

Perbedaan Ekspresi *Androgen Receptor* (AR) pada Hiperplasia Prostat dan Adenokarsinoma Prostat Tipe Asinar

¹Eka Novita, ²Agus Rizal AH Hamid, ¹Budiana Tanurahardja

¹Departemen Patologi Anatomi, ²Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta

ABSTRAK

Latar belakang

Beberapa studi menyebutkan bahwa penilaian kelainan yang terjadi pada prostat adalah dengan mengukur kadar PSA dan Androgen Receptor (AR) pada setiap kasus dan dipakai sebagai evaluasi terhadap keberhasilan terapi hormonal baik pada hiperplasia prostat/*benign prostat hyperplasia* (BPH) maupun adenokarsinoma prostat/*adenocarcinoma prostate* (CaP). PSA merupakan serine-kalikrein protease yang diproduksi oleh sel epitel prostat dengan nilai batas normal 4 ng/ml. Peningkatan kadar serum PSA lebih dari 4-10 ng/ml, resiko kejadian kanker prostat sebesar 25%. AR berperan dalam proses pertumbuhan, diferensiasi dan memelihara kondisi jaringan prostat tetap normal. Penelitian lain menyebutkan bahwa ekspresi AR positif berhubungan erat dengan gambaran derajat dan diferensiasi tumor serta nilai skor Gleason. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan ekspresi AR pada hiperplasia prostat dan adenokarsinoma prostat.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode potong lintang. Sampel penelitian didapat dari rumus besar sampel analitik kategorik tidak berpasangan terdiri atas 20 kasus hiperplasia prostat dan 25 kasus adenokarsinoma prostat tipe asinar. Dilakukan perhitungan kadar PSA pada setiap kasus dan pulasan imunohistokimia AR dan penilaian ekspresi pulasan pada inti stromal dan inti epitel dengan menggunakan *histoscore* (H-score).

Hasil

Terdapat perbedaan bermakna antara kadar PSA antara hiperplasia prostat dan adenokarsinoma prostat ($p=0,004$). Ekspresi AR pada inti sel stromal pada hiperplasia prostat lebih tinggi dibandingkan pada adenokarsinoma prostat, dan mempunyai hasil statistik yang bermakna ($p=0,000$). Sedangkan ekspresi AR pada inti sel epitel menunjukkan hasil yang tidak bermakna pada kedua kelompok kasus ($p=0,152$). Intesitas ekspresi AR pada adenokarsinoma prostat dengan skor Gleason rendah (≤ 7) lebih kuat dibandingkan adenokarsinoma dengan skor Gleason yang tinggi (>7).

Kesimpulan

Ekspresi AR pada inti sel stromal pada hiperplasia prostat lebih tinggi dibandingkan pada adenokarsinoma prostat. Peningkatan skor Gleason cenderung diikuti dengan penurunan intensitas ekspresi AR. Ekspresi AR pada hiperplasia prostat dan adenokarsinoma prostat dapat digunakan dalam prognosis dan prediksi serta evaluasi keberhasilan terapi hormonal.

Kata kunci: adenokarsinoma prostat, androgen receptor, hiperplasia prostat.

ABSTRACT

Background

Previous studies suggested that levels PSA and Androgen Receptor (AR) expression could be used to evaluate the successful rate among patient with benign prostate hyperplasia (BPH) or adenocarcinoma acinar of the prostate (CaP) treated with hormonal therapy. PSA is serine-callicrein protease and produce by prostate epithelium. When the PSA levels more than 4 ng/ml, the possibility of the risk of prostate cancer by 25%. AR plays role in prostate growth and differentiation, and maintains the normal state of the tissue. While in pathologic state, AR expression correlate with tumor grade and differentiation, and Gleason score. This study aimed to compare the expression of AR between BPH or CaP.

Methods

This research use a cross-sectional study. The sample based on analytic category sample formulation conducted twenty-five cases of CaP and twenty cases of BPH. Each tissue were do measurement PSA levels and stained using antibody against AR, and histologically reviewed. The captured photomicrographs were further analyze using *histoscore* (H-score).

Results

There was statistically signifinat levels PSA between BPH and CaP ($p=0.004$). The nucleus of stromal AR expression in BPH group compare to CaP group was statistically significant difference (diagnose vs nucleus of stromal AR expression; $p=0.000$). Meanwhile, no significant difference is found between nucleus of epithelial AR expression between two group ($p=0.152$). The intensity expression AR in CaP with low Gleason score (≤ 7) is higher than CaP with high Gleason score (>7).

