

Hubungan Ekspresi *Epidermal Growth Factor Receptor* dan Skor Gleason pada Karsinoma Prostat

Susilawati, Mezfi Unita, Ika Kartika, Irsan Saleh

*Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya
 RSUP Dr. Mohammad Hoesin
 Palembang*

ABSTRAK

Latar belakang

Kanker prostat merupakan karsinoma terbanyak keenam di dunia dan penyebab kematian tersering kedua pada laki-laki. *Epidermal growth factor receptor* (EGFR) berperan penting dalam proses karsinogenesis tumor solid termasuk karsinoma prostat. Overekspresi EGFR dapat meningkatkan proliferasi sel tidak terkendali sehingga dapat digunakan sebagai faktor prognostik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan ekspresi EGFR dan skor Gleason pada karsinoma prostat.

Metode

Penelitian ini adalah penelitian observasional potong lintang. Limapuluh sampel yang telah didiagnosa adenokarsinoma prostat terdiri dari 24 sampel jaringan hasil *transurethral resection prostate* (TURP) dan 26 sampel jaringan hasil prostatektomi. Sampel diambil dari arsip di Bagian Patologi Anatomi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang (periode 1 Januari 2010 sampai 31 Desember 2012). Kemudian sampel penelitian dipulas dengan antibodi EGFR, diidentifikasi dan dianalisis hubungan EGFR tersebut dengan skor Gleason.

Hasil

Positivitas ekspresi EGFR pada adenokarsinoma prostat cenderung lebih banyak dijumpai pada kelompok skor Gleason ≥ 7 (87,1%) daripada kelompok skor Gleason < 7 (84,2%). Tidak terdapat hubungan bermakna antara ekspresi EGFR dan skor Gleason yang tinggi ($p > 0,05$).

Kesimpulan

Tidak ada hubungan bermakna antara ekspresi EGFR dan skor Gleason pada adenokarsinoma prostat.

Kata kunci : adenokarsinoma prostat, EGFR, skor Gleason.

ABSTRACT

Background

Prostate cancer is the sixth most common cancer in the world and the second leading cause of death among men. Epidermal growth factor receptor (EGFR) plays an important role in carcinogenesis of solid tumors including prostate carcinoma. Overexpression of EGFR may increase the proliferation of uncontrolled cell so it can be used as a prognostic factor. The aim of this study is to determine the association between EGFR expression and Gleason score in prostate carcinoma.

Methods

This study was an observational study with cross sectional design. Fifty samples of prostate adenocarcinoma specimens consisted of 24 samples from transurethral resection of the prostate (TURP) and 26 samples from prostatectomy were taken from the archives at the Anatomical Pathology Laboratory of Dr. Mohammad Hoesin General Hospital, Palembang from January 1st, 2010 until December 31st, 2012 period. The samples were stained with EGFR immunohistochemically and were analyzed of the relationship between the EGFR expressions and Gleason score.

Results

The positivity of EGFR expression in prostate adenocarcinomas were commonly encountered in Gleason score ≥ 7 (87.1%) group than Gleason score < 7 (84.2%) group, but there was not significant statistical correlation between EGFR expression and higher Gleason score ($p > 0.05$).

Conclusion

There was not significant statistical association between EGFR expression and a Gleason score in prostate adenocarcinoma.

Key words : EGFR, Gleason score, prostate adenocarcinoma.

PENDAHULUAN

Kanker prostat merupakan kanker terbanyak keenam di dunia dan kanker terbanyak ketiga pada laki-laki.¹ Kanker prostat merupakan penyebab kematian terbanyak kedua di Amerika Serikat. Menurut *American Cancer Society* (2011) diperkirakan terdapat 240.890 kasus baru yang didiagnosis kanker prostat dan 33.720 (10%) penderita meninggal dunia dari semua kanker di Amerika Serikat.²

Berdasarkan data kanker di Indonesia tahun 2009, karsinoma prostat menempati urutan terbanyak kesepuluh dari seluruh kanker dan urutan pertama terbanyak pada laki-laki.³

