

Prevalensi Ekspresi Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) pada Karsinoma Penis

Gede Khrisnanda Arya Dharma¹, Desak Putu Oki Lestari², Ni Luh Putu Eka Kartika Sari³, Ni Wayan Armerinayanti², Analisa⁴, Luh Dewi Rahayu⁵, Novitasari⁶

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Warmadewa

²Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Warmadewa

³Departemen Biomolekular, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Warmadewa

⁴Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum, Tabanan, Indonesia

⁵Laboratorium Patologi Anatomi, Rumah Sakit Umum Daerah Mangusada Badung, Bali, Indonesia

⁶Laboratorium Patologi Anatomi, Rumah Sakit Umum Wangaya, Bali, Indonesia

Email¹:gdkhrisnanda@gmail.com

Abstrak

Kanker penis adalah penyakit ganas pada pria yang terjadi paling banyak di Bali dibandingkan dengan provinsi lain yang ada di Indonesia. Sejumlah 95% penyakit ganas pada penis adalah jenis karsinoma sel skuamosa (KSS). Perkembangan terapi kanker saat ini telah mencapai targeted terapi, sedangkan belum banyak penelitian pada kanker penis. Perkembangan terapi target berdasarkan overekspresi EGFR telah banyak berkembang dan telah dipakai sebagai individual terapi terutama pada kanker paru. Tujuan penelitian guna mencari tau ekspresi EGFR pada KSS penis. Penelitian ini termasuk penelitian deskriptif observasional guna mencari tau prevalensi ekspresi EGFR dari pemeriksaan imuno histokimia, sel tumor terpulas positif berwarna coklat kuat mengelilingi seluruh membran sel tumor. Hasil penelitian dari 141 sampel karsinoma sel skuamosa penis yang diambil dari biopsi, operasi penektomi parsial, dan operasi penektomi total didapat prevalensi ekspresi EGFR yang terpulas positif pada sel tumor kanker penis sebanyak 8 kasus (5,7%) dengan distribusi umur tertinggi pada kelompok umur 41-60 tahun sebanyak 66 kasus (46,8%). Pengetahuan tentang overekspresi EGFR pada kanker penis dapat dijadikan dasar rujukan pemberian anti EGFR terutama pada kanker penis dengan stadium lanjut.

Kata kunci: Kanker Penis, EGFR, Bali

Abstract

[Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Expression in Penis Carcinoma]

Penile cancer is a malignant disease in men that occurs the most in Bali compared to other provinces in Indonesia. Some 95% of malignant diseases of the penis are squamous cell carcinoma (SCC). The development of cancer therapy has now reached targeted therapy, while there has not been much research on penile cancer. The development of targeted therapy based on EGFR overexpression has developed and has been used as individual therapy, especially in lung cancer. The aim of the study was to find out the expression of EGFR in penile SCC. This study is a descriptive observational study to find out the prevalence of EGFR expression from immunohistochemical examination, tumor cells stained with strong brown color surrounding the entire tumor cell membrane. The results of the study of 141 samples of penile squamous cell carcinoma taken from biopsies, partial penectomy surgery, and total penectomy operations, the prevalence of EGFR expression that was stained positively in penile cancer tumor cells was 8 cases (5.7%) with the highest age distribution in the age group. 41-60 years as many as 66 cases (46.8%). Knowledge of EGFR overexpression in penile cancer can be used as a reference for anti-EGFR administration, especially in advanced penile cancer.

Keywords: Penile cancer, EGFR, Bali

PENDAHULUAN

Kanker penis adalah tipe penyakit ganas yang sedikit sekali terjadi di negara belahan dunia serta termasuk tipe kanker yang sangat langka di dunia bagian barat, serta terjadi paling banyak di negara-negara berkembang sesuai dengan penelitian yang dilaksanakan di Bali. Total kasus kanker penis mencapai 1.032 kasus yang didiagnosis selama 10 tahun di Indonesia sejak 2004 sampai 2013. Adapun kasus kanker penis paling tinggi terjadi di Provinsi Bali yaitu sebesar 543 kasus (40%)¹.