Conclusion

BPH expresse more nucleus of stromal AR than CaP. The higher Gleason score tends followed by declining intensity expression of AR. Thus suggest AR's role can use in prognosis, prediction and evaluation of hormonal therapy of BPH or prostate malignancy.

Key words: adenocarcinoma acinar of the prostate, androgen receptor, benign prostate hyperplasia.

PENDAHULUAN

Lesi pada kelenjar prostat umumnya ditandai dengan pertumbuhan yang abnormal dan peningkatan kadar PSA. PSA merupakan serinekalikrein protease yang diproduksi oleh sel epitel prostat dengan nilai batas normal 4 ng/ml. Bila terjadi peningkatan kadar serum PSA lebih dari 4 sampai dengan 10 ng/ml, kemungkinan resiko kejadian kanker prostat sebesar 25%. Hiperplasia prostat dan adenokarsinoma prostat tipe asinar merupakan lesi yang paling umum terjadi. Pertumbuhan kelenjar prostat yang abnormal baik lesi jinak maupun lesi ganas pada umumnya dipengaruhi oleh androgen. Androgen bekerja secara spesifik dengan bantuan *androgen receptor* (AR).¹⁻⁶

AR merupakan fosfoprotein yang memediasi kerja testosteron dan *5- α -dihydrotestosterone* (DHT) melalui mekanisme aksi AR sebagai faktor transkripsi, dimana AR memainkan peran dalam pertumbuhan dan diferensiasi struktur urogenital laki-laki. Pada keadaan abnormal, mekanisme jalur AR ini mengalami perubahan dalam perkembangan dan progresivitas lesi prostat baik jinak maupun ganas.⁵⁻⁶

Beberapa peneliti mencoba menilai adanya hubungan antara ekspresi AR dengan hasil terapi. Meskipun pada akhirnya beberapa penelitian memberikan hasil yang berbeda-beda. Penelitian yang dilakukan Li *et al.*⁷ melaporkan bahwa ekspresi AR yang tinggi berhubungan dengan adanya proliferasi dan progresivitas penyakit. Ekspresi AR juga dinyatakan berhubungan dengan nilai skor Gleason dimana peningkatan AR terjadi pada sel-sel kanker prostat yang invasif. Hal ini juga didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Brendler *et al.*⁸ yang menyebutkan adanya hubungan antara derajat kanker dengan jumlah sel yang positif terekspresi AR. Namun beberapa penelitian sebelumnya menyebutkan hal yang berbeda, bahwa tidak ada hubungan antara derajat kanker dengan jumlah AR yang terekspresi.^{2,7-13}

Masai *et al.*⁹ dalam penelitiannya menyebutkan bahwa AR terekspresi dengan baik pada inti sel epitel maupun inti stromal meskipun AR dapat juga terekspresi pada sitoplasma, namun ekspresi AR pada sitoplasma ini dapat diketahui dengan baik melalui penggunaan fluoresensi. Hal ini disebabkan adanya ikatan *dihydrotestosterone* didalam sitoplasma yang disebabkan oleh ikatan protein-progestin karena

adanya perbedaan molekuler reseptor progesteron. Penelitian lain menyebutkan bahwa persentase AR yang terekspresi kuat pada inti mempunyai hasil yang lebih bermakna dibandingkan pada sitoplasma, dimana ekspresi AR pada inti ditemukan terbanyak pada kasus adenokarsinoma dengan diferensiasi baik dan menurun sesuai dengan derajat diferensiasi yang semakin memburuk dengan nilai skor Gleason >8 dibandingkan pada kasus-kasus hiperplasia prostat.^{2,9-13}

Kajian yang dilakukan Tamburino *et al.*¹⁴ menyebutkan bahwa perbedaan hasil dalam hal menilai ekspresi AR disebabkan adanya perbedaan keadaan dan metode yang digunakan, sehingga diperlukan penelitian-penelitian selanjutnya untuk menilai aktivitas dan ekspresi AR.¹⁵

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan ekspresi imunohistokimia AR pada inti sel stromal dan inti sel epitel pada hiperplasia prostat dan adenokarsinoma prostat tipe asinar, sehingga dapat digunakan dalam penentuan terapi dan prediksi keberhasilan terapi hormonal sehingga prognosis penyakit menjadi lebih baik.

