

# Penanganan Terkini Metastasis Kelenjar Getah Bening pada Karsinoma Sel Skuamus (KSS) Penis

MOCHAMMAD REZA ARIEF RAKHMAN DAN RAINY UMBAS

Departemen Urologi RS Dr. Cipto Mangunkusumo/Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Diterima 17 Februari 2014; Direview 19 Februari 2014; Disetujui 24 Februari 2014

## ABSTRACT

Recently, the incidence of penile cancer were increased. Two tertier hospital in Jakarta reporting an escalation in the average penile cancer patients from 1,8 to 6,2 per year in the last 16 years (1988-2005). The incidence of regional lymph node metastases was affected by the tumour grading. Only 2 out of 47 cases (4%) in Tis or Ta, 5 out of 73 cases in pT1 (G1/G1-2) and 9 out of 24 cases (38%) in pT1 (G2). 59% inguinal metastase was discovered in pT2. 5 years survival rate was 95% in negative lymphatic nodes, 76% in positive lymphatic node and 0% when pelvic metastatic was found.

This study provides information about recent treatments for lymph node metastase in penile squamous cell carcinoma (SCC). Treatment for regional lymph node metastase by NCCN guidelines depends on tumour grade, palpability, nodul size, mobility, unilateral or bilateral. The treatment itself can be surgical (ILND, PLND), radiotherapy and chemotherapy

**Keyword:** treatment, lymph node metastase, penile squamous cell carcinoma (SCC).

## ABSTRAK

Dalam beberapa tahun terakhir, terdapat kecenderungan peningkatan jumlah insidensi kanker penis. Dua rumah sakit tersier di Jakarta melaporkan peningkatan rata-rata pasien keganasan penis dari 1,8 menjadi 6,2 per tahun dalam kurun waktu 16 tahun (1988–2005). Insidensi metastasis kelenjar getah bening (KGB) pada Ca penis dipengaruhi oleh *grade* tumor. Pada Tis atau Ta hanya didapatkan 2 dari 47 kasus (4%). pT1 (G1/G1-2) didapatkan pada 5 dari 73 kasus (7%). pT1 (G2) didapatkan pada 9 dari 24 kasus (38%). Pada pT2 didapatkan metastasis inguinal pada 59% pasien. Angka kesintasan 5 tahun pada pasien dengan nodus limfatikus negatif adalah 95%, nodus limfatikus positif 76%, dan 0% ketika terjadi metastasis ke pelvis.

Tujuan penulisan ini adalah untuk mengetahui penatalaksanaan saat ini dan kemudian hari metastasis kelenjar getah bening (KGB) pada karsinoma sel skuamus karsinoma sel skuamus (KSS) penis. Terapi meta kelenjar getah bening (KGB) pada karsinoma sel skuamus karsinoma sel skuamus (KSS) penis sesuai dengan *guide line* NCCN tergantung pada *grade* tumor, dapat diraba atau tidak, ukuran nodul, terfiksir atau mobil, dan unilateral atau bilateral. Penanganan meta kelenjar getah bening (KGB) sendiri dapat berupa pembedahan (ILND, PLND), radioterapi, dan kemoterapi.

**Kata Kunci:** penanganan, meta kelenjar getah bening (KGB), karsinoma sel skuamus (KSS) penis.

## KORESPONDENSI:

dr. Mochammad Reza

Arief Rakhman

Departemen Urologi FKUI/

RSCM Jl. Diponegoro

No.71 Jakarta Pusat.