Penyakit karsinoma penis paling sering menyerang pria dengan umur lebih dari 60 tahun. Karsinoma penis umumnya menyerang pria yang tidak disirkumsisi daripada pria yang disirkumsisi. Hal ini terjadi akibat kanker penis sifatnya multifaktor seperti phimosis, merokok, higienitas yang buruk, serta inflamasi kronis⁽²⁾. Rendahnya tingkat sirkumsisi merupakan faktor risiko yang paling utama yang terjadi di Bali. Kanker penis memperlihatkan adanya kenaikan dalam kurun waktu 10 tahun belakangan serta memberi pengetahuan baru mengenai kasus kanker yang ada di Bali. Beragam usaha preventif antara lain perbaikan higienitas atas alat reproduksi pria, menjalankan sunat, memperbaiki praktik seks serta saran melaksanakan vaksinasi human papilloma virus (HPV) pada pria dan harus dilakukan bertahap demi mengurangi tingkat permasalahan kanker penis¹.

Tumbuh kembang tumor menyertakan beberapa jalur yang memerlukan reseptor di permukaan membran sel, dimana kemudian dapat mengontrol sinyal sel intraselluler. Terdapat satu jalur yang krusial yang menyertakan reseptor faktor pertumbuhan diantaranya *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR). Faktor pertumbuhan serta ligan lain mengikat serta aktivasi EGFR guna mengaktifkan jalur sinyal yang mengontrol perkembangbiakan sel, migrasi, adhesi, differensiasi, serta apoptosis³.

Pada beberapa kasus tumor ganas kanker kepala serta leher, serviks, ovarium, serta kandung kemih, EGFR diekspresikan dengan berlebihan ataupun berpindah, ini berdampak pada terjadinya gangguan regulasi sel. Overstimulasi bagian pensinyalan yang dimediasi oleh EGFR mampu menyumbang pengaruh pada aktivitas pembelahan sel yang sifatnya tidak terkontrol, berkaitan dengan sifat kanker yang makin agresif, merangsang angiogenesis serta metastasis, mencegah dari apoptosis⁽⁴⁾. Tingkat agresivitas kanker mampu dimediasi melalui mediator inflamasi Cyclooxygenase-2 (COX-2) yang ditingkatkan, yang mana aktivitasnya dihubungkan dengan jalur EGFR⁵.

Pada penelitian terkait kanker penis dinyatakan adanya overekspresi EGFR yakni 49,7%-82% dari keseluruhan tumor⁶. Sesuai data tingginya kasus kanker penis pada Provinsi Bali serta belum adanya penelitian terkait ekspresi EGFR di Provinsi Bali, maka dirasa perlu dilaksanakan penelitian guna mencari tau ekspresi EGFR itu pada tipe kanker penis yang ada di Provinsi Bali, nantinya akan dipergunakan sebagai latar belakang dalam memberikan target terapi.

Epidermal Growth Factor receptor meliputi reseptor HER2, HER3, serta HER4 transmembran tirosin kinase. HER2 tak mempunyai domain yang mengikat ligan, namun HER3 mempunyai fungsi kinase yang terusik namun reseptor itu lebih menuju pada homo ataupun heterodimerisasi, fosforilasi tirosin serta aktivasi. HER2 didapati overekspresi yakni pada 25% kanker payudara, HER3 didapati overekspresi pada kanker ovarium, payudara serta prostat. Ekspresi yang berlebihan HER4 pada sejumlah kanker payudara serta kandung kemih mempunyai korelasi pada prognosis yang semakin baik. Aktivasi keluarga HER oleh penyebab-penyebab pertumbuhan akan mengaktifkan PIP3 (phosphatidylinositol 3,4,5 triphosphate)-kinase, yang memfosforilasi lipid membran PIP2 (Phosphatidylinositol 4,5 bisphos-

phate) jadi PIP3(phosphatidylinositol 3,4,5 triphosphate)⁷. Ini akan memproduksi fosforilasi serta aktivasi serinethreonine kinase/Akt. Terdapat tiga isoform Akt antara lain: Akt1, Akt2, Akt3. Akt1 sepertinya memegang peranan yang penting pada keberlangsungan hidup sel serta diekspresikan secara berlebih di karsinoma, Akt2 terkait pada pemeliharaan homeostasis glukosa serta Akt3 mampu memegang peranan yang penting pada perkembangan fungsi otak. Akt merangsang pertumbuhan serta perkembangbiakan sel tumor, dan juga berlaku menjadi agen anti-apoptosis. Target Akt yang mencakup protein keluarga Bcl-2, regulator siklus sel berupa p53, p21, p27 serta ligan Fas serta faktor transkripsi Forkhead (FOXO)⁸