METODE PENELITIAN

Desain penelitian ini dilakukan secara retrospektif dengan deskriptif analitik studi potong lintang. Penelitian dilakukan di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM Jakarta. Populasi penelitian adalah semua kasus dengan diagnosis hiperplasia prostat dan adenokarsinoma prostat sesuai dengan *International Classification of Disease-10* (ICD-10) dalam kurun waktu 2011-2015 yang memenuhi kriteria inklusi/eksklusi dan dilanjutkan dengan pencarian blok parafin dan pembuatan *slaid unstained*, dilanjutkan pulasan imunohistokimia AR.

Penilaian hasil pulasan imunohistokimia AR dengan menilai imunoekspresi AR positif jika terpulaskoklat pada inti sel epitel dan pada inti sel-sel stromal, pada daerah tumor/sel epitel prostat dan sel-sel stromal yang terpulaskoklat dengan baik, sampai diperoleh 500 sel tumor pada epitel kelenjar dan 500 sel stromal atau dalam 10 lapang pandang besar. Dilakukan penilaian pulasan positif atau negatif dengan menghitung nilai *histoscore/H-score* terlebih dahulu secara semikuantitatif untuk mendapatkan nilai mean area positif. Penilaian *H-score* menggunakan intensitas ekspresi AR yang dibagi menjadi 4 kategori ekspresi AR yaitu

intensitas negatif/tidak terwarnai (0), positif lemah (+1), positif sedang (+2) dan positif kuat (+3). Selanjutnya dalam perhitungan analisis statistik +1 dan +2 dimasukkan pada kelompok group positif lemah/sedang=(+1) dan +3 dimasukkan kedalam kelompok group positif kuat=(+2) sedangkan 0 dalam kelompok negatif.

Uji statistik dalam bentuk kategorik dan dimasukkan ke dalam Tabel *crosstab* kemudian data dianalisa dengan uji statistik *chi-square*. Uji statistik ini menggunakan program SPSS-20. Nilai $p < 0,05$ dinyatakan bermakna secara statistik.

HASIL

Sampel diambil secara *consecutive sampling* mulai tahun 2011 sampai dengan 2015 di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM. Jumlah kasus pada penelitian ini terdiri atas 25 kasus adenokarsinoma prostat tipe asinar dan 20 kasus dengan diagnosa hiperplasia prostat. Karakteristik sampel ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik sampel.

Variabel	Diagnosis		p
	Adenokarsinoma (n=25)	Hiperplasia prostat (n=20)	
Usia (tahun)			
51-60	5 (20%)	7 (35%)	p=0,918 ^a
61-70	13 (52%)	8 (40%)	
> 70	7 (28%)	5 (25%)	
Kadar PSA			
≤ 21,9 ng/dL	8 (32%)	15 (75%)	p=0,004 ^a
> 21,9 ng/dL	17 (68%)	5 (25%)	
Rentang (ng/dL)	1,4-600	1,4-49,42	
Asal jaringan			
TUR	7 (28%)	20 (100%)	
Radikal prostatektomi	13 (52%)	0	
Biopsi	5 (20%)		
Skor Gleason (SG)			
≤ 6	6 (24%)	t/a	
7	6 (24%)		
8-10	13 (52%)		
Grade group			
Group 1 (SG ≤ 6)	6 (24%)	t/a	
Group 2 (SG 3+4=7)	5 (20%)		
Group 3 (SG 4+3=7)	1 (4%)		
Group 4 (SG 8)	0		
Group 5 (SG 9-10)	13 (52%)		

a: Uji *chi-square*. t/a: tidak ada. TUR: *transurethral resection*.

Tabel karakteristik sampel menunjukkan bahwa usia adenokarsinoma dan hiperplasia prostat berkisar antara usia 51-77 tahun, dimana rentang usia terbanyak antara 61-70 tahun dengan rata-rata usia 65,4 tahun. Dari analisis data menggunakan uji *chi-square*, memperlihatkan

tidak terdapat perbedaan bermakna antar kelompok usia dengan diagnosis adenokarsinoma prostat dan hiperplasia prostat ($p=0,918$) (Tabel 1).

Jumlah kadar PSA dari Tabel didapatkan rentang antara 1,4-600 ng/dl dengan nilai median pada kedua kelompok sebesar 21,9 ng/dl. Jumlah PSA di atas 21,9 terbanyak didapat pada kasus adenokarsinoma prostat sebanyak 17 kasus (68%) dan nilai di bawah 21,9 didapatkan pada kasus hiperplasia prostat sebanyak 15 kasus (75%). Dari data analisis didapatkan hubungan bermakna antara kedua kelompok ini ($p=0,004$) (Tabel 1).