Email: reza\_mochammad@  
yahoo.co.id

## PENDAHULUAN

Kanker penis merupakan kasus yang jarang dijumpai dan hanya meliputi kurang dari 1% keganasan pada laki-laki. Kanker ini paling banyak ditemukan di negara berkembang dengan variasi demografik dan geografik yang spesifik.<sup>1,2</sup> Angka insidensi kanker penis bervariasi: di Amerika Serikat 9,5 %, Eropa 1/100.000 laki-laki, Shanghai,

China 0,9/100.000 laki-laki.<sup>1,3,4,5</sup> Belum diketahui secara pasti insidensi kanker penis di Indonesia. Penelitian di Bandung oleh Suwandi selama 10 tahun (1976–1985) memperoleh data bahwa keganasan penis merupakan 6% dari seluruh keganasan yang didapatkan di Divisi Urologi RS Hasan Sadikin.<sup>1,6</sup> Sementara itu, Asrorudin dan Umbas di Jakarta selama 5 tahun (1988–1993) menemukan adanya 18 orang pasien karsinoma sel skuamus (KSS) penis dan penelitian Tranggono dan Umbas di Jakarta selama 11 tahun (1994–2005) dijumpai 69 keganasan penis.<sup>1,7</sup> *Squamous cell carcinoma (SCC)* merupakan jenis histologik yang paling sering ditemukan, mencapai lebih dari 95% kasus.<sup>1,8</sup> Sebanyak 5% sisanya adalah *transitional cell carcinoma* dan *basal cell carcinoma*.

Insidensi metastasis ke kelenjar getah bening pada Ca penis dipengaruhi oleh *grade* dan stadium tumor (pT). Pada Tis atau Ta hanya didapatkan 2 dari 47 kasus (4%), pT1 (G1/G1-2) didapatkan pada 5 dari 73 kasus (7%), dan pT1 (G2) didapatkan pada 9 dari 24 kasus (38%). Sedangkan di antara penderita pT2 didapatkan 59% metastasis inguinal.<sup>9</sup>

Adanya metastasis ke kelenjar getah bening sangat berpengaruh terhadap prognosis. Angka kesintasan 5 tahun pada pasien dengan nodus limfatikus negatif 95%, pada pasien dengan nodus limfatikus inguinal positif 76%, dan 0% ketika terjadi metastasis ke kelenjar getah bening pelvis.<sup>10</sup>

Tujuan penulisan ini adalah untuk mengetahui penatalaksanaan metastasis kelenjar getah bening (KGB) saat ini dan kemudian hari pada karsinoma sel skuamus karsinoma sel skuamus (KSS) penis.

## PATOGENESIS

Fasia *Buck* bertindak sebagai penghalang alami sementara untuk perluasan tumor lokal dengan melindungi *corporeal body* dari invasi. Penetrasi fascia *Buck* dan tunika albuginea memungkinkan invasi *corpora* pembuluh darah dan mengakibatkan potensi terjadinya penyebaran melalui pembuluh darah. Jalur awal penyebaran karsinoma penis adalah metastasis ke kelenjar femoralis dan iliaka regional. Secara singkat, limfatik preputium membentuk jaringan penghubung yang bergabung dengan limfatik dari kulit batang penis.<sup>11</sup> Kelenjar limfatik inguinal dibagi menjadi 2 grup, yaitu superfisial dan dalam. Kelenjar superfisial terletak di bawah fascia subkutan dan di atas fascia lata, menutupi otot tungkai atas, dapat ditemukan 8–25 kelenjar. Kelenjar limfatik

inguinal dalam terdapat di sekitar fossa ovalis. Pada permulaan fascia lata, pada vena Saphena mengalir menuju vena Femoral, ditemukan 3–5 kelenjar limfe dalam. Kelenjar-kelenjar ini membentuk hubungan ke kelenjar limfe regional barisan kedua, yaitu kelenjar pelviks. Kelenjar limfe dalam menerima aliran dari kelenjar superfisial dan secara langsung dari struktur dalam penis. Kelenjar yang paling dalam dan konstan ditemukan medial dari vena femoral, di bawah ligamen inguinal. Kulit penis dan prepusium dialiri secara primer oleh kelenjar superfisial, terutama dari zona superomedial, yang merupakan letak kelenjar sentinel. Limfatik dari glans penis mengalir menuju kelenjar superfisial atau secara langsung ke kelenjar limfe dalam, bahkan ke iliaka eksternal. Limfatik dari *corporal bodies* mengalir menuju kelenjar superfisial atau inguinal dalam atau langsung menuju iliaka eksternal.<sup>12</sup>

