Christina N, Ganapati NPD, Hawariy S, Radityamurti F, Jayalie VF, et al. Five-Year Cancer Epidemiology at the National Referral Hospital: Hospital-Based Cancer Registry Data in Indonesia. *JCO Glob Oncol.* 2021;5(1):190–203.
 - 22. Safriadi F, Novesar AR. Five-Year Profiles of Prostate Cancer Patients in A Tertiary Hospital in Indonesia. *Maj Kedokt Bandung.* 2021;53(2):101–6.
 - 23. Dany YA, Hendri AZ, Soerohardjo I. Prostate cancer profile in Dr. Sardjito General Yogyakarta. *J Med Sci (Berkala ilmu Kedokteran).* 2021;53(3).
 - 24. Toivanen R, Shen MM. Prostate organogenesis: tissue induction, hormonal regulation and cell type specification. *Development.* 2017;144(8):1382–98.
 - 25. Fujita K, Hayashi T, Matsushita M, Uemura M, Nonomura N. Obesity, inflammation, and prostate cancer. *J Clin Med.* 2019;8(2):201.
 - 26. Lee SH, Shen MM. Cell types of origin for prostate cancer. *Curr Opin Cell Biol.* 2015;37:35–41.
 - 27. Leslie SW, Soon-Sutton TL, Sajjad H, Siref LE. Prostate Cancer. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470550/>
 - 28. Woenckhaus J, Fenic I. Proliferative inflammatory atrophy: a background lesion of prostate cancer? *Andrologia.* 2008;40(2):134–7.
 - 29. Barsouk A, Padala SA, Vakiti A, Mohammed A, Saginala K, Thandra KC, et al. Epidemiology, staging and management of prostate cancer. *Med Sci.* 2020;8(3):28.
 - 30. Howlader N, Noone A-M, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2011. Bethesda, MD Natl Cancer Inst. 2014;19.
 - 31. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. *World J Oncol.* 2019;10(2):63.
 - 32. Rochadi S. Department of Urology, Faculty of Medicine/Universitas Indonesia, Cipto Mangunkusumo General Hospital, Jakarta.
 - 33. Taitt HE. Global trends and prostate cancer: a review of incidence, detection, and mortality as influenced by race, ethnicity, and geographic location. *Am J Mens Health.* 2018;12(6):1807–23.
 - 34. Orwoll ES, Nielson CM, Labrie F, Barrett-Connor E, Cauley JA, Cummings SR, et al. Evidence for geographical and racial variation in serum sex steroid levels in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):E151–60.
 - 35. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RAB, Franks LM, Gellei B, et al. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. Collaborative study organized by the International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J cancer.* 1977;20(5):680–8.
 - 36. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol.* 2012;30(2):143–8.
 - 37. Randazzo M, Müller A, Carlsson S, Eberli D, Huber A, Grobholz R, et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population-based

- study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int.* 2016;117(4):576–83.
- 38. Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz PI, Aprikian A, Saad F, Parent M-É. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health.* 2015;15(1):1–11.
 - 39. Preston MA, Riis AH, Ehrenstein V, Breau RH, Batista JL, Olumi AF, et al. Metformin use and prostate cancer risk. *Eur Urol.* 2014;66(6):1012–20.
 - 40. Freedland SJ, Hamilton RJ, Gerber L, Banez LL, Moreira DM, Andriole GL, et al. Statin use and risk of prostate cancer and high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2013;16(3):254–9.
 - 41. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Parretta E, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(2):132–9.
 - 42. Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL, Freedland SJ. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiol Prev Biomarkers.* 2014;23(12):2936–42.
 - 43. Davies NM, Gaunt TR, Lewis SJ, Holly J, Donovan JL, Hamdy FC, et al. The effects of height and BMI on prostate cancer incidence and mortality: a Mendelian randomization study in 20,848 cases and 20,214 controls from the PRACTICAL consortium. *Cancer Causes Control.* 2015;26(11):1603–16.
 - 44. Parikesit D, Mochtar CA, Umbas R, Hamid ARAH. The impact of obesity towards prostate diseases. *Prostate Int.* 2016;4(1):1–6.
 - 45. Dickerman BA, Markt SC, Koskenvuo M, Pukkala E, Mucci LA, Kaprio J. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer Causes Control.* 2016;27(9):1049–58.
 - 46. Key TJ. Nutrition, hormones and prostate cancer risk: results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. In: *Prostate Cancer Prevention.* Springer; 2014. p. 39–46.
 - 47. Alexander DD, Bassett JK, Weed DL, Barrett EC, Watson H, Harris W. Meta-analysis of long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids (LCω-3PUFA) and prostate cancer. *Nutr Cancer.* 2015;67(4):543–54.
 - 48. Applegate CC, Rowles JL, Ranard KM, Jeon S, Erdman JW. Soy consumption and the risk of prostate cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2018;10(1):40.
 - 49. Chen X, Zhao Y, Tao Z, Wang K. Coffee consumption and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2021;11(2):e038902.
 - 50. Sharifi-Zahabi E, Hajizadeh-Sharafabad F, Abdollahzad H, Dehnad A, Shidfar F. The effect of green tea on prostate specific antigen (PSA): A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med.* 2021;57:102659.
 - 51. Huncharek M, Haddock KS, Reid R, Kupelnick B. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health.* 2010;100(4):693–701.
 - 52. Li J, Thompson T, Joseph DA, Master VA. Association between smoking status, and free, total and percent free prostate specific antigen. *J Urol.*

- 2012;187(4):1228–33.
53. Benli E, Yuce A, Cirakoglu A, Yazici I, Nalbant I. Comparison of Sexual Behavior and Inflammatory Parameters in Prostate Cancer Patients with Control Group: Prospective Controlled Study. *Urol J*. 2021;6464.
54. Crocetto F, Arcaniolo D, Napolitano L, Barone B, La Rocca R, Capece M, et al. Impact of Sexual Activity on the Risk of Male Genital Tumors: A Systematic Review of the Literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(16):8500.
55. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):244–52.
56. Kane CJ, Eggener SE, Shindel AW, Andriole GL. Variability in outcomes for patients with intermediate-risk prostate cancer (Gleason Score 7, International Society of Urological Pathology Gleason Group 2–3) and implications for risk stratification: a systematic review. *Eur Urol Focus*. 2017;3(4–5):487–97.
57. Zelic R, Garmo H, Zugna D, Stattin P, Richiardi L, Akre O, et al. Predicting prostate cancer death with different pretreatment risk stratification tools: a head-to-head comparison in a nationwide cohort study. *Eur Urol*. 2020;77(2):180–8.
58. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Scardino PT, Fuks Z, Leibel SA. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(19):3352–9.
59. Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, DuChane J, et al. The UCSF Cancer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA) Score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*. 2005;173(6):1938.
60. Gnanapragasam VJ, Bratt O, Muir K, Lee LS, Huang HH, Stattin P, et al. The Cambridge Prognostic Groups for improved prediction of disease mortality at diagnosis in primary non-metastatic prostate cancer: a validation study. *BMC Med*. 2018;16(1):1–10.
61. Dess RT, Suresh K, Zelefsky MJ, Freedland SJ, Mahal BA, Cooperberg MR, et al. Development and validation of a clinical prognostic stage group system for nonmetastatic prostate cancer using disease-specific mortality results from the international staging collaboration for cancer of the prostate. *JAMA Oncol*. 2020;6(12):1912–20.
62. Zumsteg ZS, Zelefsky MJ, Woo KM, Spratt DE, Kollmeier MA, McBride S, et al. Unification of favourable intermediate-, unfavourable intermediate-, and very high-risk stratification criteria for prostate cancer. 2017;
63. Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, Armstrong AJ, Bekelman JE, Cheng H, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer, Version 1.2021: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2021;19(2):134–43.
64. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. John Wiley & Sons; 2017.
65. Kakehi Y, Sugimoto M, Taoka R, Association C for E of the ECPG for PC of the JU. Evidenced-based clinical practice guideline for prostate cancer (summary: Japanese Urological Association, 2016 edition). *Int J Urol*. 2017;24(9):648–66.
66. Workgroup SCNSGC. Singapore cancer network (SCAN) guidelines for the management of advanced castrate-resistant prostate cancer. *Ann Acad Med*