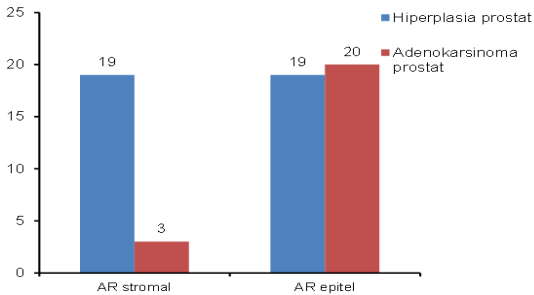
Nilai skor Gleason pada penelitian ini dibagi menjadi 2 kelompok yaitu skor Gleason ≤7 dengan diferensiasi baik-sedang sebanyak 12 kasus, dan skor Gleason >7 dengan diferensiasi buruk sebanyak 13 kasus. Data analisis menggunakan Fisher's exact test menunjukkan hubungan yang tidak bermakna antara nilai PSA dengan skor Gleason ($p=0,77$). Namun kecenderungan peningkatan nilai PSA >21,9 terjadi pada kasus-kasus adenokarsinoma prostat dengan nilai skor Gleason >7 (Tabel 2).

Tabel 2. Hubungan variabel skor Gleason dengan PSA pada kasus adenokarsinoma prostat/*adenocarcinoma prostate (CaP)*.

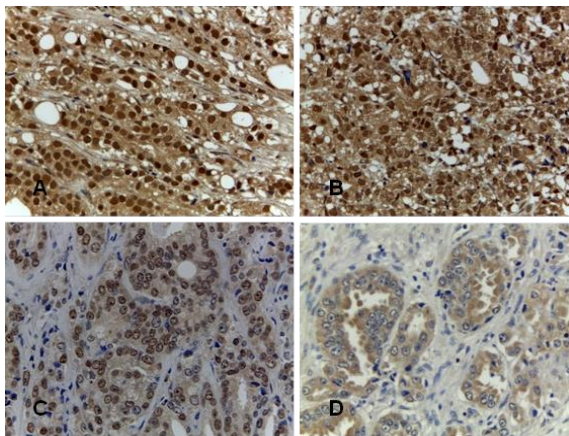
Skor Gleason	PSA		Total	p
	≤ 21,9	> 21,9		
≤ 7	6	6	12	p = 0,77 ^a
> 7	2	11	13	
Total	8	17	25	

a: Uji *Fisher's exact-test*

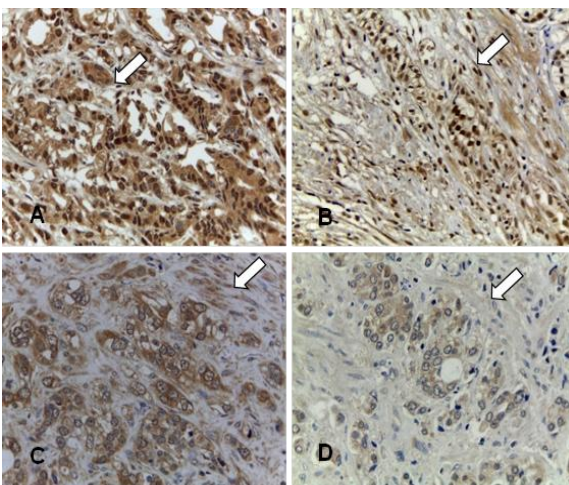
Ekspresi AR pada adenokarsinoma prostat dan hiperplasia prostat dibagi menjadi dua kelompok ekspresi, yaitu kelompok ekspresi AR pada inti sel epitel dan kelompok ekspresi AR pada inti sel stromal baik pada kasus adenokarsinoma prostat maupun hiperplasia prostat. Didapatkan ekspresi AR pada inti sel epitel positif sebanyak 19 kasus (95%) pada hiperplasia prostat dan 20 kasus (80%) pada adenokarsinoma prostat. Sedangkan pola ekspresi AR pada inti sel stromal didapatkan paling banyak pada kasus hiperplasia prostat sebanyak 19 kasus (95%) dan hanya 3 kasus (12%) pada kasus adenokarsinoma prostat. Data hasil ekspresi AR pada inti sel stromal dan inti sel epitel kelenjar tampak pada Gambar 1-4.