Terdapat koneksi bersilangan (*cross-connection*) multipel di semua tingkat drainas, sehingga drainase limfatik penis adalah bilateral untuk kedua daerah inguinal.<sup>11</sup>

Pasien dengan tumor primer berupa karsinoma in situ atau karsinoma verukosa (*verrucous*) memiliki risiko yang kecil, bahkan hampir tidak ada sama sekali untuk terjadinya metastasis. Hanya ada dua kasus metastasis terkait karsinoma in situ dan tidak didapatkan metastasis dari 47 kasus karsinoma verukosa. Sedangkan untuk pasien invasi korpus (stadium pT2) menunjukkan risiko yang tinggi untuk metastasis. Risiko metastasis pada pasien dengan invasi korpus bervariasi dari 18–44%.<sup>11</sup>

## DIAGNOSIS

Pada pemeriksaan fisik ditemukan benjolan di inguinal. Yang harus dinilai adalah diameter, jumlah, unilateral atau bilateral, mobile atau terfiksir. Sebagai tambahan dinilai juga ada tidaknya edema penis, skrotum, dan kaki.<sup>13,14</sup>

## PEMERIKSAAN PENUNJANG

### Non-invasif

Jika pada pemeriksaan fisik tidak di ditemukan, dapat dilakukan *CT scan* atau *MRI regio pelvic* untuk menemukan keterlibatan limfovaskular.<sup>13,15</sup> *MRI* merupakan pilihan utama untuk menggantikan pemeriksaan fisik yang sulit menentukan pembesaran kelenjar getah bening (KGB).<sup>16,17</sup>

### Tindakan Diagnostik Invasif

#### *Dynamic Node Sentinel Biopsy (DNSB)*

Digunakan untuk mengevaluasi status kelenjar pada pasien dengan karsinoma penis yang pada pemeriksaan klinis menunjukkan hasil negatif pada kelenjar inguinal.<sup>18</sup> Indikasi *DNSB* yaitu pada T berapa pun, *non palpable*, risiko menengah, dan tidak ditemukan keterlibatan limfovaskular. Cara melakukan *DNSB* yaitu pasien melakukan *sentinel node scan* terlebih dahulu untuk mendeteksi kelenjar limfe yang terlibat. Lalu dilakukan injeksi bahan radioaktif di 3 tempat yang berbeda dari sekitar penis, kemudian dilakukan *tracing* terhadap bahan radioaktif tersebut yang akan menunjukkan letak *sentinel node*.<sup>21</sup>

Hasil dari *DNSB* memiliki tingkat komplikasi yang lebih rendah dibandingkan dengan *lymph node dissection*. Namun, kelemahannya adalah tingkat negatif palsu sebesar 25%. Semakin tinggi angka negatif palsu maka kemungkinan rekurensi pun meningkat.<sup>21,22</sup>

Prosedur *DNSB* memiliki tingkat spesifisitas 100% dan sensitivitas 78–80% yang sudah tervalidasi dengan sebuah uji prospektif, namun metode ini masih harus diuji lagi secara acak.<sup>23,24,25</sup>

#### *Fine Needle Aspiraton Biopsy (FNAB)*

FNAB adalah pemeriksaan dengan jarum halus pada area yang terlibat. Pemeriksaan ini merupakan cara yang paling cepat, mudah, dan sederhana untuk menegakkan diagnosis tumor atau massa yang berasal dari kelenjar getah bening. Beberapa laporan penelitian menyebutkan bahwa sensitivitas FNAB untuk diagnostik keganasan 80–95% dan spesifisitasnya lebih dari 95–98%.<sup>25</sup> FNAB dilakukan jika kelenjar getah bening inguinal *palpable* dengan diameter <4 cm, unilateral; dan pada kelenjar getah bening (KGB) inguinal yang *palpable* ≥4 cm (terfiksir atau mobile, multipel atau bilateral). Teknik FNAB yaitu dengan menusukkan jarum halus dan melakukan aspirasi pada area abnormal selama kurang lebih 10 detik untuk mendapatkan cairan dan sel. FNAB biasanya dilakukan untuk melihat apakah kelenjar limfe yang terlibat terkena kanker, bukan sebagai contoh lesi pada penis itu sendiri.<sup>26</sup>

