

HUBUNGAN ANTARA ISUP *GRADE* SKOR *GLEASON* DENGAN HASIL TERAPI DEPRIVASI ANDROGEN (RESPONS TERAPI, RESISTENSI, DAN ESKALASI TERAPI) PADA KANKER PROSTAT STADIUM METASTASIS DI RSUP DR. SARDJITO YOGYAKARTA

Akmal Desno Pratama¹, Indrawarman², Ahmad Zulfan Hendri³

1 Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

2 Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

3 Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada Yogyakarta

Corresponding author: akmaldesno01@mail.ugm.ac.id

Latar Belakang: Kanker Prostat merupakan salah satu jenis tumor ganas yang berkembang dari kelenjar prostat dan dapat menyebar ke jaringan sekitarnya yang membentuk suatu nodul tumor. Tumor ini dapat berkembang baik di dalam maupun di luar prostat yang umumnya dapat bermetastasis ke tulang dan kelenjar getah bening. Penyebab dari kanker prostat dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti jenis kelamin, usia, etnis, keturunan, dan mutasi genetik seperti mutasi BRCA 1, BRCA 2, dan p53. Dalam menilai perkembangan kanker prostat dapat diprediksi menggunakan sistem *grading* atau *staging*. Skor *Gleason* merupakan sistem *grading* kanker prostat yang bekerja dengan melihat perkembangan susunan sel-sel ganas di dalam tumor.

Tujuan: Untuk mengetahui hubungan antara ISUP *grade* skor *Gleason* dengan hasil terapi deprivasi androgen pada kanker prostat stadium metastasis Di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode observasional deskriptif dan analitik dengan pendekatan *cross sectional* atau potong lintang. Subjek dari penelitian ini adalah pasien kanker prostat stadium metastasis yang tercatat dalam rekam medis di RSUP Dr. Sardjito pada tahun 2019-2024.

Hasil: Pada subjek dengan skor *Gleason low risk* (5 pasien), 2 pasien (60%) memiliki respons terapi yang baik sedangkan 3 pasien memiliki respons terapi yang tidak baik. Tidak ada kasus resistensi, namun sebagian besar subjek mendapat eskalasi terapi. Subjek dengan skor *Gleason intermediate risk* (4 pasien), sebagian besar (75%) memiliki respons terapi yang tidak baik, sedangkan (25%) memiliki respons terapi yang baik. Tidak ada kasus resistensi, namun sebagian subjek membutuhkan eskalasi terapi. Subjek dengan skor *Gleason high risk* (41 pasien), sebagian besar (76%) memiliki respons terapi yang tidak baik, sementara (36%) mengalami resistensi, dan sebagian besar memerlukan eskalasi terapi (90%).

Kesimpulan: Tidak terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara ISUP *grade* skor *Gleason* dengan respons terapi dan resistensi,



UNIVERSITAS
GADJAH MADA

Hubungan Antara ISUP Grade Skor Gleason dengan Hasil Terapi Deprivasi Androgen (Respons Terapi, Resistensi, dan Eskalasi Terapi) Pada Kanker Prostat Stadium Metastasis DI RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

AKMAL DESNO PRATAMA, Dr. dr. Indrawarman, Sp.U(K); Dr. dr. Ahmad Zulfan Hendri, Sp.U(K)
Universitas Gadjah Mada, 2025 | Diunduh dari <http://etd.repository.ugm.ac.id/>

namun terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara ISUP grade skor Gleason dengan eskalasi terapi.

Kata kunci: Kanker Prostat, Skor Gleason, Terapi Deprivasi Androgen, Respons Terapi, Resistensi, Eskalasi Terapi.

ABSTRACT

Background: Prostate cancer is a type of malignant tumour that originates in the prostate gland, with the potential to metastasise to the surrounding tissue, forming a tumour nodule. This tumour can develop both intra- and extra-prostatically, often metastasising to the bones and lymph nodes. The aetiology of prostate cancer is multifactorial, involving gender, age, ethnicity, hereditary factors and genetic mutations, including those of the BRCA 1, 2 and p53 genes. The progression of prostate cancer can be predicted using a grading or staging system, with the Gleason score being a prostate cancer grading system that works by looking at the evolution of the arrangement of malignant cells in the tumour.

