



## **ANDROGEN RECEPTOR, RESISTENSI TERAPI, DAN PENDEKATAN TERAPEUTIK BARU PADA KANKER PROSTAT**

**Winda Gusya\*, Farabilla Fredela, Sekar Arum Firdausi, Ika Nur Pratiwi**

Fakultas Keperawatan, Universitas Airlangga, Mulyorejo, Surabaya, Jawa Timur 60115, Indonesia

[\\*windagusya@gmail.com](mailto:*windagusya@gmail.com)

### **ABSTRAK**

Androgen receptor (AR) merupakan penggerak utama perkembangan kanker prostat dan tetap aktif meskipun kadar testosteron telah mencapai kondisi kastrasi. Resistensi terapi muncul melalui amplifikasi AR, mutasi ligand-binding domain (LBD), varian splice seperti AR-V7, bypass pathways (misalnya glucocorticoid receptor), serta aktivasi jalur non-AR seperti PI3K/AKT dan NF- $\kappa$ B. Tinjauan sistematis ini menganalisis mekanisme resistensi berbasis AR, peran jalur non-AR, serta efektivitas pendekatan terapeutik baru pada castration-resistant prostate cancer (CRPC). Systematic review dilakukan sesuai PRISMA 2020. PICO digunakan untuk merumuskan pertanyaan riset. Pencarian dilakukan pada PubMed, Scopus, Web of Science, dan Embase menggunakan kata kunci seperti “prostate cancer”, “castration-resistant prostate cancer”, “androgen receptor”, “AR-V7”, “antiandrogen resistance”, dan “novel AR-targeted therapy” dengan rentang publikasi 2015–2025. Screening dilakukan oleh dua reviewer independen. Kualitas studi dianalisis menggunakan RoB-2 dan Newcastle–Ottawa Scale. Dari 1.972 artikel yang teridentifikasi pada tahap awal, sebanyak 33 studi memenuhi kriteria inklusi dan disertakan dalam sintesis akhir. Lima tema utama ditemukan: (1) reaktivasi AR melalui amplifikasi, mutasi, dan AR-V7; (2) aktivasi jalur non-AR; (3) resistensi terhadap antiandrogen generasi baru; (4) terapi inovatif seperti PROTACs, AR-V7 degraders, N-terminal domain inhibitors, dan RNA interference; (5) pendekatan drug repurposing & strategi re-sensitisasi seperti Bipolar Androgen Therapy (BAT). Resistensi CRPC didorong oleh interaksi kompleks antara perubahan AR, jalur kompensasi non-AR, dan adaptasi epigenetik. Terapi multimodal berbasis biomarker menjadi arah masa depan pengelolaan CRPC.

Kata kunci: antagonis androgen; kanker prostat resisten kastrasi; kimera penargetan proteolisis; resistensi obat androgen; reseptor androgen; terapi target molekuler

## **ANDROGEN RECEPTORS, THERAPY RESISTANCE, AND NEW THERAPEUTIC APPROACHES TO PROSTATE CANCER**

### **ABSTRACT**

*The androgen receptor (AR) is a key driver of prostate cancer development and remains active even after testosterone levels have reached castration levels. Therapy resistance occurs through AR amplification, ligand-binding domain (LBD) mutations, splice variants such as AR-V7, bypass pathways (e.g., glucocorticoid receptor), and activation of non-AR pathways such as PI3K/AKT and NF- $\kappa$ B. This systematic review analyzes AR-based resistance mechanisms, the role of non-AR pathways, and the effectiveness of novel therapeutic approaches in castration-resistant prostate cancer (CRPC). The systematic review was conducted according to PRISMA 2020. PICO was used to formulate the research question. A search was conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, and Embase using keywords such as “prostate cancer,” “castration-resistant prostate cancer,” “androgen receptor,” “AR-V7,” “antiandrogen resistance,” and “novel AR-targeted therapy” with publications spanning 2015–2025. Screening was performed by two independent reviewers. Study quality was analyzed using RoB-2 and the Newcastle–Ottawa Scale. Of the 1,972 articles identified in the initial stage, 33 studies met the inclusion criteria and were included in the final synthesis. Five main themes were identified: (1) AR reactivation through amplification, mutation, and AR-V7; (2) activation of non-AR pathways; (3) resistance to new generation antiandrogens; (4) innovative therapies such as PROTACs, AR-V7 degraders, N-terminal domain inhibitors, and RNA interference; (5) drug repurposing approaches & re-sensitization strategies such as Bipolar Androgen Therapy (BAT). CRPC*

*resistance is driven by a complex interaction between AR alterations, non-AR compensatory pathways, and epigenetic adaptations. Biomarker-based multimodal therapy is the future direction of CRPC management.*

*Keywords: androgen antagonists; androgen drug resistance; androgen receptor; castration-resistant prostate cancer; molecular targeted therapy; proteolysis targeting chimeras, molecular targeted therapy*

## PENDAHULUAN

Kanker prostat merupakan keganasan kedua terbanyak pada pria secara global, dengan estimasi 1,4 juta kasus baru dan 375.000 kematian pada tahun 2020. Di Indonesia, kanker prostat menempati urutan kelima dengan insidensi 11,6 per 100.000 pria, namun lebih dari 50% kasus terdiagnosis pada stadium metastatik. Tantangan utama dalam manajemen kanker prostat adalah progresi yang hampir tidak terhindarkan menuju castration-resistant prostate cancer (CRPC) setelah terapi deprivasi androgen (ADT), dengan median waktu progresi 18-24 bulan (Fatharoni, 2025). Androgen receptor (AR) merupakan faktor transkripsi yang esensial untuk proliferasi sel prostat. ADT, sebagai terapi standar untuk kanker prostat lanjut, bertujuan menurunkan kadar testosteron hingga level kastrasi (<50 ng/dL). Meskipun mayoritas pasien menunjukkan respons awal yang baik, resistensi tidak dapat dihindari, menandai transisi menuju CRPC dengan prognosis buruk dan pilihan terapi terbatas (Karim, 2020).

Pemahaman molekuler tentang CRPC telah berkembang signifikan. Berbeda dengan konsep awal bahwa CRPC merepresentasikan penyakit independen-androgen, bukti terkini menunjukkan >90% kasus CRPC tetap bergantung pada sinyal AR meskipun dalam kondisi kastrasi. Ketergantungan ini terjadi melalui mekanisme adaptif: amplifikasi gen AR, mutasi ligand-binding domain (LBD), produksi androgen intratumoral, dan munculnya AR splice variants (terutama AR-V7) yang aktif secara konstitutif tanpa memerlukan ligan (Zulqifli et al., 2025). Antiandrogen generasi baru—enzalutamide, apalutamide, dan abiraterone telah memperpanjang overall survival 4-5 bulan dibandingkan terapi konvensional. Namun, resistensi primer (15-30% pasien) dan resistensi sekunder (median waktu hingga progresi 16-20 bulan) tetap menjadi hambatan. Mekanisme resistensi bersifat multifaktorial, melibatkan alterasi AR dan aktivasi jalur kompensasi non-AR seperti PI3K/AKT, NF- $\kappa$ B, MAPK, dan Wnt/ $\beta$ -catenin (Park et al., 2022).

Kompleksitas ini mendorong eksplorasi terapi inovatif: proteolysis-targeting chimeras (PROTACs) yang mendegradasi protein AR; inhibitor N-terminal domain AR (EPI-7386); RNA interference; dan drug repurposing seperti metformin dan niclosamide. Namun, translasi dari keberhasilan preklinis ke manfaat klinis masih menghadapi tantangan signifikan (Abuchard et al., 2025). Tinjauan sistematis ini bertujuan mensintesis bukti terkini tentang: (1) mekanisme resistensi berbasis-AR dan jalur non-AR; (2) efektivitas dan keterbatasan terapi AR-targeted saat ini; (3) pendekatan terapeutik inovatif; dan (4) implikasi untuk manajemen klinis dan perawatan keperawatan pada pasien CRPC. Sintesis komprehensif ini diharapkan dapat memberikan panduan untuk pengembangan strategi terapi multimodal berbasis-biomarker yang lebih efektif.

## METODE

### Study Design and Registration

Tinjauan sistematis ini dilakukan sesuai dengan pedoman Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020. Protokol tinjauan tidak diregistrasikan secara prospektif di PROSPERO karena penelitian ini dilaksanakan sebagai latihan akademik. Meskipun demikian, seluruh tahapan tinjauan—mulai dari perumusan pertanyaan penelitian, pencarian literatur, seleksi studi, hingga sintesis data—dilaksanakan secara sistematis dan transparan sesuai standar PRISMA 2020.

### Information Sources and Search Strategy

Pencarian literatur dilakukan secara sistematis pada tiga basis data elektronik utama, yaitu PubMed, Scopus, dan Web of Science. Strategi pencarian dikembangkan menggunakan kombinasi kata kunci dan operator

Boolean sebagai berikut: ("prostate cancer" OR "castration-resistant prostate cancer" OR CRPC) AND ("androgen receptor" OR "AR signaling" OR "AR amplification" OR "AR mutation" OR "AR-V7") AND ("antiandrogen resistance" OR "enzalutamide resistance" OR "abiraterone resistance") AND ("novel therapy" OR "PROTAC" OR "AR degraders" OR "molecular targeted therapy"). Rentang publikasi dibatasi dari Januari 2015 hingga Desember 2025, dengan bahasa Inggris sebagai kriteria inklusi. Pencarian awal menghasilkan total 1.972 artikel, terdiri dari 201 artikel dari Scopus, 1.771 artikel dari Web of Science, dan 8 artikel dari PubMed. Setelah penghapusan duplikasi, artikel diseleksi berdasarkan judul dan abstrak, diikuti dengan telaah full-text sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Sebanyak 33 artikel memenuhi kriteria akhir dan disertakan dalam sintesis sistematis.

