

## Hubungan Ekspresi p53 dan Ki-67 dengan Parameter Histopatologik yang Memprediksi Metastasis pada Karsinoma Sel Skuamosa Penis

**Romi Beginta, Budiana Tanurahardja, Maria Francisca Ham**

*Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia  
Jakarta*

### ABSTRAK

#### Latar belakang

Penelitian untuk mencari faktor risiko metastasis kelenjar getah bening dan prognosis pasien karsinoma sel skuamosa (KSS) penis belum sebanyak KSS pada organ lain. Penggunaan parameter patologik, ekspresi p53, dan Ki-67 yang dipakai pada penelitian ini dapat digunakan sebagai variabel penentu prognosis maupun terapi KSS penis, namun masih diperlukan data yang lebih banyak. Penelitian ini bertujuan untuk menjelaskan hubungan antara ekspresi p53 dan Ki-67 terhadap parameter histopatologik yang mempengaruhi risiko metastasis.

#### Metode

Desain penelitian merupakan studi potong-lintang dengan melakukan pulasan imunohistokimia p53 (Novocastra DO-7) dan Ki-67 (Biocare CRM 325) pada total 25 sampel KSS penis yang dikumpulkan dari arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI-RSCM periode 2006-2013.

#### Hasil

Ekspresi p53 positif ditemukan pada 48% KSS penis dan ekspresi Ki-67 tinggi ditemukan pada 52% kasus. Tidak temukan hubungan yang bermakna antara ekspresi p53 dan parameter-parameter histopatologik. Didapatkan hubungan bermakna antara ekspresi Ki-67 terhadap derajat diferensiasi tumor dan adanya invasi ke uretra.

#### Kesimpulan

Ekspresi p53 tidak dapat digunakan sebagai faktor prediktif risiko metastasis KSS penis. Ekspresi Ki-67 secara sebagian berhubungan dengan faktor risiko metastasis KSS penis.

**Kata kunci:** karsinoma sel skuamosa penis; Ki-67, p53.

### ABSTRACT

#### Background

Previous researches in determination of lymph node metastasis, risk factors and prognosis of patients with Squamous Cell Carcinoma (SCC) of the penis is not as many as SCC researches in other organs. The use of pathological parameters, expression of p53, and Ki-67 could be used as determinants of prognosis and therapy in SCC of the penis but more data are still needed. The goal of this study is to clarify the relationship between the expression of p53 and Ki-67 to histopathological parameters that affect the metastasis risk of penile SCC.

#### Methods

This study was a cross-sectional study by using immunohistochemical staining of p53 (Novocastra DO-7) and Ki-67 (Biocare CRM 325) in 25 samples of SCC of the penis.

#### Results

The p53 positive expression was found in 48% of SCC of the penis and Ki-67 high expression was found in 52% of cases. No significant association between p53 expression and histopathologic parameters. Significant correlation is obtained between the expression of Ki-67 with the degree of tumor differentiation and tumor invasion to urethra.

#### Conclusion

The p53 expression cannot be used as a predictive factor of risk metastatic in SCC of the penis. The Ki-67 expression is partially associated with risk factors for metastatic SCC of the penis.

**Key words:** Ki67 expression, p53 expression, squamous cell carcinoma of the penis.

## PENDAHULUAN

Insidens karsinoma sel skuamosa (KSS) penis secara global sebesar 0,1-0,9 kasus per 100.000 laki-laki atau sekitar 26.300 kasus baru per tahun.<sup>1,2</sup> Sampai saat ini etiologi KSS penis belum dapat ditentukan secara pasti dan bersifat multifaktorial, beberapa faktor risiko yang berperan telah diidentifikasi, antara lain: fimosis, tidak sunat, higiene yang buruk, riwayat merokok, partner seksual multipel, dan riwayat penyakit menular seksual.<sup>3-5</sup>

Subtipe KSS penis berkorelasi dengan perbedaan risiko penyebaran tumor ke kelenjar getah bening regional maupun sistemik dari setiap subtipe KSS penis.<sup>6-9</sup> Derajat keganasan secara histologik secara konsisten merupakan faktor prediktif metastasis dan prognosis karsinoma sel skuamosa penis.<sup>10-14</sup> Evaluasi histologik lain yang dilaporkan dapat mempengaruhi risiko metastasis dan prognosis pasien KSS penis adalah invasi vaskuler, invasi perineural, pola invasi tumor, dan kedalaman invasi.<sup>15-20</sup>

