

PENENTUAN GRADING DAN SKORING ADENOKARSINOMA PROSTAT DENGAN *GLEASON SCORE SYSTEM*

Oleh : dr Aswiyanti Asri, M.Si.Med, SpPA
Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas, Padang

ABSTRAK

Latar Belakang : Kanker prostat masih menjadi permasalahan kesehatan di seluruh dunia, khususnya pada pria, baik dari segi insiden maupun mortalitasnya. Data dari laboratorium Patologi Anatomi di Padang dan Bukittinggi, tercatat kanker genitalia menduduki peringkat ketiga keganasan terbanyak pada pria, yang sebagian besar berlokasi di prostat. Dewasa ini sudah dikenal *Gleason score system* yang dinilai secara mikroskopik dan menjadi parameter prognosis dan pemilihan terapi penderita karsinoma prostat.

Metode Penelitian : Telah dilakukan penelitian terhadap 116 kasus adenokarsinoma prostat yang didiagnosis di laboratorium Patologi Anatomi FK.Unand dan RSUP M.Jamil dari tahun 2000-2005. Dilakukan review preparat dan dinilai jenis histologik serta *Gleason grade* dan *Gleason score*. Dilakukan juga pengelompokan penderita berdasarkan tahun kasus, umur dan kesesuaian diagnosis klinis dan histopatologik.

Hasil dan Pembahasan : Penderita adenokarsinoma prostat berusia antara 45-88 tahun, dengan umur terbanyak adalah 61-70 tahun. Keakuratan diagnosis klinis yang dicurigai sebagai karsinoma cukup besar (54,9 %) tetapi masih banyak kasus yang diduga hanya BPH, ternyata secara mikroskopik adalah adenokarsinoma prostat atau hiperplasia prostat yang disertai adenokarsinoma prostat. *Gleason grade* terbanyak adalah 3 + 4 dan *Gleason Score terbanyak* 7. Hal ini sesuai dengan kepustakaan dimana $\frac{3}{4}$ kanker prostat banyak diderita oleh pria berusia 65 tahun atau lebih. Ketidakkuratan antara lain disebabkan oleh keterbatasan fasilitas dan biaya yang masih mahal, khususnya untuk pemeriksaan PSA yang sangat penting dalam pengelolaan kanker prostat. Sedangkan *Gleason score 7* termasuk skor mayoritas adenokarsinoma prostat, dengan perangai tumor *intermediate* atau *moderately differentiated*. Tidak ditemukan penderita dengan skor *Gleason well differentiated*, sebaliknya 27 kasus adalah *poorly differentiated*.

Penutup : Karakteristik (umur) penderita, dan skor Gleason penderita sesuai dengan kepustakaan, tetapi ketidaksesuaian diagnosis klinis dengan histopatologik perlu menjadi perhatian. Disarankan untuk melakukan penelitian lanjutan dengan melihat *survival rate* penderita.

PENDAHULUAN

Karsinoma prostat adalah kanker yang paling banyak ditemukan pada pria dan menjadi penyebab kematian kedua terbanyak pria karena kanker setelah kanker paru. Pada tahun 2003, ditemukan kira-kira 220.900 kasus baru karsinoma prostat dimana 29.000 diantaranya bersifat letal^{1,2}. Data dari laboratorium Patologi Anatomi di Padang dan Bukittinggi tahun 2000-2004, keganasan di genitalia menduduki tempat ketiga dari seluruh kanker pada pria, dimana sebagian besar berlokasi di prostat³.

Insiden kanker dapat ditemukan secara insidental dan meningkat sesuai usia, mencapai 70 % atau lebih pada pria berusia diatas 80 tahun. Kanker mikroskopik ini asimtomatik dan ditemukan saat otopsi atau pengangkatan prostat karena hiperplasia noduler prostat. Pasien dengan penyakit terlokalisir secara klinis tidak disertai gejala/keluhan miksi, dan lesi ditemukan melalui pemeriksaan rektal atau ditemukannya peningkatan level PSA (*prostate specific antigen*). Sebagian besar kanker prostat terletak di bagian perifer, jauh dari uretra sehingga keluhan miksi timbul pada saat sudah terlambat ¹.