#### *Biopsi Eksisi*

Pada teknik ini, seluruh lesi diangkat. Biasanya dilakukan apabila area abnormal berukuran kecil, nodul, dan plak. Indikasinya adalah pada *palpable* inguinal < 4 cm, unilateral, jika FNAB negatif; dan pada *palpable* ≥ 4 cm, multipel atau bilateral jika FNAB negatif.<sup>26</sup>

### PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan metastasis kelenjar getah bening (KGB) pada karsinoma sel skuamatus (KSS) penis secara garis besar dibagi menjadi pembedahan, kemoterapi, dan radioterapi.

#### Pembedahan

Pembedahan pada metastasis kelenjar getah bening (KGB) pada karsinoma sel skuamatus (KSS) penis adalah *inguinal lymph node dissection (ILND)*, *pelvic lymph node dissection (PLND)*, dan *Consolidation Surgery*.

#### *Inguinal Lymph Node Dissection (ILND)*

Pada 1988, Catalona memperkenalkan teknik modifikasi inguinofemoral limfadenektomi yang ditujukan untuk memberikan informasi *staging* dan keuntungan terapeutik yang setara dengan limfadenektomi luas dengan tingkat morbiditas lebih rendah.<sup>28</sup> Indikasi dilakukannya ILND yaitu pada kasus kelenjar getah bening (KGB) inguinal *non-palpable*, *limfovaskular invasion(-)*, DSNB hasil(+); kemudian pada kasus kelenjar getah bening (KGB) inguinal yang *non-palpable*, *intermediate risk*, *limfovaskular invasion(+)*; pada kasus kelenjar getah bening (KGB) inguinal *non-palpable*, *high risk*; pada kelenjar getah bening (KGB) inguinal yang *palpable* < 4cm unilateral, FNAB positif; dan *palpable* ≥ 4 cm, unilateral.<sup>27</sup> Tingkat komplikasi minor pada ILND seperti *lymphocele*, infeksi, dan nekrosis pada luka, serta *lymphedema* mencapai 40–54%. Sedangkan komplikasi mayor seperti nekrosis flap, *lymphocele*, dan *lymphedema* tingkat lanjut sebesar 5–21%.<sup>26</sup>

#### *Pelvic Lymph Node Dissection (PLND)*

Indikasinya adalah pada *palpable inguinal node* ≥ 4 cm unilateral, *mobile*, dan setelah dilakukan ILND. Hasilnya > 2 *node* positif atau ekstensi ekstra nodal.<sup>26,29,30</sup> *Complication rate* PLND berkisar antara 4–53%.<sup>30</sup>

Penyulit PLND adalah adanya variasi pada jumlah kelenjar limfe tiap individu yang menyulitkan penilaian tindakan. Distribusi kelenjar limfe pada pelvis sangat luas (membutuhkan bilateral PLND).<sup>31</sup>

Yang harus diperhatikan pada PLND adalah preservasi terhadap jaringan yang menutupi dan berada di sekitar arteri iliaka eksterna. Jaringan ini mengandung kelenjar limfe dan apabila mengalami kerusakan dapat menyebabkan terjadinya edema pada ekstremitas bawah dan pembentukan *lymphocele*.<sup>32</sup>

### Consolidation Surgery<sup>26</sup>

Consolidation surgery adalah *bilateral superficial* dan *deep ILND* serta *bilateral PLND*.<sup>26</sup> Indikasinya adalah pada pembesaran nodus pelvikum dan *palpable inguinal node*  $\geq 4$  cm *mobile or fixed* yang FNAB (+) atau biopsi eksisi(+), setelah diberikan *neoadjuvant chemotherapy* atau kombinasi kemoradiasi memberikan respons klinis yang bagus. Komplikasi yang mungkin terjadi pada tindakan ini yaitu *lymphocele*, infeksi, nekrosis, dan edema ekstremitas bawah.<sup>32</sup>

### Kemoterapi

Kemoterapi pada penanganan metastasis kelenjar getah bening (KGB) pada karsinoma sel skuamus (KSS) penis dibagi menjadi kemoterapi sebagai terapi primer, kemoterapi neoadjuvan, kemoterapi *adjuvant*.