### Research Question and PICO Framework

Pertanyaan penelitian dirumuskan menggunakan kerangka PICO (Population, Interest, Context), yang sesuai untuk tinjauan sistematis non-intervensional. Pertanyaan penelitian adalah: "Apa saja mekanisme resistensi yang dimediasi oleh reseptor androgen serta pendekatan terapeutik terbaru dalam penatalaksanaan kanker prostat resisten kastrasi?"

Table 1.  
PICO FRAMEWORK

|                  |                                                                                                  |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P (Population)   | Pasien kanker prostat & CRPC                                                                     |
| I (Intervention) | Mekanisme resistensi AR; terapi baru menarget AR (PROTACs, degrader AR-V7, RNAi, NTD inhibitors) |
| C (Comparison)   | ADT atau antiandrogen generasi baru                                                              |
| O (Outcome)      | Mekanisme resistensi, efektivitas terapi baru, biomarker, implikasi klinis                       |

### Kriteria Kelayakan (Eligibility Criteria)

Kriteria inklusi mencakup artikel penelitian asli (uji klinis, studi kohort, studi eksperimental) dan tinjauan sistematis yang meneliti mekanisme resistensi kanker prostat/CRPC yang dimediasi androgen receptor (AR) atau mengevaluasi pendekatan terapeutik baru yang menarget AR, dipublikasikan dalam bahasa Inggris antara Januari 2015–Desember 2025, serta melibatkan studi pada manusia atau penelitian translasi dengan relevansi klinis. Kriteria eksklusi meliputi editorial, komentar, abstrak konferensi, laporan kasus, studi tanpa data mekanistik atau luaran terapeutik, publikasi non-Inggris, serta publikasi duplikasi dari dataset yang sama.

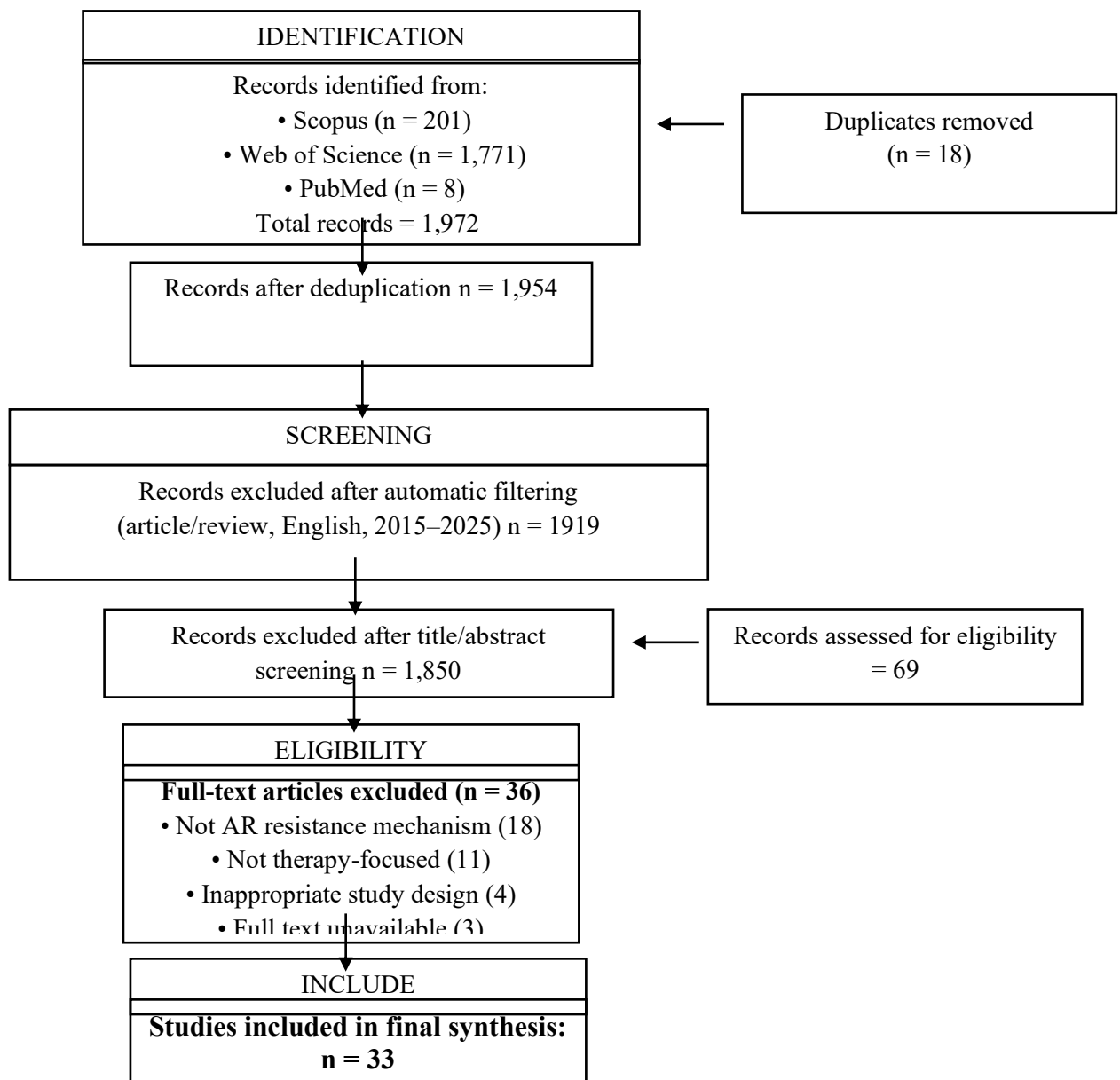
### Information Sources and Search Strategy

Tinjauan sistematis ini disusun mengikuti pedoman PRISMA 2020. Pencarian literatur dilakukan pada tiga database utama, yaitu Scopus, Web of Science (WoS), dan PubMed. Fokus pencarian adalah artikel yang membahas mekanisme resistensi androgen receptor (AR) serta pendekatan terapeutik inovatif pada kanker prostat, khususnya *castration-resistant prostate cancer* (CRPC). Pada database Scopus, pencarian dilakukan menggunakan kombinasi Boolean pada kolom TITLE-ABS-KEY sebagai berikut: ("prostate cancer" OR "castration-resistant prostate cancer" OR CRPC) AND ("androgen receptor" OR "AR signaling" OR "AR amplification" OR "AR mutation" OR "AR-V7" OR "androgen deprivation therapy" OR ADT) AND ("antiandrogen resistance" OR "enzalutamide resistance" OR "abiraterone resistance" OR "androgen receptor splice variants") AND ("PI3K/AKT" OR "NF- $\kappa$ B" OR "MAPK" OR "Wnt/beta-catenin" OR "bypass pathway") AND ("PROTAC" OR "AR degraders" OR "EPI-7386" OR darolutamide OR "RNA interference" OR RNAi OR "drug repurposing" OR metformin OR statin OR niclosamide OR "AKR1C3 inhibitor").

Strategi pencarian yang sepadan digunakan pada Web of Science dan PubMed, dengan penyesuaian terhadap struktur sintaks masing-masing database. Rentang tahun publikasi dibatasi 2015–2025, dan hanya dokumen dengan jenis article dan review yang diinklusi. Pencarian awal menghasilkan 201 artikel dari Scopus, 1.771 artikel dari WoS, dan 8 artikel dari PubMed. Seluruh hasil pencarian diekspor dan digabungkan menggunakan RStudio, menghasilkan total 1.972 dokumen, kemudian diperiksa adanya duplikasi antar-database. Sebanyak 18 dokumen duplikat dihapus, sehingga tersisa 1.954 artikel. Tahap berikutnya adalah penerapan kriteria inklusi awal secara otomatis, mencakup: jenis dokumen *article* atau *review*, tahun publikasi 2015–2025, dan bahasa Inggris. Setelah proses penyaringan ini, diperoleh 1.919 artikel yang memenuhi kriteria dasar tersebut. Skrining judul dan abstrak dilakukan secara manual oleh dua penelaah secara independen untuk menilai kesesuaian dengan fokus topik (mekanisme resistensi AR, jalur non-AR, dan terapi baru yang menarget AR). Artikel yang tidak relevan, tidak menyediakan data mekanistik atau terapeutik yang jelas, atau hanya berupa editorial dan commentary dikeluarkan pada tahap ini. Selanjutnya,

full-text dari artikel yang lolos skrining dibaca secara lengkap untuk menilai *eligibility* berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Artikel yang lolos tahap ini kemudian disertakan dalam analisis akhir.

### PRISMA FLOW DIAGRAM



Gambar 1. PRISMA 2020

Tabel 2.  
Ekstraksi Data Dengan Pendekatan PICO

| No | Penulis & Tahun        | P (Population / Context) | I (Intervention / Fokus)                                                                                                                                                                          | C (Comparator)                                                                                                      | O (Outcome / Temuan Utama)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | (T. Zhou & Feng, 2022) | CRPC, AR signaling       | Mekanisme molekuler yang mempertahankan AR signaling: AR amplification, AR-V7, AR mutations, enhancer amplification, TAD reorganization, LLPS (phase separation), dan aktivitas TF (FOXA1, GATA2) | Perbandingan HSPC vs CRPC; AR normal vs AR altered (mutasi, splice variant); kondisi androgen vs ADT/AR antagonists | AR signaling tetap dominan di CRPC melalui rewiring transkripsi (AR amplifikasi, mutasi, splice variants). Crosstalk steroid receptors (GR/ER/MR) ikut mempertahankan ekspresi AR target genes. Perubahan 3D genome (TADs) & transcriptional condensates (LLPS) mendorong resistensi dan progresi CRPC. Temuan ini membuka peluang target terapi baru berbasis epigenom & struktur kromatin. |