- Singapore. 2015;44(10):397–405.
67. Kim I-H, Shin SJ, Kang BW, Kang J, Kim D, Kim M, et al. 2020 Korean guidelines for the management of metastatic prostate cancer. *Korean J Intern Med.* 2021;36(3):491.
68. Saad M, Alip A, Lim J, Abdullah MM, Chong FLT, Chua CB, et al. Management of advanced prostate cancer in a middle-income country: real-world consideration of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2017. *BJU Int.* 2019;124(3):373.
69. Carneiro A, Racy D, Bacchi CE, Leite KRM, Filippi RZ, Martins IAF, et al. Consensus on Screening, Diagnosis, and Staging Tools for Prostate Cancer in Developing Countries: A Report From the First Prostate Cancer Consensus Conference for Developing Countries (PCCCDC). *JCO Glob Oncol.* 2021;7:516–22.
70. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93–9.
71. Etzioni R, Gulati R, Cooperberg MR, Penson DM, Weiss NS, Thompson IM. Limitations of basing screening policies on screening trials: the US Preventive Services Task Force and prostate cancer screening. *Med Care.* 2013;51(4):295.
72. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Jama.* 2018;319(18):1901–13.
73. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ. The US Preventive Services Task Force 2017 draft recommendation statement on screening for prostate cancer: an invitation to review and comment. *Jama.* 2017;317(19):1949–50.
74. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI, et al. Effect of a low-intensity PSA-based screening intervention on prostate cancer mortality: the CAP randomized clinical trial. *Jama.* 2018;319(9):883–95.
75. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2019;76(1):43–51.
76. Brandt A, Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K. Age-specific risk of incident prostate cancer and risk of death from prostate cancer defined by the number of affected family members. *Eur Urol.* 2010;58(2):275–80.
77. Carlsson S, Assel M, Ulmert D, Gerdtsso A, Hugosson J, Vickers A, et al. Screening for prostate cancer starting at age 50–54 years. A population-based cohort study. *Eur Urol.* 2017;71(1):46–52.
78. Albright F, Stephenson RA, Agarwal N, Teerlink CC, Lowrance WT, Farnham JM, et al. Prostate cancer risk prediction based on complete prostate cancer family history. *Prostate.* 2015;75(4):390–8.
79. Chornokur G, Dalton K, Borysova ME, Kumar NB. Disparities at presentation, diagnosis, treatment, and survival in African American men, affected by prostate cancer. *Prostate.* 2011;71(9):985–97.
80. Karami S, Young HA, Henson DE. Earlier age at diagnosis: Another dimension in cancer disparity? *Cancer Detect Prev.* 2007;31(1):29–34.
81. Sanchez-Ortiz RF, Troncoso P, Babaian RJ, Lloreta J, Johnston DA, Pettaway CA. African-American men with nonpalpable prostate cancer exhibit greater tumor volume than matched white men. *Cancer Interdiscip Int J Am Cancer*

- Soc. 2006;107(1):75–82.
82. Carlsson S, Assel M, Sjoberg D, Ulmert D, Hugosson J, Lilja H, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *Bmj*. 2014;348.
 83. Vickers AJ, Ulmert D, Sjoberg DD, Bennette CJ, Björk T, Gerdtsso A, et al. Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study. *Bmj*. 2013;346.
 84. Afriansyah A, Hamid ARAH, Mochtar CA, Umbas R. Prostate specific antigen (PSA) kinetic as a prognostic factor in metastatic prostate cancer receiving androgen deprivation therapy: systematic review and meta-analysis. *F1000Research*. 2018;7.
 85. Danarto R, Astuti I, Umbas R, Haryana SM. Urine miR-21-5p and miR-200c-3p as potential non-invasive biomarkers in patients with prostate cancer. *Turkish J Urol*. 2020;46(1):26.
 86. Foley RW, Maweni RM, Gorman L, Murphy K, Lundon DJ, Durkan G, et al. European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) risk calculators significantly outperform the Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) 2.0 in the prediction of prostate cancer: a multi-institutional study. *BJU Int*. 2016;118(5):706–13.
 87. Trottier G, Roobol MJ, Lawrentschuk N, Boström PJ, Fernandes KA, Finelli A, et al. Comparison of risk calculators from the Prostate Cancer Prevention Trial and the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer in a contemporary Canadian cohort. *BJU Int*. 2011;108(8b):E237–44.
 88. Tansol C, Safriadi F. PROSTATE CANCER RISK CALCULATOR COMPARISON: IPCRC vs KPCRC vs PCPT-RC vs ERSPC-RC IN PREDICTING PROSTATE CANCER AT HASAN SADIKIN HOSPITAL. *Indones J Urol* [Internet]. 2017 Oct 12;24(2). Available from: <http://juri.primasol.co.id/index.php?journal=juri&page=article&op=view&path%5B%5D=368>
 89. Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK, Cheng HH, Cooney KA, Cookson MS, et al. Implementation of germline testing for prostate cancer: Philadelphia prostate cancer consensus conference 2019. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020;38(24):2798–811.
 90. John EM, Miron A, Gong G, Phipps AI, Felberg A, Li FP, et al. Prevalence of pathogenic BRCA1 mutation carriers in 5 US racial/ethnic groups. *Jama*. 2007;298(24):2869–76.
 91. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, M'Liss AH, Scardino PT, Flanigan RC, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology*. 1993;42(4):365–74.
 92. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*. 2008;54(3):581–8.
 93. Thompson IM, Pauker DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level≤ 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2239–46.
 94. Mochtar CA, Atmoko W, Umbas R, Hamid ARAH. Prostate cancer detection rate in Indonesian men. *Asian J Surg*. 2018;41(2):163–9.