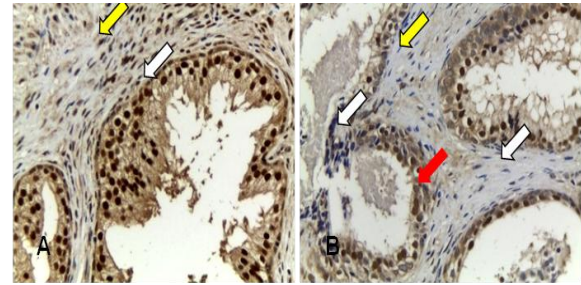
Gambar 1. Ekspresi AR positif pada inti epitel kelenjar dan inti sel stromal pada adenokarsinoma prostat dan hiperplasia prostat.



Gambar 2. Ekspresi AR pada inti sel epitel pada adenokarsinoma prostat tipe asinar. A. Positif kuat; B. Positif sedang; C. Positif lemah; D. Negatif pada inti sel epitel, namun positif pada sitoplasma. (AR, pembesaran 400x).



Gambar 3. Ekspresi AR pada inti sel stromal pada adenokarsinoma prostat tipe asinar. A-B. Positif kuat; C. Positif sedang dan positif lemah; D. Negatif. (AR, pembesaran 400x, tanda panah).



Gambar 4. Ekspresi AR pada inti sel stromal dan inti sel epitel kelenjar pada hiperplasia prostat. A. Positif kuat pada inti sel stromal (panah kuning) dan inti sel epitel kelenjar (panah putih); B. Positif sedang pada inti sel stromal (panah kuning), positif sedang pada inti sel epitel (panah merah) dan negatif pada inti epitel kelenjar dan inti sel stromal (panah putih). (AR, pembesaran 400x).

Hasil uji analisis ekspresi AR pada inti sel stromal pada adenokarsinoma prostat dan hiperplasia prostat menunjukkan hubungan bermakna ($p= 0,000$) bila dibandingkan dengan ekspresi AR pada inti sel epitel baik pada adenokarsinoma maupun hiperplasia prostat, yang menunjukkan hasil yang tidak bermakna ($p= 0,152$) (Tabel 2).

Tabel 2. Ekspresi AR inti sel epitel dan inti sel stromal pada hiperplasia prostat/benign prostate hyperplasia (BPH) dan adenokarsinoma prostat/adenocarcinoma prostate (CaP).

Ekspresi AR	Stromal			Epitel		
	BPH (n=20)	CaP (n=25)	p	BPH (n=20)	CaP (n=25)	p
AR positif	19 (95%)	3 (12%)	0,000 ^a	19 (95%)	20 (80%)	0,152 ^b
AR negatif	1 (5%)	22 (88%)		5 (5%)	5 (20%)	

a: Uji *chi-square*, b: Uji *Fisher's exact-test*

Ekspresi AR negatif pada inti sel stromal pada kasus adenokarsinoma prostat dengan skor Gleason ≤ 7 terdapat 11 kasus (44%) dan skor Gleason >7 sebanyak 11 kasus (44%). Secara analisis tidak didapatkan hubungan bermakna antara ekspresi AR pada inti sel stromal dengan skor Gleason ($p=0,531$). Ekspresi AR positif pada inti sel stromal cenderung rendah pada kasus adenokarsinoma prostat dengan derajat baik ataupun buruk (1 kasus) (Tabel 3).

Tabel 3. Ekspresi AR pada inti sel stromal pada kelompok adenokarsinoma prostat berdasarkan skor Gleason.

Ekspresi AR	Jumlah (n=25)	Skor Gleason		p
		≤7	>7	
Positif	3 (8%)	1	2	0,531 ^a
Negatif	22 (92%)	11	11	

a: Uji Fisher's exact-test

Ekspresi AR negatif pada inti epitel kelenjar pada kasus adenokarsinoma prostat dengan skor Gleason ≤7 terdapat 2 kasus (8%) dan skor Gleason >7 sebanyak 3 kasus (12%). Secara analisis, tidak didapatkan hubungan bermakna antara ekspresi AR pada inti sel epitel dengan skor Gleason (p=0,541). Ekspresi AR positif pada inti sel epitel sama banyak baik pada kasus adenokarsinoma prostat dengan derajat baik ataupun buruk (masing-masing sebanyak 10 kasus) (Tabel 4).

Tabel 4. Ekspresi AR pada inti sel epitel pada kasus adenokarsinoma prostat berdasarkan skor Gleason.

Ekspresi AR	Jumlah (n=25)	Skor Gleason		p
		≤7	>7	
Positif	20 (80%)	10	10	0,541 ^a
Negatif	5 (20%)	2	3	

a: Uji Fisher's exact-test

Ekspresi AR positif, intensitasnya cenderung semakin menurun dengan meningkatnya skor Gleason. Hal ini juga ditunjukkan dengan intensitas ekspresi AR pada inti sel epitel yang cenderung positif kuat pada skor Gleason yang rendah/berdiferensiasi baik, meskipun secara analisis uji statistik hal ini tidak bermakna (p=0,531) (Tabel 5).