Beberapa sistem grading telah diperkenalkan, antara lain sistim WHO yang sudah dimodifikasi oleh *Mostofi (2002)* yang berdasarkan pada derajat anaplasia inti, mitosis dan pembentukan struktur kelenjar serta sistem *Gleason*, yang sejauh ini merupakan yang terbaik ^{1,4}. Grading sangat penting pada kanker prostat karena grading merupakan penanda terbaik, bersama stadium, untuk prediksi prognosis ¹.

Gleason grading system diperkenalkan oleh *Dr Donald F. Gleason* dan penilaian berdasarkan kepada pola arsitektural kelenjar ganas yang diobservasi di bawah mikroskop ⁵. Pola sistem *Gleason* mempunyai korelasi dengan perilaku biologik tumor. Karsinoma prostat *Gleason 1 + 1* tumbuh lambat dan jarang menyebar, sedangkan kanker prostat *Gleason 4 + 5* sering sudah bermetastases pada saat didiagnosis ⁶.

Kanker prostat diobati dengan pembedahan, radioterapi dan manipulasi hormonal. Terapi utama bagi kanker prostat yang terlokalisir secara klinis adalah prostatektomi radikal. Prognosis sesudah prostatektomi radikal ditentukan oleh stadium, status margin dan *Gleason grade* ¹.

Obeservasi sehari-hari di laboratorium Patologi Anatomi di Indonesia, dan khususnya di Padang, jawaban pemeriksaan adenokarsinoma prostat masih banyak

yang belum disertai dengan Gleason *grade* dan Gleason skor. Memang sistem ini termasuk baru di Indonesia, sehingga pemakaiannya belum menyeluruh bahkan di antara patolog, walaupun ahli bedah sudah banyak yang memanfaatkan sistem ini dalam pengelolaan penderita. Permasalahan lain adalah, patolog masih sering menemukan kasus yang secara klinis diduga sebagai BPH (*benign prostatic hypertrophy*), setelah diamati dengan mikroskop, ditemukan fokus adenokarsinoma prostat selain hiperplasia prostat atau hanya adenokarsinoma prostat. Pemeriksaan PSA yang dapat membantu penegakan diagnosis belum dilakukan pada semua kasus karena keterbatasan fasilitas dan biaya.

TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN

Tujuan Umum

Memperkenalkan dan sekaligus menerapkan penetapan grading histologik adenokarsinoma prostat dengan *Gleason Grading System*.

Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik adenokarsinoma prostat yang didiagnosis di Laboratorium Patologi Anatomi Fak.Kedokteran Unand dan RSUP M.Jamil Padang
2. Melakukan *review* jawaban adenokarsinoma prostat selama ini yang belum mencantumkan grading berdasarkan *Gleason Grading System*.

Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan bermanfaat bagi patolog untuk membiasakan diri memakai *Gleason Grading/Score System* yang dewasa ini diperlukan oleh klinisi untuk penentuan terapi.

TINJAUAN PUSTAKA

Kanker prostat diderita oleh 1 dari 9 pria berusia diatas 65 tahun dan merupakan kanker yang paling banyak didignosis di Amerika Serikat ⁷. Data dari laboratorium Patologi Anatomi di Padang dan Bukittinggi tahun 2000-2004, keganasan di genitalia menduduki tempat ketiga dari seluruh kanker pada pria, dimana sebagian besar berlokasi di prostat ³.

Insiden kanker prostat menurut umur memperlihatkan peningkatan di banyak negara ⁸. Insiden di Amerika Serikat adalah 69 per 100.000 penduduk. Insiden kanker prostat laten bahkan lebih tinggi. Walaupun di Asia kasus kanker prostat lebih sedikit dibanding Amerika Serikat, insiden kanker prostat bentuk laten atau histologik identik di Jepang dan orang kulit putih Amerika Serikat. Asumsi bahwa kanker prostat, berasal dari akumulasi mutasi-mutasi genetik multipel menunjukkan bahwa mutasi molekuler inisial yang menjadi penyebab kanker laten ditemukan sama banyak pada orang Jepang dan Amerika Serikat, tetapi ada mutasi tambahan yang diduga berasal dari lingkungan, yang lebih rendah pada orang Jepang ¹.