Protein p53 dikode oleh gen *TP53* yang terletak pada kromosom 17p13 yang sering ditemukan mengalami mutasi titik dan kehilangan alele pada berbagai kanker.<sup>21</sup> Hilangnya fungsi p53 menyebabkan akumulasi kerusakan genetik multipel dan proliferasi sel yang tidak terkontrol sehingga dapat menyebabkan terjadinya kanker.<sup>21,22</sup> Ekspresi tinggi p53 pada KSS penis dihubungkan dengan diferensiasi buruk, tepi tumor infiltratif, dan invasi korpus spongiosum, korpus kaverosum, invasi uretra, dan angka harapan hidup yang lebih rendah.

Ekspresi protein Ki-67 dihubungkan dengan sel yang berproliferasi.<sup>23,24</sup> Pada KSS penis, ekspresi Ki-67 dikaitkan dengan risiko metastasis dan angka harapan hidup.<sup>25,26</sup> Namun kemaknaan hubungan tersebut tidak ditemukan secara konsisten pada laporan penelitian lain.<sup>27</sup>

Penggunaan parameter patologik, ekspresi p53, dan Ki-67 dapat digunakan sebagai variabel penentu prognosis maupun terapi KSS penis namun masih diperlukan data yang lebih banyak. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi ekspresi p53 pada KSS penis di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM dan mengetahui hubungan antara ekspresi p53 dan Ki-67 dengan parameter histopatologik prediktif metastasis KSS penis.

## METODE PENELITIAN

Desain penelitian adalah studi deskriptif analitik potong-lintang. Populasi penelitian terjangkau adalah kasus reseksi/penektomi KSS penis yang telah didiagnosis di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM dalam kurun waktu 2006-2013. Pembatasan pemilihan sampel dilakukan untuk mengurangi risiko sediaan yang suboptimal untuk diproses imunohistokimia. Jumlah kasus yang didapatkan dan layak sebagai sampel selama 8 tahun hanya sebanyak 25 kasus, maka dilakukan *total sampling*.

Subtipe KSS penis dilakukan secara histopatologik menurut klasifikasi *International Consultation on Penile Cancer* tahun 2008.<sup>4</sup> Derajat diferensiasi KSS penis menggunakan kriteria *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*<sup>11</sup> Kriteria KSS tumor yang dikategorikan positif mengekspresikan p53 adalah bila proporsi inti sel tumor yang terwarnai mencapai 20% atau lebih.<sup>20</sup> Kriteria KSS tumor yang dikategorikan tinggi mengekspresikan Ki-67 adalah bila proporsi inti sel tumor yang terwarnai di atas median proporsi Ki-67 yang terwarnai.<sup>25</sup>

Pulasan imunohistokimia menggunakan antibodi p53 (Novocastra DO-7) dan Ki-67 (Biocare CRM 325). Proporsi positivitas inti sel tumor yang positif terwarnai dinilai dari minimal sebanyak 500 sel tumor dengan menggunakan aplikasi komputer ImageJ. Data dianalisis dengan uji statistik *chi-square*, dan bila tidak memenuhi syarat akan dilanjutkan dengan uji *Fisher's exact* atau uji Kolmogorov-Smirnov menggunakan program komputer SPSS versi 16.

## HASIL

Rata-rata usia dari kasus sampel adalah 52 tahun, dengan rentang usia 37 tahun sampai 69 tahun. Didapatkan 19 kasus (76%) merupakan subtipe *usual*, 4 kasus (16%) subtipe *warty*, dan 2 kasus (8%) merupakan subtipe papiler. Kelompok tumor diferensiasi baik adalah sebanyak 10 kasus (40%) dan kelompok diferensiasi buruk adalah 15 kasus (60%). Hubungan subtipe maupun diferensiasi KSS penis tidak menunjukkan kemaknaan secara statistik terhadap invasi vena, invasi limfe, invasi perineural, invasi korpus kaverosum, invasi spongiosum, maupun invasi uretra.