Protein RAS merupakan enzim guanosin triphosphate-hydrolyzing pada wilayah hilir EGFR yang menjadi mediator sentral dalam perkembangbiakan sel, keberlangsungan kehidupan, serta pemisahan. RAS mampu mengaktifkan sejumlah efektor hilir, mencakup pula jalur PI3K-AKT, yang terkait dengan keberlangsungan hidup sel, serta jalur rat sarcoma proto-oncogene-RAF proto-oncogene serine/threonine-protein kinase-mitogen-activated protein kinase kinase-extracellular signal-regulated kinase (RAS-RAF-MEK-ERK) berkaitan dengan perkembangbiakan sel. Akibat jalur KRAS / v-Raf murine sarkoma virus onkogen homolog B (BRAF) merupakan jalur psinyal EGFR yang utama, perpindahan KRAS mampu berdampak pada gagalnya pengobatan anti-EGFR. Akan tetapi, akibat ekspresi EGFR yang cukup tinggi serta perpindahan KRAS yang tidak umum terjadi dalam kasus kanker penis, jadi terapi anti-EGFR mampu sebagai opsi penyembuhan yang terbilang paling baik bagi kanker ini^{7,8}.

METODE

Metode penelitian deskriptif dipergunakan pada penelitian ini. Jumlah

sampel sebanyak 141 sampel yang berasal dari preparat histopatologi tumor penderita KSS penis yang melakukan operasi penektomi total atau parsial yang diambil dari seluruh sentra patologi anatomi di Bali dari tahun 2015-2020. Pemeriksaan immuno-histokimia dilakukan untuk mengetahui ekspresi EGFR.

HASIL

Penelitian ini dilakukan dengan mempergunakan sampel penelitian berjumlah 141 kasus kanker penis dari seluruh Bali yang memenuhi kriteria inklusi.

Karakteristik Subyek Penelitian

Data penelitian menunjukkan rerata usia pasien kanker penis adalah 60,4 tahun. Kelompok usia terbanyak adalah pada rentangan usia 41-60 tahun dengan jumlah 66 kasus, selanjutnya pada rentangan usia 61-80 tahun berjumlah 61 kasus, pada rentangan usia >81 tahun ada 8 kasus dan pada rentangan usia 21-40 tahun terdapat 6 kasus. Penderita kanker penis tertua ditemukan berusia 91 tahun. sedangkan usia yang termuda adalah pada usia 33 tahun. Karakteristik responden menurut umur terlihat pada Tabel 1.

Tabel 1 Penyajian Data Usia Responden

Rentang Umur	Frekuensi (n)	Persentase (%)
21-40 tahun	6	4,3
41-60 tahun	66	46,8
61-80 tahun	61	43,2
81-100 tahun	8	5,7

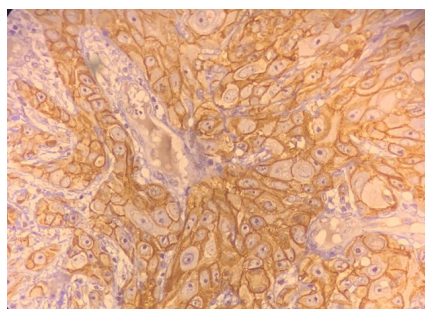
Prevalensi Ekspresi EGFR pada Kanker Penis

Pada hasil penelitian yang melibatkan 141 kasus kanker penis, diperiksa ekspresi EGFR menggunakan pemeriksaan imunohistokimia dan dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu tereksresi EGFR positif dan EGFR negatif. Ditemukan total 8 kasus positif (5,7%) dan 133 kasus negatif (94,3%). Prevalensi Ekspresi EGFR terlihat di Tabel 2.

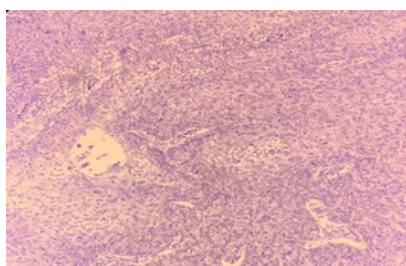
Tabel 2 Penyajian Data Ekspresi EGFR pada Kanker Penis

Variabel	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Positif	8	5,7
Negatif	133	94,3

Dari penelitian ini, didapatkan sebanyak 8 kasus (5,7%) ekspresi EGFR positif dengan rerata usia 54,1 tahun. Kelompok umur yang ekspresi EGFR positif terbanyak ditemukan pada rentangan usia 41-60 tahun. Usia sampel termuda adalah 41 tahun dan usia sampel tertua adalah 60 tahun. Pada 133 kasus (94,3%) lainnya menunjukkan ekspresi EGFR negatif dengan usia rata-rata 60,6 tahun. Usia sampel termuda adalah 33 tahun, dan usia sampel tertua adalah 91 tahun. Kelompok umur terbanyak pada ekspresi EGFR negative ialah pada rentang umur 41-60 tahun yaitu 61 kasus, Selanjutnya pada rentangan usia 61-80 tahun ada sebanyak 59 kasus, pada rentangan usia >81 tahun ada sebanyak 8 kasus dan 6 kasus pada rentangan usia 21-40 tahun.