Manifestasi klinik kanker prostat berasal dari efek pertumbuhan lokal tumor, penyebaran ke kelenjar getah bening regional dan metastases hematogen ke organ jauh seperti tulang. Walaupun sebagian besar pasien kanker prostat stadium dini asimptomatik, penyakit yang sudah meluas secara lokal dapat menyebabkan obstruksi atau gejala miksi iritatif yang disebabkan oleh pertumbuhan lokal tumor kedalam uretra atau leher kandung kencing dan/atau perluasan ke dalam trigonum kandung kencing ².

Mengikuti biopsi yang membuktikan adanya kanker prostat, secara klinik pasien diklasifikasikan atas stadium TNM yang berdasarkan pada luasnya tumor pada pemeriksaan rektal dan ada atau tidaknya metastases. Beberapa tahun terakhir telah

dikembangkan berbagai nomogram untuk meningkatkan kemampuan klinisi untuk memprediksi stadium patologik, yang merupakan pengukur *outcome* jangka panjang terbaik. Kemampuan untuk memprediksi stadium patologik dengan akurasi yang besar memberikan keleluasaan untuk memilih terapi inisial yang paling tepat. Nomogram semacam ini antara lain PSA, skor Gleason dan stadium klinik^{2,9}.

Dr Gleason pada tahun 1974 dan 1977 mempublikasikan sistem grading kanker prostat yang secara universal telah diterima. Sistemnya menilai grading kanker dengan melihat terutama pada pola kelenjar yang telah menjadi ganas tersebut⁵.

Sesuai dengan sistem Gleason, kanker prostat dibagi menjadi lima *grade* berdasarkan pada pola glandular dan derajat diferensiasi yang dilihat dengan mikroskop pembesaran rendah. *Grade 1* mewakili tumor berdiferensiasi paing baik, dimana kelenjar neoplastik seragam dan bulat dan tersusun dalam kelompok padat berbatas tegas. Sebaliknya, *grade 5* tidak memperlihatkan diferensiasi glandular, dan sel tumor menginfiltrasi stroma dalam bentuk sarang-sarang, atau kelompok. Sebagian besar tumor mengandung lebih dari satu pola, dimana pada satu kasus ditemukan gambaran primer dan sekunder yang dominan. Kedua *grade* numerik itu kemudian ditambahkan untuk mendapatkan skor Gleason. Tumor dengan hanya satu pola dianggap keduanya adalah pola primer dan sekunder dan skornya dilipatduakan^{1,8,10}.

Skor Gleason sering dikombinasikan menjadi suatu kelompok dengan perilaku biologik yang serupa ; 2-4 mewakili tumor berdiferensiasi baik ; 5-6 tumor berdiferensiasi sedang ; 7 tumor berdiferensiasi sedang sampai buruk dan 8-10 *high grade* kanker. Mayoritas kanker yang dapat diobati mempunyai skor Gleason 5-7¹.

Kanker prostat diobati dengan pembedahan, radioterapi dan manipulasi hormonal. Terapi utama bagi kanker prostat yang terlokalisir secara klinis adalah

5. Pengolahan dan Analisa Data

Hasil penelitian disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi dan diagram, terdiri atas :

- a. jumlah penderita setiap tahunnya
- b. karakteristik penderita
- c. kesesuaian diagnosis klinis dengan diagnosis histopatologik
- d. *Gleason grade/score*

GLEASON SCORE SYSTEM

Gleason Grade	Mikroskopik
1	Massa tumor padat dengan sel pucat dan jelas, kelenjar terpisah disertai lumen
2	Massa tumor padat (lebih longgar dibanding grade 1)
3	Kelenjar disertai lumen, dikelilingi stroma. Banyak kelenjar yang menginfiltrasi stroma, dengan sel yang gelap dan bentuk kelenjar bervariasi
4	Disrupsi dan hilangnya unit kelenjar normal. Kelenjar berfusi
5	Sel tumor memadat, tidak ada pembentukan struktur kelenjar

Ket : *Gleason Score* adalah penjumlahan *gleason grade*.