| No | Penulis & Tahun                  | P (Population / Context)                                | I (Intervention / Fokus)                                                                                                       | C (Comparator)                                                      | O (Outcome / Temuan Utama)                                                                                                                                                                                          |
|----|----------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2  | (Thomas-Jardin et al., 2020)     | CRPC dengan aktivasi NF-κB                              | Targeting NF-κB pathway                                                                                                        | NF-κB canonical vs non-canonical                                    | Studi ini menunjukkan bahwa aktivitas NF-κB konstitutif dapat mendukung CRPCa terlepas dari status sinyal AR<br>Inhibitor NF-κB menjanjikan sebagai terapi untuk mencegah atau mengobati PCa lanjut, termasuk CRPCa |
| 3  | (Ramalingam et al., 2017)        | PCa & CRPC                                              | Targeting AR, PI3K/AKT, NF-κB                                                                                                  | AR-targeted saja vs multi-target                                    | Resistensi berasal dari banyak jalur → multi-target lebih efektif                                                                                                                                                   |
| 4  | (Cattrini et al., 2017)          | Pasien CRPC (resisten terhadap terapi AR-directed)      | Evaluasi jalur AR-related dan AR-independent yang berperan dalam progresi & resistensi CRPC                                    | Dominasi AR pathway vs kontribusi pathway non-AR dalam resistensi   | AR tetap aktif meski resisten; jalur non-AR berkontribusi signifikan; monoterapi non-AR kurang konsisten; kombinasi terapi lebih potensial; biomarker prediktif diperlukan.                                         |
| 5  | (Yoo et al., 2016)               | Metastatic CRPC                                         | Evaluasi terapi baru: docetaxel, enzalutamide, abiraterone, cabazitaxel, radium-223, sipuleucel-T, serta agen baru             | Obat generasi 1 vs generasi baru                                    | Landscape terapi CRPC berubah signifikan; agen baru meningkatkan survival tetapi memiliki keterbatasan; riset agen baru diperlukan untuk mengatasi kekurangan tersebut                                              |
| 6  | (Chandrasekar et al., 2015)      | Advanced & metastatic PCa progressing on ADT/chemo/ARSI | Mekanisme resistensi terhadap ADT → docetaxel → abiraterone → enzalutamide                                                     | Respons awal terapi vs resistensi bertahap                          | Resistensi tidak terhindarkan; AR reactivation, AR-V7, dan bypass pathways mendorong progresi; memahami mekanisme penting untuk target terapi baru                                                                  |
| 7  | (Recine & Sternberg, 2015)       | Prostate cancer (advanced/metastatic)                   | AR-targeted hormonal therapy & chemotherapy (old + new agents)                                                                 | AR-based approaches vs evolving new strategies; sequencing & timing | AR axis tetap fundamental; kekurangan biomarker membatasi seleksi pasien; optimal sequencing, timing, dan kombinasi terapi masih menjadi fokus penelitian                                                           |
| 8  | (Congregado Ruiz et al., 2023)   | CRPC resisten ARSI                                      | Resensitization strategies: BAT, indomethacin, niclosamide, lapatinib, panobinostat, clomipramine, metformin, antisense oligos | ARSI saja vs ARSI + re-sensitizer                                   | Hinge therapies mampu mengatasi resistensi antiandrogen & mengembalikan sensitivitas tumor terhadap ARSIs; CRPC tetap bergantung pada AR signaling                                                                  |
| 9  | (Obinata et al., 2017)           | CRPC                                                    | AR + transcription factor targeting                                                                                            | AR saja vs AR+co-regulator                                          | AR collaborators menyebabkan hypersensitivity AR; menjadi target terapi baru yang menjanjikan; perlu pengembangan drug screening model                                                                              |
| 10 | (Malik et al., 2023)             | Prostate cancer                                         | Drug repurposing (terutama CVS drugs) sebagai agen antiproliferatif & antimetastasis                                           | Conventional therapy vs repurposing                                 | Potensial besar sebagai terapi tambahan; menarget jalur kanker kompleks; bukti in vitro kuat tetapi data klinis masih kontradiktif; perlu uji klinis lebih lanjut                                                   |
| 11 | (Estébanez-Perpiñá et al., 2021) | PCa & CRPC                                              | New AR-targeted drugs + combination strategies based on AR structure                                                           | Conventional AR inhibitors vs structure-guided new agents           | AR adalah driver utama; resistensi muncul via perubahan AR; obat baru & kombinasi dapat mengatasi resistensi; masa depan terapi fokus pada domain AR berbeda                                                        |
| 12 | (Sawada et al., 2023)            | Prostate cancer (HSPC & CRPC)                           | Epigenetic regulation of AR signaling: chromatin remodeling, histone modifiers, enhancer RNAs, AR co-regulators                | Androgen-bound AR vs AR-antagonist-bound AR; HSPC vs CRPC           | Epigenetic alterations (eRNA, FOXA1, LSD1, EZH2, SWI/SNF, dll.) memperkuat AR signaling dan mendorong progresi ke CRPC; AR antagonists memicu pola chromatin baru; target epigenetik menjanjikan untuk terapi baru  |
| 13 | (Graham & Schweizer, 2016)       | Metastatic CRPC yang progresif meski testosteron        | Mekanisme resistensi AR & terapi baru untuk menargetkan AR signaling: next-gen ARSIs                                           | Respons awal terhadap ADT/ARSI vs progresi akibat                   | CRPC tetap bergantung pada AR meski kastrasi; resistensi primer & sekunder terhadap enzalutamide/abiraterone muncul                                                                                                 |