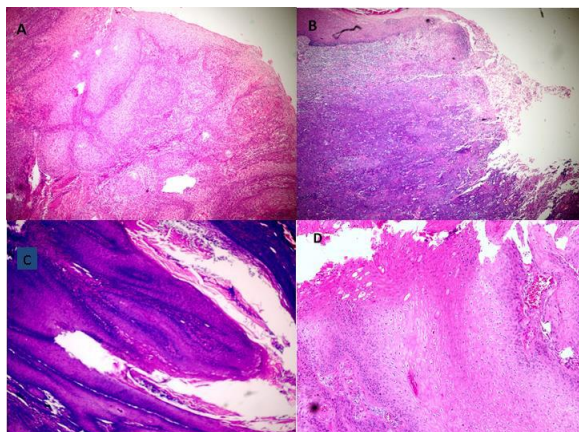
Sampel dengan ekspresi p53 positif adalah sebanyak 12 kasus (48%). Pada uji

statistik, tidak ditemukan kemaknaan antara ekspresi p53 dan kriteria histopatologik. Uji korelasi Spearman juga tidak menunjukkan kemaknaan (Tabel 1).

Didapatkan 13 kasus (52%) dari sampel menunjukkan ekspresi Ki-67 tinggi. Dari analisis statistik, didapatkan hubungan bermakna antara derajat diferensiasi dan invasi tumor ke uretra terhadap positivitas ekspresi Ki-67 (Tabel 2).

Tabel 1. Hubungan ekspresi p53 dan kriteria histopatologik.

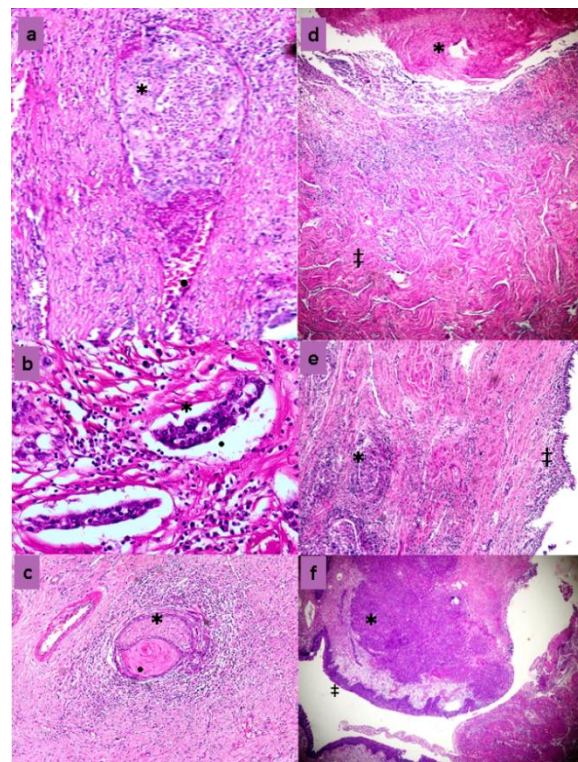
	Ekspresi p53		Total	p
	Positif	Negatif		
Subtipe KSS				0,735
Usual	8 (42,1%)	11 (57,9%)	19 (76%)	
Warty	3 (75%)	1 (25%)	4 (16%)	
Papiler	1 (50%)	1 (50%)	2 (8%)	
Derajat diferensiasi				0,678
Baik	5 (50%)	5 (50%)	10 (40%)	
Buruk	8 (53,3%)	7 (46,7%)	15 (60%)	
Pola invasi				0,327
Pushing	4 (57,1%)	3 (42,9%)	7 (28%)	
Infiltratif	9 (52,9%)	8 (47,1%)	17 (68%)	
Campuran	1 (100%)	0 (0%)	1 (4%)	
Invasi limfe				0,160
Positif	1 (20%)	4 (80%)	5 (20%)	
Negatif	12 (60%)	8 (30%)	20 (80%)	
Invasi vena				1,000
Positif	3 (60%)	2 (40%)	5 (20%)	
Negatif	10 (50%)	10 (50%)	20 (80%)	
Invasi perineural				1,000
Positif	3 (50%)	3 (50%)	6 (24%)	
Negatif	10 (52,6%)	9 (47,4%)	19 (76%)	
Invasi korpus kavernosum				1,000
Positif	11 (52,4%)	10 (47,6%)	21 (84%)	
Negatif	2 (50%)	2 (50%)	4 (16%)	
Invasi korpus spongiosum				0,645
Positif	11 (55%)	9 (45%)	20 (80%)	
Negatif	2 (40%)	3 (60%)	5 (20%)	
Invasi uretra				0,111
Positif	10 (66,7%)	5 (33,3%)	18 (72%)	
Negatif	3 (30%)	7 (70%)	7 (28%)	