95. Simanjuntak D, Safriadi F. CUT-OFF POINT OF PSA AND PSA DENSITY IN PROSTATE CANCER SUSPECTED PATIENTS. *Indones J Urol* [Internet]. 2016 Oct 28;23(1). Available from: <http://juri.primasol.co.id/index.php?journal=juri&page=article&op=view&path%5B%5D=203>
96. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *Jama*. 1992;267(16):2215–20.
97. Schmid H, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer*. 1993;71(6):2031–40.
98. Gunadi MI, Palinrungi MA, Kholis K, Syahrir S, Seweng A. Cut-off Point Prostate-Specific Antigen and Prostate-Specific Antigen Density in Prostate Cancer-Suspected Patients in Makassar, Indonesia. *Surgery, Gastroenterol Oncol* Vol 26, 2021.
99. Albar D, Rochadi S. AGE, TOTAL PSA, PSA DENSITY AND GLEASON SCORE, TAUS AS PREDICTIVE FACTORS IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER. *Indones J Urol* [Internet]. 2016 Oct 28;23(1). Available from: <https://www.urologi.or.id/juri?journal=juri&page=article&op=view&path%5B%5D=194>
100. Washino S, Okochi T, Saito K, Konishi T, Hirai M, Kobayashi Y, et al. Combination of prostate imaging reporting and data system (PI-RADS) score and prostate-specific antigen (PSA) density predicts biopsy outcome in prostate biopsy naïve patients. *BJU Int*. 2017;119(2):225–33.
101. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D'Amico A, Figg WD, Freedland SJ, et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. *J Urol*. 2008;179(6):2181–6.
102. Loberg RD, Fielhauer JR, Pienta BA, Dresden S, Christmas P, Kalikin LM, et al. Prostate-specific antigen doubling time and survival in patients with advanced metastatic prostate cancer. *Urology*. 2003;62:128–33.
103. Nordström T, Vickers A, Assel M, Lilja H, Grönberg H, Eklund M. Comparison between the four-kallikrein panel and prostate health index for predicting prostate cancer. *Eur Urol*. 2015;68(1):139–46.
104. Auprich M, Bjartell A, Chun FK-H, de la Taille A, Freedland SJ, Haese A, et al. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol*. 2011;60(5):1045–54.
105. Correas J-M, Halpern EJ, Barr RG, Ghai S, Walz J, Bodard S, et al. Advanced ultrasound in the diagnosis of prostate cancer. *World J Urol*. 2021;39(3):661–76.
106. Lughezzani G, Saita A, Lazzeri M, Paciotti M, Maffei D, Lista G, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of micro-ultrasound and magnetic resonance imaging/ultrasound fusion targeted biopsies for the diagnosis of clinically significant prostate cancer. *Eur Urol Oncol*. 2019;2(3):329–32.
107. Cornud F, Lefevre A, Flam T, Dumonceau O, Galiano M, Soyer P, et al. MRI-directed high-frequency (29MHz) TRUS-guided biopsies: initial results of a single-center study. *Eur Radiol*. 2020;30(9):4838–46.
108. Ivan Mangunsong A, Pramod SV, Safriadi F, Hernowo BS. PREDICTION OF HYPOECHOIC LESIONS ON ULTRASOUND OF PROSTATE CANCER BASED ON PSA INTERVAL AND GLEASON GROUP. *Indones J Urol*

[Internet]. 2021 Oct 28;28(2):129–34. Available from:
<http://juri.urologi.or.id/juri/article/view/676>

109. Bratan F, Niaf E, Melodelima C, Chesnais AL, Souchon R, Mège-Lechevallier F, et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol.* 2013;23(7):2019–29.
110. Drost FH, Osses DF, Nieboer D, Steyerberg EW, Bangma CH, Roobol MJ, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;(4).
111. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate imaging reporting and data system version 2.1: 2019 update of prostate imaging reporting and data system version 2. *Eur Urol.* 2019;76(3):340–51.
112. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, Claudon M, Roy C, Mège-Lechevallier F, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy on the basis of multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective, multicentre, paired diagnostic study. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):100–9.
113. Exterkate L, Wegelin O, Barentsz JO, van der Leest MG, Kummer JA, Vreuls W, et al. Is there still a need for repeated systematic biopsies in patients with previous negative biopsies in the era of magnetic resonance imaging-targeted biopsies of the prostate? *Eur Urol Oncol.* 2020;3(2):216–23.
114. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS prostate imaging-reporting and data system: 2015, version 2. *Eur Urol.* 2016;69(1):16–40.
115. Farrell C, Noyes SL, Joslin J, Varma M, Moriarity A, Buchach C, et al. Prostate multiparametric magnetic resonance imaging program implementation and impact: initial clinical experience in a community based health system. *Urol Pract.* 2018;5(3):165–71.
116. Shaish H, Feltus W, Steinman J, Hecht E, Wenske S, Ahmed F. Impact of a structured reporting template on adherence to Prostate Imaging Reporting and Data System version 2 and on the diagnostic performance of prostate MRI for clinically significant prostate cancer. *J Am Coll Radiol.* 2018;15(5):749–54.
117. Grönberg H, Eklund M, Picker W, Aly M, Jäderling F, Adolfsson J, et al. Prostate cancer diagnostics using a combination of the Stockholm3 blood test and multiparametric magnetic resonance imaging. *Eur Urol.* 2018;74(6):722–8.
118. Stabile A, Giganti F, Kasivisvanathan V, Giannarini G, Moore CM, Padhani AR, et al. Factors influencing variability in the performance of multiparametric magnetic resonance imaging in detecting clinically significant prostate cancer: a systematic literature review. *Eur Urol Oncol.* 2020;3(2):145–67.
119. Kenigsberg AP, Renson A, Rosenkrantz AB, Huang R, Wysock JS, Taneja SS, et al. Optimizing the number of cores targeted during prostate magnetic resonance imaging fusion target biopsy. *Eur Urol Oncol.* 2018;1(5):418–25.
120. Lam TBL, MacLennan S, Willemse P-PM, Mason MD, Plass K, Shepherd R, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG prostate cancer guideline panel consensus statements for deferred treatment with curative intent for localised prostate cancer from an international collaborative study (DETECTIVE study). *Eur Urol.* 2019;76(6):790–813.
121. de Rooij M, Hamoen EHJ, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: a diagnostic meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;70(2):233–45.

122. Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, van den Bergh RCN, Bangma CH, et al. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen–driven detection of prostate cancer. *Eur Urol.* 2010;57(1):79–85.
123. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *Jama.* 2003;289(20):2695–700.
124. Stephan C, Klaas M, Muller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clin Chem.* 2006;52(1):59–64.
125. Eggener SE, Large MC, Gerber GS, Pettus J, Yossepovitch O, Smith ND, et al. Empiric antibiotics for an elevated prostate-specific antigen (PSA) level: a randomised, prospective, controlled multi-institutional trial. *BJU Int.* 2013;112(7):925–9.
126. Xue J, Qin Z, Cai H, Zhang C, Li X, Xu W, et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Oncotarget.* 2017;8(14):23322.
127. Roberts MJ, Bennett HY, Harris PN, Holmes M, Grummet J, Naber K, et al. Prostate biopsy-related infection: a systematic review of risk factors, prevention strategies, and management approaches. *Urology.* 2017;104:11–21.
128. Pilatz A, Veeratterapillay R, Köves B, Cai T, Bartoletti R, Wagenlehner F, et al. Update on strategies to reduce infectious complications after prostate biopsy. *Eur Urol Focus.* 2019;5(1):20–8.
129. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol.* 1999;161(3):835–9.
130. Guo CC, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: histologic features and clinical significance. *Mod Pathol.* 2006;19(12):1528–35.
131. Donovan J, Hamdy F, Neal D, Peters T, Oliver S, Brindle L, et al. Prostate testing for cancer and treatment (ProtecT) feasibility study. 2003;
132. Shariat SF, Roehrborn CG. Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol.* 2008;10(4):262.
133. Pepdjonovic L, Tan GH, Huang S, Mann S, Frydenberg M, Moon D, et al. Zero hospital admissions for infection after 577 transperineal prostate biopsies using single-dose cephazolin prophylaxis. *World J Urol.* 2017;35(8):1199–203.
134. Loho T, Hamid ARAH, Umbas R. The Profile of Ciprofloxacin-Resistant Bacteria in the Rectum of Patients Undergoing Transrectal Ultrasound-Guided Prostate Biopsy, Its Relation to Post-Biopsy Infection and Alternative Prophylactic Antibiotics. *Indones J Cancer.* 2020;14(4):127–34.
135. Yu L, Ma L, Yu H. Impact of insertion timing of iodophor cotton ball on the control of infection complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2014;94(8):609–11.
136. Ahmed HU, Bosaily AE-S, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet.* 2017;389(10071):815–22.
137. Ukimura O, Coleman JA, De La Taille A, Emberton M, Epstein JI, Freedland SJ, et al. Contemporary role of systematic prostate biopsies: indications, techniques, and implications for patient care. *Eur Urol.* 2013;63(2):214–30.