Gleason Score System dapat dipakai untuk prediksi prognosis maupun perilaku tumor, sebagai berikut :

Prostate Cancer Grading System (Gleason score 2 – 10)

<i>Gleason Score</i>	<i>Relative Tumor Behavior</i>
2 – 4	<i>slow growing (well differentiated)</i>
5 – 7*	<i>intermediate (moderately differentiated)</i>
8 – 10	<i>fast growing (poorly differentiated)</i>

* *most common variety*

Sumber :

11

HASIL PENELITIAN

Selama tahun 2000-2005 di laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dan RSUP M.Jamil Padang ditemukan 116 kasus adenokarsinoma prostat yang telah didiagnosis secara histopatologik. Penderita

berasal dari Sumatera Barat dan luar Sumatera Barat, dengan ras yang juga berbeda-beda, antara lain Minang, Jawa, Sunda. Sediaan yang dikirim adalah sediaan TUR Prostat atau sediaan prostat utuh dari radikal prostatektomi. Pengambilan sampel dari jaringan basah dilakukan secara acak dari beberapa bagian yang diharapkan sudah representatif. Kasus adenokarsinoma prostat yang tercatat dalam kasus tetapi tidak ditemukan *slide* ataupun blok parafinnya, tidak dijadikan sampel karena tidak dapat dilakukan *review* preparat. Masih ditemukan juga status yang tidak mencantumkan keterangan yang lengkap, seperti umur penderita dan diagnosis klinis.

Tabel.1. Distribusi penderita berdasarkan tahun

Tahun	n	%
2000	23	19,8
2001	19	16,4
2002	14	12,1
2003	16	13,8
2004	23	19,8
2005	21	18,1
Jumlah	116	100,0

Tabel 1 menunjukkan jumlah penderita adenokarsinoma prostat setiap tahunnya. Penderita terbanyak adalah tahun 2000 dan 2004 yaitu 23 kasus. Terdapat variasi jumlah kasus setiap tahunnya, tanpa kecenderungan menurun atau meningkat.

Tabel.2. Distribusi penderita berdasarkan umur

Umur (tahun)	n	%
≤ 40	0	0
41-50	2	1,7
51-60	28	24,1
61-70	50	43,1
71-80	23	19,8
81-90	8	6,9
>90	0	0
Data tidak tercantum	5	4,3
Jumlah	116	100,0

Pada tabel 2 terlihat bahwa 43,1 % penderita berumur antara 61-70 tahun. Umur penderita termuda 45 tahun dan tertua 88 tahun. Masih ditemukan juga status yang tidak dicantumkan umur penderita.

Tabel 3. Kesesuaian diagnosis klinis dengan diagnosis histopatologik

Diagnosis Klinis	Diagnosis Histopatologik			
	Adenokarsinoma Prostat		Hiperplasia dan Adenokarsinoma Prostat	
	n	%	n	%
B P H	20	28,2	34	75,6
Karsinoma	39	54,9	7	15,6
BPH + Karsinoma	0	0	1	2,2
BPH DD/ Karsinoma	8	11,3	2	4,4
Abses	1	1,4	0	0
TCC	1	1,4	0	0
Fibrosis	1	1,4	0	0
Data tidak tercantum	1	1,4	1	2,2
Jumlah	71	100,0	45	100,0

Keterangan :