Gambar 1. Subtipe KSS penis. A. Usual derajat rendah; B. Usual derajat tinggi; C. Papiler; D. Warty.

Tabel 2. Ekspresi Ki-67 dan kriteria histopatologik.

	Ekspresi Ki-67		Total	p
	Tinggi	Rendah		
Subtipe KSS				0,849
Usual	12 (63,2%)	7 (36,8%)	19 (76%)	
Papiler	2 (100%)	0 (0%)	2 (8%)	
Warty	3 (75%)	1 (25%)	4 (16%)	
Derajat diferensiasi				0,015
Baik	2 (20%)	8 (80%)	10 (40%)	
Buruk	11 (73,3%)	4 (26,7%)	15 (60%)	
Pola invasi				1,057
Pushing	1 (14,3%)	6 (85,7%)	7 (28%)	
Infiltratif	12 (70,6%)	5 (29,4%)	17 (68%)	
Campuran	1 (100%)	0 (0%)	1 (4%)	
Invasi limfe				0,645
Positif	2 (40%)	3 (60%)	5 (20%)	
Negatif	11 (55%)	9 (45%)	20 (80%)	
Invasi vena				0,645
Positif	2 (40%)	3 (60%)	5 (20%)	
Negatif	11 (55%)	9 (45%)	20 (80%)	
Invasi perineural				0,160
Positif	5 (83,3%)	1 (16,7%)	6 (24%)	
Negatif	8 (42,1%)	11 (57,9%)	19 (76%)	
Invasi korpus kavernosum				0,322
Positif	12 (57,1%)	9 (42,9%)	21 (84%)	
Negatif	1 (25%)	3 (75%)	4 (16%)	
Invasi korpus spongiosum				0,645
Positif	11 (55%)	9 (45%)	20 (80%)	
Negatif	2 (40%)	3 (60%)	5 (20%)	
Invasi uretra				0,015
Positif	11 (73,3%)	4 (26,7%)	15 (60%)	
Negatif	2 (20%)	8 (80%)	10 (40%)	



Gambar 2. Invasi tumor. a. Invasi vena (\*: tumor, •: vena); b. Invasi limfe (\*: tumor, •: pembuluh limfe); c. Invasi perineural (\*: tumor, •: serabut syaraf); d. Invasi korpus kavernosum (\*: tumor, ‡: korpus kavernosum);

e. Invasi korpus spongiosum (\*: tumor, ‡: korpus spongiosum); f. Invasi uretra (\*: tumor, ‡: uretra).

**DISKUSI**

Karsinoma sel skuamosa (KSS) penis merupakan keganasan pada laki-laki dewasa yang cukup jarang ditemukan. Suarsana<sup>25</sup> yang melakukan penelitian di Bali melaporkan bahwa sampel terbanyak didapatkan pada kelompok riwayat pendidikan rendah yang dikaitkan dengan golongan sosial ekonomi rendah serta pengetahuan dan pola pikir terhadap kesehatan yang rendah.