138. Pilatz A, Veeratterapillay R, Dimitropoulos K, Omar MI, Pradere B, Yuan Y, et al. European Association of Urology position paper on the prevention of infectious complications following prostate biopsy. *Eur Urol.* 2021;79(1):11–5.
139. Halfian R, Soebadi DM, Rizaldi F. COMPARISON BETWEEN TRANSRECTAL ULTRASONOGRAPHY GUIDED TRANSRECTAL PROSTATE BIOPSY AND TRANSRECTAL ULTRASONOGRAPHY GUIDED TRANSPERINEAL PROSTATE BIOPSY. *Indones J Urol* [Internet]. 2019 Oct 28;26(2). Available from: <http://juri.primasol.co.id/index.php/juri/article/view/505>
140. Pramod SV, Safriadi F, Kuddah Y, Handoko R. Affordable Novel Device (VY) for Transperineal Prostate Biopsy: A Trial on Prostate Mannequin. *MethodsX.* 2021;10:1417.
141. von Knobloch R, Weber J, Varga Z, Feiber H, Heidenreich A, Hofmann R. Bilateral fine-needle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomised trial. *Eur Urol.* 2002;41(5):508–14.
142. Bass EJ, Donaldson IA, Freeman A, Jameson C, Punwani S, Moore C, et al. Magnetic resonance imaging targeted transperineal prostate biopsy: a local anaesthetic approach. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017;20(3):311–7.
143. Garcia C, Winter M, Bergersen P, Woo H, Chalasani V. S&T-50 DOES TRANSPERINEAL PROSTATE BIOPSY REDUCE COMPLICATIONS COMPARED WITH TRANSRECTAL BIOPSY? A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF RANDOMISED CONTROLLED TRIALS. *J Urol.* 2016;195(4S):e328–9.
144. Linzer DG, Stock RG, Stone NN, Ratnow R, Ianuzzi C, Unger P. Seminal vesicle biopsy: accuracy and implications for staging of prostate cancer. *Urology.* 1996;48(5):757–61.
145. Pelzer AE, Bektic J, Berger AP, Halpern EJ, Koppelstätter F, Klauser A, et al. Are transition zone biopsies still necessary to improve prostate cancer detection?: Results from the Tyrol screening project. *Eur Urol.* 2005;48(6):916–21.
146. Iczkowski KA, Casella G, Seppala RJ, Jones GL, Mishler BA, Qian J, et al. Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection rate. *Urology.* 2002;59(5):698–703.
147. Novis DA, Zarbo RJ, Valenstein PA. Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies: a College of American Pathologists Q-Probes study of 15 753 prostate needle biopsies in 332 institutions. *Arch Pathol Lab Med.* 1999;123(8):687–92.
148. Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, Montironi R, Lin DW, Amin MB. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *Eur Urol* [Internet]. 2018;73(4):560–9. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85040117948&doi=10.1016%2Fj.eururo.2017.12.018&partnerID=40&md5=a7b6710223293e8cffab58f6e9c1b3c9>
149. Mitterberger M, Pinggera G, Pallwein L, Gradi J, Frauscher F, Bartsch G, et al. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *BJU Int.* 2007;100(1):47–50.
150. Sauvain JL, Palascak P, Bourscheid D, Chabi C, Atassi A, Bremon JM, et al. Value of power doppler and 3D vascular sonography as a method for diagnosis and staging of prostate cancer. *Eur Urol.* 2003;44(1):21–31.
151. Joung JY, Kim JE, Kim SH, Seo HK, Chung J, Park WS, et al. The prevalence

- and outcomes of pT0 disease after neoadjuvant hormonal therapy and radical prostatectomy in high-risk prostate cancer. *BMC Urol.* 2015;15(1):1–6.
152. Abuzallouf S, Dayes IAN, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol.* 2004;171(6):2122–7.
 153. Kiss B, Thoeny HC, Studer UE. Current status of lymph node imaging in bladder and prostate cancer. *Urology.* 2016;96:1–7.
 154. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(25):2491–9.
 155. Hövels A, Heesakkers RAM, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol.* 2008;63(4):387–95.
 156. Thoeny HC, Froehlich JM, Triantafyllou M, Huesler J, Bains LJ, Vermathen P, et al. Metastases in normal-sized pelvic lymph nodes: detection with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology.* 2014;273(1):125–35.
 157. Center MSK. Dynamic Prostate Cancer Nomogram: Coefficients. 2020.
 158. von Eyben FE, Kairemo K. Meta-analysis of 11C-choline and 18F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun.* 2014;35(3):221–30.
 159. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol.* 2014;43(11):1503–13.
 160. Danarto R, Astuti I, Haryana SM. PREDICTIVE VALUE OF SERUM PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN IN DETECTING BONE METASTASIS IN PROSTATE CANCER. *Indones J Urol* [Internet]. 2021 Oct 28;28(2):116–9. Available from: <http://juri.urologi.or.id/juri/article/view/570>
 161. Picchio M, Spinapolic E, Fallanca F, Crivellaro C, Giovacchini G, Gianolli L, et al. [11 C] Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(1):13–26.
 162. Gutzeit A, Doert A, Froehlich JM, Eckhardt BP, Meili A, Scherr P, et al. Comparison of diffusion-weighted whole body MRI and skeletal scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with prostate or breast carcinoma. *Skeletal Radiol.* 2010;39(4):333–43.
 163. Kasperzyk JL, Finn SP, Flavin R, Fiorentino M, Lis R, Hendrickson WK, et al. Prostate-specific membrane antigen protein expression in tumor tissue and risk of lethal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Prev Biomarkers.* 2013;22(12):2354–63.
 164. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Hadaschik BA, et al. PET imaging with a [68 Ga] gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(4):486–95.
 165. Hong J, Liu B, Wang Z, Tang K, Ji X, Yin W, et al. The value of 18F-PSMA-1007 PET/CT in identifying non-metastatic high-risk prostate cancer. *EJNMMI Res.* 2020;10(1):1–8.
 166. Bruinsma SM, Roobol MJ, Carroll PR, Klotz L, Pickles T, Moore CM, et al. Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer—results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol.* 2017;14(5):312–22.

167. Hamdy FC, Donovan JL, Lane J, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1415–24.
168. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, Røder MA, Berg KD, Iversen P. Active surveillance for clinically localized prostate cancer—A systematic review. *J Surg Oncol.* 2014;109(8):830–5.
169. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(3):272–7.
170. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Macura KJ, Simopoulos DN, et al. Active surveillance of grade group 1 prostate cancer: long-term outcomes from a large prospective cohort. *Eur Urol.* 2020;77(6):675–82.
171. Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, Armstrong AJ, Bekelman JE, Cheng H, et al. Prostate cancer, version 2.2022: Featured updates to the nccn guidelines. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* 2021;19(2):134–43.
172. Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2015;25(3):232–7.
173. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int.* 2008;102(1):10–4.
174. Hatzinger M, Hubmann R, Moll F, Sohn M. The history of prostate cancer from the beginning to DaVinci. *Aktuelle Urol.* 2012;43(4):228–30.
175. Kretschmer A, Buchner A, Grabbert M, Sommer A, Herlemann A, Stief CG, et al. Perioperative patient education improves long-term satisfaction rates of low-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *World J Urol.* 2017;35(8):1205–12.
176. Wake N, Rosenkrantz AB, Huang R, Park KU, Wysock JS, Taneja SS, et al. Patient-specific 3D printed and augmented reality kidney and prostate cancer models: impact on patient education. *3D Print Med.* 2019;5(1):1–8.
177. Chang JI, Lam V, Patel MI. Preoperative pelvic floor muscle exercise and postprostatectomy incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;69(3):460–7.
178. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason M. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4).
179. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet.* 2016;388(10049):1057–66.
180. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *Jama.* 2009;302(11):1202–9.
181. Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD, Barry MJ, Kantoff PW, Lee PA, et al. Observation versus initial treatment for men with localized, low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med.* 2013;158(12):853–60.
182. Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* 2018;19(8):1051–60.
183. Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of