Gambar 1. Ekspresi EGFR positif



Gambar 2. Ekspresi EGFR negatif

Kontrol positif yang dipergunakan ialah dari massa tumor yang terekspresi

positif dan kontrol negative yang digunakan adalah dari tepi reseksi yang tidak mengandung masa tumor. Ekspresi EGFR dinyatakan positif bila menunjukkan sel tumor terpulas berwarna coklat kuat dan lengkap pada membran sel dan terekspresi pada lebih dari 30% masa tumor (+3) atau terpulas dengan tak lengkap pada membran sel tumor sejumlah 10% - <30% masa tumor (+2) dan terekspresi negatif jika tidak terpulas pada membran sel tumor atau terpulas dengan tak lengkap (<10%) serta lemah.

PEMBAHASAN

Karakteristik Subyek Penelitian

Penelitian ini mendapati bahwa mayoritas (46,8%) penderita kanker penis di Bali berusia 41-60 tahun dengan rerata usia 60,4 tahun. Hasil penelitian relatif selaras dengan penelitian oleh Theddy (2018) pada RSUP Sanglah Denpasar. Penelitian mempergunakan desain deskriptif yang menyertakan 57 orang mempunyai tujuan mencari tau ciri-ciri klinis pasien karsinoma penis pada RSUP Sanglah Denpasar. Penelitian tersebut mendapati bahwa mayoritas (36,8%) subjek penelitiannya berusia > 60 tahun⁹.

Hasil serupa juga didapatkan pada penelitian-penelitian lain selain di Indonesia, salah satunya pada penelitian yang dilaksanakan oleh Vieira (2020) di Brazil. Penelitian menerapkan desain deskriptif yang menyertakan 116 orang pasien kanker penis tersebut bertujuan untuk mengetahui karakteristik klinis pasien karsinoma penis di Maranhão, Brazil, sebuah daerah dengan insidensi kanker penis tertinggi di dunia. Pada penelitian tersebut ditemukan bahwa mayoritas pasien kanker penis berusia > 60 tahun dengan rerata usia $60,4 \pm 16,51$ tahun¹⁰. Hasil selaras diperoleh pula pada oleh Schoffer (2019) di Jerman. Penelitian menerapkan desain deskriptif menggunakan data dari tahun 1961 hingga 2012 tersebut bertujuan untuk mem-

perkirakan angka kejadian, mortalitas, dan survival rate dari kanker penis di daerah Saxony, Jerman. Penelitian tersebut menemukan bahwa mayoritas penderita kanker penis berusia 60-79 tahun yaitu sebesar 63%¹¹. Kanker penis banyak ditemukan pada usia diatas 60 tahun karena risiko terjadinya kanker penis meningkat sejalan dengan usia. Di Amerika Serikat, rerata usia diagnosis pasien kanker penis adalah 68 tahun. Hal ini terjadi karena usia dikaitkan dengan terjadinya penurunan dari kekebalan tubuh sehingga kemungkinan infeksi virus yang dapat menyebabkan malignansi menjadi meningkat.

Prevalensi Ekspresi EGFR pada Kanker Penis

Penelitian ini menjabarkan bahwa ekspresi EGFR negatif ditemukan pada sebagian besar pasien, yaitu pada 133 kasus (94,3%). Hasil ini tidak sejalan dengan penelitian-penelitian yang sudah dilaksanakan terdahulu, satu diantaranya yakni penelitian oleh Di Lorenzo (2013). Penelitian dengan desain retrospektif yang melibatkan 30 pasien kanker penis tipe squamous cell carcinoma (SCC) tersebut bertujuan untuk mengetahui kejadian mutasi EGFR pada kanker penis. Penelitian tersebut mendapati bahwa EGFR diekspresikan pada seluruh subjek penelitian.