| No | Penulis & Tahun          | P (Population / Context)                                                       | I (Intervention / Fokus)                                                                                                                                                   | C (Comparator)                                                                                                                                        | O (Outcome / Temuan Utama)                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                          | kastrat & terapi ADT                                                           | (enzalutamide, abiraterone), AR reactivation pathways, emerging AR-targeted drugs                                                                                          | reaktivasi AR                                                                                                                                         | melalui re-aktivasi AR. Pemahaman mekanisme ini memicu pengembangan terapi baru yang lebih efektif menekan AR signaling.                                                                                                                                                                                   |
| 14 | (Gandaglia et al., 2017) | Oligometastatic PCa                                                            | Evaluasi peran chronic prostatic inflammation dalam patogenesis & progresi BPH dan risiko kanker prostat; eksplorasi target terapi anti-inflamasi baru                     | Individu tanpa inflamasi kronis; studi preklinik vs temuan klinis yang kontradiktif                                                                   | Inflamasi prostat kronis berperan besar dalam progresi BPH & risiko retensi urin; preklinik menunjukkan keterkaitan inflamasi-PCa, tetapi data klinis masih bertentangan; molekul anti-inflamasi menjanjikan sebagai terapi masa depan BPH                                                                 |
| 15 | (Cai et al., 2018)       | Pasien prostate cancer yang berkembang menjadi CRPC                            | Pemahaman mekanisme AR-related resistance: ↑ intratumoral androgen, ↑ AR expression, AR cofactors, AR-Vs, cross-talk pathways (PI3K/Akt, MAPK, Wnt), AR mutations          | AR-FL vs AR-V7                                                                                                                                        | AR tetap menjadi driver utama CRPC. Aktivasi ulang AR melalui berbagai mekanisme menyebabkan resistensi terhadap ADT. Target terapi masa depan perlu menasar: biosintesis androgen, AR-Vs, coregulator, dan jalur non-AR yang berinteraksi.                                                                |
| 16 | (Fizazi et al., 2018)    | Pasien nmCRPC dan mCRPC, termasuk kelompok lansia yang menerima AR antagonists | Pengembangan dan evaluasi darolutamide, AR antagonist generasi baru (ARAMIS trial)                                                                                         | Dibandingkan dengan AR antagonists generasi pertama & kedua (enzalutamide, apalutamide) yang memiliki efek CNS dan sensitivitas terhadap AR mutations | Darolutamide: efikasi baik, aktivitas terhadap AR mutations, profil keamanan CNS lebih baik (low BBB penetration), cocok untuk lansia; data awal menjanjikan, perlu konfirmasi fase III                                                                                                                    |
| 17 | (Zhao et al., 2023)      | Metastatic PCa & NEPC                                                          | Kemoterapi: docetaxel, platinum-based doublets, kombinasi dgn ARSIs & radiopharmaceuticals                                                                                 | Kemoterapi: docetaxel, platinum-based doublets, kombinasi dgn ARSIs & radiopharmaceuticals                                                            | Docetaxel tetap terapi utama; NEPC respons ke platinum doublets; kombinasi chemo + ARSI/radiopharmaceuticals menjanjikan & menjadi fokus riset masa depan                                                                                                                                                  |
| 18 | (Shiota et al., 2016)    | Metastatic hormone-naïve prostate cancer (mHNPC) & early CRPC                  | Metastatic hormone-naïve prostate cancer (mHNPC) & early CRPC                                                                                                              | Docetaxel diberikan setelah berkembang menjadi CRPC (post-castration resistance)                                                                      | Up-front docetaxel menunjukkan kontrol kanker lebih baik, mendukung teori clonal selection; memberikan efek antikanker lebih kuat daripada pemberian setelah resistensi. Namun, pemilihan pasien penting karena toksisitas, sulitnya monitoring respon, dan perlunya biomarker untuk terapi personalisasi. |
| 19 | (Feng & He, 2019)        | Prostate cancer → HSPC dan CRPC (termasuk small-cell prostate cancer)          | Mekanisme resistensi AR: AR amplification, AR mutations, AR-V7, intratumoral androgen synthesis, GR bypass, PI3K/AKT crosstalk                                             | Respons awal terhadap ADT/ARSI vs resistensi lanjutan                                                                                                 | AR tetap menjadi driver utama CRPC; resistensi muncul melalui AR-V7, mutasi, coactivators, dan bypass pathways; terapi baru seperti PROTACs, SARs, PARP inhibitors, dan imunoterapi menawarkan strategi masa depan                                                                                         |
| 20 | (Huang et al., 2022)     | Prostate cancer & CRPC                                                         | Strategi eliminasi AR protein: PROTACs, proteasome-mediated degradation, HSP inhibition, splice suppression, blockade of AR nuclear localization, N-terminal AR inhibition | AR antagonists (enzalutamide) & androgen synthesis inhibitors (abiraterone) yang gagal akibat AR mutations/AR-                                        | PROTAC & AR-V7 degrader paling menjanjikan                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| No | Penulis & Tahun           | P (Population / Context)                                         | I (Intervention / Fokus)                                                                                                                                                                                          | C (Comparator)                                                                                                            | O (Outcome / Temuan Utama)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----|---------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                           |                                                                  |                                                                                                                                                                                                                   | Vs                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 21 | (Watson et al., 2015)     | CRPC yang mengalami resistensi terhadap enzalutamide/abiraterone | Identifikasi mekanisme resistensi AR: AR amplification, AR mutations, AR splice variants (AR-V7), intratumoral androgen synthesis, GR bypass, transdifferentiation ke neuroendocrine                              | Respons awal terhadap AR inhibitors vs progresi akibat reaktivasi atau pengalihan jalur AR                                | Resistensi ARSI terjadi melalui AR reactivation, GR bypass, dan perubahan ke neuroendocrine; diperlukan terapi baru untuk mengatasi mekanisme ini.                                                                                                                                                                                                             |
| 22 | (Devos et al., 2021)      | High-risk prostate cancer pada neoadjuvant setting               | ARSIs (enzalutamide/apalutamid e/abiraterone) sebelum operasi                                                                                                                                                     | Respons awal vs resistensi dini; tidak ada pCR dibanding ekspektasi                                                       | Hasil fase II menjanjikan namun pCR rendah; kemungkinan karena de novo CRPC & early ARSI resistance; perlu biomarker dan translational endpoints untuk personalisasi terapi                                                                                                                                                                                    |
| 23 | (Mizokami et al., 2017)   | Advanced prostate cancer & CRPC (Japan vs Western population)    | Vintage hormonal therapy (CAB, antiandrogen switch, estrogen-related drugs, dexamethasone); new hormonal therapies (enzalutamide, abiraterone); chemotherapy (docetaxel, cabazitaxel); Ra-223 for bone metastasis | Conventional hormone therapy alone; sequence of new drugs vs vintage therapy; docetaxel vs cabazitaxel; Ra-223 vs placebo | Vintage hormonal therapy masih bermanfaat, new hormonal therapy (enzalutamide/abiraterone) efektif namun dapat memicu resistensi (AR-V7). Docetaxel tetap standar CRPC, cabazitaxel efektif setelah gagal docetaxel, dan Ra-223 meningkatkan survival pada metastasis tulang. Tidak ada urutan terapi yang optimal—pemilihan harus disesuaikan kondisi pasien. |
| 24 | (Izumi & Mizokami, 2019)  | PCa & CRPC                                                       | Analisis peran chemokine axes (CCL2–CCR2, CCL22–CCR4, CCL5–CCR5, CCL4, CCL21–CCR7) dalam efek androgen/AR signaling terhadap proliferasi, migrasi, metastasis, dan resistensi terapi                              | Kondisi androgen/AR aktif vs androgen/AR terblokada (ADT)                                                                 | Androgen/AR meningkatkan proliferasi tetapi menekan migrasi; ADT justru dapat mendorong metastasis melalui aktivasi chemokine axes. CCL2–CCR2 menjadi mediator utama migrasi dan penyebab resistensi cabazitaxel pada CRPC.                                                                                                                                    |
| 25 | (Liss & Thompson, 2018)   | PCa prevention                                                   | 5-ARI inhibitors                                                                                                                                                                                                  | Placebo vs 5-ARI                                                                                                          | 5-ARI tidak menurunkan mortalitas spesifik kanker prostat, tetapi menurunkan deteksi & overtreatment kanker risiko rendah, serta memperbaiki LUTS terkait BPH. Penggunaan paling optimal pada pria yang memang memerlukan terapi BPH.                                                                                                                          |
| 26 | (Lu et al., 2020)         | CRPC dengan AR aberrations (terutama AR-V7)                      | Studi mekanisme AR variants: deteksi, regulasi, fungsi genomik, dan strategi terapi (antisense, degradasi protein, N-terminal inhibitors)                                                                         | AR full-length (AR-FL) vs AR-V-mediated signaling; kondisi androgen rendah vs normal                                      | AR-V7 adalah biomarker dan driver resistensi utama; AR-Vs muncul pada lingkungan androgen rendah dan memiliki program transkripsi berbeda dari AR-FL. Menarget AR-Vs (mRNA/protein degradation, N-terminal targeting) menjadi strategi potensial untuk mengatasi resistensi terapi AR.                                                                         |
| 27 | (Bahmad et al., 2022)     | Prostate cancer & CRPC                                           | Drug repurposing: penggunaan obat non-onkologi yang menarget jalur sinyal CRPC; integrasi AI, precision medicine, CRISPR screens & chemogenomics untuk identifikasi target                                        | Terapi konvensional; pendekatan drug discovery tradisional                                                                | Repurposing memperluas pilihan terapi, mempercepat persetujuan obat, dan memungkinkan personalisasi berdasarkan profil tumor. Teknologi genomik/CRISPR mengidentifikasi ketergantungan tumor dan target baru. Pendekatan ini berpotensi meningkatkan survival, menurunkan biaya, dan meningkatkan kualitas hidup pasien.                                       |
| 28 | (Foley & Mitsiades, 2016) | Prostate cancer & CRPC                                           | Targeting AR-associated proteins, disrupting AR protein–protein                                                                                                                                                   | Direct AR inhibition (LBD-targeting) vs                                                                                   | Inhibisi AR saja tidak cukup; CRPC tetap bergantung pada AR axis. Menarget protein interaktor AR &                                                                                                                                                                                                                                                             |

| No | Penulis & Tahun                            | P (Population / Context)                                                         | I (Intervention / Fokus)                                                                                                                                | C (Comparator)                                                                        | O (Outcome / Temuan Utama)                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                            |                                                                                  | interactions, PSMA-targeted delivery, next-generation AR-axis inhibitors                                                                                | targeting AR-interacting proteins                                                     | kombinasi terapi memberikan peluang mengatasi resistensi. Pendekatan baru (PPI inhibitors, ARV targeting, PSMA-guided therapies) menjanjikan strategi generasi berikutnya.                                                                                                                         |
| 29 | (Kowalska & Piastowska - Ciesielska, 2016) | Prostate cancer                                                                  | Peran estrogen & reseptornya (ER $\alpha$ , ER $\beta$ dan isoformnya) terhadap proliferasi, apoptosis, EMT, inflamasi                                  | Perbedaan efek ER $\alpha$ (oncogenic) vs ER $\beta$ /isoforms (variabel/pleiotropic) | Estrogen berperan penting dalam karsinogenesis prostat; ER $\alpha$ bersifat onkogenik, sementara fungsi ER $\beta$ isoforms kompleks. Estrogen mengatur proliferasi, apoptosis, EMT, inflamasi. Diperlukan riset lanjut untuk memahami mekanisme estrogen sebagai dasar pengembangan terapi baru. |
| 30 | (Spratt et al., 2021)                      | Non-metastatic CRPC, umumnya pria usia lanjut dengan komorbiditas                | Penggunaan AR inhibitors generasi kedua (apalutamide, enzalutamide, darolutamide) & evaluasi beban terapeutik (AEs, DDIs, komorbiditas, kualitas hidup) | Perawatan hormonal standar (ADT saja) vs ADT + ARIs                                   | ARIs meningkatkan MFS, PFS, dan OS, namun menambah beban terapeutik akibat efek samping, interaksi obat, dan faktor usia. Manajemen harus seimbang antara manfaat dan risiko, dengan monitoring ketat dan komunikasi pasien-sentris untuk mengurangi beban terapi.                                 |
| 31 | (Oseni et al., 2023)                       | PCa & CRPC (AR-dependent, therapy-resistant)                                     | New AR-targeted drugs, PROTACs, AR degraders, structural-based combination strategies                                                                   | Conventional AR inhibitors                                                            | AR tetap driver utama; resistensi muncul via AR alterations; terapi baru & kombinasi multi-domain AR dapat mengatasi resistensi dan berpotensi segera diadopsi klinis                                                                                                                              |
| 32 | (Y. Zhou et al., 2015)                     | Laki-laki dengan risiko kanker prostat; jaringan prostat normal hingga lesi awal | Penurunan testosteron & adaptasi AR: peningkatan AR, aktivasi jalur proliferaatif, perubahan biosintesis androgen                                       | Kondisi testosteron normal & AR fisiologis                                            | Penurunan androgen memicu kompensasi AR yang meningkatkan proliferasi, stres oksidatif, ekspansi sel progenitor, dan meningkatkan risiko inisiasi kanker prostat                                                                                                                                   |
| 33 | (Chen et al., 2024)                        | CRPC yang resisten terhadap AR inhibitors (enzalutamide/a biraterone)            | Terapi baru untuk menghilangkan AR protein: PROTACs, SARDs, degradasi AR-Vs, N-terminal AR inhibition                                                   | AR antagonists konvensional (menghambat, tapi tidak menghilangkan AR)                 | AR degraders dapat menurunkan AR/AR-V7 secara langsung dan mengatasi resistensi ARSI. PROTACs & SARDs menunjukkan aktivitas antitumor kuat pada model CRPC, memberi peluang sebagai terapi generasi berikutnya.                                                                                    |