Jenis karsinoma prostat yang terbanyak adalah adenokarsinoma (95%) dari seluruh keganasan prostat.^{2,4,5} Penyebab kanker prostat sangat kompleks. Beberapa faktor yang berperan antara lain genetik, ras, hormonal, dan diet serta pengaruh lingkungan.⁴⁻⁶

Patogenesis terjadinya kanker prostat masih kurang dipahami, namun ada bukti bahwa adanya peran dari *epidermal growth factor receptor* (EGFR). EGFR adalah glikoprotein transmembran 170 kDa, dan anggota keluarga reseptor ErbB.⁷ Huang *et al.*⁷ menyatakan aktivasi EGFR yang terfosforilasi dapat mengaktifkan jalur sinyal kaskade tertentu untuk merangsang proses pertumbuhan dan progresi kanker termasuk pada proses proliferasi, apoptosis, angiogenesis, invasi dan metastasis pada karsinoma prostat.^{7,8}

Ekspresi EGFR yang tinggi pada karsinoma prostat berhubungan dengan skor Gleason tinggi, stadium tumor lanjut dan kekambuhan, meskipun EGFR sebagai faktor prognostik masih kontroversial.⁹ Penelitian Weber *et al.*⁹ yang menyatakan ekspresi EGFR yang tinggi berhubungan bermakna dengan skor Gleason yang tinggi dan faktor prognostik. Penelitian Lorenzo *et al.*¹⁰ dan Jia *et al.*¹¹ juga menyatakan hubungan bermakna antara ekspresi EGFR dengan skor Gleason tinggi atau stadium tumor. Schlomm *et al.*¹² menyatakan ekspresi EGFR tidak hanya berkontribusi terhadap karsinogenesis saja, tetapi juga dapat digunakan sebagai faktor prognostik dan mungkin strategi yang menjanjikan untuk target terapi pada kanker prostat. Namun dilain pihak terdapat hasil penelitian yang bertentangan yaitu penelitian Mofid *et al.*¹³ dan penelitian Baek *et al.*¹⁴ menyatakan bahwa tidak terdapat hubung-

an bermakna antara ekspresi EGFR dan skor Gleason.

Terdapat beberapa sistem pada penentuan derajat keganasan pada karsinoma prostat dan yang paling banyak dikenal adalah sistem Gleason. Pada tahun 1966, Donald F. Gleason, MD, PhD, pertamakali menerbitkan sistem penilaian yang unik untuk kanker prostat. Penilaian ini dibagi menjadi lima pola berdasarkan pola arsitektur kelenjar tumor dan derajat diferensiasi. Pola 1 mencerminkan tumor yang berdiferensiasi paling baik, karena kelenjar neoplastiknya tampak *uniform* dan bulat serta tersusun membentuk nodul berbatas tegas. Sebaliknya tumor pola 5 tidak memperlihatkan diferensiasi kelenjar, dan sel tumor menginfiltrasi stroma dalam bentuk korda, lembaran, dan sarang. Pola lainnya terletak diantara keduanya. Sebagian besar tumor mengandung lebih dari satu pola sehingga disebut pola primer jika mempunyai pola yang dominan dan pola sekunder jika polanya subdominan. Kemudian kedua pola numerik tersebut dijumlahkan untuk memperoleh skor Gleason. Tumor yang hanya mempunyai satu pola dianggap memiliki pola primer dan sekunder yang sama. Oleh karena itu angka dilipat duakan.¹⁵

Pada tahun 1974, Gleason dan *The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group* menjelaskan bahwa Gleason pola 4 digambarkan sebagai gabungan kelenjar tumor, dengan sel pucat, menyerupai *hypernephroma* ginjal. Sistem Gleason selanjutnya disempurnakan oleh Mellinger pada tahun 1977, pola Gleason 3 digambarkan sebagai tumor papiler dan kribriiform dengan tepi bulat dan halus.¹⁵

Penelitian mengenai ekspresi EGFR pada karsinoma prostat masih kontroversial. Oleh karena itu, penelitian ini dirancang untuk mengetahui hubungan ekspresi EGFR dan skor Gleason pada penderita adenokarsinoma prostat.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan potong lintang. Sampel penelitian adalah spesimen yang telah didiagnosis secara histopatologi sebagai adenokarsinoma prostat dari hasil TURP dan prostatektomi yang tersimpan di Sentra Diagnostik Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP dr. Mohammad Hoesin