Objectives: To determine the relationship between ISUP grade Gleason score and the outcome of androgen deprivation therapy in metastatic stage prostate cancer at Dr Sardjito Hospital Yogyakarta.

Method: This study used descriptive and analytical observational methods with a cross-sectional approach. The subjects of this study were patients with metastatic stage prostate cancer, recorded in the medical records of Dr Sardjito General Hospital during 2019-2024.

Results: In the low-risk Gleason score group (5 patients), 2 patients (60%) had a good response and 3 patients had an unfavourable response. There were no cases of resistance, but most subjects received escalation of therapy. Subjects with intermediate risk Gleason score (4 patients), most (75%) had an unfavourable response while (25%) had a good response. There were no cases of resistance, but some subjects required escalation of therapy. In subjects with high risk Gleason score (41 patients), most (76%) had an adverse response, while (36%) had resistance, and most required escalation of therapy (90%).

Conclusion: There was no statistically significant association between ISUP Gleason score and treatment response and resistance, but there was a statistically significant association between ISUP Gleason score and treatment escalation.

Keywords: Prostate cancer, Gleason score, androgen deprivation therapy, response to therapy, resistance, escalation of therapy.

1. PENDAHULUAN

Kanker Prostat merupakan salah satu jenis tumor ganas yang berkembang dari kelenjar prostat dan dapat menyebar ke jaringan sekitarnya yang membentuk suatu nodul tumor (Leslie et al., 2023). Berdasarkan *Global Cancer Observatory*, kasus kanker prostat di Indonesia pada tahun 2020 mencapai 13.563 (7,4%) dari keseluruhan kanker pada pria dengan segala usia (The Global Cancer Observatory, 2021). Tumor ini dapat berkembang baik di dalam maupun di luar prostat yang umumnya dapat bermetastasis ke tulang dan kelenjar getah bening. Penyebab dari kanker prostat dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti jenis kelamin, usia, etnis, keturunan, dan mutasi genetik seperti mutasi BRCA 1, BRCA 2, dan p53 (Leslie et al., 2023). Dalam menilai perkembangan kanker prostat dapat diprediksi menggunakan sistem *grading* atau *staging*.

Skor *Gleason* merupakan sistem *grading* kanker prostat yang bekerja dengan melihat perkembangan susunan sel-sel ganas di dalam tumor. Adapun faktor lain seperti tingkat diferensiasi sel. Skala ini ditentukan mulai dari angka 1 sampai 5 (Leslie et al., 2023). Sedangkan, *staging* pada kanker prostat diklasifikasikan pada kategori T (tumor primer), N (nodus limfatikus) dan M (metastasis) (Borley and Feneley, 2009). Dalam tata laksana pada kasus kanker prostat, diperlukan terapi untuk mengontrol perkembangan kanker, salah satunya yaitu terapi deprivasi androgen (ADT) (Sekhoacha et al., 2022). Terapi ini bertujuan

untuk mengurangi produksi testosteron dan menghalangi reseptor androgen pada sel target. Menurunnya kadar testosteron dapat menghilangkan rangsangan pertumbuhan sel kanker prostat. Adapun efek samping yang dapat ditimbulkan dari terapi deprivasi androgen yakni penurunan libido, impotensi, osteopenia, perubahan metabolisme, dan suasana hati (Sekhoacha et al., 2022).

2. METODE

Metode penelitian ini adalah observasional deskriptif dan analitik dengan pendekatan *cross sectional* atau potong lintang. Data penelitian diambil dari rekam medis RSUP Dr. Sardjito yang telah memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien kanker prostat stadium metastasis yang mendapat terapi hormonal. Kriteria eksklusi yaitu pasien kanker prostat yang tidak mendapat terapi ADT, pasien ADT yang kurang dari 6 bulan, terdapat komorbid berat (diabetes tidak terkontrol), dan usia (di bawah 50 tahun dan di atas 70 tahun). Penelitian ini menggunakan uji analisis *Fisher's exact*.

