

# Ekspresi Tinggi *Androgen Receptor* Sebagai Penentu Prognosis Adenokarsinoma Prostat di Sumatera Barat

Putriyuni, A<sup>1</sup>, Nurwiyeni<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bagian Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah, Padang, Indonesia

Email: [anandia\\_putriyuni@yahoo.com](mailto:anandia_putriyuni@yahoo.com)

## Abstrak

**Pendahuluan:** Adenokarsinoma adalah jenis kanker prostat terbanyak didiagnosis sampai saat ini. *Androgen receptor* (AR) berperan penting dalam inisiasi, pertumbuhan dan progresifitas adenokarsinoma prostat, tetapi mekanisme AR masih belum jelas. Analisa ekspresi AR sebagai biomarker prognosis adenokarsinoma prostat belum pernah dilakukan di Sumatera Barat. **Tujuan penelitian:** Untuk menganalisa ekspresi tinggi AR dalam penentuan prognosis adenokarsinoma prostat di Sumatera Barat. **Metode:** Rancangan penelitian analitik observasional dengan desain *cross sectional*. Penelitian dilakukan bulan November 2019 sampai Oktober 2020. Sampel digunakan sebanyak 56 kasus adenokarsinoma prostat secara *consecutive sampling* yang tersimpan di laboratorium Patologi Anatomik di Sumatera Barat. Slaid yang telah terwarnai hematoxyline dan eosin (HE) dan blok parafin dikumpulkan. Selanjutnya dilakukan *review* slaid untuk menentukan Gleason score berdasarkan *International Society of Urological Pathology* (ISUP) 2014/WHO edisi 2016. Metode pewarnaan imunohistokimia (IHK) pada AR untuk menganalisis ekspresi protein secara semikuantitatif. Ekspresi tinggi AR jika interpretasi yang ditemukan *strong*. Analisis data secara statistik menggunakan uji *Chi-square*. **Hasil:** Hasil penelitian mendapatkan kasus adenokarsinoma prostat terbanyak adalah *high grade* Gleason score (Gleason score 8-10) yaitu 43 (76,79%) kasus dan ekspresi tinggi AR 29 (51,80%) kasus. Adenokarsinoma prostat dengan *high grade* Gleason score ditemukan ekspresi tinggi AR lebih banyak dibandingkan ekspresi rendah AR. Secara statistik terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi tinggi AR dengan Gleason score ( $p=0,018$ ). **Kesimpulan:** Ekspresi tinggi AR merupakan penanda penting untuk progresifitas tumor. Ekspresi AR sebaiknya diperiksa pada kasus adenokarsinoma prostat untuk menentukan prognosis pasien.

**Kata kunci --** Adenokarsinoma prostat, *Androgen receptor*, Gleason score, Prognosis

## Abstract

**Introduction:** Adenocarcinoma is the most type of prostate cancer diagnosed until now. Androgen receptor (AR) plays important roles in initiation, growth and progression of prostate adenocarcinoma. However, the mechanism of AR is unclear. Analysis of AR expression as the prognostic biomarker in prostate adenocarcinoma has never been done in West Sumatera. **Aims:** To analyze high AR expression in determining the prognosis of prostate adenocarcinoma in West Sumatera. **Method:** The observational analytic study was done with cross sectional design. This study

was conducted from November 2019 to October 2020. Samples of 56 prostate adenocarcinoma were collected by consecutive sampling stored in Anatomical Pathology Laboratories in West Sumatera. Hematoxylin and eosin (HE) stained slides and paraffin blocks were retrieved. Slides were evaluated to review Gleason score based on the International Society of Urological Pathology (ISUP) 2014/WHO 2016. Immunohistochemistry (IHC) staining method with AR antibody was performed to discover protein expression semiquantitatively. High AR expression was characterized by strong interpretation. Statistical data analysis used Chi-square test. **Results:** The results showed that the most prostate adenocarcinoma was high grade Gleason score (Gleason score 8-10) in 43 (76.79%) cases and high AR expression in 29 (51.79%) cases. High grade Gleason score of prostate adenocarcinoma showed high AR expression more than low AR expression. There was statistically significant correlation between AR expression and Gleason score ( $p=0.018$ ). **Conclusion:** High AR expression is the important marker of tumor progression. We suggest that AR expression should be performed in patients of prostate adenocarcinoma for prognosis.