#### Kemoterapi sebagai Terapi Primer

Pada kasus metastasis kelenjar getah bening (KGB) pada karsinoma sel skuamus (KSS) penis juga dapat dilakukan kemoterapi sebagai lini utama, yaitu pada kasus penyakit yang progresif atau *non resectable* setelah kemoterapi neoadjuvan atau kemoradiasi neoadjuvan pada pembesaran nodus pelvikum, *palpable node*  $\geq 4$  cm; serta rekurensi lokal pada regio inguinal.<sup>26</sup>

#### Kemoterapi Neoadjuvan

Indikasi untuk dilakukan kemoterapi neoadjuvan yaitu pada pembesaran nodus pelvikum; kelenjar getah bening (KGB) inguinal *palpable*  $\geq 4$  cm *mobile* atau terfiksir yang FNAB (+) atau biopsi eksisi (+).<sup>26</sup>

Pagliari melaporkan *survival rate* 5 tahun pada kemoterapi neoadjuvan mencapai 36,7% sehingga direkomendasikan untuk penggunaan regimen Paclitaxel, Ifosfamide, dan Cisplatine sebagai standar baru dalam perawatan multimodal pada pasien dengan kanker penis metastasis regional.<sup>33</sup>

#### Adjuvant Chemotherapy

Indikasinya adalah pada *palpable inguinal node*  $\geq 4$  cm unilateral atau *mobile* setelah dilakukan ILND. Hasilnya  $\geq 2$  node positif atau ekstensi ekstra nodal.<sup>26</sup> Regimen yang diberikan: Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> iv selama 3 jam (hari ke-1); Ifosfamide 1200 mg/m<sup>2</sup> iv selama 2 jam (hari ke-1 sampai ke-3); Cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> iv selama 2 jam (hari ke-1 sampai ke-3). Pemberian regimen diulang setelah 21 hari dan berlangsung 4 siklus.<sup>33</sup>

Sebagai *second line* adalah 5FU 1000/m<sup>2</sup>/hari iv pada hari ke-1 sampai ke-5; Cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup> iv pada hari ke-1. Regimen diulang setiap 3–4 minggu selama 3 siklus.<sup>34</sup>

Efek samping kemoterapi secara umum meliputi hipersensitivitas, sistitis hemoragik, gangguan fungsi renal, septikemia, mual, dan muntah.<sup>33,35</sup>

### Radioterapi

Radioterapi pada penanganan metastasis kelenjar getah bening (KGB) pada karsinoma sel skuamus (KSS) penis dibagi menjadi radioterapi ajuvan, radioterapi sebagai terapi primer, serta kombinasi radioterapi dan kemoterapi.

#### Radioterapi Adjuvan

Indikasi tindakan ini yaitu pada kelenjar getah bening (KGB) inguinal *palpable node*  $\geq 4$  cm unilateral atau *mobile* setelah dilakukan ILND dan hasilnya  $> 2$  node positif atau ekstensi ekstra nodal, termasuk diberikan kemoterapi ajuvan, kemudian dilanjutkan PLND.<sup>26</sup>

#### Radioterapi sebagai Terapi Primer

Indikasi dilakukan tindakan ini yaitu pada pembesaran nodus pelvikum atau kelenjar getah bening (KGB) inguinal  $\geq 4$  cm terfiksir atau *mobile* yang FNAB (+) atau biopsi eksisi (+) dan telah dilakukan neoadjuvan kemoterapi atau kombinasi radioterapi dengan kemoterapi, namun tidak memberikan respons.<sup>26</sup>