3. HASIL

Penelitian ini melibatkan pasien dengan diagnosis kanker prostat stadium metastasis yang berjumlah 50 orang. Seluruh subjek penelitian adalah pasien laki-laki yang didapatkan dari data rekam medis RSUP Dr. Sardjito selama periode tahun 2019-2024. Data yang dikumpulkan mencakup berbagai karakteristik subjek seperti usia, jenis kelamin, ISUP grade skor *Gleason*, respons terhadap terapi yang diberikan, adanya

resistensi terhadap pengobatan, serta kebutuhan untuk eskalasi terapi lebih lanjut. Karakteristik data subjek tersebut disajikan dalam tabel berikut.

1. Analisis Univariat

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	n (%)	Mean	Median
Usia	50 (100%)	62.32	63.50 (64)
Diagnosis			
1. Kanker Prostat Metastasis Tulang	30 (60%)		
2. Kanker Prostat Metastasis Tulang dan Pulmo	4 (8%)		
3. Kanker Prostat Metastasis Hepar	1 (2%)		
4. Kanker Prostat Metastasis lain	15 (30%)		
Terapi			
1. Terapi Deprivasi Androgen	50 (100%)		

Tabel 1 menunjukkan 50 pasien dengan sebagian besar usia sekitar 63-64 tahun dengan metastasis dominan ke tulang. Terapi yang digunakan secara seragam adalah ADT.

Tabel 2. Deskriptif Subjek Penelitian

ISUP Grade Skor Gleason	n	Respons Terapi		Resistensi		Eskalasi Terapi	
		Baik	Tidak Baik	Ya	Tidak	Ya	Tidak
<i>Low risk</i>	5	2 (40%)	3 (60%)	0 (0%)	5 (100%)	3 (60%)	2 (40%)
<i>Intermediate risk</i>	4	1 (25%)	3 (75%)	0 (0%)	4 (100%)	2 (50%)	2 (50%)
<i>High risk</i>	41	10 (24%)	31 (76%)	5 (12%)	36 (88%)	37 (90%)	4 (10%)

Pada tabel 2, Subjek dibagi ke dalam 3 kelompok skor *Gleason*, yaitu *low risk* [skor *Gleason* 2-6 dan 7 (3+4)] berjumlah 5 pasien, *intermediate risk* [skor *Gleason* 7 (4+3)] berjumlah 4 pasien, dan *high risk* [skor *Gleason* 8 (4+4) atau (3+5) atau 5+3 dan 9-10] berjumlah 41 pasien. Pada subjek dengan skor *Gleason low risk* (5 pasien), 2 pasien (60%) memiliki respons terapi yang baik sedangkan 3 pasien memiliki respons terapi yang tidak baik. Tidak ada kasus resistensi, namun sebagian besar subjek mendapat eskalasi terapi. Subjek dengan skor *Gleason intermediate risk* (4 pasien), sebagian besar (75%) memiliki respons terapi yang tidak baik, sedangkan (25%) memiliki respons terapi yang baik. Tidak ada kasus resistensi, namun sebagian subjek membutuhkan eskalasi terapi. Subjek dengan skor *Gleason high risk* (41 pasien), sebagian besar (76%) memiliki respons terapi yang tidak baik, sementara (36%) mengalami resistensi, dan sebagian besar memerlukan eskalasi terapi (90%).

2. Analisis Multivariat

Tabel 3. Hubungan Antara ISUP *grade* Skor *Gleason* dengan Respons Terapi

ISUP <i>grade</i> Skor <i>Gleason</i>	Respons Terapi		p-value
	Baik	Tidak Baik	
<i>Low risk</i>	2 (40%)	3 (60%)	0,248
<i>Intermediate risk</i>	1 (25%)	3 (75%)	
<i>High risk</i>	6 (14,6%)	35 (85,4%)	

Tabel 3 menyajikan hubungan antara ISUP *grade* skor *Gleason* dengan respons terapi yang diuji menggunakan *Fisher's exact*. Hasil analisis menunjukkan p-value 0,248 lebih besar dari 0,05 maka dapat diartikan tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik antara ISUP *grade* skor *Gleason* dengan respons terapi.