Tabel 5. Kekuatan intensitas AR epitel pada adenokarsinoma prostat berdasarkan skor Gleason.

Ekspresi AR stromal	Skor Gleason		p
	≤7	>7	
Positif kuat	4	0	0,531 ^a
Positif lemah-sedang	6	10	
Negatif	2	3	

a: Uji Fisher's exact-test

DISKUSI

Peningkatan nilai PSA disertai gejala kelainan traktus urinarius pada laki-laki diatas usia 50 tahun merupakan indikator terjadinya adenokarsinoma prostat.¹⁵ Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang bermakna antara diagnosis

dengan peningkatan nilai PSA dengan usia rata-rata kasus 65,4 tahun. Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan Men *et al.*² pada kasus adenokarsinoma prostat dan hiperplasia prostat ditemukan pada usia rata-rata 64,67 tahun.

Penelitian lain yang dilakukan Aboseif *et al.* dan Naskar *et al.* menyebutkan bahwa peningkatan nilai PSA lebih tinggi didapatkan pada kasus adenokarsinoma prostat dibandingkan hiperplasia prostat.^{2,15-19} Hal ini sesuai dengan hasil penelitian dimana peningkatan nilai PSA diatas nilai mean kasus sebesar 21,9 ng/mL paling banyak terdapat pada adenokarsinoma prostat sebesar 17 kasus (68%) dibandingkan pada kasus hiperplasia prostat sebanyak 5 kasus (25%).

Peningkatan nilai PSA juga berhubungan dengan skor Gleason. Penelitian yang dilakukan Epstein *et al.*²⁰ menyebutkan bahwa ada hubungan yang kuat antara nilai PSA dengan skor Gleason. Peningkatan nilai PSA sejalan dengan peningkatan derajat kanker prostat berdasarkan nilai skor Gleason. Semakin tinggi skor Gleason, maka akan diiringi dengan peningkatan kadar PSA.^{15,17-18,21} Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang menunjukkan kecenderungan adanya peningkatan nilai PSA pada nilai skor Gleason >7, meskipun analisis secara statistik menunjukkan hubungan yang tidak bermakna (p=0,077).

Ekspresi AR pada inti sel stromal didapatkan lebih banyak pada kasus hiperplasia prostat sebanyak 19 kasus (95%) dibandingkan pada kasus adenokarsinoma prostat yang hanya terdapat pada 3 kasus (8%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Masai M *et al.*⁹ bahwa ekspresi AR pada inti sel stromal pada kasus adenokarsinoma lebih sedikit dibandingkan dengan hiperplasia prostat.

Penelitian yang dilakukan Izumi K *et al.*¹⁰ menyebutkan bahwa AR berperan dalam pertumbuhan sel-sel stromal dan epitel prostat melalui mekanisme peningkatan transisi epitelial mesenkimal/*transisition epithelial mesenchymal* (EMT) yang menyebabkan terjadinya proliferasi sel-sel stromal, sehingga ekspresi AR pada inti sel stromal pada kasus hiperplasia prostat cenderung lebih besar dibandingkan pada adenokarsinoma prostat. Mekanisme lain menjelaskan bahwa adanya interaksi AR pada inti sel epitel prostat dengan makrofag yang menginfiltrasi sel-sel epitel menyebabkan terjadinya peningkatan sekresi *transforming growth*

factor-β2/TGF-β2 dari sel epitel. Peningkatan sekresi TGF-β2 menyebabkan penurunan marker epitelial (E-cadherin) dan menyebabkan peningkatan mesenkimal dan faktor-faktor transkripsi (N-cadherin, vimentin and Snail) dan memicu terjadinya EMT yang selanjutnya menginduksi terjadinya proliferasi sel-sel stromal. Sedangkan pada sel-sel stromal, interaksi AR dengan makrofag yang menginfiltrasi inti sel-sel stromal menyebabkan peningkatan sitokin CCL3 yang menginduksi proliferasi sel-sel stromal.^{10,22} Hal ini menyebabkan pada hiperplasia prostat, ekspresi AR positif pada inti sel stromal menjadi lebih tinggi dibandingkan pada kasus adenokarsinoma. Secara analisis uji statistik juga didapatkan hasil adanya hubungan bermakna antara ekspresi AR pada inti sel stromal dengan dua kelompok kasus yaitu adenokarsinoma prostat dan hiperplasia prostat ($p=0,000$).