- localised prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2017;(9).
184. Yunir PE, Hamid ARAH, Umbas R, Mochtar CA. EXTRAPERITONEAL LAPAROSCOPIC RADICAL PROSTATECTOMY: INITIAL EXPERIENCE AND LEARNING CURVE OF A VERY LOW VOLUME CENTER. Indones J Urol. 2017 Nov;24(2).
185. Fossati N, Willemse P-PM, Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Yuan CY, Briers E, et al. The benefits and harms of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review. Eur Urol. 2017;72(1):84–109.
186. Mattei A, Fuechsel FG, Dhar NB, Warncke SH, Thalmann GN, Krause T, et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. Eur Urol. 2008;53(1):118–25.
187. Cimino S, Reale G, Castelli T, Favilla V, Giardina R, Russo GI, et al. Comparison between Briganti, Partin and MSKCC tools in predicting positive lymph nodes in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Scand J Urol. 2017;51(5):345–50.
188. Gandaglia G, Fossati N, Zaffuto E, Bandini M, Dell’Oglio P, Bravi CA, et al. Development and internal validation of a novel model to identify the candidates for extended pelvic lymph node dissection in prostate cancer. Eur Urol. 2017;72(4):632–40.
189. Gandaglia G, Martini A, Ploussard G, Fossati N, Stabile A, De Visschere P, et al. External validation of the 2019 Briganti nomogram for the identification of prostate cancer patients who should be considered for an extended pelvic lymph node dissection. Eur Urol. 2020;78(2):138–42.
190. Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, Mattei A, Fiori C, Fossati N, et al. A novel nomogram to identify candidates for extended pelvic lymph node dissection among patients with clinically localized prostate cancer diagnosed with magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsies. Eur Urol. 2019;75(3):506–14.
191. Walz J, Epstein JI, Ganzer R, Graefen M, Guazzoni G, Kaouk J, et al. A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy of the prostate related to optimisation of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for radical prostatectomy: an update. Eur Urol. 2016;70(2):301–11.
192. Avulova S, Zhao Z, Lee D, Huang L-C, Koyama T, Hoffman KE, et al. The effect of nerve sparing status on sexual and urinary function: 3-year results from the CEASAR study. J Urol. 2018;199(5):1202–9.
193. Nunez AL, Giannico GA, Mukhtar F, Dailey V, El-Galley R, Hameed O. Frozen section evaluation of margins in radical prostatectomy specimens: a contemporary study and literature review. Ann Diagn Pathol. 2016;24:11–8.
194. Beulens AJW, Brinkman WM, Van der Poel HG, Vis AN, van Basten JP, Meijer RP, et al. Linking surgical skills to postoperative outcomes: a Delphi study on the robot-assisted radical prostatectomy. J Robot Surg. 2019;13(5):675–87.
195. Gilbert SM, Dunn RL, Miller DC, Montgomery JS, Skolarus TA, Weizer AZ, et al. Functional outcomes following nerve sparing prostatectomy augmented with seminal vesicle sparing compared to standard nerve sparing prostatectomy: results from a randomized controlled trial. J Urol. 2017;198(3):600–7.
196. Korman HJ, Watson RB, Civantos F, Block NL, Soloway MS. Radical prostatectomy: is complete resection of the seminal vesicles really necessary?

- J Urol. 1996;156(3):1081–3.
197. Steiner MS, Morton RA, Walsh PC. Impact of anatomical radical prostatectomy on urinary continence. J Urol. 1991;145(3):512–4.
 198. Bellangino M, Verrill C, Leslie T, Bell RW, Hamdy FC, Lamb AD. Systematic review of studies reporting positive surgical margins after bladder neck sparing radical prostatectomy. Curr Urol Rep. 2017;18(12):1–9.
 199. Siregar MAR, Mochtar CA, Umbas R, Hamid AR. Comparison Study Between Laparoscopic Radical Prostatectomy versus Robotic Radical Prostatectomy in Patient with TUR-P History. Indones J Cancer. 2019;13(4):116–26.
 200. Tilki D, Preisser F, Karakiewicz P, Shariat SF, Graefen M, Huland H, et al. The impact of time to catheter removal on short-, intermediate-and long-term urinary continence after radical prostatectomy. World J Urol. 2018;36(8):1247–53.
 201. Berrondo C, Feng C, Kukreja JB, Messing EM, Joseph J V. Antibiotic prophylaxis at the time of catheter removal after radical prostatectomy: A prospective randomized clinical trial. In: Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations. Elsevier; 2019. p. 181-e7.
 202. Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Turner S, Matthews J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. Lancet Oncol. 2011;12(5):451–9.
 203. Stock RG, Stone NN. Importance of post-implant dosimetry in permanent prostate brachytherapy. Eur Urol. 2002;41(4):434–9.
 204. Zaorsky NG, Davis BJ, Nguyen PL, Showalter TN, Hoskin PJ, Yoshioka Y, et al. The evolution of brachytherapy for prostate cancer. Nat Rev Urol. 2017;14(7):415–39.
 205. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schröder FH, Sternberg CN, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. Eur Urol. 2012;61(1):11–25.
 206. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. Urology. 2000;56(6):1021–4.
 207. Klotz L, O'Callaghan C, Ding K, Toren P, Dearnaley D, Higano CS, et al. Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. J Clin Oncol. 2015;33(10):1151.
 208. Yuri P, Shigemura K, Kitagawa K, Hadibrata E, Risan M, Zulfiqar A, et al. Increased tumor-associated macrophages in the prostate cancer microenvironment predicted patients' survival and responses to androgen deprivation therapies in Indonesian patients cohort. Prostate Int. 2020;8(2):62–9.
 209. Irawan W, Warli SM. THE EFFECT OF ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY ON THE LIPID PROFILE AND BLOOD GLUCOSE LEVEL IN PROSTATE CANCER PATIENTS IN ADAM MALIK GENERAL HOSPITAL MEDAN. Indones J Urol. 2017 Nov;24(2).
 210. Desmond AD, Arnold AJ, Hastie KJ. Subcapsular orchietomy under local anaesthesia technique, results and implications. Br J Urol. 1988;61(2):143–5.
 211. Scherr DS, Pitts Jr WR. The nonsteroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer. J Urol. 2003;170(5):1703–8.