Rata-rata usia sampel penelitian ini menunjukkan kecenderungan usia sedikit lebih muda dibandingkan dengan laporan penelitian-penelitian sebelumnya yang menyatakan KSS penis umumnya ditemukan antara dekade enam sampai delapan.<sup>1,2,5</sup> Temuan yang sama dilaporkan pada penelitian-penelitian yang dilakukan di Bali.<sup>25,26</sup> Proses karsinogenesis karsinoma sel skuamosa penis secara garis besar dibagi menjadi 2, yaitu yang berkaitan dengan infeksi *human papilloma virus* (HPV) dan yang tidak berkaitan dengan HPV.<sup>26</sup> Terdapat kecenderungan usia yang lebih muda pada subtype tertentu, yaitu basaloid dan *warty* yang dikaitkan dengan infeksi HPV.<sup>4</sup>

Karsinoma sel skuamosa penis memiliki pola penyebaran secara limfogen ke kelenjar getah bening. Pola penyebaran limfogen dimulai dari kelenjar getah bening inguinal yang dilanjutkan ke kelenjar getah bening pelvis. Keputusan untuk melakukan diseksi kelenjar getah bening mengandung risiko morbiditas dan biaya yang tinggi.<sup>25-27</sup>

Metastasis tumor ke kelenjar getah bening dilaporkan pada beberapa penelitian merupakan prediktor ketahanan hidup pasien KSS penis.<sup>28,29</sup> Risiko metastasis kelenjar getah bening tersebut maupun ketahanan hidup dihubungkan dengan beberapa parameter patologik.<sup>7</sup> Kesimpulan Cubilla<sup>10</sup> dalam tinjauan pustaka yang berkaitan dengan faktor prognosis patologik menyatakan bahwa invasi perineural, invasi vaskular, dan derajat diferensiasi tumor merupakan faktor prognostik karsinoma sel skuamosa penis yang paling penting dalam memprediksi adanya penyebaran kelenjar getah bening dan mortalitas.

Seperti pada keganasan lain fungsi p53 diketahui berperan dalam siklus sel, dan perbaikan DNA. Mutasi atau hilangnya p53 disebut-

kan pada berbagai penelitian sebagai supresor tumor menunjukkan kaitan yang erat kecenderungan terjadinya kanker dan prognosis yang buruk.<sup>26,27</sup> Hasil yang diperoleh adalah 12 sampel (48%) memperlihatkan ekspresi kuat p53. Terdapat proporsi ekspresi kuat p53 pada kelompok dengan adanya invasi vena, invasi korpus kavernosum, invasi korpus spongiosum, maupun invasi uretra. Namun perbedaan tersebut secara statistik tidak mencapai kemaknaan.

Temuan dari penelitian ini tidak sesuai dengan laporan Rocha *et al.*<sup>22</sup> menyatakan bahwa imunoreaktivitas p53 pada KSS penis berkaitan dengan invasi limfovaskuler tumor dan metastasis kelenjar getah bening. Analisis univariat dari penelitian Lopez *et al.*<sup>28</sup> menyatakan bahwa emboli tumor dan positività p53 merupakan faktor prediktor prognostik yang independen terhadap metastasis kelenjar getah bening. Namun beberapa penelitian lain melaporkan hasil temuan yang berbeda terkait dengan ekspresi p53 terhadap risiko metastasis. Cabelguenne *et al.*<sup>30</sup> pada penelitian tumor kepala leher dan Maeda *et al.*<sup>31</sup> pada karsinoma gaster melaporkan imunoreaktivitas p53 tidak berkaitan dengan metastasis kelenjar getah bening.

Pada KSS penis, ekspresi Ki-67 digunakan sebagai penanda proliferasi dihubungkan dengan nilai prognosis pada berbagai keganasan. Indeks Ki-67 dikaitkan dengan agresivitas tumor, risiko metastasis, evaluasi efektivitas terapi, dan risiko rekurensi.<sup>31</sup> Pada penelitian ini, ditemukan perbedaan yang bermakna secara statistik dari parameter histopatologik derajat diferensiasi dan invasi uretra terhadap ekspresi Ki67. Walaupun tidak bermakna secara statistik, kecenderungan ekspresi Ki-67 lebih kuat ditemukan pula pada kelompok tumor dengan pola invasi yang infiltratif, adanya invasi perineural, invasi korpus kavernosum, dan invasi korpus spongiosum.

Temuan ini konsisten dengan laporan penelitian-penelitian sebelumnya. May *et al.*<sup>32</sup> yang melakukan penelitian terhadap 158 sampel KSS penis menemukan hubungan bermakna ekspresi Ki-67 dengan derajat diferensiasi, di samping adanya hubungan Ki-67 dengan variabel invasi limfovaskuler dan metastasis kelenjar getah bening. Stankiewicz *et al.*<sup>26</sup> juga melaporkan perbedaan ekspresi Ki-67 pada 148 sampel KSS penis terhadap parameter subtype dan

derajat diferensiasi, namun tidak didapatkan perbedaan pada variabel stadium KSS penis.