**Keywords -- Prostate adenocarcinoma, Androgen receptor, Gleason score, Prognosis**

## I. PENDAHULUAN

Kanker prostat merupakan keganasan yang sering ditemukan pada laki-laki saat ini, dilaporkan sebagai kasus terbanyak ke-2 (13,5%) di dunia setelah paru berdasarkan data GLOBOCAN oleh IARC tahun 2018. Data tersebut menunjukkan jumlah kasus baru 1,3 juta (7,1%), meningkat dari data tahun 2012 sebanyak 1,1 juta. Kanker prostat urutan ke-5 penyebab kematian akibat kanker pada laki-laki.<sup>1,2,3</sup> Prevalensi kasus kanker prostat di Sumatera Barat tahun 2013 dilaporkan sebesar 0,1 %.<sup>4</sup> Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia melaporkan kanker prostat menduduki urutan ke-4 dari 10 tumor primer terbanyak pada laki-laki di Indonesia tahun 2014.<sup>5</sup>

Pertumbuhan, progresifitas dan metastase kanker prostat sangat dipengaruhi oleh sinyal *androgen receptor* (AR). Mekanisme AR dalam kontribusi terhadap inisiasi dan progresifitas kanker prostat masih belum jelas. Sinyal AR merupakan suatu jalur yang kritis untuk sel tumor untuk kanker prostat. Terapi *androgen deprivation therapy* (ADT) masih menjadi penatalaksanaan paling utama untuk pasien baik lokal maupun metastase. Tetapi, seiring waktu kebanyakan sel kanker menunjukkan beberapa mekanisme jalur pensinyalan AR diaktifkan atau dipertahankan selama pemberian ADT sehingga resisten terhadap ADT.<sup>6,7</sup> Penelitian lain oleh Chen et al., (2017) yang mendapatkan ekspresi AR tinggi pada pasien adenokarsinoma prostat yang bermetastasis ke tulang dibandingkan tanpa metastasis ( $p < 0,001$ ).<sup>8</sup>

Jenis kanker prostat yang paling banyak didiagnosis adalah adenokarsinoma (95% dari semua kasus kanker prostat). Adenokarsinoma (*acinar adenocarcinoma*) prostat didefinisikan sebagai tumor ganas invasif terdiri atas sel tumor epitel prostat yang tersusun dalam berbagai pola histomorfologi seperti kelenjar, pita, sel

tunggal, lembaran dengan inti atipik dan tidak ditemukan sel basal. Diagnosis adenokarsinoma prostat menggunakan sistem berdasarkan Gleason *score* yang telah diterapkan oleh patolog sejak lama. Sistem tersebut diperkenalkan pertama kali oleh Donald F. Gleason, yang digunakan secara luas untuk adenokarsinoma prostat. Hasil skor dari sistem Gleason merupakan prediktor terkuat untuk perilaku biologik sel tumor dan salah satu faktor prognostik yang penting untuk menilai progresifitas penyakit dan metastase pada adenokarsinoma prostat.<sup>9</sup> Penelitian pendahuluan tentang profil adenokarsinoma prostat di Sumatera Barat periode 2015-2018 didapatkan 222 kasus. Adenokarsinoma prostat terbanyak dengan derajat histopatologi *poorly differentiated / undifferentiated* yaitu 64,41% dan WHO *grade group 5* sebanyak 44,59%. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisa hubungan ekspresi AR dengan salah satu parameter prognosis yang penting pada adenokarsinoma prostat yaitu Gleason *score*.

## II. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain *cross sectional*. Sampel sebanyak 56 kasus adenokarsinoma prostat secara *consecutive sampling* yang tersimpan di laboratorium Patologi Anatomi di wilayah Sumatera Barat (Sentra Diagnostik FK Unand, RSUP dr. M. Djamil, RSI Ibnu Sina, RSK Ropanasuri, RSI Siti Rahmah Padang, RSUD Achmad Mochtar dan RS Madina Bukittinggi).

Sampel penelitian yang memenuhi kriteria inklusi adalah data yang lengkap berupa usia, slaid dan blok parafin. Kriteria eksklusi adalah kasus kanker prostat yang telah diberikan terapi, slaid yang tidak dapat dinilai dan blok parafin yang tidak dapat dilakukan pewarnaan imunohistokimia (IHK) disebabkan rusak atau tidak cukup mengandung jaringan tumor. Data primer dalam penelitian ini adalah hasil *review* slaid dan pewarnaan IHK, sedangkan data

sekunder adalah usia pasien. Penelitian dilaksanakan bulan November 2019 sampai Oktober 2020 dan telah lolos uji kaji etik Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah.