212. Olov Hedlund P, Damber J-E, Hagerman I, Haukaas S, Henriksson P, Iversen P, et al. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scand J Urol Nephrol*. 2008;42(3):220–9.
213. Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology*. 2001;58(2):5–9.
214. Krakowsky Y, Morgentaler A. Risk of testosterone flare in the era of the saturation model: one more historical myth. *Eur Urol Focus*. 2019;5(1):81–9.
215. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson B-E, Cantor P, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group. *BJU Int*. 2008;2.
216. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2000;132(7):566–77.
217. Østergren PB, Kistorp C, Fode M, Henderson J, Bennedbæk FN, Faber J, et al. Luteinizing hormone-releasing hormone agonists are superior to subcapsular orchiectomy in lowering testosterone levels of men with prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *J Urol*. 2017;197(6):1441–7.
218. Sciarra A, Fasulo A, Ciardi A, Petrangeli E, Gentilucci A, Maggi M, et al. A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials with degarelix versus gonadotropin-releasing hormone agonists for advanced prostate cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(27).
219. Shore ND, Saad F, Cookson MS, George DJ, Saltzstein DR, Tutron R, et al. Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2187–96.
220. Jagielska B, Poniatowska G, Tałasiewicz K, Demkow T, Wiechno P. Systemic complications in the hormonal treatment of prostate and breast cancer. *Nowotwory J Oncol*. 2017;67(3):206–14.
221. Schröder FH, Whelan P, De Reijke TM, Kurth KH, Pavone-Macaluso M, Mattelaer J, et al. Metastatic prostate cancer treated by Flutamide versus Cyproterone acetate: final analysis of the “European Organization for Research and Treatment of Cancer”(EORTC) protocol 30892. *Eur Urol*. 2004;45(4):457–64.
222. Smith MR, Goode M, Zietman AL, McGovern FJ, Lee H, Finkelstein JS. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J Clin Oncol*. 2004;22(13):2546–53.
223. Wadhwa VK, Weston R, Mistry R, Parr NJ. Long-term changes in bone mineral density and predicted fracture risk in patients receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer, with stratification of treatment based on presenting values. *BJU Int*. 2009;104(6):800–5.
224. Hamid ARAH, Tendi W, Sesari SS, Mochtar CA, Umbas R, Verhaegh G, et al. The importance of targeting intracrinology in prostate cancer management. *World J Urol*. 2019;37(5):751–7.
225. Klaassen Z, Wallis CJD, Fleshner NE. Abiraterone acetate for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer—the forgotten dance partner? *JAMA Oncol*. 2019;5(2):144–5.
226. Patel V, Liaw B, Oh W. The role of ketoconazole in current prostate cancer

- care. *Nat Rev Urol.* 2018;15(10):643–51.
227. Darvin P, Toor SM, Nair VS, Elkord E. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Exp Mol Med.* 2018;50(12):1–11.
228. Loeb S, Bruinsma SM, Nicholson J, Briganti A, Pickles T, Kakehi Y, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. *Eur Urol.* 2015;67(4):619–26.
229. Moreira DM, Fleshner NE, Freedland SJ. Baseline perineural invasion is associated with shorter time to progression in men with prostate cancer undergoing active surveillance: results from the REDEEM study. *J Urol.* 2015;194(5):1258–63.
230. Dieffenbacher S, Nyarangi-Dix J, Giganti F, Bonekamp D, Kesch C, Müller-Wolf MB, et al. Standardized magnetic resonance imaging reporting using the prostate cancer radiological estimation of change in sequential evaluation criteria and magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion with transperineal saturation biopsy to select men. *Eur Urol Focus.* 2019;
231. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):126–31.
232. Thomsen FB, Brasso K, Berg KD, Gerds TA, Johansson J-E, Angelsen A, et al. Association between PSA kinetics and cancer-specific mortality in patients with localised prostate cancer: analysis of the placebo arm of the SPCG-6 study. *Ann Oncol.* 2016;27(3):460–6.
233. Chen RC, Rumble RB, Loblaw DA, Finelli A, Ehdaie B, Cooperberg MR, et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer (Cancer Care Ontario guideline): American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2016;34(18):2182–90.
234. Studer UE, Collette L, Whelan P, Albrecht W, Casselman J, de Reijke T, et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0–4 N0–2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol.* 2008;53(5):941–9.
235. Chang K, Qin X-J, Zhang H-L, Dai B, Zhu Y, Shi G-H, et al. Comparison of two adjuvant hormone therapy regimens in patients with high-risk localized prostate cancer after radical prostatectomy: primary results of study CU1005. *Asian J Androl.* 2016;18(3):452.
236. Guillaumier S, Peters M, Arya M, Afzal N, Charman S, Dudderidge T, et al. A multicentre study of 5-year outcomes following focal therapy in treating clinically significant nonmetastatic prostate cancer. *Eur Urol.* 2018;74(4):422–9.
237. Walsh PC. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *J Urol.* 1997;158(4):1623–4.
238. Donohue JF, Bianco Jr FJ, Kuroiwa K, Vickers AJ, Wheeler TM, Scardino PT, et al. Poorly differentiated prostate cancer treated with radical prostatectomy: long-term outcome and incidence of pathological downgrading. *J Urol.* 2006;176(3):991–5.
239. Walz J, Gallina A, Saad F, Montorsi F, Perrotte P, Shariat SF, et al. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol.*

- 2007;25(24):3576–81.
240. Trinh Q-D, Bjartell A, Freedland SJ, Hollenbeck BK, Hu JC, Shariat SF, et al. A systematic review of the volume–outcome relationship for radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2013;64(5):786–98.
241. Joniau S, Hsu C-Y, Gontero P, Spahn M, Van Poppel H. Radical prostatectomy in very high-risk localized prostate cancer: long-term outcomes and outcome predictors. *Scand J Urol Nephrol*. 2012;46(3):164–71.
242. Johnstone PAS, Ward KC, Goodman M, Assikis V, Petros JA. Radical prostatectomy for clinical T4 prostate cancer. *Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc*. 2006;106(12):2603–9.
243. Spratt DE, Malone S, Roy S, Grimes S, Eapen L, Morgan SC, et al. Prostate radiotherapy with adjuvant androgen deprivation therapy (ADT) improves metastasis-free survival compared to neoadjuvant ADT: An individual patient meta-analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021;39(2):136–44.
244. Castiglione F, Dell’Oglio P, Tosco L, Everaerts W, Albersen M, Hakim L, et al. Tumor Volume and Clinical Failure in High-Risk Prostate Cancer Patients Treated With Radical Prostatectomy. *Prostate*. 2017;77(1):3–9.
245. Moris L, Cumberbatch MG, Van den Broeck T, Gandaglia G, Fossati N, Kelly B, et al. Benefits and risks of primary treatments for high-risk localized and locally advanced prostate cancer: an international multidisciplinary systematic review. *Eur Urol*. 2020;77(5):614–27.
246. Yossepowitch O, Eggener SE, Bianco FJ, Carver BS, Serio A, Scardino PT, et al. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. *J Urol*. 2007;178(2):493–9.
247. Bastian PJ, Gonzalgo ML, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, et al. Clinical and pathologic outcome after radical prostatectomy for prostate cancer patients with a preoperative Gleason sum of 8 to 10. *Cancer*. 2006;107(6):1265–72.
248. Hadibrata E, Tranggono U. SURVIVAL OF PROSTATE CANCER PATIENTS WITH COMBINATION HORMONAL-RADIOTHERAPY BETTER THAN HORMONAL THERAPY. *Indones J Urol*. 2020 Nov;27(2):170–9.
249. Hanks GE. External-beam Radiation Therapy for Clinically Localized Prostate. *NCI Monogr a Publ Natl Cancer Inst*. 1988;(7):75.
250. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol*. 2008;54(2):344–52.
251. Abdollah F, Gandaglia G, Suardi N, Capitanio U, Salonia A, Nini A, et al. More extensive pelvic lymph node dissection improves survival in patients with node-positive prostate cancer. *Eur Urol*. 2015;67(2):212–9.
252. Touijer KA, Mazzola CR, Sjoberg DD, Scardino PT, Eastham JA. Long-term outcomes of patients with lymph node metastasis treated with radical prostatectomy without adjuvant androgen-deprivation therapy. *Eur Urol*. 2014;65(1):20–5.
253. Iversen P, McLeod DG, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP, et al. Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years. *BJU Int*. 2010;105(8):1074–81.
254. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, Cozzarini C, Gandaglia G, Fossati N, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(35):3939–47.