Palembang sejak 1 Januari 2010 sampai dengan 31 Desember 2012. Melalui perhitungan besar sampel $N = \{(Z_{\alpha})^2 pq\} / d^2$, dengan nilai $n = 44,3$ maka diputuskan jumlah sampel untuk penelitian ini adalah 50 sampel dan diambil secara *systematic random sampling*. Sampel penelitian dari preparat histopatologi ditinjau ulang oleh 2 orang ahli patologi. Penilaian derajat histopatologi adenokarsinoma prostat berdasarkan lima pola arsitektur menurut "The 2005 International Society of Urological Pathology Modified Gleason System" yang memperkirakan agresivitas penyakit, berdasarkan perubahan dalam gambaran arsitektur kelenjar.¹⁵ Hasil penilaian derajat histopatologi adenokarsinoma prostat ini dibagi menjadi dua kelompok berdasarkan penelitian Mofid *et al*¹³ dan Franiel *et al*¹⁶ yaitu derajat rendah/skor Gleason <7 (kategori diferensiasi baik dan diferensiasi sedang) dan derajat tinggi/skor Gleason ≥7 (kategori diferensiasi buruk).

Blok parafin sampel penelitian dipotong ulang untuk dilakukan pulasan secara imunohistokimia dengan antibodi primer EGFR (*ready to use*, Biogenex). Blok parafin dipotong dengan ketebalan 4μ, dilakukan deparafinisasi dan rehidrasi. Preparat direndam di larutan 0,5% H₂O₂ dalam methanol selama 30 menit, dipanaskan dalam *microwave* menggunakan *target retrieval solution* (TRS) dan ditetaskan antibodi anti EGFR dan inkubasi selama 1 jam dalam *humid chamber* pada suhu ruangan. Hasil pulasan imunohistokimia diperiksa oleh dua patologi.

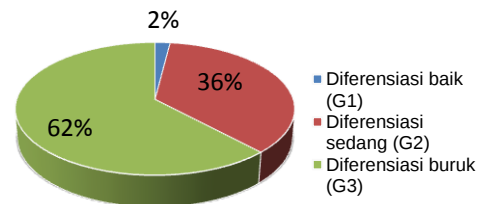
Penilaian imunoreaktivitas EGFR berdasarkan penelitian Mofid *et al*¹³ dan Lorenzo *et al*¹⁰. Penilaian luas pulasan ditentukan menggunakan metode semikuantitatif berdasarkan persentase luas tampilan pulasan dengan cara menghitung jumlah sel-sel yang terpulask dalam 1000 sel atau dalam 10 lapangan pandang besar dengan pembesaran 400x. Kriteria yang digunakan berdasarkan luas pulasan pada membran sel tumor yaitu negatif (terpulas 0%); 1+, kurang dari 5% sel tumor terpulas pada membran sel; 2+, antara 5-50% sel tumor terpulas pada membran sel; dan 3+, lebih dari 50% sel tumor terpulas pada membran sel.¹³ Pada saat analisis data dinyatakan dalam dua kelompok yaitu kelompok negatif (negatif dan 1+) dan kelompok positif (2+ dan 3+).

Analisis univariat dilakukan untuk mengidentifikasi derajat histopatologi adenokarsinoma prostat. Analisis bivariat *chi-square* dilakukan

untuk mengetahui hubungan ekspresi EGFR dan skor Gleason pada adenokarsinoma prostat.

HASIL

Hasil penelitian ini menunjukkan umur rata-rata subyek penelitian adalah 69 tahun, dengan rentang umur antara 53-86 tahun.



Gambar 1. Distribusi derajat histopatologi adenokarsinoma prostat.

Gambar 1 menunjukkan derajat histopatologi terbanyak adalah kelompok diferensiasi buruk yaitu sebesar 62% dibandingkan kelompok lainnya yaitu diferensiasi sedang dan diferensiasi baik.

Tabel 1. Distribusi adenokarsinoma prostat berdasarkan skor Gleason, dan ekspresi EGFR.