Peneliti melakukan pengumpulan slaid HE dan blok parafin, selanjutnya dilakukan *review Gleason score* yaitu penjumlahan dua pola sel tumor yang dominan berdasarkan ISUP 2014/WHO 2016. Pengelompokan *Gleason score* berdasarkan *histopathological grading* dan *WHO grade group*.<sup>10,11</sup> Pengelompokan tersebut kemudian diklasifikasikan menjadi *high* dan *low grade*.

Blok parafin yang representatif dipilih untuk pemeriksaan IHK. Pemotongan blok parafin dengan ketebalan 4-5  $\mu\text{m}$  yang akan dilanjutkan dengan proses deparafinisasi, rehidrasi dan antigen *retrieval* dengan metode pemanasan. Antibodi primer yang digunakan *monoclonal mouse anti-human AR (clone AR441, DAKO, pengenceran 1:100)*. Kontrol positif adalah lesi jinak prostat.

Ekspresi AR dinilai secara semikuantitatif pada inti sel tumor. Penilaian tersebut dengan rumus IRS (*immunoreactive score*) yaitu perkalian *percentage of positive cell (PP)* dengan skor 0,1,2,3,4 (0, 1= <10%, 2= 10-50%, 3=51-80%, 4= >80%) dan *staining intensity (SI)* dengan skor 0,1,2,3 (skor 0=negatif, 1=lemah, 2= sedang, 3= kuat). Nilai IRS adalah 0 – 12, selanjutnya ditentukan interpretasinya yaitu 0-1= *negative*, 2-3= *mild*, 4-8= *moderate*, 9-12= *strong*. Nilai *cut-off* ditentukan pada angka 9 untuk dikelompokkan ke dalam ekspresi rendah (interpretasi *negative*, *mild*, *moderate*) dan tinggi (interpretasinya *strong*). Analisis statistik mencari rata-rata, standar deviasi untuk data univariat dan uji Chi-square untuk menentukan hubungan antar variabel dengan  $p < 0,05$ .

### III. HASIL

**A. KARAKTERISTIK SUBJEK PENELITIAN**  
Hasil penelitian seperti pada Tabel 1, didapatkan rata-rata usia pasien  $70,68 \pm 7,99$  tahun dengan rentang usia 55 sampai 90 tahun. Kasus adenokarsinoma prostat terbanyak ditemukan pada kelompok usia 71-80 tahun sebanyak 25 (44,64%) orang, diikuti kelompok usia 61-70 tahun sebanyak 19 (33,93%) orang.

**TABEL 1. KARAKTERISTIK SUBJEK PENELITIAN**

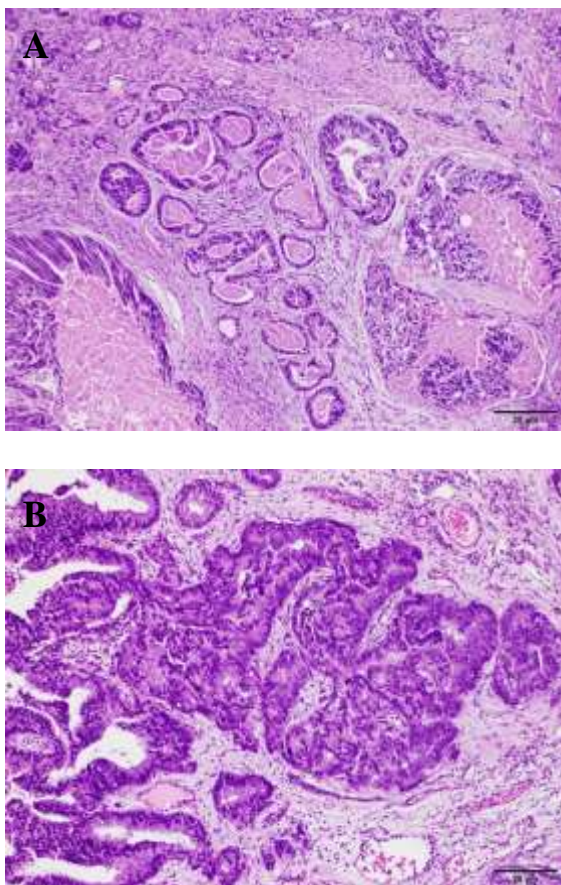
Karakteristik	f (n = 56)	%
<b>Usia (tahun)</b>		
Mean $\pm$ SD	70,68 $\pm$ 7,99	
< 51	0	0
51 – 60	7	12,50
61 – 70	19	33,93
71 – 80	25	44,64
81 – 90	5	8,93
>90	0	0