Tabel 4. Hubungan Antara ISUP grade Skor Gleason dengan Resistensi

ISUP <i>grade</i> Skor <i>Gleason</i>	Resistensi		p-value
	Ya	Tidak	
<i>Low risk</i>	0 (0%)	5 (100%)	1,000
<i>Intermediate risk</i>	0 (0%)	4 (100%)	
<i>High risk</i>	5 (12,2%)	36 (87,8%)	

Tabel 4 menyajikan hubungan antara ISUP *grade* skor *Gleason* dengan resistensi yang diuji menggunakan *Fisher's exact*. Hasil analisis menunjukkan p-value 1,000 lebih besar dari 0,05 maka dapat diartikan

tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik antara ISUP *grade* skor *Gleason* dengan resistensi.

Tabel 5. Hubungan Antara ISUP grade skor Gleason dengan Eskalasi Terapi

ISUP <i>grade</i> Skor <i>Gleason</i>	Eskalasi Terapi		p-value
	Ya	Tidak	
<i>Low risk</i>	3 (60%)	2 (40%)	0,032
<i>Intermediate risk</i>	2 (50%)	2 (50%)	
<i>High risk</i>	37 (90,2%)	4 (9,8%)	

Tabel 5 menyajikan hubungan antara ISUP *grade* skor *Gleason* dengan eskalasi terapi yang diuji menggunakan *Fisher's exact*. Hasil analisis menunjukkan p-value 0,032 lebih kecil dari 0,05 maka dapat diartikan terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara ISUP *grade* skor *Gleason* dengan eskalasi terapi. Hal ini menunjukkan bahwa semakin besar ISUP *grade* skor *Gleason* pasien maka kemungkinan pasien membutuhkan eskalasi terapi lebih besar. Sebaliknya, semakin kecil ISUP *grade* skor *Gleason* pasien cenderung lebih jarang membutuhkan eskalasi terapi.

4. DISKUSI

Hasil penelitian ini menunjukkan respons terapi didominasi oleh pasien kanker prostat stadium metastasis skor Gleason *high risk* dengan PSA tidak baik. Didapatkan hasil analisis yang menyatakan tidak adanya hubungan yang signifikan antara ISUP *grade* skor *Gleason* dengan hasil respons terapi. Berdasarkan (Yun et al., 2018), kanker

prostat menunjukkan heterogenitas intratumor (ITH), seperti jenis kanker lainnya. ITH dapat mempengaruhi beragam fenotipe seperti respons pengobatan, resistensi obat, dan hasil klinis (Yun et al., 2018). Penelitian (Yun et al., 2018) menggunakan 85 sampel lalu diuji dengan metode profil genomik dan transkriptomik pasien kanker prostat untuk menentukan penanda yang berkorelasi dengan tingkat heterogenitas tumor, serta melakukan penelitian untuk melihat korelasi antara aktivitas kekebalan dan klonalitas tumor. Hasil analisis (Yun et al., 2018) menunjukkan bahwa tingkat perkembangan atau invasifitas tumor secara substansial berkorelasi dengan tingkat ITH dan PSA.

Hasil dari penelitian ini menunjukkan sebanyak 36 (87.8%) pasien kanker prostat stadium metastasis dengan skor *Gleason high risk* tidak mengalami resistensi. Hal ini tidak sejalan dengan hasil penelitian (Öztürk et al., 2024) yang menyatakan sebagian besar sampel yang diberi terapi ADT mengalami resistensi. Penelitian tersebut menggunakan 47 sampel dengan pasien berusia 70 tahun ke atas dengan ISUP grade 2 (3 pasien), 3 (8 pasien), 4 (15 pasien), dan 5 (22 pasien), lalu pasien diberikan terapi ADT selama 6 hingga 12 bulan. Sebagian besar pasien menjadi resistensi terhadap ADT setelah menjalani terapi selama 12-18 bulan. Hasil penelitian (Öztürk et al., 2024) menunjukkan bahwa respons awal terhadap ADT dapat diprediksi berdasarkan tingkat PSA sebelum terapi dan skor *Gleason* (pasien dengan skor *Gleason* 8-10 tidak mampu merespons ADT dibandingkan pasien dengan skor

Gleason 6). Hal ini dapat terjadi dikarenakan perbedaan karakteristik pasien dan penyakit (adanya dan lokasi metastasis, status kinjera, skor nyeri, dan skor *Gleason*) (Öztürk et al., 2024).