Ekspresi AR positif pada inti sel epitel kelenjar pada kedua kelompok kasus menunjukkan jumlah yang hampir sama yaitu 20 kasus (80%) pada adenokarsinoma prostat dan 19 kasus (95%) pada hiperplasia prostat. Hasil yang berbeda ditunjukkan pada penelitian yang dilakukan oleh Husain I et al² yang menyebutkan bahwa ekspresi AR pada inti ditemukan lebih banyak pada kasus adenokarsinoma prostat sebanyak 60% kasus dibandingkan pada kasus hiperplasia prostat sebanyak 20% kasus.

Perbedaan hasil ini menurut penelitian yang dilakukan Masai M et al.⁹ menyebutkan bahwa adanya penurunan ekspresi AR pada kasus adenokarsinoma prostat dapat ditemukan pada kasus-kasus adenokarsinoma prostat yang berulang/relaps atau telah mendapat terapi anti-androgen. Sedangkan teori lain menyatakan bahwa ekspresi AR yang tinggi dapat juga ditemukan pada inti epitel kelenjar pada kasus hiperplasia prostat.^{2,10} Penelitian yang dilakukan Zhou et al.²² menyebutkan bahwa pada kanker prostat, peran AR memiliki fungsi yang berbeda pada masing-masing sel prostat. AR terekspresi kuat pada sel luminal dan memberikan respon langsung kepada androgen melalui stimulasi produksi dan sekresi marker diferensiasi prostat. Sedangkan pada sel basal, ekspresi AR menurun. Namun beberapa studi melaporkan bahwa pada pemeriksaan imunohistokimia sel basal pada tubuh manusia dalam kondisi normal, memberikan ekspresi AR yang sama seperti pada kasus-kasus hiperplasia prostat. Hal ini berkaitan dengan fungsi AR pada inti sel

stromal yang memacu sel-sel epitelial untuk berkembang dan beregenerasi, di saat yang sama AR pada inti sel epitel memainkan perannya dengan menjaga keseimbangan/homeostasis melalui penekanan proliferasi sel basal dan stimulasi melalui diferensiasi sel-sel luminal.

Secara analisis uji statistik tidak didapatkan adanya hubungan yang bermakna antara ekspresi AR pada inti pada dua kelompok kasus yaitu adenokarsinoma prostat dan hiperplasia prostat ($p=0,152$).

Penelitian yang dilakukan Osman et al.¹² dan Husain I et al.², menyebutkan adanya hubungan bermakna antara ekspresi AR dengan skor Gleason atau derajat keganasan. Ekspresi AR pada inti sel epitel yang tinggi dengan intensitas kuat ditemukan pada kasus adenokarsinoma yang berdiferensiasi baik. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian ini meskipun tidak didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik antara ekspresi AR baik pada inti sel stromal maupun pada inti sel epitel kelenjar, namun ada kecenderungan bahwa ekspresi AR dengan intensitas kuat didapatkan pada kasus adenokarsinoma dengan nilai skor Gleason ≤ 6 atau berdiferensiasi baik.

Hal ini menunjukkan bahwa ekspresi AR yang tinggi pada adenokarsinoma berdiferensiasi baik, merupakan marker prognosis yang baik untuk keberhasilan pemberian terapi anti androgen pada tahap awal dan memperpanjang angka kelangsungan hidup.^{2,24} Hasil penelitian yang menunjukkan adanya kasus adenokarsinoma prostat dengan nilai skor Gleason tinggi memberikan ekspresi AR yang negatif, memberikan gambaran adanya mekanisme regulasi AR yang berbeda pada masing-masing sel prostat sehingga memberikan ekspresi AR yang beragam. Ketiadaan ekspresi AR pada kasus adenokarsinoma prostat dengan nilai skor Gleason yang tinggi, membutuhkan penanganan terapi yang lebih seksama karena pemakaian hormonal terapi tidak akan memberikan hasil yang maksimal.²²