### B. HISTOPATOLOGI ADENOKARSINOMA PROSTAT

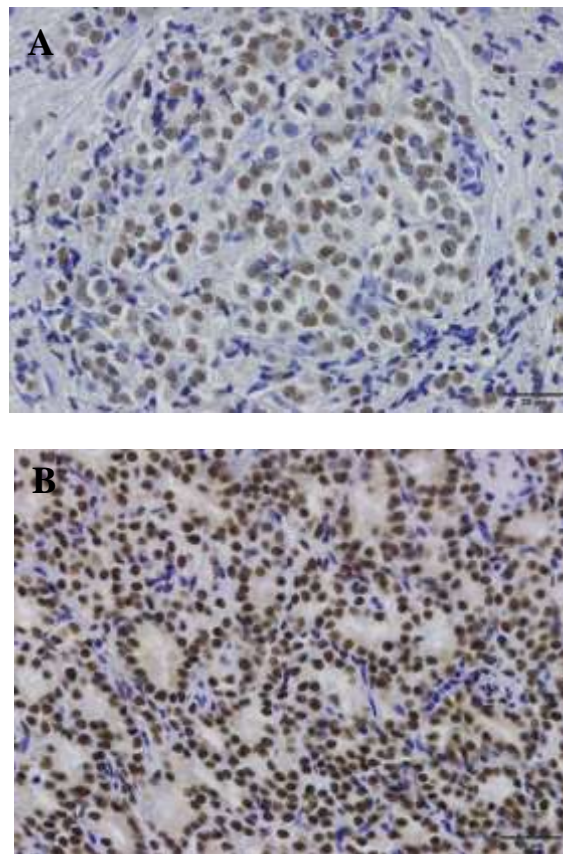
Hasil *review* slaid HE dengan gambaran histopatologi ditemukan adenokarsinoma prostat terbanyak adalah *Gleason score* 9 sebanyak 25 (44,64 %) kasus (Tabel 2) dengan gambaran komedonekrosis dan *cribriform* (Gambar 1A), diikuti *Gleason score* 8 sebanyak 16 (28,57%) kasus dengan gambaran kelenjar yang mengalami fusi dan *cribriform* (Gambar 1B). Kelompok berdasarkan *histopathological grading* terbanyak *poorly differentiated/undifferentiated (Gleason score 8-10)* yaitu 43 (76,78%) kasus dan *WHO grade group 5 (Gleason score 9-10)* sebanyak 27 (48,21%).

**TABEL 2. HISTOPATOLOGI ADENOKARSINOMA PROSTAT**

Histopatologi	f (n = 56)	%
<b>Gleason Score</b>		
6	1	1,79
7	12	21,43
8	16	28,57
9	25	44,64
10	2	3,57
<b>Histopathological Grading</b>		
<i>Well Differentiated</i>	1	1,79
<i>Moderately Differentiated</i>	12	21,43
<i>Poorly Differentiated/ Undifferentiated</i>	43	76,78
<b>WHO Grade Group</b>		
Grade 1	1	1,79
Grade 2	8	14,29
Grade 3	4	7,14
Grade 4	16	28,57
Grade 5	27	48,21
<b>Klasifikasi Gleason Score</b>		
<i>Low Grade</i>	13	23,21
<i>High Grade</i>	43	6,79



**GAMBAR 1. GAMBARAN HISTOPATOLOGI ADENOKARSINOMA PROSTAT. A. GLEASON SCORE 9, B. GLEASON SCORE 8 (HE, 100X).**



**Gambar 2. Ekspresi AR pada adenokarsinoma prostat, A. Ekspresi rendah AR, B. Ekspresi tinggi AR (400x).**

**C. PEWARNAAN IHK**

Hasil pewarnaan IHK menunjukkan ekspresi tinggi AR (Gambar 2) paling banyak ditemukan yaitu 29 (51,79%) kasus.