Pada penelitian ini didapatkan hasil analisis menyatakan adanya hubungan yang signifikan antara ISUP *grade* skor *Gleason* dengan eskalasi terapi. Berdasarkan penelitian yang ada, pemberian ADT pada pasien kanker prostat dengan skor *Gleason high risk* memiliki manfaat yang sedikit dalam kelangsungan hidup sehingga diperlukan pertimbangan untuk memperoleh terapi tambahan seperti *docetaxel* (Yang et al., 2019). Penelitian tersebut menguji efek terapi ADT untuk pasien kanker prostat dengan skor *Gleason* 8 dan skor *Gleason* 9-10. Ditemukan bahwa pasien kanker prostat dengan skor *Gleason* 9-10 memperoleh manfaat kelangsungan hidup yang lebih kecil dari ADT jika dibandingkan dengan pasien kanker prostat dengan skor *Gleason* 8 (Yang et al., 2019).

5. KESIMPULAN

Setelah melakukan analisis data dengan 50 sampel dari data rekam medis RSUP Dr. Sardjito untuk mengetahui hubungan antara ISUP *grade* skor *Gleason* dengan respons terapi, resistensi dan eskalasi terapi, dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut.

1. Tidak terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara ISUP *grade* skor *Gleason* dengan respons terapi ADT pada pasien kanker prostat stadium metastasis Di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.
2. Tidak terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara ISUP *grade* skor *Gleason* dengan resistensi terapi pada pasien kanker prostat stadium metastasis Di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.
3. Terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara ISUP *grade* skor *Gleason* dengan eskalasi terapi pada pasien kanker prostat stadium metastasis Di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

6. SARAN

1. ISUP *grade* skor *Gleason* dapat digunakan sebagai salah satu indikator tambahan dalam menentukan strategi pengelolaan terapi kanker prostat, khususnya pada pasien stadium metastasis.
2. Menggunakan sampel yang lebih besar agar dapat melihat heterogenitas dari kanker prostat, serta faktor lain yang mempengaruhi hasil penelitian.
3. Menambah durasi waktu yang lebih panjang sehingga dapat meneliti faktor-faktor lain yang mempengaruhi variabel pada kanker prostat.

Daftar Pustaka

1. Adhyam, M., Gupta, A.K., 2012. A Review on the Clinical Utility of PSA in Cancer Prostate. *Indian J Surg Oncol* 3, 120–129. <https://doi.org/10.1007/s13193-012-0142-6>
2. Ahmad M. Saleh, Marjaneh M. Fooladi, Wasileh Petro-Nustas, Ghadeer Dweik, Mohammad H. Abuadas, 2016. Early Detection and Screening For Prostate Cancer 5.
3. Bluemn, E., Nelson, P.S., 2012. The androgen/androgen receptor axis in