#### Kombinasi Radioterapi dan Kemoterapi

Indikasi pada kasus dengan pembesaran nodus pelvikum, *palpable node*  $\geq 4$  cm terfiksir atau *mobile* FNAB (+), atau biopsi eksisi (+).<sup>26</sup> Dosis radiasi yang dipakai adalah 45–50 Gy. Regimen kemoterapi yang dipakai adalah 5FU 1000/m<sup>2</sup>/hari iv pada hari ke-1 sampai ke-5; cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> iv pada hari ke-1; diulang setiap 3–4 minggu selama 3 siklus.<sup>34</sup> Studi yang dilakukan oleh Ajani dkk., menunjukkan bahwa *overall survival rate* 5 tahun sebesar 70%.<sup>28</sup>

### KESIMPULAN

Semakin tinggi *grade* dan stadium tumor, semakin besar angka metastasis ke kelenjar getah bening (KGB) inguinal dan memengaruhi prognosis. Pada saat ini, terapi atau penanganan metastasis kelenjar getah bening (KGB) pada karsinoma sel skuamus (KSS) penis telah berkembang pesat sesuai dengan

perkembangan pengetahuan dan teknologi yang ada. Untuk terapi meta kelenjar getah bening (KGB) pada karsinoma sel skuamus (KSS) penis tergantung pada *grade* tumor, dapat diraba atau tidak, ukuran nodul, terfiksir atau mobil, unilateral atau bilateral.<sup>12,13</sup> Penanganan meta kelenjar getah bening (KGB) sendiri dapat berupa pembedahan (ILND, PLND), radioterapi, dan kemoterapi. Riset dan penelitian masih terus berkembang untuk menemukan formula atau penanganan yang paling tepat untuk meta kelenjar getah bening (KGB) pada karsinoma sel skuamus (KSS) penis. Semuanya dengan tujuan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien tumor, khususnya pada pasien karsinoma sel skuamus (KSS) penis dengan metastasis kelenjar getah bening (KGB).