Distribusi ekspresi AR berdasarkan Gleason score pada Tabel 3. memperlihatkan bahwa kasus adenokarsinoma prostat dengan Gleason score 8-10 yang selanjutnya diklasifikasikan sebagai *high grade* Gleason score menunjukkan ekspresi tinggi AR lebih banyak dibandingkan ekspresi rendah AR.

**TABEL 3. DISTRIBUSI EKSPRESI AR BERDASARKAN GLEASON SCORE**

		Gleason score					Total
		6	7	8	9	10	
Ekspresi AR	Renah	1	9	7	10	0	27
		3,7%	33,3%	25,9%	37%	0%	100%
	Tinggi	0	3	9	15	2	29
		0%	10,3%	31%	51,7%	6,9%	100%
Total		1	12	16	25	2	56
		1,8%	21,4%	28,6%	44,6%	3,6%	100%

**TABEL 4. HUBUNGAN EKSPRESI AR DENGAN GLEASON SCORE**

		Gleason score		Total	p	OR (CI)
		Low Grade	High Grade			
Ekspresi AR	Renah	10	17	27	0,018	5,098 (1,233-21,254)
		37%	63%	100%		
	Tinggi	3	26	29		
		10,3%	89,7%	100%		
Total		13	43	56		
		23,2%	76,8%	100%		

Analisis statistik menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan ekspresi AR dengan Gleason score ( $p=0,018$ ). Nilai  $OR=5,098$  ( $CI=1,233-21,254$ ) berarti adenokarsinoma prostat dengan *high grade* Gleason score 5,098 kali menunjukkan ekspresi tinggi AR dibandingkan ekspresi rendah AR (Tabel 4).

#### IV. PEMBAHASAN

##### A. KARAKTERISTIK SUBJEK PENELITIAN

Kanker prostat merupakan penyakit yang berhubungan dengan usia. Kanker prostat adalah keganasan terbanyak yang dilaporkan pada laki-laki usia tua. Insiden kasus kanker prostat serta kematian meningkat seiring peningkatan usia. Lebih 75% kasus ditemukan pada usia lebih dari 65 tahun dan jarang ditemukan pada usia kurang 50 tahun.<sup>12</sup>

Jumlah kasus terbanyak ditemukan pada kelompok usia 71-80 tahun sebanyak 25 (44,64%) orang, diikuti kelompok usia 61-70 tahun sebanyak 19 (33,93%) orang. Hasil tersebut sama dengan penelitian Oktavia

dkk., (2020) di laboratorium Patologi Anatomi di Sumatera Barat periode 2015-2017 yang melaporkan terbanyak kelompok usia 71-80 tahun sebanyak 42 (39,62%) orang, diikuti kelompok usia 61-70 tahun sebanyak 35 (33,02%) orang.<sup>13</sup> Sementara penelitian Solang dkk., (2016) di RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado mendapatkan kasus terbanyak pada kelompok usia 61-70 tahun (37% kasus), sedikit lebih banyak dari kelompok usia 71-80 tahun (33,3% kasus).<sup>14</sup>

##### B. HISTOPATOLOGI ADENOKARSINOMA PROSTAT

Penelitian ini mendapatkan kasus terbanyak Gleason score 9 dengan jumlah 25 (44,64%) kasus, diikuti Gleason score 8 sebanyak 16 (28,57%) kasus. *Histopathological grading* ditemukan terbanyak *poorly differentiated / undifferentiated* (Gleason score 8-10) sebanyak 43 (76,78%) kasus dan WHO grade group 5 (Gleason score 9-10) sebanyak 27 (48,21%) kasus. Penelitian Solang dkk., (2016) di RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado menemukan hasil yang sama dengan kasus terbanyak Gleason score 8-10 yaitu 46,7% kasus.<sup>14</sup>

Penelitian Hashmi et al., (2019) di *Pathology Department Liaquat National Hospital Karachi* juga mendapatkan hasil Gleason score terbanyak 8-10 yaitu 64 (52,89%) kasus dan WHO grade group 5 sebanyak 37 (30,6%) kasus. Lekshmy dan Prema (2019) dari *Department of Pathology Government Medical College Trivandrum India* mendapatkan hasil sejalan dengan kasus terbanyak (50% kasus) *histopathological grading poorly differentiated/undifferentiated* (Gleason score 8-10). Penelitian kolaboratif Chen et al., (2014) pada beberapa negara di Asia melaporkan Indonesia adalah negara yang paling tinggi kasus kanker prostat dengan Gleason score  $>7$  (70%).<sup>15</sup>