- prostate cancer. *Curr Opin Oncol* 24, 251–257. <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32835105b3>
4. Borley, N., Feneley, M.R., 2009. Prostate cancer: diagnosis and staging. *Asian J Androl* 11, 74–80. <https://doi.org/10.1038/aja.2008.19>
 5. Castro, E., Eeles, R., 2012. The role of BRCA1 and BRCA2 in prostate cancer. *Asian J Androl* 14, 409–414. <https://doi.org/10.1038/aja.2011.150>
 6. Chen, N., Zhou, Q., 2016. The evolving Gleason grading system. *Chin J Cancer Res* 28, 58–64. <https://doi.org/10.3978/j.issn.1000-9604.2016.02.04>
 7. Chopra, S., Foltz, W.D., Milosevic, M.F., Toi, A., Bristow, R.G., Ménard, C., Haider, M.A., 2009. Comparing oxygen-sensitive MRI (BOLD R2*) with oxygen electrode measurements: a pilot study in men with prostate cancer. *Int J Radiat Biol* 85, 805–813. <https://doi.org/10.1080/09553000903043059>
 8. Ferry Safriadi, Rainy Umbas, Danarto, Lukman Hakim, Syah Mirsa Warli, Agus Rizal Hamid, Syamsu Hudaya, Jufriady Ismy, Indrawarman Soerohardjo, Suharto Widjanarko, Wayan Yudianta, Eldien Muhammad Shidqy, 2022. Panduan Penanganan Kanker Prostat. Ikatan Ahli Urologi Indonesia.
 9. Fleshner, K., Carlsson, S.V., Roobol, M.J., 2017. The effect of the USPSTF PSA screening recommendation on prostate cancer incidence patterns in the USA. *Nat Rev Urol* 14, 26–37. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.251>
 10. Hajian-Tilaki, K., 2014. Sample size estimation in diagnostic test studies of biomedical informatics. *Journal of Biomedical Informatics* 48, 193–204. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2014.02.013>
 11. Harris, W.P., Mostaghel, E.A., Nelson, P.S., Montgomery, B., 2009. Androgen deprivation therapy: progress in understanding mechanisms of resistance and optimizing androgen depletion. *Nat Clin Pract Urol* 6, 76–85. <https://doi.org/10.1038/ncpuro1296>
 12. Hershman, D.L., Unger, J.M., Wright, J.D., Ramsey, S., Till, C., Tangen, C.M., Barlow, W.E., Blanke, C., Thompson, I.M., Hussain, M., 2016. Adverse Health Events Following Intermittent and Continuous Androgen Deprivation in Metastatic Prostate Cancer Patients. *JAMA Oncol* 2, 453–461. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.4655>
 13. Jiang, Y., Meyers, T.J., Emeka, A.A., Cooley, L.F., Cooper, P.R., Lancki, N., Helenowski, I., Kachuri, L., Lin, D.W., Stanford, J.L., Newcomb, L.F., Kolb, S., Finelli, A., Fleshner, N.E., Komisarenko, M., Eastham, J.A., Ehdaie, B., Benfante, N., Logothetis, C.J., Gregg, J.R., Perez, C.A., Garza, S., Kim, J., Marks, L.S., Delfin, M., Barsa, D., Vesprini, D., Klotz, L.H., Loblaw, A., Mamedov, A., Goldenberg, S.L., Higano, C.S., Spillane, M., Wu, E., Carter, H.B., Pavlovich, C.P., Mamawala, M., Landis, T., Carroll, P.R., Chan, J.M., Cooperberg, M.R., Cowan, J.E., Morgan, T.M., Siddiqui, J., Martin, R., Klein, E.A., Brittain, K., Gotwald, P., Barocas, D.A., Dallmer, J.R., Gordetsky, J.B., Steele, P., Kundu, S.D., Stockdale, J., Roobol, M.J., Venderbos, L.D.F., Sanda, M.G., Arnold, R., Patil, D., Evans, C.P., Dall'Era, M.A., Vij, A., Costello, A.J., Chow, K., Corcoran, N.M., Rais-Bahrami, S., Phares, C.,