KESIMPULAN

Ekspresi AR pada inti sel stromal pada hiperplasia prostat lebih tinggi dibandingkan pada adenokarsinoma prostat. Peningkatan skor Gleason cenderung diikuti dengan penurunan intensitas ekspresi AR. Ekspresi AR pada hiperplasia prostat dan adenokarsinoma prostat

dapat digunakan dalam prognosis dan prediksi serta evaluasi keberhasilan terapi hormonal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Shirish C, Jadhav PS, Anwekar C, Kumar H, Buch AC, Chaudhari US. Clinico-pathological study of benign & malignant lesion of prostate. *Int J Pharm Bio Sci.* 2013; 3: 162-78.
2. Husain I, Shukla S, Soni P, Husain N. Role of androgen receptor in prostatic neoplasia versus hyperplasia. *J Cancer Res Ther.* 2016; 12: 112-6.
3. Hoogland AM, Kweldam CF, Van Leeners GJLH. Prognostic histopathological and molecular markers on prostate cancer needle-biopsi: A review. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 1-12.
4. Donkol RH, Al Nammi A. Prostate. *InTech.* 2012; 3: 45-71.
5. Xu Y, Dalrymple SL, Becker RE, Denmeade SR, Isaacs JT. Pharmacologic basis for the enhanced efficacy of dutasteride against prostatic cancers. *Clin Cancer Res.* 2006; 12: 4072-9.
6. D'Antonio JM, Vander Griend DJ, Isaacs JT. DNA licensing as a novel androgen receptor mediated therapeutic target for prostate cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2009; 16: 325-32.
7. Li R, Wheeler, Dai H, Frolov A, Thompson T, Ayala G. High level of androgen receptor is associated with aggressive clinicopathologic features and decreased biochemical recurrence-free survival in prostate: cancer patient treated with radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol.* 2004; 28: 928-34.
8. Brendler CB, Isaac JT, Follansbee AL, Walsh PC. The use of multiple variables to predict response to endocrine therapy in carcinoma of the prostate: A preliminary report. *J Urol.* 1984; 131:694-700.
9. Massai M, Sumiya H, Akimoto S, Yatani R, Chang C, Liao S, *et al.* Immunohistochemical study of androgen receptor in benign hyperplastic and cancerous human prostates. *The Prostate.* 1990; 17: 293-300.
10. Izumi K, Mizokami A, Lin W-J, Lai K-P, Chang C. Androgen receptor roles in the development of benign prostate hyperplasia. *Am J Pathol.* 2013; 182: 1942-9.
11. Nicholson TM, Ricke WA. Androgen and estrogen in benign prostatic hyperplasia: past, present and future. *J Diff.* 2011; 82: 184-99.
12. Osman WM, Abd El Atti RM, Gabal HH. DJ-1 and androgen receptor immunohistochemical expression in prostatic carcinoma: A possible role in carcinogenesis. *J Egypt Natl Cancer Inst.* 2013; 25: 223-30.
13. Grossmann ME, Huang H, Tindall DJ. Androgen receptor signaling in androgen-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93: 1687-97.
14. Tamburino L, Salvianti F, Baldi E. Androgen receptor (AR) expression in prostate cancer and progression of the tumor: lessons from cell lines, animal models and human specimens. *Steroids.* 2012; 77: 996-1001.
15. Heinlein CA, Chang C. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocr Rev.* 2004; 25: 276-308.
16. Indonesia Ikatan Ahli Urologi Indonesia. Panduan Nasional Penanganan Kanker Prostat. Komite Nasional Penanggulangan Kanker (KPKN). 2015: 1-21.
17. A Buhmeida, S Pyrhonen, M Laato, Y Colland. Prognostic factors in prostate cancer. *Diagn Pathol.* 2006; 1: 1-15.
18. Humphrey PA, Amin MB, Berney DM, Billis A, Cao D, Cheng L, *et al.* Acinar adenocarcinoma. In: Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE, editors. World Health Organization classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press; 2016.
19. Qaseem A, Barry MJ, Denberg TD. Screening for prostate cancer: a guidance statement from the Clinical Guidelines Committee of The American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2013; 158: 761-9.
20. Reddy BR, Babu RS, Sujatha P. Retrospective and prospective study of prostate cancer for a periode of five years. *As Pac J Health Sci.* 2014; 1: 142-5.
21. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol.* 2004; 17: 292-306.
22. Fine SW, McKenney JK. Prostate. In: Mills SE editor. *Histology for pathologist.* 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
23. Zhou Y, Bolton EC, Jones JO. Androgens and androgen receptor signaling in prostate tumorigenesis. *J Mol Endocrinol.* 2015; 54: R15-29.

Perbedaan Ekspresi Androgen Receptor (AR) pada Hiperplasia
Eka Novita, Agus Rizal AH Hamid, Budiana Tanurahardja

24. Sharifi N. Mechanism of androgen receptor activation in castration-resistant prostate

cancer. J Endocrinol. 2013; 154: 4010-7.