##### C. PEWARNAAN IHK

*Androgen receptor* merupakan biomarker yang penting pada banyak kanker khususnya

organ genitalia, termasuk adenokarsinoma prostat. Salah satu penelitian melaporkan ekspresi AR yang positif paling banyak (95% kasus) pada adenokarsinoma prostat dibandingkan kanker urogenital lainnya, dengan sensitivitas 94,8%, spesifitas 81,4% dan positif kuat 73%.<sup>16</sup>

Penelitian ini menemukan ekspresi tinggi AR pada 29 (51,80%) kasus. Hasil penelitian ini sama dengan penelitian yang dilaporkan oleh Hashmi et al., (2019) mendapatkan terbanyak ekspresi tinggi AR yaitu 68 (56,2%) kasus. Demikian pula penelitian Lekshmy dan Prema (2019) juga menemukan ekspresi AR pada hampir semua kasus adenokarsinoma prostat.

Jalur AR sangat penting dalam inisiasi dan progresifitas kanker prostat. Ekspresi AR yang tinggi menjadi faktor prognostik yang signifikan untuk adenokarsinoma prostat dari berbagai penelitian. Beberapa penelitian menyatakan bahwa ekspresi tinggi AR sebagai hasil dari amplifikasi gen yang dapat menyebabkan hilangnya kontrol pertumbuhan dengan mengaktifkan sel tumor menjadi lebih sensitif terhadap kadar kastrasi androgen pada prostat. Disamping itu, ekspresi AR yang tinggi juga dapat meningkatkan respon terhadap ADT sehingga angka kesintasan lebih tinggi.<sup>10,17</sup>

Semakin tinggi proliferasi dan progresifitas sel tumor maka semakin buruk derajat diferensiasinya secara histopatologi. Proliferasi dan progresifitas yang tinggi menunjukkan perangai biologik yang semakin jelek, pada akhirnya akan berpengaruh terhadap prognosis histopatologi yang lebih buruk pula. Hasil penelitian ini menemukan *high grade Gleason score* (*Gleason score* 8-10) lebih banyak memiliki ekspresi tinggi AR daripada ekspresi rendah. Hubungan yang signifikan antara ekspresi AR dengan *Gleason score* dengan  $OR=5,098$  ( $CI=1,233-21,254$ ), artinya bahwa adenokarsinoma prostat dengan *high grade Gleason score* 5,098 kali

menunjukkan ekspresi tinggi AR dibandingkan ekspresi rendah AR.

Hashmi et al., (2019) mendapatkan hubungan yang signifikan antara ekspresi tinggi AR pada sel tumor dengan *Gleason score* yang lebih tinggi. *Gleason score* merupakan penanda yang paling penting dalam menentukan progresifitas adenokarsinoma prostat. Hal ini menunjukkan bahwa ekspresi AR yang tinggi berhubungan dengan progresifitas adenokarsinoma prostat. Oleh karena itu pemeriksaan ekspresi AR dapat digunakan sebagai prediktor prognostik adenokarsinoma prostat.<sup>10</sup>

Beberapa penelitian melaporkan hasil yang berbeda seperti penelitian Park et al., (2019) dan Husain et al., (2016) yang tidak mendapatkan hubungan signifikan secara statistik dengan *Gleason score*.<sup>17,18</sup> Kedua penelitian tersebut menemukan ekspresi tinggi AR berhubungan dengan diferensiasi tumor yang baik (*low grade Gleason score*). Hilang atau ekspresi rendah AR pada beberapa sel tumor dapat disebabkan oleh beberapa hal seperti hilangnya kromosom X atau *epigenetic gene silencing*.<sup>10</sup> Perbedaan hasil tersebut mungkin juga disebabkan karena ekspresi AR yang heterogen pada sel tumor, perbedaan antibodi yang digunakan, dan perbedaan dalam menghitung sel tumor yang positif.<sup>11</sup>

## V. KESIMPULAN DAN SARAN

Kasus adenokarsinoma prostat terbanyak di Sumatera Barat ditemukan ekspresi tinggi AR dan *high grade Gleason score*. Penelitian ini mendapatkan hubungan yang signifikan secara statistik antara ekspresi AR dengan *Gleason score*. Ekspresi tinggi AR dan *Gleason score* merupakan penanda yang sangat penting untuk progresifitas adenokarsinoma prostat. Pemeriksaan ekspresi AR diharapkan dapat menjadi biomarker dalam menentukan prognosis pasien adenokarsinoma prostat. Keterbatasan

penelitian ini menggunakan desain *cross sectional*, oleh karena itu perlu suatu penelitian kohort prospektif terhadap ekspresi AR pada adenokarsinoma prostat yang dihubungkan dengan angka kesintasan dan resistensi terhadap terapi.

#### DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Umbas R, Hardjowijoto S, Mochtar CA, et al. Panduan Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Prostat. Kom Penanggulangan Kanker Nas. 2017;8(9):1-58.
- [2]. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
- [3]. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-E386. doi:10.1002/ijc.29210
- [4]. Riskesdas. Penyajian Pokok-pokok Hasil Riset Kesehatan Dasar 2013. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. Kementerian Kesehatan RI. Published 2013. Accessed March 6, 2021. <https://www.litbang.kemkes.go.id/laporan-riset-kesehatan-dasar-riskesdas/>
- [5]. Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia DJPMDKR. Kanker Di Indonesia Tahun 2014 Data Histopatologi. Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI; 2018.
- [6]. Felgueiras J, Silva JV, Fardilha M. Prostate cancer: The need for biomarkers and new therapeutic targets. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2014;15(1):16-42. doi:10.1631/jzus.B1300106
- [7]. Ferraldeschi R, Welti J, Luo J, Attard G, De Bono JS. Targeting the androgen receptor pathway in castration-resistant prostate cancer: Progresses and prospects. *Oncogene*. 2014;34(14):1745-1757. doi:10.1038/onc.2014.115
- [8]. Chen Y, Lin Y, Nie P, et al. Associations of prostate-specific antigen, prostate carcinoma tissue gleason score, and androgen receptor expression with bone metastasis in patients with prostate carcinoma. *Med Sci Monit*. 2017;23:1768-1774. doi:10.12659/MSM.900977
- [9]. Humphrey PA, Epstein JI, Netto GJ. Tumours of the prostate. In: Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, eds. *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. 4th ed. IARC Press; 2016:138-161.
- [10]. Hashmi AA, Mudassir G, Irfan M, et al. Prognostic significance of high androgen receptor expression in prostatic acinar adenocarcinoma. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2019;20(3):893-896. doi:10.31557/APJCP.2019.20.3.893
- [11]. Lekshmy K, Prema N. Study of Various Prognostic Factors in Prostate Cancer and its Correlation with Androgen Receptor Expression. *J Evol Med Dent Sci*. 2019;8(34):2687-2693. doi:10.14260/jemds/2019/584
- [12]. Bashir MN. Epidemiology of prostate cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2015;16(13):5137-5141. doi:10.7314/APJCP.2015.16.13.5137
- [13]. Oktavia R, Yenita Y. Profil Histopatologik Adenokarsinoma Prostat di Laboratorium Patologi Anatomik Sumatera Barat Tahun 2015-2017. *J Kesehatan Andalas*. 2020;9(1S):99-106. doi:10.25077/jka.v9i1s.1162
- [14]. Solang VR, Monoarfa A, Tjandra F. Profil penderita kanker prostat di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode tahun 2013–2015. *e-CliniC*. 2016;4(2). doi:10.35790/ecl.4.2.2016.14371
- [15]. Chen R, Ren S, Yiu MK, et al. Prostate cancer in Asia: A collaborative report. *Asian J Urol*. 2014;1(1):15-29. doi:10.1016/j.ajur.2014.08.007
- [16]. Williams EM, Higgins JP, Sangoi AR, McKenney JK, Troxell ML. Androgen receptor immunohistochemistry in genitourinary neoplasms. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(1):81-85. doi:10.1007/s11255-014-0834-7
- [17]. Park SW, Kim JH, Lee HJ, Shin DH, Lee SD, Yoon S. The expression of androgen receptor and its variants in human prostate cancer tissue according to disease status, and its prognostic significance. *World J Men's Heal*. 2019;37(1):68-77. doi:10.5534/wjmh.180003
- [18]. Husain I, Shukla S, Soni P, Husain N. Role of androgen receptor in prostatic neoplasia versus hyperplasia. *J Cancer Res Ther*. 2016;12(1):112-116. doi:10.4103/0973-