- Scherr, D.S., Flynn, T., Karnes, R.J., Koch, M., Dhondt, C.R., Nelson, J.B., McBride, D., Cookson, M.S., Stratton, K.L., Farriester, S., Hemken, E., Stadler, W.M., Pera, T., Banionyte, D., Bianco, F.J., Lopez, I.H., Loeb, S., Taneja, S.S., Byrne, N., Amling, C.L., Martinez, A., Boileau, L., Gaylis, F.D., Petkewicz, J., Kirwen, N., Helfand, B.T., Xu, J., Scholtens, D.M., Catalona, W.J., Witte, J.S., 2021. Genetic factors associated with prostate cancer conversion from active surveillance to treatment. *HGG Adv* 3, 100070. <https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2021.100070>
14. Kishan, A.U., Wang, X., Seiferheld, W., Collette, L., Sandler, K.A., Sandler, H.M., Bolla, M., Maingon, P., De Reijke, T., Hanks, G.E., Nickols, N.G., Rettig, M., Drakaki, A., Reiter, R.E., Spratt, D.E., Kupelian, P.A., Steinberg, M.L., King, C.R., 2019. Association of Gleason Grade With Androgen Deprivation Therapy Duration and Survival Outcomes. *JAMA Oncol* 5, 91–96. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3732>
 15. Kumari, S., Sharma, V., Tiwari, R., Maurya, J.P., Subudhi, B.B., Senapati, D., 2022. Therapeutic potential of p53 reactivation in prostate cancer: Strategies and opportunities. *European Journal of Pharmacology* 919, 174807. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.174807>
 16. Leslie, S.W., Soon-Sutton, T.L., R I, A., Sajjad, H., Skelton, W.P., 2023. Prostate Cancer, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
 17. Munjal, A., Leslie, S.W., 2024. Gleason Score, in: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
 18. Narayan, V., Ross, A.E., Parikh, R.B., Nohria, A., Morgans, A.K., 2021. How to Treat Prostate Cancer With Androgen Deprivation and Minimize Cardiovascular Risk. *JACC CardioOncol* 3, 737–741. <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2021.09.014>
 19. Ng, K.L., 2021. The Etiology of Prostate Cancer, in: Bott, S.R., Ng, K.L. (Eds.), Prostate Cancer. Exon Publications, Brisbane (AU).
 20. Nungki Septi wulansari, Mieke Marindawati, 2020. Profil Prostate Spesific Antigen (PSA) pada Penyakit Prostat di Rumah Sakit Umum Daerah Cengkareng Jakarta Barat 1.
 21. Öztürk, A., Ergin, İ.E., Asdemir, A., Saygin, H., 2024. Predicting Response to Androgen Deprivation Therapy and Resistance to Castration in Metastatic Prostate Cancer. *Grand J Urol* 4, 83–88. <https://doi.org/10.5505/GJU.2024.54227>
 22. Prostate-Specific Antigen (PSA) Test - NCI [WWW Document], 2024. URL <https://www.cancer.gov/types/prostate/psa-fact-sheet> (accessed 1.24.25).
 23. Roberts, M.J., Teloken, P., Chambers, S.K., Williams, S.G., Yaxley, J., Samaratunga, H., Frydenberg, M., Gardiner, R.A. ('Frank'), 2018. Table 8, TNM Staging Classifications [per American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition 2016](198) [WWW Document]. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279042/table/prostate-cancer-det.primarytum/> (accessed 2.21.25).
 24. Sekhoacha, M., Riet, K., Motloun, P., Gumenku, L., Adegoke, A., Mashele, S., 2022. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Molecules* 27, 5730.

<https://doi.org/10.3390/molecules27175730>

25. Suzuki, K., Kise, H., Nishioka, J., Hayashi, T., 2007. The interaction among protein C inhibitor, prostate-specific antigen, and the semenogelin system. *Semin Thromb Hemost* 33, 46–52. <https://doi.org/10.1055/s-2006-958461>
26. The Global Cancer Observatory, 2021. Indonesia.
27. Yang, D.D., Chen, M.-H., Wu, J., Braccioforte, M.H., Moran, B.J., D'Amico, A.V., 2022. The risk of death from prostate cancer in men with Gleason score 3+4 prostate cancer treated using brachytherapy with or without a short course of androgen deprivation therapy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 40, 6.e21-6.e27. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.06.022>
28. Yang, D.D., Mahal, B.A., Muralidhar, V., Martin, N.E., Orio, P.F., Mouw, K.W., King, M.T., Choueiri, T.K., Trinh, Q.-D., Hoffman, K.E., Spratt, D.E., Feng, F.Y., Nguyen, P.L., 2019. Androgen Deprivation Therapy and Overall Survival for Gleason 8 Versus Gleason 9–10 Prostate Cancer. *European Urology* 75, 35–41. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.08.033>
29. Yun, J.W., Lee, S., Ryu, D., Park, S., Park, W.-Y., Joung, J.-G., Jeong, J., 2018. Biomarkers Associated with Tumor Heterogeneity in Prostate Cancer. *Transl Oncol* 12, 43–48. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2018.09.003>