Karakteristik histopatologik dan ekspresi EGFR	Frekuensi	Persentase
1. Distribusi Skor Gleason		
<7	19	38
≥ 7	31	62
2. Distribusi ekspresi EGFR		
negatif	5	10
1+	2	4
2+	10	20
3+	33	66
3. Positivitas ekspresi EGFR		
Negatif (negatif, 1+)	7	14
Positif (2+,3+)	43	86

Tabel 1 menunjukkan mayoritas skor Gleason ≥7 (62%), distribusi ekspresi EGFR tersering 3+ (66%); dan positivitas ekspresi EGFR tinggi (86%).

Tabel 2. Distribusi ekspresi EGFR berdasarkan skor Gleason pada adenokarsinoma prostat.

Ekspresi EGFR	Skor Gleason	
	<7	≥ 7
Negatif	3 (15,8%)	4 (12,9%)
Positif	16 (84,2%)	27 (87,1%)
Total	19 (100%)	31 (100%)

Distribusi ekspresi EGFR berdasarkan skor Gleason pada adenokarsinoma prostat dapat dilihat pada Tabel 2. Hasil penelitian ini didapatkan bahwa kelompok skor Gleason ≥ 7 yang mengekspresikan EGFR positif sebanyak 27 kasus (87,1%), sedangkan skor Gleason < 7 menunjukkan ekspresi EGFR positif sebanyak 16 kasus (84,2%). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekspresi EGFR positif antara skor Gleason ≥ 7 dan skor Gleason < 7 tidak jauh berbeda.

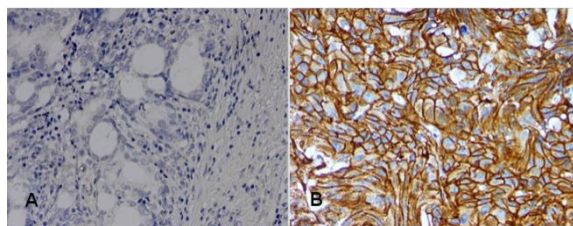
Tabel 3. Hubungan ekspresi EGFR dan skor Gleason pada adenokarsinoma prostat.

Ekspresi EGFR	Skor Gleason		Total
	< 7	≥ 7	
Negatif	3 (6%)	4 (8%)	7 (14%)
Positif	16 (32%)	27 (54%)	43 (86%)
Total	19 (38%)	31 (62%)	50 (100%)

*uji Fisher's exact ($p=1.000$)

Tabel 3 menunjukkan analisis hubungan antara ekspresi EGFR dan skor Gleason pada adenokarsinoma prostat. Sebanyak 43 kasus (86 %) memberikan hasil ekspresi EGFR positif yang terdiri dari 16 kasus (32%) dengan skor Gleason < 7 dan 27 kasus (54%) dengan skor Gleason ≥ 7 . Hasil ekspresi EGFR negatif sebanyak 7 kasus (14%) terdiri dari 3 kasus (6%) dengan skor Gleason < 7 dan 4 kasus (8%) dengan skor Gleason ≥ 7 . Hasil penelitian ini setelah dianalisa statistik dengan menggunakan uji *fisher's exact* didapatkan hasil $p=1,000$. Hasil p ini menunjukkan bahwa antara ekspresi EGFR dan skor Gleason pada adenokarsinoma prostat tidak mempunyai hubungan yang bermakna.

Ilustrasi kasus dalam penelitian ini tampak pada gambar 1 dan 2 yang menunjukkan ekspresi EGFR pada imunoreaktivitas negatif dan positif.



Gambar 2. Ekspresi EGFR. Imunoreaktivitas negatif (A) dan positif (B), pembesaran 400x.