BPH = *benign prostat hypertrophy*

DD/ = *differential diagnosis*

TCC = *Transitional cell carcinoma*

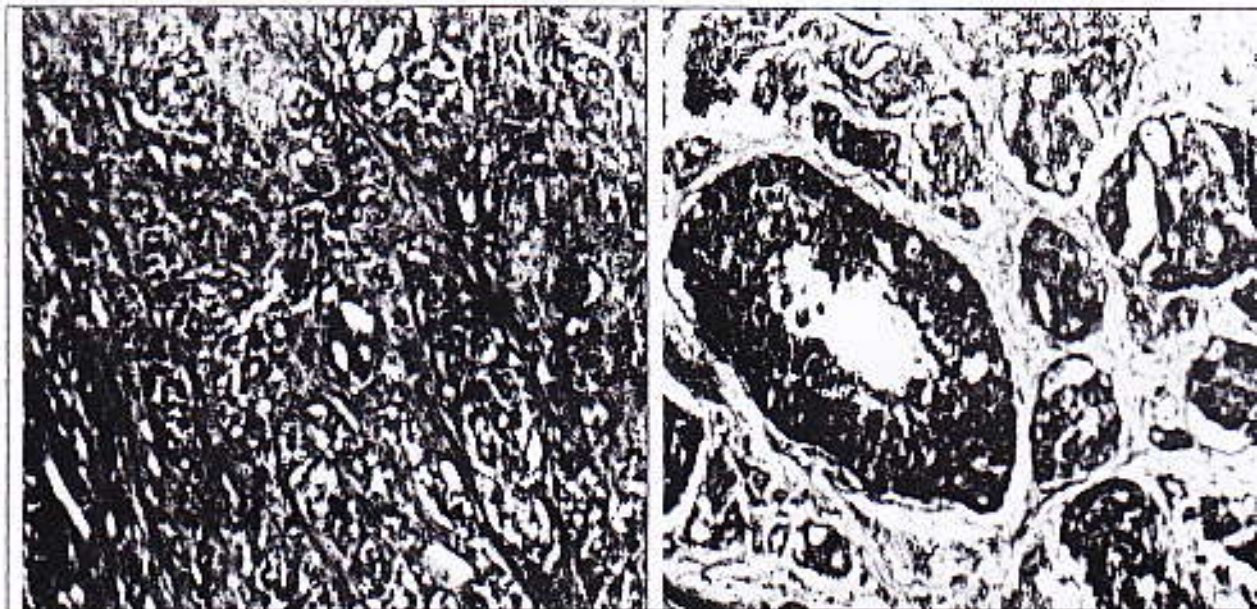
Tabel 3 menunjukkan kesesuaian diagnosis klinis dengan diagnosis histopatologik. Untuk kasus yang dicurigai karsinoma secara klinis, ternyata 54,9 % akurat, dimana memang terbukti adenokarsinoma prostat secara histopatologik. Tetapi pada 20 kasus yang diduga hanya BPH, ternyata adalah adenokarsinoma prostat. Demikian pula 75,6 % kasus yang diduga BPH, ternyata selain fokus hiperplasia prostat, ditemukan juga bagian yang sudah berubah menjadi adenokarsinoma prostat.

Tabel 4. Gleason Grade dan Gleason Score

Gleason Score	Gleason Score	n	%
1 + 1	2	0	0
1 + 2	3	0	0
1 + 3	4	0	0
1 + 4	5	0	0
1 + 5	6	0	0
2 + 2	4	0	0
2 + 3	5	9	7,8
2 + 4	6	0	0
2 + 5	7	0	0
3 + 3	6	39	33,6
3 + 4	7	41	35,3
3 + 5	8	0	0
4 + 4	8	15	12,9
4 + 5	9	9	7,8
5 + 5	10	3	2,6
		116	100,0

Tabel 4, grading terbanyak adalah grading 3 dan grading 4 (skor 7) yaitu 35,3 % kasus. Tidak ditemukan kasus dengan grading yang rendah, sebaliknya ditemukan beberapa kasus dengan grading dan skoring yang paling buruk (grade 5, skor 10).

