

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UnB
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM UROLOGIA
PESQUISA CIENTÍFICA**

**LINFADENECTOMIA INGUINAL NO CÂNCER DE PÊNIS: PERFIL
SOCIODEMOGRÁFICO E RESULTADOS PÓS OPERATÓRIOS NA CASUÍSTICA
DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA**

Pesquisador responsável: Vitor Paiva Pires

Instituição Proponente: Hospital Universitário de Brasília

Instituição Executora: Hospital Universitário de Brasília

Brasília DF

2022

LINFADENECTOMIA INGUINAL NO CÂNCER DE PÊNIS: PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E RESULTADOS PÓS OPERATÓRIOS NA CASUÍSTICA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

INGUINAL LYMPHADENECTOMY IN PENILE CANCER: SOCIODEMOGRAPHIC PROFILE AND POST-OPERATORY RESULTS IN THE DATABASE OF THE BRASILIA UNIVERSITY HOSPITAL

Palavras-chave: Linfadenectomia inguinal, câncer de pênis

Linha de Pesquisa: Pesquisa Científica.

Pesquisador Principal: Vitor Paiva Pires

Orientador: Dr. Eduardo Carvalho Ribeiro

Instituição Executora:

Hospital Universitário de Brasília

Programa de Residência Médica em Urologia

SGAN, Quadra 605, L2 Norte - Bairro Asa Norte Brasília-DF, CEP 70830-200

<http://hub-unb.ebserh.gov.br>

Pesquisa apresentada à COREME do Hospital Universitário de Brasília- HUB, como Trabalho de Conclusão da Residência Médica em UROLOGIA, como requisito parcial para a CONCLUSÃO DA RESIDÊNCIA MÉDICA - 2023 1ºSEMESTRE.

Orientador

Eduardo Carvalho Ribeiro

Brasília - DF

2022

INTRODUÇÃO

O câncer de pênis é raro no mundo desenvolvido, representando aproximadamente 0,3 a 0,5% dos tumores malignos no homem¹. Entretanto, nos países em desenvolvimento ele ainda apresenta alta incidência relativa, como é o caso de algumas nações africanas, entre as quais o mesmo pode corresponder a 17% de todas as malignidades masculinas².

No Brasil, ele representa 2% dos cânceres em homens, e é observado sobretudo em pacientes provenientes das regiões norte e nordeste, que possuem os menores Índices de Desenvolvimento Humano (IDH). Com efeito, a gênese deste carcinoma está intimamente ligada a condições socioeconômicas e educacionais adversas, o que está relacionado a hábitos de higiene genital deficitária. Tal equação amplifica os efeitos carcinogênicos de fatores como a fimose cerrada e infecções por HPV³. Ademais, trata-se tipicamente de uma doença da sexta e sétima décadas de vida.

O subtipo histológico mais comum é o do carcinoma escamoso, responsável por 95% destes tumores⁴. Sua disseminação segue uma sequência previsível, com uma fase loco-regional prolongada seguida pela invasão linfática do sistema inguinal e pélvico⁵.

O sistema linfático inguinal é, portanto, o primeiro a ser atingido pelas células neoplásicas, constituindo a principal via de disseminação metastática. O adequado diagnóstico de envolvimento nodal permanece desafiador e pode incluir estadiamento cirúrgico, biópsias de linfonodo sentinela ou mesmo punção aspirativa por agulha fina guiada por ultrassonografia⁶. Tal investigação é especialmente indicada quando há doença de alto risco, o que inclui tumores de grau 3, invasão linfovascular ou perineural ($\geq T1b$), ou estágio T2 e superiores.

A linfadenectomia inguinal pode ser curativa em 20-60% dos pacientes com linfonodos positivos. Seu sucesso depende sobremaneira dos cuidados pós-operatórios adequados e da vigilância constante para complicações, as quais ocorrem infelizmente num percentual não negligenciável de pacientes⁷.