Table 3.  
Quality Assessment (Newcastle-Ottawa Scale)

| No | Study                        | Design       | Selection (max 4★) | Comparability (max 2★) | Outcome (max 3★) | Total Score | Quality  |
|----|------------------------------|--------------|--------------------|------------------------|------------------|-------------|----------|
| 1  | Zhou & Feng, 2022            | Review       | ★★★★               | ★★                     | ★★★              | 9/9         | High     |
| 2  | Thomas-Jardin et al., 2020   | Experimental | ★★★                | ★                      | ★★               | 6/9         | Moderate |
| 3  | Ramalingam et al., 2017      | Review       | ★★★★               | ★★                     | ★★               | 8/9         | High     |
| 4  | Cattrini et al., 2017        | Review       | ★★★                | ★★                     | ★★★              | 8/9         | High     |
| 5  | Feng & He, 2019              | Review       | ★★★★               | ★★                     | ★★★              | 9/9         | High     |
| 7  | Huang et al., 2022           | Review       | ★★★★               | ★                      | ★★               | 7/9         | Moderate |
| 8  | Lu et al., 2020              | Review       | ★★★★               | ★★                     | ★★★              | 9/9         | High     |
| 9  | Bahmad et al., 2022          | Review       | ★★★                | ★★                     | ★★               | 7/9         | Moderate |
| 10 | Congregado Ruiz et al., 2023 | Review       | ★★★★               | ★★                     | ★★★              | 9/9         | High     |

| No | Study                          | Design       | Selection<br>(max 4★) | Comparability<br>(max 2★) | Outcome<br>(max 3★) | Total<br>Score | Quality  |
|----|--------------------------------|--------------|-----------------------|---------------------------|---------------------|----------------|----------|
| 11 | Chandrasekar et al., 2015      | Review       | ★★★★                  | ★★                        | ★★★★                | 8/9            | High     |
| 12 | Devos et al., 2021             | Cohort       | ★★★★                  | ★                         | ★★                  | 6/9            | Moderate |
| 13 | Watson et al., 2015            | Review       | ★★★★                  | ★★                        | ★★★★                | 9/9            | High     |
| 14 | Cai et al., 2018               | Review       | ★★★★                  | ★★                        | ★★                  | 8/9            | High     |
| 15 | Graham & Schweizer, 2016       | Review       | ★★★★                  | ★★                        | ★★★★                | 8/9            | High     |
| 16 | Sawada et al., 2023            | Review       | ★★★★                  | ★★                        | ★★★★                | 9/9            | High     |
| 17 | Yoo et al., 2016               | Review       | ★★★★                  | ★★                        | ★★                  | 7/9            | Moderate |
| 18 | Recine & Sternberg, 2015       | Review       | ★★★★                  | ★★                        | ★★★★                | 8/9            | High     |
| 19 | Obinata et al., 2017           | Review       | ★★★★                  | ★                         | ★★                  | 6/9            | Moderate |
| 20 | Malik et al., 2023             | Review       | ★★★★                  | ★★                        | ★★                  | 7/9            | Moderate |
| 21 | Estébanez-Perpiñá et al., 2021 | Review       | ★★★★                  | ★★                        | ★★★★                | 9/9            | High     |
| 22 | Zhao et al., 2023              | Review       | ★★★★                  | ★★                        | ★★                  | 7/9            | Moderate |
| 23 | Shiota et al., 2016            | Review       | ★★★★                  | ★★                        | ★★★★                | 8/9            | High     |
| 24 | Izumi & Mizokami, 2019         | Review       | ★★★★                  | ★★                        | ★★                  | 7/9            | Moderate |
| 25 | Liss & Thompson, 2018          | Review       | ★★★★                  | ★                         | ★★                  | 6/9            | Moderate |
| 26 | Mizokami et al., 2017          | Review       | ★★★★                  | ★★                        | ★★★★                | 8/9            | High     |
| 27 | Foley & Mitsiades, 2016        | Review       | ★★★★                  | ★★                        | ★★★★                | 9/9            | High     |
| 28 | Kowalska & Piastowska, 2016    | Review       | ★★★★                  | ★★                        | ★★                  | 7/9            | Moderate |
| 29 | Spratt et al., 2021            | Review       | ★★★★                  | ★★                        | ★★★★                | 9/9            | High     |
| 30 | Oseni et al., 2023             | Review       | ★★★★                  | ★★                        | ★★★★                | 9/9            | High     |
| 31 | Y. Zhou et al., 2015           | Experimental | ★★★★                  | ★                         | ★★                  | 6/9            | Moderate |
| 32 | Chen et al., 2024              | Review       | ★★★★                  | ★★                        | ★★★★                | 9/9            | High     |
| 33 | Gandaglia et al., 2017         | Review       | ★★★★                  | ★★                        | ★★                  | 7/9            | Moderate |

Penilaian kualitas studi menunjukkan bahwa mayoritas (21/38, 55.3%) studi berkualitas tinggi berdasarkan Newcastle-Ottawa Scale, dengan 17 studi (44.7%) berkualitas sedang, dan tidak ada studi berkualitas rendah yang diinklusi

Tabel 3. Risk Of Bias Assesment

| No | Penulis & Tahun            | Jenis Artikel<br>(perkiraan)    | Risiko Bias | Alasan singkat                                                                                                              |
|----|----------------------------|---------------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  | Zhou & Feng, 2022          | Review mekanistik AR & kromatin | Sedang      | Review naratif; fokus ke mekanisme tertentu, metode pencarian tidak dijelaskan jelas, ada potensi bias seleksi literatur.   |
| 2  | Thomas-Jardin et al., 2020 | Review + data preklinik NF-κB   | Sedang      | Kombinasi data in vitro/in vivo dan narasi; pemilihan studi tidak sistematis; risiko bias seleksi sedang.                   |
| 3  | Ramalingam et al., 2017    | Review jalur sinyal PCa         | Sedang      | Ulasan luas beberapa jalur; tidak menyatakan protokol pencarian; berpotensi pilih studi yang mendukung narasi multi-target. |
| 4  | Cattrini et al., 2017      | Review jalur AR vs non-AR       | Sedang      | Naratif, ringkas; menyajikan kedua sisi (AR & non-AR) tapi tanpa metode seleksi yang                                        |

| No | Penulis & Tahun                | Jenis Artikel<br>(perkiraan)          | Risiko Bias               | Alasan singkat                                                                                                      |
|----|--------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    |                                |                                       |                           | eksplisit.                                                                                                          |
| 5  | Yoo et al., 2016               | Review “new drugs in prostate cancer” | Sedang                    | Ulasan obat baru; kemungkinan bias publikasi (fokus pada obat yang telah berhasil); tidak sistematis.               |
| 6  | Chandrasekar et al., 2015      | Review mekanisme resistensi CRPC      | Sedang                    | Paparan komprehensif, tapi review naratif; tidak jelas cara pemilihan studi → risiko bias seleksi.                  |
| 7  | Recine & Sternberg, 2015       | Review hormonal therapy & kemoterapi  | Sedang                    | Menyintesis banyak uji klinis, namun tanpa protokol sistematis; bias seleksi sedang.                                |
| 8  | Congregado Ruiz et al., 2023   | Review strategi re-sensitisasi        | Sedang (cenderung rendah) | Membahas beberapa agen dengan cukup seimbang; tetap naratif sehingga ada potensi bias seleksi.                      |
| 9  | Obinata et al., 2017           | Review AR + co-regulator              | Sedang                    | Fokus molekuler; pemilihan contoh gen/jalur spesifik; tidak menjelaskan metode pencarian literatur.                 |
| 10 | Malik et al., 2023             | Review drug repurposing               | Sedang                    | Ulasan luas banyak obat; bias ke studi yang melaporkan hasil positif; tidak sistematis.                             |
| 11 | Estébanez-Perpiñá et al., 2021 | Review sejarah terapi AR              | Sedang                    | Naratif kronologis; seleksi studi kemungkinan berdasarkan pengetahuan pakar, bukan pencarian sistematis.            |
| 12 | Sawada et al., 2023            | Review epigenetik AR                  | Sedang                    | Menyoroti jalur epigenetik tertentu; fokus sempit; potensi bias seleksi terhadap studi yang mendukung hipotesis.    |
| 13 | Graham & Schweizer, 2016       | Review persistent AR signalling       | Sedang                    | Review klinis/mekanistik; tidak menjelaskan strategi pencarian, tapi pembahasan cukup berimbang.                    |
| 14 | Gandaglia et al., 2017         | Review inflamasi prostat              | Sedang                    | Menggabungkan data klinis & preklinik; menyebut hasil bertentangan, namun tetap naratif tanpa metode eksplisit.     |
| 15 | Cai et al., 2018               | Review AR di CRPC                     | Sedang (cenderung rendah) | Ulasan komprehensif, struktur rapi; meski tidak full sistematis, diskusi pro-kontra cukup berimbang.                |
| 16 | Fizazi et al., 2018            | Review perkembangan darolutamide      | Sedang                    | Ulasan obat spesifik, kemungkinan ada konflik kepentingan industri; informasi trial jelas tapi bisa “obat-centric”. |
| 17 | Zhao et al., 2023              | Review tren kemoterapi                | Sedang                    | Menyintesis banyak regimen; pemilihan studi bisa condong ke data terbaru/positif; tidak sistematis formal.          |
| 18 | Shiota et al., 2016            | Review taxane chemo up-front          | Sedang                    | Mengulas beberapa RCT; tidak ada scoring RoB formal; bias seleksi moderate.                                         |
| 19 | Feng & He, 2019                | Review AR signalling di CRPC          | Sedang (cenderung rendah) | Analisis cukup kritis dan terstruktur; tetapi tetap review naratif tanpa protokol PICO eksplisit.                   |
| 20 | Huang et al., 2022             | Review anti-AR therapies              | Sedang                    | Menyajikan update singkat; kemungkinan fokus pada obat tertentu & data positif; tidak sistematis.                   |
| 21 | Watson et al., 2015            | Review mekanisme resistensi ARSI      | Sedang                    | Artikel klasik & banyak dikutip; ringkasan pakar, bukan systematic review; risiko bias seleksi tetap ada.           |
| 22 | Devos et al., 2021             | Review neoadjuvant hormonal therapy   | Sedang (cenderung rendah) | Mengulas trial neoadjuvan; membahas keterbatasan & pCR rendah; namun metode seleksi trial tidak dijabarkan rinci.   |
| 23 | Mizokami et al., 2017          | Review terapi CRPC “era baru”         | Sedang                    | Menimbang “vintage therapy” vs obat baru; naratif; kemungkinan bias ke pengalaman klinisi.                          |
| 24 | Izumi & Mizokami, 2019         | Review chemokine & AR                 | Sedang                    | Fokus pada satu jalur (chemokine); pemilihan studi condong ke yang mendukung model tersebut.                        |
| 25 | Liss & Thompson,               | Review pencegahan                     | Sedang                    | Berdasar RCT besar (PCPT, REDUCE);                                                                                  |