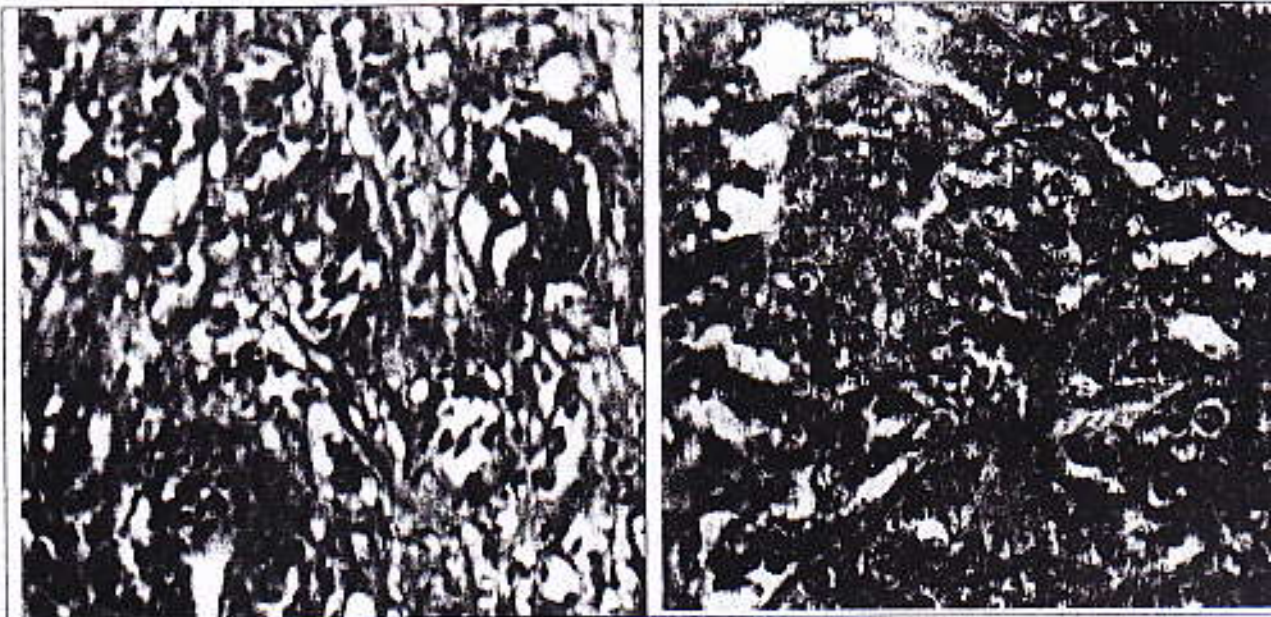
Gambaran mikroskopik adenokarsinoma prostat sesuai grading dan skoring dapat dilihat pada gambar di bawah ini :