DISKUSI

Dalam kondisi normal, sebenarnya EGFR dibutuhkan oleh tubuh untuk mengatur siklus sel. Namun apabila EGFR mengalami gangguan fungsi, dapat menyebabkan sinyal EGFR abnormal sehingga terjadinya tumor atau kanker. Gangguan fungsi EGFR dapat disebabkan oleh beberapa kondisi, seperti mutasi, amplifikasi, dan ekspresi EGFR yang berlebihan (over-ekspresi).⁷

Proporsi adenokarsinoma prostat ber-diferensiasi buruk sebanyak 31 kasus (62%) lebih tinggi dibandingkan kelompok ber-diferensiasi sedang (36%) dan diferensiasi baik (2%). Hal ini sesuai dengan kepustakaan dari WHO yang menyatakan bahwa pola Gleason 2 sangat jarang, lebih kurang 5% dari adenokarsinoma prostat.¹ Hasil inipun menandakan bahwa sebagian besar penderita karsinoma prostat baru terdeteksi pada saat derajat histopatologi dan skor Gleason telah lanjut. Hal ini kemungkinan dikarenakan karsinoma prostat asimtomatik dan *slow-growing* serta program penapisan (*screening*) untuk deteksi dini belum berjalan optimal sehingga karsinoma prostat baru terdeteksi pada saat sudah stadium lanjut.

Kelompok adenokarsinoma prostat dengan skor Gleason ≥ 7 sebanyak 31 kasus (62%) lebih banyak dibandingkan dengan kelompok skor Gleason < 7 yaitu sebanyak 19 kasus (38%). Hasil Penelitian ini hampir sama dengan penelitian sebelumnya walupun pengelompokkan kasus berbeda. Penelitian Jia *et al*¹¹ di Cina melaporkan 48 sampel penelitian mereka, didapatkan kelompok adenokarsinoma prostat dengan skor Gleason > 7 sebanyak 32 kasus (67%) lebih banyak dibandingkan dengan kelompok skor Gleason ≤ 7 yaitu sebanyak 16 kasus (33%). Demikian pula dengan penelitian Baek *et al*¹⁴ di Korea melaporkan dari 66 sampel penelitian adenokarsinoma prostat, dijumpai kelompok adenokarsinoma prostat dengan skor Gleason ≥ 8 dan 7 sebanyak 49 kasus (74%) lebih banyak dibandingkan dengan kelompok skor Gleason ≤ 6 yaitu sebanyak 17 kasus (26%). Penelitian Neia CP *et al*¹⁷ di Itali dari 100 sampel penelitian mereka, didapatkan skor Gleason < 7 sebanyak 18 kasus (18%) dan skor Gleason ≥ 7 sebanyak 82 kasus (82%).

Frekuensi ekspresi EGFR terbanyak adalah ekspresi positif yaitu 43 kasus (86%). Hasil penelitian ini hampir sama dengan penelitian Mofid *et al*.¹³ dimana ekspresi EGFR

imunoreaktif positif lebih banyak yaitu 59% dibandingkan ekspresi EGFR imunoreaktif negatif. Penelitian Jia *et al.*¹¹ walaupun penelitian mereka telah lebih spesifik dalam pengklasifikasian kasus penelitiannya namun hasilnya tidak jauh berbeda dimana kelompok kasus karsinoma prostat *androgen-independent* positivitas ekspresi EGFRnya lebih tinggi yaitu 90% dibandingkan kelompok karsinoma prostat *androgen-dependent*. Penelitian Neia CP *et al.*¹⁷ menyatakan bahwa overekspresi EGFR menandakan telah terjadinya mutasi dari EGFR.

Distribusi ekspresi EGFR berdasarkan skor Gleason pada adenokarsinoma prostat didapatkan bahwa kelompok skor Gleason ≥ 7 yang mengekspresikan EGFR positif sebanyak 27 kasus (87,1%), sedangkan skor Gleason < 7 menunjukkan ekspresi EGFR positif sebanyak 16 kasus (84,2%). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekspresi EGFR positif antara skor Gleason ≥ 7 dan skor Gleason < 7 tidak jauh berbeda.

Hasil penelitian Shuch *et al.*¹⁸ di New York yang meneliti hubungan ekspresi EGFR dan ras juga mendapatkan hasil yang tidak jauh berbeda antara ekspresi EGFR positif skor Gleason ≥ 7 dan skor Gleason < 7 yaitu 41% dan 34%, walaupun hasil ekspresi EGFR ini lebih rendah. Lorenzo *et al.*¹⁰ walaupun berbeda dalam pengelompokan kasus penelitiannya, dalam studinya juga melaporkan bahwa untuk kelompok kasus kanker prostat *hormone-refractory* yang bermetastasis menunjukkan hasil yang tidak jauh berbeda antara ekspresi EGFR positif skor Gleason ≥ 7 dan skor Gleason < 7 yaitu masing-masing 100%.