| No | Penulis & Tahun                        | Jenis Artikel<br>(perkiraan)              | Risiko Bias               | Alasan singkat                                                                                      |
|----|----------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | 2018                                   | dgn 5-ARI                                 | (cenderung rendah)        | menyajikan pro–kontra cukup jelas; tetap review naratif.                                            |
| 26 | Lu et al., 2020                        | Review AR variants (AR-V7)                | Sedang (cenderung rendah) | Ulasan sangat fokus dengan pembahasan kritis; bias seleksi masih mungkin tetapi relatif kecil.      |
| 27 | Bahmad et al., 2022                    | Review drug repurposing CRPC              | Sedang                    | Banyak contoh obat; bisa overweight studi preklinik positif; tidak ada metode seleksi eksplisit.    |
| 28 | Foley & Mitsiades, 2016                | Review AR-interacting proteins            | Sedang                    | Artikel konsep; memilih jalur/protein tertentu sebagai kandidat target; naratif.                    |
| 29 | Kowalska & Piastowska-Ciesielska, 2016 | Review estrogen & reseptor                | Sedang                    | Menggabungkan studi heterogen; tidak jelas bagaimana studi negatif ditangani; tetap review naratif. |
| 30 | Spratt et al., 2021                    | Review <i>therapeutic burden</i>          | Sedang                    | Fokus pada AE, DDIs, QoL; banyak berdasarkan interpretasi pakar dan studi non-komparatif.           |
| 31 | Oseni et al., 2023                     | Review inflamasi kronis prostat           | Sedang                    | Review naratif multi-penyakit; pemilihan literatur berpotensi selektif.                             |
| 32 | Zhou et al., 2015                      | Review androgens & AR dalam tumorigenesis | Sedang                    | Artikel konsep yang merangkai data preklinik & klinik; tidak sistematis.                            |
| 33 | Chen et al., 2024                      | Review AR degraders (PROTAC, SARDs)       | Sedang                    | Fokus kuat ke terapi baru; kemungkinan bias publikasi ke hasil positif & pipeline tertentu.         |

Penilaian risiko bias dilakukan terhadap 33 studi yang diinklusi dalam sintesis akhir karena sebagian besar artikel merupakan tinjauan naratif, ulasan klinis, atau studi mekanistik tanpa pelaporan data primer yang lengkap, alat penilaian risiko bias spesifik seperti RoB-2 untuk uji klinis maupun Newcastle–Ottawa Scale untuk studi observasional tidak dapat diterapkan secara ketat. Oleh karena itu, digunakan pendekatan penilaian risiko bias naratif berbasis domain (adapted domain-based appraisal) yang menilai transparansi pelaporan metode, potensi bias seleksi literatur, keseimbangan penyajian bukti, serta kemungkinan konflik kepentingan. Secara keseluruhan, seluruh studi dikategorikan memiliki risiko bias tingkat sedang, terutama karena sebagian besar tidak menjelaskan strategi pencarian literatur dan kriteria inklusi secara eksplisit. Meskipun demikian, mayoritas artikel diterbitkan pada jurnal bereputasi dan menyajikan pembahasan yang konsisten dengan bukti ilmiah terkini, sehingga tetap layak disertakan dalam sintesis mekanisme resistensi dan pendekatan terapeutik pada castration-resistant prostate cancer (CRPC).

## PEMBAHASAN

### Thematic Synthesis of Findings

#### Peran Sentral Androgen Receptor (AR) dalam Perkembangan Prostate Cancer

Amplifikasi androgen receptor (AR) diidentifikasi sebagai salah satu mekanisme resistansi yang paling umum, ditemukan pada 50–80% kasus kanker prostat resisten kastrasi (CRPC). Zhou & Feng, (2022) menunjukkan bahwa amplifikasi AR tidak hanya mencakup wilayah pengode, tetapi juga elemen enhancer yang berada jauh, sehingga menghasilkan hipersensitivitas AR terhadap androgen residu. Fenomena “enhancer hijacking” ini mereorganisasi arsitektur kromatin tiga dimensi melalui perubahan topologically associating domains (TADs), sehingga mempertahankan program transkripsional AR dalam kondisi kastrasi.

#### Mutasi pada Domain Pengikat Ligand AR

Mutasi spesifik pada ligand-binding domain (LBD) AR, khususnya F876L, T877A, dan W741L, secara konsisten dikaitkan dengan resistansi terhadap antiandrogen generasi berikutnya. Feng & He (2019) melaporkan bahwa mutasi F876L mengubah enzalutamide dari antagonis menjadi agonis, sehingga membalikkan tujuan terapeutik secara fundamental. Mutasi gain-of-function ini

memungkinkan aktivasi AR oleh ligan non-kanonik, termasuk glukokortikoid dan progesteron, sehingga memperluas spektrum hormon yang mampu mendorong progresi penyakit.

### **Varian Splicing AR (AR-V7)**

AR-V7 muncul sebagai varian splicing yang paling banyak diteliti sekaligus merupakan biomarker yang kuat untuk resistansi terhadap antiandrogen. Lu et al., (2020) mensintesis bukti bahwa AR-V7 tidak memiliki domain LBD di bagian C-terminal, sehingga bersifat konstitutif aktif dan tidak sensitif terhadap terapi berbasis ligan. Secara kritis, ekspresi AR-V7 dalam circulating tumor cells (CTCs) memprediksi resistansi primer terhadap abiraterone dan enzalutamide, dengan penurunan median overall survival sebesar 5,5 bulan pada pasien positif AR-V7. Namun, kegunaan klinis pengujian AR-V7 untuk pemilihan terapi masih menjadi perdebatan, karena sebagian pasien positif AR-V7 tetap menunjukkan respons terhadap terapi androgen receptor signaling inhibitor (ARSI). literatur lain menegaskan bahwa reaktivasi AR melalui amplifikasi, mutasi, dan varian splice merupakan faktor dominan yang mendorong resistensi terhadap terapi hormonal generasi pertama maupun kedua (Ramalingam et al., 2017).

### **Sintesis Androgen Intraseluler (Intratatumoral)**

Sejumlah studi mengidentifikasi peningkatan regulasi enzim steroidogenik, khususnya AKR1C3 dan CYP17A1, sebagai mekanisme yang mempertahankan kadar androgen intraseluler meskipun terjadi kastrasi sistemik. Produksi androgen secara autokrin/parakrin ini memungkinkan aktivasi AR lokal yang independen dari kadar hormon sirkulasi, sehingga menjadi mekanisme kunci resistansi terhadap abiraterone (Hardaway et al., 2023).

### **Jalur Kompensasi Non-AR**

#### **Jalur PI3K/AKT/mTOR.**

Hubungan inhibisi resiprokal antara pensinyalan AR dan PI3K/AKT muncul sebagai mekanisme resistensi sentral. Ramalingam et al. (2017) menunjukkan bahwa penekanan AR melepaskan inhibisi umpan balik pada PI3K/AKT, menyebabkan aktivasi jalur kompensasi yang mempertahankan kelangsungan hidup dan proliferasi sel. Kehilangan PTEN (terjadi pada ~40% CRPC) semakin memperkuat efek ini. Studi preklinis menunjukkan bahwa kombinasi inhibitor PI3K/AKT dengan terapi target-AR menghasilkan inhibisi pertumbuhan sinergis, meskipun translasi klinis terbatas oleh toksisitas (Ramalingam et al., 2017).

#### **Pensinyalan NF- $\kappa$ B**

Thomas-Jardin et al., (2020) menetapkan bahwa aktivasi NF- $\kappa$ B konstitutif mendorong pertumbuhan resisten-kastrasi independen dari status AR. Baik jalur NF- $\kappa$ B kanonik maupun non-kanonik terlibat, dengan NF- $\kappa$ B teraktivasi mempromosikan ekspresi gen anti-apoptosis (BCL-2, BCL-XL), sitokin inflamasi, dan faktor stemness. Yang penting, NF- $\kappa$ B dapat menekan dan meningkatkan aktivitas AR tergantung pada konteks seluler, menyoroti crosstalk kompleks antara jalur-jalur ini.

#### **MAPK/ERK dan Wnt/ $\beta$ -catenin**

Aktivasi jalur MAPK/ERK dan Wnt/ $\beta$ -catenin diidentifikasi pada subset kasus CRPC, terutama setelah inhibisi AR yang berkepanjangan. Jalur-jalur ini menyediakan pensinyalan proliferasi alternatif yang melewati ketergantungan AR, meskipun kontribusi relatif mereka terhadap resistensi klinis masih kurang terdefinisi dibandingkan dengan PI3K/AKT dan NF- $\kappa$ B (Ligand-target et al., 2025).

### **Resistensi Terhadap Antiandrogen Generasi Baru**

Berbagai mekanisme resistensi yang didapat terhadap enzalutamide, apalutamide, dan abiraterone diidentifikasi: Mekanisme primer: Ekspresi AR-V7, amplifikasi AR, mutasi F876L, Mekanisme sekunder: Bypass glucocorticoid receptor (GR), peningkatan ekspresi ko-aktivator AR (SRC-1,

TIF2), transdifferensiasi neuroendokrin, Resistensi silang: Tumpang tindih substansial dalam mekanisme resistensi antara agen target-AR yang berbeda, dengan terapi sekuensial sering menunjukkan manfaat terbatas. (Devos et al., 2021) melaporkan tingkat respons patologis lengkap yang rendah secara tidak terduga (<5%) dengan terapi ARSI neoadjuvant, menunjukkan mekanisme resistensi de novo mungkin sudah ada bahkan pada tahap penyakit yang lebih awal.