Terlihat adanya perbedaan pada jumlah subjek penelitian yang menunjukkan ekspresi EGFR. Penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti menunjukkan ekspresi EGFR negatif ditemukan pada sebagian besar pasien, sementara penelitian Di Lorenzo (2013) ekspresi EGFR positif ditemukan pada seluruh pasien¹².

Hasil yang tidak sejalan juga diperlihatkan pada penelitian oleh Chau (2013). Penelitian dengan desain retrospektif yang melibatkan 112 pasien kanker penis tipe squamous cell carcinoma (SCC) tersebut bertujuan untuk mengetahui ekspresi EGFR secara imunohistokimia pada pasien kanker penis tipe SCC. Penelitian tersebut mendapati bahwa mayoritas (88%)

subjek penelitian mengekspresikan EGFR pada pemeriksaan immuno-histokimia⁶. Penelitian oleh Gou (2013) menyatakan hasil yang tidak sejalan juga dengan penelitian ini. Penelitian dengan desain retrospektif yang melibatkan 150 pasien kanker penis tipe squamous cell carcinoma (SCC) tersebut bertujuan untuk mengetahui ekspresi EGFR pada pasien kanker penis tipe SCC⁴. Pada penelitian tersebut ditemukan seluruh subjek penelitian mengekspresikan EGFR dan sebanyak 138 kasus (92%) di antaranya menunjukkan hasil overexpression⁴. Penelitian lain yang dilakukan oleh Lavens (2010) juga menunjukkan bahwa seluruh subjek penelitian mengekspresikan EGFR dan 63 kasus (82%) di antaranya menunjukkan hasil overekspresi¹³. Hingga laporan penelitian ini dibuat, belum ada penelitian yang lain di Indonesia atau di negara dengan mayoritas penduduk ras melanesia lainnya yang meneliti gambaran ekspresi EGFR pada kanker penis tipe SCC.

Jalur pensinyalan EGFR memainkan peran penting dalam regulasi kelangsungan hidup dan proliferasi sel tumor karena EGFR sangat diekspresikan dalam berbagai tumor epitel, termasuk karsinoma sel skuamosa pada penis. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ekspresi EGFR mengalami peningkatan pada kebanyakan kasus karsinoma penis tipe SCC, tetapi penelitian yang sudah dilaksanakan oleh peneliti memperlihatkan hasil berbeda. Pada penelitian ini, ditemukan ekspresi EGFR lebih rendah yaitu hanya sebanyak 5,7% ekspresi EGFR positif. Perbedaan ini disebabkan oleh dua hal. Pertama, terdapat perbedaan karakteristik faktor risiko antara subjek penelitian yang telah dilakukan sebelumnya dengan subjek penelitian ini.

Beberapa penelitian sebelumnya melaporkan karakteristik faktor risiko penting terkait karsinoma penis, yaitu riwayat infeksi HPV, aktivitas seksual, dan status merokok. Sedangkan penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti tidak meneliti

karakteristik ini, sehingga diduga terdapat perbedaan paparan faktor risiko antara penelitian ini dengan beberapa penelitian sebelumnya. Kedua, terdapat perbedaan ras subjek penelitian. Beberapa penelitian sebelumnya menggunakan subjek penelitian dari ras kaukasia dan tionghoa, sementara penelitian ini menggunakan subjek penelitian yang mayoritas berasal dari ras melanesia. Adanya perbedaan ras akan disertai dengan perbedaan faktor genetik. Adanya perbedaan faktor genetik inilah yang membedakan sifat ekspresi EGFR pada pasien karsinoma penis pada penelitian ini dengan beberapa penelitian sebelumnya. Namun demikian, belum terdapat penelitian yang dapat menjelaskan perbedaan ini.

Overekspresi EGFR berkaitan dengan progresivitas tumor serta prognosis yang dapat dikatakan buruk^{14,15}. Peran mediator inflamasi berupa COX-2 mampu merangsang timbulnya progresivitas kanker dengan aktivitas EGFR⁵. Overekspresi COX-2 dinyatakan mempunyai peran terhadap proses metastasis menuju kelenjar getah bening inguinal pada kasus kanker penis yang ada di Bali¹⁶. Namun belum pernah ada penelitian sejenis yang menghubungkan ekspresi COX-2 dan ekspresi EGFR di Provinsi Bali.