Hasil penelitian ini setelah dianalisa statistik dengan menggunakan uji *fisher's exact* didapatkan hasil $p=1,000$. Hasil p ini menunjukkan bahwa antara ekspresi EGFR dan skor Gleason pada adenokarsinoma prostat tidak mempunyai hubungan yang bermakna. Hasil ini sama dengan penelitian Mofid *et al.*¹³ di Iran yang menyatakan tidak ada hubungan bermakna antara ekspresi EGFR dan skor Gleason pada adenokarsinoma prostat ($p>0,05$). Penelitian Shah *et al.*¹⁹ menyatakan bahwa ekspresi EGFR meningkat selama perkembangan menjadi karsinoma prostat *androgen-independent*, namun overekspresi EGFR ini tidak berhubungan dengan diferensiasi tumor atau skor Gleason ($p=0,44$). Demikian pula pada penelitian Baek *et al.*¹⁴ Shuch *et al.*¹⁸ dan Hernes *et al.*²⁰ juga

menyatakan tidak ada hubungan bermakna antara tingkat ekspresi EGFR dan skor Gleason.

Berbeda dengan hasil penelitian Lorenzo GD *et al.*¹⁰ yang menyatakan ada hubungan bermakna antara ekspresi EGFR dan skor Gleason tinggi ($p=0,04$), namun penelitian Lorenzo GD *et al.*¹⁰ ini telah membagi 76 pasien kanker prostat ini lebih spesifik menjadi tiga kelompok yaitu 29 kasus kanker prostat yang diterapi prostatektomi radikal, 29 kasus kanker prostat diterapi dengan *luteinizing hormone-releasing* dan terapi antiandrogen serta 16 kasus kanker prostat *hormone-refractory* bermetastase. Demikian halnya dengan penelitian Weber *et al.*⁹ yang menyatakan ekspresi EGFR yang tinggi mempunyai hubungan bermakna dengan skor Gleason yang tinggi ($p=0,04$) dan bermakna juga untuk faktor prognosis. Perbedaan dengan penelitian Weber *et al.*⁹ ini mungkin dikarenakan semua kasus penelitiannya telah menerima terapi radiasi dan juga perbedaan dalam hal menetapkan *cut-off point*. Penelitian Jia RP *et al.*¹¹ juga menyatakan ada hubungan yang bermakna antara ekspresi EGFR dan skor Gleason yang tinggi ($p<0,05$). Penelitian Jia RP *et al.*¹¹ ini dilakukan pada penderita yang didiagnosa karsinoma prostat *androgen-dependent* (18 kasus) dan *androgen-independent* (30 kasus). Penelitian Schlomm T *et al.*¹² di Jerman juga menyatakan ada hubungan bermakna antara ekspresi EGFR dan skor Gleason tinggi ($p<0,05$). Penelitian Schlomm T *et al.*¹² dilakukan pada 3.261 sampel penelitian dan berbeda dalam hal menetapkan *cut-off point*.

KESIMPULAN

Tidak ada hubungan bermakna antara ekspresi EGFR dan skor Gleason sehingga EGFR tidak dapat dijadikan sebagai faktor prognostik pada karsinoma prostat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Epstein JI, Algaba F, Allsbrook Jr, Bastacky S, Boccon GL, Egevad L, *et al.* Acinar adenocarcinoma. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. (eds). WHO classification of tumours. Pathology and genetic of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press; 2004.
2. Theodorescu D, Krupski TL, Kim ED. Prostate cancer diagnosis and staging. New