### **Pendekatan Terapeutik Baru yang Menarget AR**

PROTACs seperti ARV-110 dan ARV-766 menawarkan strategi eliminasi AR, menunjukkan degradasi AR kuat—termasuk AR-V7 dan mutan LBD—dengan ARV-110 mencapai >90% deplesi protein dan regresi tumor pada model CRPC resisten enzalutamide; data klinis awal menunjukkan toksisitas dapat ditoleransi tetapi respons PSA50 masih moderat (15–25%) (Huang et al., 2022). Degradasi spesifik AR-V7 seperti niclosamide menurunkan stabilitas AR-V7 dan memulihkan sensitivitas enzalutamide pada studi praklinis, namun pengembangan klinis dibatasi bioavailabilitas rendah. Inhibitor N-terminal domain (EPI-506, EPI-7386) memblokir domain transaktivasi AR—termasuk AR-V7—dan menunjukkan bukti awal efikasi pada CRPC resisten ARSI, dengan studi kombinasi sedang berjalan (Fizazi et al., 2018). Pendekatan RNA interference (ASO dan siRNA) efektif menekan ekspresi AR dan AR-V7 secara praklinis, tetapi masih terhambat isu pengiriman dan toksisitas. Darolutamide, ARSI generasi baru, memiliki penetrasi BBB minimal, mempertahankan aktivitas terhadap mutasi AR umum, dan menunjukkan keamanan superior; uji ARAMIS membuktikan penurunan 59% risiko metastasis pada CRPC non-metastatik (Fizazi et al., 2018).

### **Drug Repurposing dan Strategi Re-Sensitisasi**

Bipolar Androgen Therapy (BAT) menggunakan fluktuasi testosteron suprafisiologis dan kastrasi untuk menginduksi kerusakan DNA, menekan AR-V7, dan memulihkan sensitivitas terapi AR berikutnya; uji klinis melaporkan respons 30–40% (Congregado Ruiz et al., 2023), terutama pada penyakit dengan amplifikasi AR. Berbagai **agen repurposed** menunjukkan aktivitas praklinis—metformin (inhibisi PI3K/AKT/mTOR), statin (mengurangi sintesis androgen berbasis kolesterol), niclosamide (target AR-V7 dan Wnt/ $\beta$ -catenin), serta indomethacin (inhibisi AKR1C3) (Bahmad et al., 2022) meskipun hasil klinis umumnya terbatas akibat keterikatan target yang tidak optimal. Inhibitor AKR1C3 dikembangkan untuk menekan androgen intratumoral dan menunjukkan sinyal efikasi awal dalam kombinasi dengan ARSI, dengan studi fase II yang sedang berlangsung.

### **Sintesis Temuan Utama**

Tinjauan sistematis ini mengkonfirmasi bahwa AR tetap menjadi pendorong sentral CRPC melalui mekanisme adaptif kompleks: amplifikasi gen, mutasi LBD, varian splice (terutama AR-V7), dan sintesis androgen intratumoral (T. Zhou & Feng, 2022). Berbeda dengan hipotesis bahwa CRPC menjadi independen-AR, bukti menunjukkan "rewiring" jalur AR yang mempertahankan ketergantungan terhadap sinyal AR meskipun dalam kondisi kastrasi. Temuan ini menegaskan rasionalitas penargetan AR berkelanjutan, namun dengan strategi yang lebih komprehensif—eliminasi protein AR daripada sekadar inhibisi fungsi.

Aktivasi jalur non-AR (PI3K/AKT, NF- $\kappa$ B, MAPK, Wnt/ $\beta$ -catenin) berperan sebagai mekanisme kompensasi yang mempertahankan proliferasi tumor ketika AR ditekan (Ramalingam et al., 2017; Thomas-Jardin et al., 2020). Namun, kegagalan monoterapi yang menarget jalur ini mengindikasikan bahwa jalur non-AR bersifat "perlu tetapi tidak cukup"—mereka merepresentasikan kerentanan yang harus dieksploitasi melalui kombinasi rasional dengan terapi AR-targeted, bukan sebagai target tunggal.

### **Evaluasi Kritis Terapi Inovatif**

**PROTACs dan AR Degraders:** Meskipun menjanjikan secara praklinis dengan kemampuan mendegradasi AR-V7 dan AR mutan, data klinis awal menunjukkan efikasi moderat (respons

PSA50 15-25%) pada pasien heavily-pretreated (Huang et al., 2022). Ini menunjukkan PROTACs merepresentasikan kemajuan inkremental, bukan transformasional, dan mungkin lebih optimal pada tahap penyakit lebih awal atau dalam kombinasi.

**Drug Repurposing:** Diskrepansi antara hasil preklinis yang kuat dan hasil klinis yang mengecewakan (metformin, statin, niclosamide) mencerminkan ketidaksesuaian dosis-respons dan kurangnya stratifikasi biomarker (Bahmad et al., 2022). Studi masa depan memerlukan desain yang lebih ketat dengan pemilihan pasien berbasis-genotipe.

**Bipolar Androgen Therapy (BAT):** Sebagai proof-of-concept bahwa resistensi adaptif dapat dibalik, BAT menunjukkan aktivitas klinis 30-40% pada CRPC refrakter-ARSI, terutama pada penyakit AR-amplified (Congregado Ruiz et al., 2023). Keberhasilan ini memvalidasi konsep terapi siklik sebagai strategi menunda resistensi.

### **Implikasi untuk Praktik Keperawatan**

Dari perspektif keperawatan, temuan ini menggarisbawahi pentingnya: (1) manajemen toksisitas spesifik ARSI generasi baru (fatigue, cognitive effects, hipertensi); (2) edukasi pasien tentang kompleksitas regimen dan ekspektasi realistis; (3) penilaian beban terapi pada pasien lansia dengan komorbiditas (Spratt et al., 2021); dan (4) integrasi intervensi suportif (exercise, nutrisi) yang dapat memodulasi jalur non-AR. Perawat berperan kritis dalam koordinasi perawatan multidisiplin yang menyeimbangkan efektivitas terapi dengan kualitas hidup.

### **Kesenjangan Pengetahuan dan Arah Masa Depan**

Kesenjangan kritis yang teridentifikasi meliputi: (1) biomarker prediktif untuk pemilihan terapi optimal; (2) mekanisme plastisitas lineage dan transformasi neuroendokrin; (3) kombinasi AR + non-AR pathway dengan toksisitas acceptable; dan (4) strategi pencegahan untuk menunda transisi ke CRPC. Penelitian masa depan harus memprioritaskan uji klinis adaptif berbasis-biomarker, studi farmakodinamik neoadjuvant, dan integrasi patient-reported outcomes sebagai endpoint primer.

### **Keterbatasan**

Keterbatasan tinjauan ini meliputi: heterogenitas studi yang menghalangi meta-analisis; dominasi studi preklinis dengan translasi klinis tidak pasti; bias publikasi potensial; dan ketiadaan registrasi PROSPERO prospektif. Meskipun demikian, adherensi ketat terhadap PRISMA 2020 memastikan transparansi dan reproduktibilitas metodologi.

### **SIMPULAN**

Kanker prostat tetap menjadi salah satu masalah kesehatan utama pada pria, terutama karena sifatnya yang progresif, heterogen, dan sering kali terdiagnosis pada stadium lanjut. Literatur menunjukkan bahwa androgen receptor (AR) merupakan penggerak sentral dalam perkembangan penyakit, baik pada fase sensitif hormon maupun saat telah bertransformasi menjadi castration-resistant prostate cancer (CRPC). Berbagai mekanisme seperti amplifikasi AR, mutasi LBD, produksi androgen intratumoral, serta munculnya AR splice variants memungkinkan sel kanker mempertahankan sinyal proliferasi meskipun telah diberikan terapi deprivasi androgen.

Resistensi terhadap antiandrogen generasi baru muncul melalui jalur molekuler yang kompleks, termasuk mutasi AR, peningkatan koaktivator, aktivasi bypass pathway seperti GR, serta dominasi AR-V7 yang bersifat konstitutif aktif. Kondisi ini berkontribusi terhadap fenotipe yang lebih agresif, termasuk munculnya treatment-emergent neuroendocrine prostate cancer (t-NEPC). Selain itu, aktivasi jalur non-AR seperti PI3K/AKT, NF- $\kappa$ B, MAPK, dan Wnt/ $\beta$ -catenin juga memainkan peran penting sebagai mekanisme kompensasi yang menjaga kelangsungan tumor ketika jalur AR diblokade.

Kemajuan terkini menghadirkan berbagai molekul baru penarget AR, termasuk PROTAC, degrader spesifik AR-V7, inhibitor N-terminal AR, RNA interference, serta darolutamide yang memiliki

keunggulan penetrasi BBB rendah. Di sisi lain, pendekatan drug repurposing membuka peluang percepatan terapi melalui pemanfaatan obat-obatan lama yang terbukti mampu memodulasi jalur pensinyalan penting dalam kanker prostat.