#### DAFTAR PUSTAKA

- Tranggono U, Umbas R. Karakteristik dan Terapi Penderita Keganasan Penis di RS Cipto Mangunkusumo dan RS Kanker Dharmais. *Indonesian J Cancer* 2008.
- Ralph DJ, Garaffa G, Garcia M.A.B. Reconstructive Surgery of the Penis. *Curr.Opin.in Urol* 2006;16:396-400.
- Hegarty PK, Kayes O, Freeman A, Christopher N, Ralph DJ, Minhas SA. Prospective Study of Penile Cancer Managed according to European Association of Urology Guidelines. *J compil. BJU Int*. 2006;98:526-531.
- Ozsahin M, Jichlinsky P, Weber DC, et al. *Int.J Radiation Oncology. Biol. phys.* 2006; 66(3): 674-679.
- Dai B, Ye DW, Kong YY, Yao XD, Zhang HL, Shen YJ. Prediction regional Lymph Node Metastasis in Chinese Patients With Penile SCC: The Role of Histopathological Classification, Tumor stage, and depth of invasion. *J Urol.* 2006;176; 1431-1435.
- Suwandi S. Referral pattern of urological malignancy in Indonesia. *Br J Urol.* 1989;63(1): 1-3.
- Asrorudin MA, Umbas R. An evaluation on the management of carcinoma of the penis. *Indonesian J Oncol.* 1995;6: 12-21.
- Toloupidis S, Zisimopoulos A, Giannakopoulos et al. Clinical usage of the SCC antigen in patient with penile cancer. *InterJ Urol.* 2007 14: 174-176.
- Pettaway CA, Lance RS, Davis JW. Tumor of the penis. In: Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh Urology 10<sup>th</sup> edition*. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2012. p.916.
- Zhu Y, Ye DW. Lymph node metastases and prognosis in penile cancer. *Chin J Cancer Res.* 2012 Jun;24(2):90-6.
- Sufrin G, Huben R. Benign and malignant lesions of the penis. In: *Adult and Pediatric Urology 2nd edn*. Gillenwater JY (ed). Chicago: Year Book Medical Publisher, 1991, pp. 1643.
- Pow-Sang MR, Benavente V, Pow-Sang JE, et al. Cancer of the Penis. *Cancer Control.* 2002;9(4).
- Heyns CF, Fleshner N, Sangar V, et al. Management of the Lymph Nodes in Penile cancer. *Urology* 2010;76: 43-57.
- Solsona E, Algaba F, Horenblas E. EAU Guidelines on Penile Cancer. *Eur Urol* 2004;46:1-8.
- Hughes B, Leijte J, Shabbir M, et al. Non Invasive and minimally invasive staging of regional lymph node in penile cancer. *World J Urol* 2009; 27: 197-203.
- Mueller-Lisse UG, Scher B, Scherr MK, Seitz M. Functional Imaging in Penile Cancer. PET/CT, MRI and Sentinel Lymph Node Biopsy. *Curr Opin Urol* 2008;18: 105-110.
- Caso JR, Rodriguez AR, Correa J, Spiess PE. Update In the management of penile cancer. *Int Braz J Urol* 2009;35: 406-415.
- Cabanas RM. An approach for the treatment of penile. *Carcinoma Cancer* 1977;39:456-466.
- Leijte JAP, Kroon BK, Valdes Olmos RA, et al. Realibility and safety of current dynamic sentinel node biopsy for penile carcinoma. *Eur Urol.* 2007;52:170-177.
- Valdes Olmos RA, Tanis PJ, Hoefnagel CA, et al. Penilelymphoscintigraphy for sentinel node identification. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:581-585.
- Crawshaw JW, Hadway P, Hoffland D, et al. Sentinel lymph node biopsy using dynamic lymphoscintigraphy combined with ultrasound-guided fine needle aspiration in penile carcinoma. *BR J Radiol* 2009;82:41-48.
- Pettaway CA, Pisters LL, Dinney CP, et al. Sentinel lymph node dissection for penile carcinoma: the M.D. Anderson Cancer Center Experience. *J Urol* 1995;154:1999-2003.
- Perdona S, Gallo L, Claudio L, et al. Role of crural inguinal lymphadenectomy and dynamic sentinel lymph node biopsy in lymph node staging in squamous-cell carcinoma of the penis. *Our experience. Tumor* 2003;89(Suppl):276-279.
- Tanis PJ, Lont AP, Meinhardt W, et al. Dynamic sentinel node biopsy for penile cancer: reliability of a staging technique. *J Urol* 2002;168:76-80.
- Warwoschek F, Vogt H, Bachter D, et al. First experience with gamma probe guided sentinel lymph node surgery in penile cancer. *Urol Res* 2000;28:246-249.
- Clark PE, Spiess PE, Agarwal N, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Penile Cancer 2013.
- Bermejo C, Busby JE, Spiess PE, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma. *J Urol* 2007;177: 1335-8.
- Pagliari LC, Crook J. Multimodality therapy in penile cancer. When and which treatments? *World J Urol* 2009; 27: 221-225.
- Horenblas S. Lymphadenectomy for SCC of the penis. Part 2: the role and technique of Lymph node dissection. *BJU Int.* 2001; 88: 473-483.

30. Lont AP, Horenblas S, Tanis PJ, et al. Pelvic Lymph Node dissection for penile carcinoma: extent of inguinal lymph node involvement as an indicator for pelvic lymph node involvement and survival, *J Urol* 2007; 177: 947-952.
31. Harry HW. Extent of PLND during Radical cystectomy: where and why, *European Urology* 57 (2010) 212- 213.
32. Allaf ME, Partin AW, Carter B. The Importance of Pelvic Lymph Node Dissection in Men With Clinically Localized Prostate Cancer. The James Buchanan Brady Urological Institute, Department of Urology, The Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD. VOL. 8 NO. 3 2006 Reviews in Urology.
33. Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3851-3857.
34. Shamma FV, Ous S, Fossa SD. Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. *J Urol* 1992; 147: 630-632.
35. Necchi A, Nicolai N, Colecchia M, et al. Proof of activity of anti epidermal growth factor receptor-targeted therapy for relapsed Squamous Cell Carcinoma of the penis. *J Clin Oncol* 2011; 29: e650-652.