- York: Medscape; 2012.
3. Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia Yayasan Kanker Indonesia. Kanker Di Indonesia Tahun 2009: Data Histopatologik. Jakarta: Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI; 2009.
4. Theodorescu D, Melon P. Prostate cancer-biology, diagnosis, pathology, staging and natural history. *eMed Urol*. 2010; 1-17. [cited 2010 Dec 04]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/458011-overview>.
5. Zelefsky MJ, Eastham JA, Sartor OA, Kantoff P. Anatomy of the prostate. In: Devita, Hellman, Rosenberg's. (eds). *Cancer principles and practice of oncology*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
6. Jonathan IE, Tamara LL. The lower urinary tract and male genital system In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC (eds). *Robbins and Cotran: Pathologic basis of disease*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010.
7. Huang Y, Chang Y. Epidermal growth factor receptor (EGFR). Phosphorylation, signaling and trafficking in prostate cancer. *spiess pe*. In: *Prostate cancer-from bench to bedside*. In Tech; 2011; 8: 143-72.
8. Kim JH, Xu C, Keum YS, Reddy B, Conney A, Kong AT. Inhibition of EGFR signaling in human prostate cancer PC-3 cells by combination treatment with β -phenylethyl isothiocyanate and curcumin. *Carcinogenesis*. 2006; 27: 475-82.
9. Weber DC, Tille JC, Combescure C, Egger JF, Laouiti M, Hammad K, *et al*. The prognostic value of expression of HIF1 α , EGFR and VEGF-A, in localized prostate cancer for intermediate and high-risk patients treated with radiation therapy with or without androgen deprivation therapy. *Rad Oncol*. 2012; 7: 1-8.
10. Lorenzo GD, Tortora G, Francesco P, D'Armiento. Expression of epidermal growth factor receptor correlates with disease relapse and progression to androgen-independence in human prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2002; 8: 3438-44.
11. Jia RP, Xu LW, Su Q, Zhao JH, Li WC, Wang F. *et al*. Cyclooxygenase-2 expression is dependent upon epidermal growth factor receptor expression or activation in aession or activation in androgen independent prostate cancer. *Asian J Androl*. 2008; 10: 758-64.
12. Schlomm T, Kirstein P, Iwers L, Daniel B, Steuber T, Walz J, *et al*. Clinical significance of epidermal growth factor receptor protein overexpression and gene copy number gains in prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2007; 13: 6579-84.
13. Mofid B, Nadoushan J, Rakhsha A, Mirzaei, Zeinali L. epidermal growth factor receptor gene in prostate cancer after radical prostatectomy. *Iran J Cancer Prev*. 2010; 4: 174-7.
14. Baek KH, Hong ME, Jung YY, Lee CH, Lee TJ, Park ES, *et al*. Correlation of AR, EGFR, and HER-2 expression levels in prostate cancer: Immunohistochemical analysis and chromogenis *in situ* hybridization. *Cancer Res Treat*. 2012; 44: 50-6.
15. Egevad, L, Mazzucchelli R, Montironi R. Implications of the international society of urological pathology modified Gleason grading system. *Arch Pathol Lab Med*. 2012; 136: 426-34.
16. Franiel, Lüdemann L, Taupitz M, Rost J, Asbach P, Beyersdorff D. Pharmakokinetische MRT der Prostata: Parameter zur Unterscheidung von Low-grade-und High-grade-Prostatakarzinomen. *Fortschr Röntgenstr*. 2009; 181: 536-42.
17. Neia CP, Gigliardi M, Grand MM, Montemurro F, Segir R, Pignochinol, *et al*. Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation analysis, gene expression profiling and EGFR protein expression in primary prostate cancer. *BMC Cancer*. 2011; 31: 1-12.
18. Shuch B, Mikhail M, Satagopan J, Lee P, Yee H, Chang C. *et al*. Racial disparity of epidermal growth factor receptor expression in prostate cancer. *Clin Oncol*. 2004; 22: 4725-9.
19. Shah RB, Ghosh D, Elder JT. Epidermal growth factor receptor (ErbB1) expression in prostate cancer progression: Correlation with androgen independence. *Prostate* 2006; 66: 1437-44.
20. Hernes E, Fossa SD, Berner, Otnes B, Nesland JM. Expression of the epidermal growth factor receptor family in prostate carcinoma before and during androgen-independence. *Br J Cancer*. 2004; 90: 449-54.