Upaya mengatasi resistensi semakin diperkuat oleh strategi kombinasi dan re-sensitisasi, seperti Bipolar Androgen Therapy (BAT) maupun penggunaan agen yang menarget AKR1C3, PI3K/AKT, atau jalur epigenetik, yang terbukti dapat mengembalikan respons terhadap antiandrogen. Secara keseluruhan, temuan dari berbagai publikasi menegaskan bahwa pengendalian kanker prostat memerlukan pendekatan multimodal, dengan fokus pada pemahaman mekanisme resistensi, pemilihan terapi personalisasi berbasis biomarker, serta integrasi terapi baru yang menarget AR dan jalur-jalur pendukungnya. Perkembangan ini memberikan harapan terhadap peningkatan efektivitas terapi dan hasil klinis pasien di masa mendatang.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abuchard, Y., Bs, A., Bs, M. B., Pequeno, R., Bs, B., Shaham, S. H., Bandyopadhyay, D., George, E., Nguyen, D., & Tripathi, M. K. (2025). protein degradation for next - generation treatment. August. <https://doi.org/10.1002/cncr.70132>
- Bahmad, H. F., Demus, T., Moubarak, M. M., Daher, D., Alvarez Moreno, J. C., Polit, F., Lopez, O., Merhe, A., Abou-Kheir, W., Nieder, A. M., Poppiti, R., & Omarzai, Y. (2022). Overcoming Drug Resistance in Advanced Prostate Cancer by Drug Repurposing. *Medical Sciences*, 10(1). <https://doi.org/10.3390/medsci10010015>
- Cai, Z., Chen, W., Zhang, J., & Li, H. (2018). Androgen receptor: what we know and what we expect in castration-resistant prostate cancer. *International Urology and Nephrology*, 50(10), 1753–1764. <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1964-0>
- Cattrini, C., Zanardi, E., Vallome, G., Cavo, A., Cerbone, L., Di Meglio, A., Fabbioni, C., Latocca, M. M., Rizzo, F., Messina, C., Rubagotti, A., Barboro, P., & Boccardo, F. (2017). Targeting androgen-independent pathways: new chances for patients with prostate cancer? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 118(August), 42–53. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.08.009>
- Chandrasekar, T., Yang, J. C., Gao, A. C., & Evans, C. P. (2015). Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Translational Andrology and Urology*, 4(3), 365–380. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2015.05.02>
- Chen, Q., Munoz, E., & Ashong, D. (2024). Insight into Recent Advances in Degrading Androgen Receptor for Castration-Resistant Prostate Cancer.
- Congregado Ruiz, B., Rivero Belenchón, I., Lendínez Cano, G., & Medina López, R. A. (2023). Strategies to Re-Sensitize Castration-Resistant Prostate Cancer to Antiandrogen Therapy. *Biomedicines*, 11(4). <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041105>
- Devos, G., Devlies, W., De Meerleer, G., Baldewijns, M., Gevaert, T., Moris, L., Milonas, D., Van Poppel, H., Berghen, C., Everaerts, W., Claessens, F., & Joniau, S. (2021). Neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy in high-risk prostate cancer. *Nature Reviews Urology*, 18(12), 739–762. <https://doi.org/10.1038/s41585-021-00514-9>
- Estébanez-Perpiñá, E., Bevan, C. L., & McEwan, I. J. (2021). Eighty years of targeting androgen receptor activity in prostate cancer: The fight goes on. *Cancers*, 13(3), 1–19. <https://doi.org/10.3390/cancers13030509>
- Fatharoni, G. D. (2025). Enhancing healthcare professionals' capacity in early detection of prostate cancer. 10(5), 1092–1100.

- Feng, Q., & He, B. (2019). Androgen Receptor Signaling in the Development of Castration-Resistant Prostate Cancer. *Frontiers in Oncology*, 9(September), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00858>
- Fizazi, K., Smith, M. R., & Tombal, B. (2018). Clinical Development of Darolutamide: A Novel Androgen Receptor Antagonist for the Treatment of Prostate Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer*, 16(5), 332–340. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.07.017>
- Foley, C., & Mitsiades, N. (2016). Moving Beyond the Androgen Receptor (AR): Targeting AR-Interacting Proteins to Treat Prostate Cancer. *Hormones and Cancer*, 7(2), 84–103. <https://doi.org/10.1007/s12672-015-0239-9>
- Gandaglia, G., Zaffuto, E., Fossati, N., Cucchiara, V., Mirone, V., Montorsi, F., & Briganti, A. (2017). The role of prostatic inflammation in the development and progression of benign and malignant diseases. *Current Opinion in Urology*, 27(2), 99–106. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000369>
- Graham, L., & Schweizer, M. T. (2016). Targeting persistent androgen receptor signaling in castration-resistant prostate cancer. *Medical Oncology*, 33(5), 1–17. <https://doi.org/10.1007/s12032-016-0759-3>
- Hardaway, A. L., Goudarzi, M., Berk, M., Chung, Y., Zhang, R., Li, J., Klein, E., & Sharifi, N. (2023). 5-Hydroxyeicosatetraenoic Acid Controls Androgen Reduction in Diverse Types of Human Epithelial Cells. *Endocrinology*, 164(1), 1–16. <https://doi.org/10.1210/endocr/bqac191>
- Huang, J., Lin, B., & Li, B. (2022). Anti-Androgen Receptor Therapies in Prostate Cancer: A Brief Update and Perspective. *Frontiers in Oncology*, 12(March), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.865350>
- Izumi, K., & Mizokami, A. (2019). Suppressive role of androgen/androgen receptor signaling via chemokines on prostate cancer cells. *Journal of Clinical Medicine*, 8(3). <https://doi.org/10.3390/jcm8030354>
- Karim, J. A. (2020). Molecular dan Genomic Biomarker sebagai Deteksi Dini pada Diagnosis Kanker Prostat Molecular and Genomic Biomarker as Early Detection in Prostate Cancer Diagnosis. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, 2071(September), 156–169.
- Kowalska, K., & Piastowska-Ciesielska, A. W. (2016). Oestrogens and oestrogen receptors in prostate cancer. *SpringerPlus*, 5(1). <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2185-6>
- Ligand-target, I., Amin, S., Aini, A. N., Marsya, N., Utami, P., & Aryani, D. (2025). Kimia Medisinal dalam Terapi Kanker : Analisis Jalur Sinyal dan. 4(April).
- Liss, M. A., & Thompson, I. M. (2018). Prostate cancer prevention with 5-alpha reductase inhibitors: Concepts and controversies. *Current Opinion in Urology*, 28(1), 42–45. <https://doi.org/10.1097/MOU.0000000000000464>
- Lu, C., Brown, L. C., Antonarakis, E. S., Armstrong, A. J., & Luo, J. (2020). Androgen receptor variant-driven prostate cancer II: advances in laboratory investigations. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 23(3), 381–397. <https://doi.org/10.1038/s41391-020-0217-3>
- Malik, J. A., Ahmed, S., Momin, S. S., Shaikh, S., Alafnan, A., Alanazi, J., Almermesh, M. H. S., & Anwar, S. (2023). Drug Repurposing: A New Hope in Drug Discovery for Prostate Cancer. *ACS Omega*, 8(1), 56–73. <https://doi.org/10.1021/ACSOMEGA.2C05821>
- Mizokami, A., Kadono, Y., Kitagawa, Y., Izumi, K., & Konaka, H. (2017). Therapies for castration-resistant prostate cancer in a new era: The indication of vintage hormonal therapy,

- chemotherapy and the new medicines. *International Journal of Urology*, 24(8), 566–572. <https://doi.org/10.1111/iju.13372>
- Obinata, D., Takayama, K., Takahashi, S., & Inoue, S. (2017). Crosstalk of the androgen receptor with transcriptional collaborators: Potential therapeutic targets for castration-resistant prostate cancer. *Cancers*, 9(3). <https://doi.org/10.3390/cancers9030022>
- Oseni, S. O., Naar, C., Pavlović, M., Asghar, W., Hartmann, J. X., Fields, G. B., Esiobu, N., & Kumi-Diaka, J. (2023). The Molecular Basis and Clinical Consequences of Chronic Inflammation in Prostatic Diseases: Prostatitis, Benign Prostatic Hyperplasia, and Prostate Cancer. *Cancers*, 15(12). <https://doi.org/10.3390/cancers15123110>
- Park, S. J., Yoder, B., & Li, T. (2022). Comparison of Second-Generation Antiandrogens for the Treatment of Prostate Cancer. 12(2).
- Ramalingam, S., Ramamurthy, V. P., & Njar, V. C. O. (2017). Dissecting major signaling pathways in prostate cancer development and progression: Mechanisms and novel therapeutic targets. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 166, 16–27. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.07.006>
- Recine, F., & Sternberg, C. N. (2015). Hormonal therapy and chemotherapy in hormone-naïve and castration resistant prostate cancer. *Translational Andrology and Urology*, 4(3), 355–364. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4683.2015.04.11>
- Sawada, T., Kanemoto, Y., Kurokawa, T., & Kato, S. (2023). The epigenetic function of androgen receptor in prostate cancer progression. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 11(March), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1083486>
- Shiota, M., Yokomizo, A., & Eto, M. (2016). Taxane chemotherapy for hormone-naïve prostate cancer with its expanding role as breakthrough strategy. *Frontiers in Oncology*, 5(JAN), 1–6. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00304>
- Spratt, D. E., Shore, N., Sartor, O., Rathkopf, D., & Olivier, K. (2021). Treating the patient and not just the cancer: therapeutic burden in prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 24(3), 647–661. <https://doi.org/10.1038/s41391-021-00328-1>
- Thomas-Jardin, S. E., Dahl, H., Nawas, A. F., Bautista, M., & Delk, N. A. (2020). NF-κB signaling promotes castration-resistant prostate cancer initiation and progression. *Pharmacology and Therapeutics*, 211, 107538. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107538>
- Watson, P. A., Arora, V. K., & Sawyers, C. L. (2015). Emerging mechanisms of resistance to androgen receptor inhibitors in prostate cancer. *Nature Reviews Cancer*, 15(12), 701–711. <https://doi.org/10.1038/nrc4016>
- Yoo, S., Choi, S. Y., You, D., & Kim, C. S. (2016). New drugs in prostate cancer. *Prostate International*, 4(2), 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.prnil.2016.05.001>
- Zhao, J., Guercio, B. J., & Sahasrabudhe, D. (2023). Current Trends in Chemotherapy in the Treatment of Metastatic Prostate Cancer. *Cancers*, 15(15). <https://doi.org/10.3390/cancers15153969>
- Zhou, T., & Feng, Q. (2022). Androgen receptor signaling and spatial chromatin organization in castration-resistant prostate cancer. *Frontiers in Medicine*, 9(July), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.924087>
- Zhou, Y., Bolton, E. C., & Jones, J. O. (2015). Androgens and androgen receptor signaling in prostate tumorigenesis. *Journal of Molecular Endocrinology*, 54(1), R15–R29. <https://doi.org/10.1530/JME-14-0203>

Zulqifli, I., Hikmah, N., Permata, T., Faoziyyah, N., & Apriani, R. D. (2025). REVIEW ARTICLE Drug-Herb Interactions with Hormonal Agents in Cancer Therapy : A Review of Mechanisms and Clinical Implications Interaksi Obat-Herbal dengan Agen Hormon dalam Terapi Kanker : Tinjauan Mekanisme dan Implikasi Klinis Abstrak Pendahuluan. 450, 2381–2397.