255. Tjahjodjati SS, Umbas R, Satari M. The protective effect of lycopene on prostate growth inhibitory efficacy by decreasing insulin growth factor-1 in Indonesian human prostate cancer cells. *Res reports Urol.* 2020;12:137.
256. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, et al. Survival with newly diagnosed metastatic prostate cancer in the “docetaxel era”: data from 917 patients in the control arm of the STAMPEDE trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol.* 2015;67(6):1028–38.
257. Gravis G, Boher J-M, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol.* 2016;70(2):256–62.
258. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737–46.
259. Gravis G, Boher J-M, Chen Y-H, Liu G, Fizazi K, Carducci MA, et al. Burden of metastatic castrate naive prostate cancer patients, to identify men more likely to benefit from early docetaxel: further analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 studies. *Eur Urol.* 2018;73(6):847–55.
260. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(4):352–60.
261. Kunath F, Grobe HR, Ruecker G, Motschall E, Antes G, Dahm P, et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(6).
262. Verhagen PCMS, Wildhagen MF, Verkerk AM, Vjaters E, Pagi H, Kukk L, et al. Intermittent versus continuous cyproterone acetate in bone metastatic prostate cancer: results of a randomized trial. *World J Urol.* 2014;32(5):1287–94.
263. Sathianathan NJ, Philippou YA, Kuntz GM, Konety BR, Gupta S, Lamb AD, et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(10).
264. Rydzewska LHM, Burdett S, Vale CL, Clarke NW, Fizazi K, Kheoh T, et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2017;84:88–101.
265. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392(10162):2353–66.
266. Burdett S, Boeve LM, Ingleby FC, Fisher DJ, Rydzewska LH, Vale CL, et al. Prostate radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a STOPCAP systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2019;76(1):115–24.
267. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence (STOMP): Five-year results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol [Internet].* 2020;38(6 Supplement). Available from: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.6_suppl.10
268. Connor MJ, Smith A, Miah S, Shah TT, Winkler M, Khoo V, et al. Targeting oligometastasis with stereotactic ablative radiation therapy or surgery in

- metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review of prospective clinical trials. *Eur Urol Oncol*. 2020;
269. Battaglia A, De Meerleer G, Tosco L, Moris L, Van den Broeck T, Devos G, et al. Novel insights into the management of oligometastatic prostate cancer: a comprehensive review. *Eur Urol Oncol*. 2019;2(2):174–88.
270. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–47.
271. Hamid ARAH, Luna-Velez M V, Dudek AM, Jansen CFJ, Smit F, Aalders TW, et al. Molecular Phenotyping of AR Signaling for Predicting Targeted Therapy in Castration Resistant Prostate Cancer. *Front Oncol*. 2021;3254.
272. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):152–60.
273. Shore ND, Chowdhury S, Villers A, Klotz L, Siemens DR, Phung D, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):153–63.
274. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol*. 2016;34(12):1402.
275. Italiano A, Ortholan C, Oudard S, Pouessel D, Gravis G, Beuzeboc P, et al. Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2009;55(6):1368–76.
276. Kellokumpu-Lehtinen P-L, Harmenberg U, Joensuu T, McDermott R, Hervonen P, Ginman C, et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(2):117–24.
277. Tresnanda RI, Pramod SV, Safriadi F. Ketoconazole for the Treatment of Docetaxel-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC): A Systematic Review. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2021;22(10):3101–7.
278. Carles PP, Font A, Kacso G, Chadja M, Zhang W, Bernard J, et al. Phase III study comparing a reduced dose of cabazitaxel (20 mg/m²) and the currently approved dose (25 mg/m²) in postdocetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cancer—PROSELICA. *J Clin Oncol*. 2017;35:3198–206.
279. Di Lorenzo E, Sauro R, Varricchio A, Capasso M, Lanzillo T, Manganelli F, et al. Randomized comparison of everolimus-eluting stents and sirolimus-eluting stents in patients with ST elevation myocardial infarction: RACES-MI trial. *JACC Cardiovasc Interv [Internet]*. 2014;7(8):849–56. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84906345862&doi=10.1016%2Fj.jcin.2014.02.016&partnerID=40&md5=a0df55a6b5bfffabd84b69b55484fea5>
280. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. *Eur Urol*. 2017;71(2):151–4.

281. Antonarakis ES, Piulats JM, Gross-Gouipil M, Goh J, Ojamaa K, Hoimes CJ, et al. Pembrolizumab for treatment-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: multicohort, open-label phase II KEYNOTE-199 study. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):395.
282. Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bjartell A, Bossi A, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: report of the advanced prostate cancer consensus conference 2019. *Eur Urol.* 2020;77(4):508–47.
283. Chaichana KL, Pendleton C, Sciubba DM, Wolinsky J-P, Gokaslan ZL. Outcome following decompressive surgery for different histological types of metastatic tumors causing epidural spinal cord compression. *J Neurosurg Spine.* 2009;11(1):56–63.
284. Hoskin P, Sundar S, Reczko K, Forsyth S, Mithal N, Sizer B, et al. A multicenter randomized trial of ibandronate compared with single-dose radiotherapy for localized metastatic bone pain in prostate cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2015;107(10).
285. Lawton AJ, Lee KA, Cheville AL, Ferrone ML, Rades D, Balboni TA, et al. Assessment and management of patients with metastatic spinal cord compression: a multidisciplinary review. *J Clin Oncol.* 2019;37(1):61–71.
286. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyan S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(19):1458–68.
287. Cereceda LE, Flechon A, Droz J-P. Management of vertebral metastases in prostate cancer: a retrospective analysis in 119 patients. *Clin Prostate Cancer.* 2003;2(1):34–40.
288. Liu J, Huang W, Zhou R, Jia S, Tang W, Luo Y, et al. Bisphosphonates in the treatment of patients with metastatic breast, lung, and prostate cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(46).
289. Ismy J, Emril DR. Management of cancer pain with analgetic adjuvant and weak opioid in prostate cancer bone metastases: A case series. *Ann Med Surg.* 2020;60:575–8.
290. Dutka J, Sosin P. Time of survival and quality of life of the patients operatively treated due to pathological fractures due to bone metastases. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2003;5(3):276–83.
291. Frankel BM, Jones T, Wang C. Segmental polymethylmethacrylate-augmented pedicle screw fixation in patients with bone softening caused by osteoporosis and metastatic tumor involvement: a clinical evaluation. *Neurosurgery.* 2007;61(3):531–8.
292. Rice SM, Oliiffe JL, Kelly MT, Cormie P, Chambers S, Ogrodniczuk JS, et al. Depression and prostate cancer: Examining comorbidity and male-specific symptoms. *Am J Mens Health.* 2018;12(6):1864–72.
293. Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA, Levy LB, Kupelian PA, Martinez AA, et al. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. *J Urol.* 2005;173(3):797–802.
294. Grivas N, de Bruin D, Barwari K, van Muilekom E, Tillier C, van Leeuwen PJ, et al. Ultrasensitive prostate-specific antigen level as a predictor of biochemical progression after robot-assisted radical prostatectomy: Towards risk adapted follow-up. *J Clin Lab Anal.* 2019;33(2):e22693.