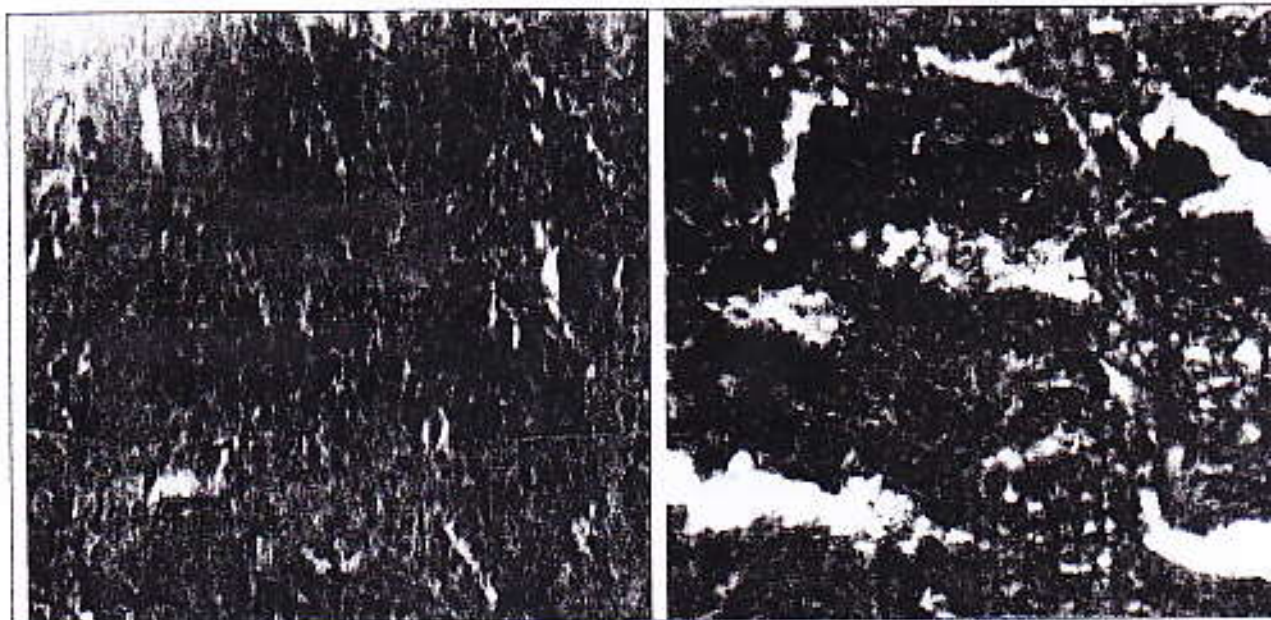
Gambar 1. *Gleason grade 3 + 4; Gleason score 7*



Gambar 1. *Gleason grade 4 + 4; Gleason score 8*



Gambar 1. *Gleason grade 4 + 5; Gleason score 9*



Gambar 1. *Gleason grade 5 + 5; Gleason score 10*

PEMBAHASAN

Grading tumor pada kanker prostat adalah penilaian dasar biologik dan prognosis. Grading tumor didefinisikan sebagai properti kanker yang terlepas dari lokasi tumor, yang ditentukan dari biopsi maupun prostatektomi radikal. Prognosis merujuk pada potensi agresivitas biologik (metastasis) yang diperkirakan pada penderita kanker prostat. *Gleason score*, grading jaringan kanker prostat yang paling banyak dipakai dewasa ini adalah parameter prognostik yang paling penting. *Gleason score* dapat memprediksi kemungkinan pasien meninggal karena penyakit ini. Jadi, sekali diagnosis kanker prostat ditegakkan melalui biopsi, grading tumor terutama *Gleason score* sangat mempengaruhi keputusan pemilihan terapi¹².

Selama periode 2000-2005 ditemukan 116 kasus adenokarsinoma prostat yang didiagnosis di laboratorium Patologi Anatomi FK.Unand dan RSUP M.Jamil Padang. Kanker ini mengenai penderita berusia antara 45 tahun-88 tahun, dengan jumlah penderita terbanyak antara umur 61-70 tahun. Hal ini sesuai dengan kepustakaan dimana dikatakan bahwa kanker prostat banyak terjadi pada laki-laki tua. Insiden kanker prostat rendah < usia 50 tahun dan semakin meningkat setelah usia tersebut¹⁰. Di seluruh dunia, ⅓ kanker prostat diderita pria berumur 65 tahun atau lebih.

Masih banyak ditemukan ketidaksesuaian diagnosis klinis dengan diagnosis histopatologik. Untuk kasus yang dicurigai karsinoma, keakuratan cukup tinggi yaitu 54,9 % tetapi untuk kasus yang diduga hanya BPH, ternyata secara histopatologik terbukti adalah adenokarsinoma prostat (28,2 %), bahkan sangat tinggi (75,6 %) pada kasus hiperplasia prostat yang disertai adenokarsinoma prostat. Dalam literatur disebutkan bahwa kanker prostat seringkali asimtomatik, hanya dapat dideteksi dengan *digital rectal examination*. Kanker prostat biasanya timbul di zona perifer, sehingga obstruksi kandung kencing biasanya disebabkan oleh hiperplasia.