Salah satu terapi kanker penis tipe SCC yang saat ini tersedia adalah *Epidermal Growth Factor Receptor-Targeted Therapy*. Pada penelitian yang dilakukan oleh Carthon, tahun 2014 ditemukan bahwa penggunaan EGFR-targeted therapy cetuximab atau cetuximab yang dikombinasikan dengan cisplatin dinyatakan efektif pada pasien bahkan pada pasien dengan tumor yang resisten terhadap kemoterapi³. Meskipun penelitian ini mendapati ekspresi EGFR hanya positif pada 5,7% pasien, tetapi hal ini tetap dapat memberikan manfaat dan harapan sebagai terapi tambahan selain terapi konvensional terutama pada kasus kanker penis yang *advance*. Hasil penelitian ini seharusnya dapat menjadi landasan bagi klinisi, sebagai rujukan

pemberian *targeted therapy* pada kanker penis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lestari DPO, Armerinayanti NW. Increasing trend of penile cancer cases in Bali compared to other regions in Indonesia. IOP Conf Ser Mater Sci Eng. 2018;434(1).
2. Hakenberg OW, Compérat EM, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N. EAU guidelines on penile cancer: 2014 update. Eur Urol. 2015;67(1):142–50.
3. Carthon BC, Ng CS, Pettaway CA, Pagliaro LC. Epidermal Growth Factor Receptor-Targeted Therapy in Locally Advanced or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Penis. BJU Int. 2014;113(6):871–7.
4. Gou HF, Li X, Qiu M, Cheng K, Li LH, Dong H, et al. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-RAS Signaling Pathway in Penile Squamous Cell Carcinoma. PLoS One. 2013 Apr;8(4):62175.
5. Hu H, Han T, Zhuo M, Wu L, Yuan C, Wu L, et al. Elevated COX-2 expression promotes angiogenesis through EGFR/p38-MAPK/Sp1-dependent signalling in pancreatic cancer. Sci Rep. 2017;7(1):1–10.
6. Chaux A, Munari E, Katz B, Sharma R, Lecksell K, Cubilla AL, et al. The epidermal growth factor receptor is frequently overexpressed in penile squamous cell carcinomas: A tissue microarray and digital image analysis study of 112 cases. Hum Pathol. 2013;44(12):2690–5.
7. Stankiewicz E, Prowse DM, Ng M, Cuzick J, Mesher D, Hiscock F, et al. Alternative HER/PTEN/Akt pathway activation in HPV positive and negative penile carcinomas. PLoS One. 2011;6(3):2–8.
8. Spiess PE, Dhillon J, Baumgarten

- AS, Johnstone PA, Giuliano AR. Pathophysiological basis of human papillomavirus in penile cancer: Key to prevention and delivery of more effective therapies. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(6):481–95.
9. Theddy H, Yudiana IW, Oka AAG. Karakteristik pasien karsinoma penis di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah tahun 2014. *Medicina (B Aires).* 2018;49(2).
10. Vieira CB, Feitoza L, Pinho J, Teixeira-Júnior A, Lages J, Calixto J, et al. Profile of patients with penile cancer in the region with the highest worldwide incidence. *Sci Rep.* 2020;10(1):1–7.
11. Schoffer O, Neumann A, Stabenow R, Schülein S, Böhm WD, Gonsior A, et al. Penile cancer – Incidence, mortality, and survival in Saxony, Germany. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2019;37(4):295.e1-295.e8.
12. Di Lorenzo G, Buonerba C, Gaudioso G, Gigantino V, Quarto G, De Domenico R, et al. EGFR mutational status in penile cancer. *Expert Opin Ther Targets.* 2013 May;17(5):501–5.
13. Lavens N, Gupta R, Wood LA. EGFR overexpression in squamous cell carcinoma of the penis. *Curr Oncol.* 2010;17(1):4–6.
14. Spano J-P, Lagorce C, Atlan D, Milano G, Domont J, Benamouzig R, et al. Impact of EGFR expression on colorectal cancer patient prognosis and survival. *Ann Oncol.* 2005;16(1):102–8.
15. Galizia G, Lieto E, Orditura M, Castellano P, La Mura A, Imperatore V, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression is associated with a worse prognosis in gastric cancer patients undergoing curative surgery. *World J Surg.* 2007;31(7):1458–68.
16. Lestari DPO, Mulyadi KM. Hubungan antara Ukuran Tumor, Grade, Invasi Uretra, Intravasa, Perineural dan Overekspresi COX-2 pada Metastasis Karsinoma Sel Skuamosa Penis ke Kelenjar Getah Bening Inguinal. *Maj Patol Indones.* 2015;24(3).