295. Ray ME, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, et al. PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(4):1140–50.
296. Doneux A, Parker CC, Norman A, Eeles R, Howich A, Huddart R, et al. The utility of digital rectal examination after radical radiotherapy for prostate cancer. *Clin Oncol.* 2005;17(3):172–3.
297. Warren KS, McFarlane JP. Is routine digital rectal examination required for the followup of prostate cancer? *J Urol.* 2007;178(1):115–9.
298. Kelly CM, Shahroknia A. Moving beyond Karnofsky and ECOG performance status assessments with new technologies. *J Oncol.* 2016;2016.
299. Johanes C, Monoarfa RA, Ismail RI, Umbas R. Anxiety level of early-and late-stage prostate cancer patients. *Prostate Int.* 2013;1(4):177–82.
300. Kim DK, Lee JY, Kim KJ, Hong N, Kim JW, Hah YS, et al. Effect of androgen-deprivation therapy on bone mineral density in patients with prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2019;8(1):113.
301. Hamid ARAH, Putra HWK, Sari NP, Diana P, Sesari SS, Novita E, et al. Early upregulation of AR and steroidogenesis enzyme expression after 3 months of androgen-deprivation therapy. *BMC Urol.* 2020;20(1):1–10.
302. Saad F, Fleshner N, Pickles T, Niazi T, Lukka H, Pouliot F, et al. Testosterone breakthrough rates during androgen deprivation therapy for castration sensitive prostate cancer. *J Urol.* 2020;204(3):416–26.
303. Rouleau M, Lemire F, Déry M, Thériault B, Dubois G, Fradet Y, et al. Discordance between testosterone measurement methods in castrated prostate cancer patients. *Endocr Connect.* 2019;8(2):132–40.
304. Daniell HW. Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. *Urology.* 2001;58(2):101–6.
305. Beer TM, Tangen CM, Bland LB, Hussain M, Goldman BH, DeLoughery TG, et al. The prognostic value of hemoglobin change after initiating androgen-deprivation therapy for newly diagnosed metastatic prostate cancer: a multivariate analysis of Southwest Oncology Group Study 8894. *Cancer.* 2006;107(3):489–96.
306. Iacovelli R, Ciccarese C, Bria E, Romano M, Fantinel E, Bimbatti D, et al. The cardiovascular toxicity of abiraterone and enzalutamide in prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2018;16(3):e645–53.
307. Kanis JA, McCloskey E V, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Odén A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX®—assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19(10):1395–408.
308. Cianferotti L, Bertoldo F, Carini M, Kanis JA, Lapini A, Longo N, et al. The prevention of fragility fractures in patients with non-metastatic prostate cancer: a position statement by the international osteoporosis foundation. *Oncotarget.* 2017;8(43):75646.
309. Rubin KH, Abrahamsen B, Friis-Holmberg T, Hjelmborg JVB, Bech M, Hermann AP, et al. Comparison of different screening tools (FRAX®, OST, ORAI, OSIRIS, SCORE and age alone) to identify women with increased risk of fracture. A population-based prospective study. *Bone.* 2013;56(1):16–22.
310. Edmunds K, Tuffaha H, Scuffham P, Galvão DA, Newton RU. The role of exercise in the management of adverse effects of androgen deprivation therapy for prostate cancer: a rapid review. *Support Care Cancer.* 2020;1–11.
311. Thomas HR, Chen M-H, D'Amico A V, Bennett CL, Kattan MW, Sartor O, et al.

- Association between androgen deprivation therapy and patient-reported depression in men with recurrent prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(4):313–7.
312. Orunmuyi AT, Adebayo SA, Ilesanmi OS, Takure AO, Olapade-Olaopa EO. A Bone Scan Is Valuable for Primary Staging of Newly Diagnosed Prostate Cancer in a Low-Resource Setting (Nigeria). *Nucl Med Mol Imaging* (2010). 2022;1–6.
313. Bryce AH, Chen YH, Liu G, Carducci MA, Jarrard DM, Garcia JA, et al. Patterns of cancer progression of metastatic hormone-sensitive prostate cancer in the ECOG3805 CHAARTED trial. *Eur Urol Oncol*. 2020;3(6):717–24.
314. Padhani AR, Lecouvet FE, Tunariu N, Koh D-M, De Keyzer F, Collins DJ, et al. Rationale for modernising imaging in advanced prostate cancer. *Eur Urol Focus*. 2017;3(2–3):223–39.
315. Padhani AR, Lecouvet FE, Tunariu N, Koh D-M, De Keyzer F, Collins DJ, et al. METastasis reporting and data system for prostate cancer: practical guidelines for acquisition, interpretation, and reporting of whole-body magnetic resonance imaging-based evaluations of multiorgan involvement in advanced prostate cancer. *Eur Urol*. 2017;71(1):81–92.
316. Trabulsi EJ, Rumble RB, Jadvar H, Hope T, Pomper M, Turkbey B, et al. Optimum imaging strategies for advanced prostate cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1963.
317. Soerohardjo I, Widodo I, Heriyanto DS, Zulfiqar A, Anwar SL. Down-regulation of RB1 and TP53 as potential predicting biomarkers for castration-resistant prostate cancer (CRPC): Indonesian retrospective cohort study. *Ann Med Surg*. 2020;60:549–54.
318. Rahaju AS, Meidi A, Mastutik G, Mustokoweni S, Mustika A. CORRELATION BETWEEN BLOOD SERUM PSA LEVEL AND MMP-2 IN PROSTATE ADENOCARCINOMA. *Indonesian Journal of Urologi [Internet]*. 2016 Oct 28;23(2). Available from: <http://juri.primasol.co.id/index.php?journal=juri&page=article&op=view&path%5B%5D=220>
319. Bonnu CH, Ramadhani AN, Saputro RB, Sesotyosari SL, Danarto R, Astuti I, et al. The Potential of hsa-mir-106b-5p as Liquid Biomarker in Prostate Cancer Patients in Indonesia. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2021;22(3):837–42.
320. Prayogo D, Indrawarman I. THE ROLE OF CYP17A1 IN ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE AT SARDJITO GENERAL HOSPITAL. *Indonesian Journal of Urologi [Internet]*. 2020 Oct 28;27(1):57–60. Available from: <http://juri.urologi.or.id/juri/article/view/550>
321. Murti K, Warli SM, Laksmi LI. Relations between Ki-67 immunohistochemistry expression with histopathology grading and prostate-specific antigen (PSA) values in adenocarcinoma prostate at Dr H. Adam Malik Hospital, Medan Indonesia. *Adam Malik Hosp Medan Indones Bali Med J*. 2017;6(2):289–93.

Lampiran

Skor Karnofsky

Skor (%)	Status fungsional
100	Sehat tanpa keluhan atau gejala penyakit
90	Mampu melakukan aktivitas normal dengan sedikit keluhan atau gejala penyakit
80	Mampu melakukan aktivitas normal dengan keterbatasan, terdapat beberapa keluhan atau gejala penyakit
70	Mampu mengurus diri sendiri, tidak mampu melakukan aktivitas normal atau bekerja
60	Membutuhkan sedikit bantuan, bisa mengurus kebutuhan pribadi
50	Sering membutuhkan bantuan dan tindakan medis
40	Memiliki keterbatasan, membutuhkan bantuan khusus
30	Memiliki keterbatasan derajat berat, terdapat indikasi masuk rumah sakit tanpa risiko kematian
20	Keadaan umum sangat buruh, wajib masuk rumah sakit untuk segera mendapatkan intervensi terapi dan monitoring aktif
10	Terdapat progesi komplikasi yang dan risiko kematian yang tinggi

Lampiran 1 Skor Karnofsky

Skor ECOG

Derajat	ECOG
0	Aktif dan mampu beraktivitas normal tanpa restriksi akibat penyakit
1	Terdapat restriksi terhadap aktivitas fisik yang berat, tetapi masih dapat melakukan aktivitas sehari-hari
2	Bisa mobilisasi dan mengurus diri tetapi tidak dapat bekerja
3	Keterbatasan dalam pengurusan diri, menghabiskan waktu di kasur atau kursi lebih dari 50% waktu terjaga
4	Keterbatasan total dan tidak dapat mengurus diri, tidak bisa mobilisasi
5	Meninggal;

Lampiran 2 Skor ECOG

Konversi skor Karnofsky ke ECOG

Skor Karnofsky (%)	Skor ECOG
100	0
90	1
80	1
70	2
60	2
50	3
40	3
30	4
20	4
10	4

Lampiran 3 Konversi skor Karnofsky ke ECOG



ISBN 978-623-95636-9-1

9 786239 563691

IKATAN AHLI UROLOGI INDONESIA