**KESIMPULAN**

Proporsi p53 positif pada KSS penis pada penelitian ini adalah sebanyak 12 kasus (48%) dan ekspresi Ki-67 tinggi adalah sebanyak 13 kasus (52%). Ekspresi p53 tidak menunjukkan kemaknaan secara statistik terhadap parameter histopatologik. Ekspresi tinggi Ki-67 secara signifikan berhubungan dengan derajat diferensiasi buruk dan adanya invasi uretra.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Ferrandiz-Pulido C. Penile squamous cell carcinoma: study of clinicopathological and molecular factors implicated to its pathogenesis and prognosis. Doctoral thesis. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona, 2013.
- Kayes O, Ahmed HU, Arya M, Minhas S. Molecular and genetic pathways in penile cancer. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 420-9.
- Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AL, Castellsague X, Bosch FX, de Sanjose S. Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J Clin Pathol.* 2009; 62: 870-8.
- Pompeo AC, Heyns CF, Abrams P, ed. Penile Cancer. Santiago, Chile: International Consultation on Penile Cancer; 2008.
- Cubilla AL, Dillner J, Schellhammer PF, Horenblas S, Ayala AG, Reuter VE, *et al.* Tumours of the penis. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, ed. Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press; 2004. p.281-7.
- Clark PE, Spiess PE, Agarwal N, Biagioli MC, Eisenberger MA, Greenberg RE, *et al.* Penile cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013; 11: 594-615.
- Cubilla AL, Reuter VE, Velazquez E, *et al.* Histologic classification of penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primary resection. *Int J Surg Pathol.* 2001; 9: 111-20.
- Dai BI, Ye DW, Kong YY, Yao XD, Zhang HL, Shen YJ. Predicting regional lymph node metastasis in Chinese patients with penile squamous cell carcinoma: the role of histopathological classification, tumor stage and depth of invasion. *J Urol.* 2006; 176: 1431-5.
- Guimarães GC, Cunha IW, Soares FA, Lopes A, Torres J, Chaux A, *et al.* Penile squamous cell carcinoma clinicopathological features, nodal metastasis and outcome in 333 cases. *J Urol.* 2009; 182: 528-34.
- Cubilla AL. The role of pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. *World J Urol.* 2009; 27: 169-77.
- Clark PE, Spiess PE, Agarwal N, Biagioli MC, Eisenberger MA, Greenberg RE, *et al.* Penile cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013; 11: 594-615.
- Slaton JW, Morgenstern N, Levy DA, Santos MW Jr, Tamboli P, Ro JY, *et al.* Tumor stage, vascular invasion and the percentage of poorly differentiated cancer: independent prognosticators for inguinal lymph node metastasis in penile squamous cancer. *J Urol.* 2001; 165: 1138-42.
- Velazquez EF, Ayala G, Liu H, Chaux A, Zanotti M, Torres Z, *et al.* Histologic grade and perineural invasion are more important than tumor thickness as predictor of nodal metastasis in penile squamous cell carcinoma invading 5 to 10 mm. *Am J Surg Pathol.* 2008; 32: 974-9.
- Mendoza-Valdes A, Heyns CF, Pompeo ACL. Diagnosis and staging of penile cancer. In Pompeo ACL, Heyns CF, Abrams P, ed. Penile cancer. Santiago: International Consultation on Penile Cancer. 2008; p.71-100.
- Ficarra V, Zattoni F, Cunico SC, Galetti TP, Luciani L, Fandella A, *et al.* Lymphatic and vascular embolizations are independent predictive variables of inguinal lymph node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis: Gruppo Uro-Oncologico del Nord Est (Northeast Uro-Oncological Group) Penile Cancer database data. *Cancer.* 2005; 103: 2507-16.
- Emerson RE, Ulbright TM, Eble JN, Geary WA, Ecker GJ, Cheng L. Predicting cancer progression in patients with penile squamous cell carcinoma: The importance of depth of invasion and vascular invasion. *Mod Pathol.* 2001; 14: 963-8.
- Chaux A, Antonio L, Cubilla. Advances in the pathology of penile carcinomas. *Hum Pathol.* 2012; 43: 771-89.