Bagaimanapun, 8,0 % spesimen reseksi transurethral ternyata adalah karsinoma, dan kadang-kadang, obstruksi miksi disebabkan oleh tumor di perifer yang sangat besar. Kanker lokal lanjut dapat disertai nyeri pelvik, perdarahan rektal atau obstruksi¹⁰. Skrining PSA membantu menurunkan kejadian kanker simptomatik. Tetapi fasilitas pemeriksaan PSA belum ada di kota Padang. Bila diperlukan, spesimen harus dikirim ke Jakarta, dengan biaya yang mahal, sehingga hal ini menjadi salah satu kendala dalam diagnosis dan pengobatan kanker prostat.

Grading tumor terbanyak adalah 3 + 4 (skor 7) (35,3 %) dan 3 + 3 (skor 6) (33,6 %). Hal ini juga sesuai dengan kepustakaan dimana skor terbanyak adalah 6 dan 7¹⁰. Skor 2-4 berarti tumor mempunyai sifat pertumbuhan yang lambat (*well differentiated*); skor 5-7 sifat pertumbuhan *intermediate (moderately differentiated)* dan skor 8-10 *poorly differentiated* (pertumbuhan cepat)¹². Tidak ditemukan kasus dengan skor rendah (2-4) tetapi ada 27 kasus dengan skor 8-10.

PENUTUP

Kesimpulan :

1. Selama periode 2000-2005 didapatkan 116 kasus adenokarsinoma prostat pada penderita berusia 45-88 tahun. Umur terbanyak adalah 61-70 tahun.
2. *Gleason grade* terbanyak adalah 3 + 4 sedangkan *Gleason Score* terbanyak adalah 7 (*intermediate/moderately differentiated*).

Saran :

1. Bagi patolog, diharapkan dapat memahami dan mencantumkan *Gleason Grade* dan *Gleason Score* dalam jawaban adenokarsinoma prostat.
2. Bagi ahli bedah, agar menuliskan keterangan klinis dan identitas penderita secara lengkap dalam formulir permintaan pemeriksaan patologi anatomi,

termasuk level PSA. Diharapkan juga agar lebih dipahami manifestasi klinis dan pengelolaan penderita karsinoma prostat ini, dan dilakukan pemeriksaan penunjang sehingga diagnosis kerja dapat lebih akurat.

3. Bagi peneliti atau peneliti lain, dapat dilakukan penelitian lanjutan dengan menilai *survival rate* penderita dan hubungannya dengan *Gleason Score*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Robbins and Cotran. The lower urinary tract and male genital system. In : Robbins and Cotran –pathologic basis of diseases. 7th edition. Volume II : Philadelphia : Elsevier Saunders, 2005 : 1047-56.
2. Dreicer R. Prostate cancer.
3. Data tahun 2000-2004 dari Laboratorium Patologi Anatomi FK.Unand, RSUP M.Jamil Padang dan RSAM Bukittinggi.
4. Sutisna Himawan. Histologic grading of prostate cancer.
5. Ramnani DM. Understanding gleason grading system for prostate cancer. <http://prostate-help.org/cogleas.htm>.
6. Neuwirth H. Gleason score. <http://www.marinulogy.com/articles/cap/learning/gleasonscore.htm>.
7. Abate-Shen C, Shen MM. Molecular genetics of prostate cancer. Genes and Development. 2000 : 14 (19) : 2410-34.
8. Rosai J. Male reproductive system. In : Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 9th edition. Volume I : Edinburgh-Toronto 2000 : 390-392.
9. Neuwirth H. Prostate specific antigen (PSA). <http://www.marinulogy.com/articles/cap/learning/psa.htm>.
10. WHO. Tumours of the prostate. In : Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon : IARC Press, 2004 : 179-85.
11. <http://www.prostateprogram.org/prognostic.html>
12. O'Dowd GJ, Veltri RW, Miller MC, Strum SB. The gleason score : a significant biologic manifestation of prostate cancer aggressiveness on biopsy. http://www.prostate-cancer.org/education/staging/Dowd_GleasonScore.htm.