18. Guimaraes GC, Lopez A, Campos RS, Zequi Sde C, Leal ML, Carvalho AL *et al.* Front pattern of invasion in squamous cell carcinoma of the penis: new prognostic factor for predicting risk of lymph node metastasis. *Urol.* 2006; 68: 148-53.
19. Chaux A, Caballero C, Soares F, Guimaraes GC, Cunha IW, Reuter V, *et al.* The prognostic index. A useful pathologic guide for prediction of nodal metastases and survival in penile squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33: 1049-57.
20. Zhu Y, Zhou XY, Yao XD, Dai B, Ye W. The prognostic significance of P53, Ki-67, epithelial cadherin and matrix metallo-proteinase-9 in penile squamous cell carcinoma treated with surgery. *BJU Intl.* 2007; 100: 204-8.
21. Szymanska K, Hainaut P. TP53 and mutations in human cancer. *Acta Biochim Pol.* 2003; 50: 231-8.
22. Rocha RM, Ignacio JA, Jordan J, Carraro DM, Lisboa B, Lopes A, *et al.* A clinical, pathologic, and molecular study of p53 and murine double minute 2 in penile carcinogenesis and its relation to prognosis. *Hum Pathol.* 2012; 43: 481-8.
23. Kayes O, Ahmed HU, Arya M, Minhas S. Molecular and genetic pathways in penile cancer. *Lancet.* 2007; 8: 420-9.
24. Heideman DAM, Bleeker MCG, Ahmed HU, Arya M, Horenblas S, Snijders PJF, *et al.* Molecular biology of penile cancer. In: Muneer A, ed. *Textbook of penile cancer.* London: Springer-Verlag, 2012.p13-25.
25. Suarsana IWG, Sastrodihardjo B, Gde Oka AA. Validitas diagnostik fine needle aspiration biopsy kelenjar getah bening inguinal yang teraba pada karsinoma penis di RSUP Sanglah Denpasar. *Indon J Can.* 2009; 4: 127-32.
26. Lestari DPO. Hubungan positif ukuran tumor, grade, invasi uretra, invasi intra vasa, invasi perineural dan overekspresi COX-2 pada karsinoma sel skuamosa penis dengan terjadinya metastasis ke kelenjar getah bening inguinal. Tesis. Disitasi dari [http://www.pps.unud.ac.id/thesis/pdf\\_thesis/unud-984-1885588917-tesis%20dr%20desak%20putu%20oki%20lestari.pdf](http://www.pps.unud.ac.id/thesis/pdf_thesis/unud-984-1885588917-tesis%20dr%20desak%20putu%20oki%20lestari.pdf) tanggal 12 Nov 2014.
27. Chaux A, Caballero C, Soares F, Guimaraes GC, Cunha IW, Reuter V, *et al.* The prognostic index. A useful pathologic guide for prediction of nodal metastases and survival in penile squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33: 1049-57.
28. Lopez A, Bezzerra ALR, Pinto CAL, Serrano SV, De Mello AC, Villa LL. P53 as a new prognostic factor for lymph node metastasis in penile carcinoma: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *J Urol.* 2002; 19: 5135-47.
29. Novara G, Galfano A, De Marco V, Artibani W, Ficarra V. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. *Nat Clin Pract Urol.* 2007;4:140-6.
30. Cabelguenne A, Blons H, de Wazier I. p53 alteratins predict tumor response to neoadjuvant chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: A prospective series. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 1465-73.
31. Maeda K, Kang SM, Onoda N. Expression of p53 and vascular endothelial growth factor associated with tumor angiogenesis and prognosis in gastric cancer. *Oncol.* 1998; 55: 594-9.
32. May M, Burger M, Otto W, Hakenberg OW, Wieland WF, May D, *et al.* Ki-67, mini-chromosome maintenance 2 protein (MCM2) and geminin have no independent prognostic relevance for cancer-specific survival in surgically treated squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int.* 2013; 112: E383-90.