Este estudo busca descrever a eficácia e segurança da linfadenectomia inguinal para câncer de pênis num único centro, levando em consideração sua morbidade e complicações. Buscamos também promover uma identificação preliminar

e descritiva dos fatores que possam majorar a incidência de complicações, classificando-as também pelo sistema de Clavien-Dindo. Descrevemos também os desfechos relacionados ao procedimento no quadro geral da história natural dos pacientes.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal, descritivo e observacional que será realizado no Hospital Universitário de Brasília. O estudo se baseia na análise de prontuários de pacientes internados no HUB para tratamento de câncer de pênis, no período de junho de 2003 a outubro de 2022, e que foram submetidos a procedimento cirúrgico de linfadenectomia inguinal como parte de sua terapêutica cirúrgica multimodal. A amostra foi obtida pela análise de prontuários físicos e eletrônicos do Hospital Universitário de Brasília. Incluem-se no estudo todos os pacientes com câncer de pênis diagnosticado por análise anátomo patológica de biópsia incisional ou excisional da lesão índice, os quais foram submetidos a linfadenectomia inguinal unilateral ou bilateral para tratamento cirúrgico adjuvante da neoplasia no Hospital Universitário de Brasília, no período de junho de 2003 a outubro de 2022. Foram excluídos os pacientes com prontuários incompletos que não permitam a obtenção de informações.

RESULTADOS

Um total de 40 pacientes foram submetidos à operação neste período de tempo em nosso centro. 5 foram excluídos em virtude do extravio dos prontuários físicos e eletrônicos e incapacidade de obtenção de dados. A idade média à ocasião da primeira operação era de 54,6 anos (27 - 95). Pelo menos 25 (70%) pacientes tinham uma escolaridade de menos de 7 anos. Metade era nascida na região nordeste do Brasil. Dezesesseis pacientes eram diabéticos e vinte hipertensos.

A técnica operatória a que os pacientes foram submetidos foi a de linfadenectomia inguinal com limites convencionais na integridade dos casos, não se observando técnica modificada com limite de dissecação lateral. A profundidade da dissecação envolveu cadeia inguinais superficiais e profundas em 77% dos pacientes,

havendo limitação a dissecação superficial nos remanescentes. Houve transposição de flap de sartório para proteção do leito de ressecção e vasos femorais na maioria dos pacientes (71%). Não houve casos com extensão da linfadenectomia a cadeias pélvicas.

O intervalo médio entre a penectomia original (parcial ou total) e o primeiro procedimento de linfadenectomia inguinal foi de 6,8 meses, variando de 1 a 48 meses. Em apenas um paciente em toda a série, a linfadenectomia foi conduzida ao mesmo tempo da penectomia parcial, pois neste havia lesões inguinais com alta suspeição clínica (nódulos infartado e sintomáticos bilateralmente, com extensão cutânea).

Em 21 pacientes, a linfadenectomia foi conduzida bilateralmente no mesmo tempo operatório. Dentre estes, 12 apresentaram complicações pós-operatórias, sendo as complicações cutâneas como deiscências e necrose (5) e linfedema (3) as mais comuns.

Nos pacientes com proposta de linfadenectomia em momentos diferentes (14), apenas 5 concluíram o pretendido, por óbito ou eventual recusa do paciente à realização do procedimento contralateral. Desses 14 pacientes, 8 apresentaram complicações. Também houve maior prevalência de complicações cutâneas (5), em comparação às linfáticas (2). Cinco pacientes apresentaram sepse de foco urinário ou cutâneo, mesmo com o uso universal de antibioticoprofilaxia cirúrgica com cefazolina. Os que apresentaram sepse foram subseqüentemente tratados com piperacilina-tazobactam em 3 casos e ceftriaxona em 2 casos.

Além, disso, foi mantido curso de antibioticoterapia EV nos 10 pacientes que apresentaram complicações cutâneas acima relatadas, sendo que o fármaco de escolha nesses casos foi a ceftriaxona.

Houve, portanto, 20 indivíduos com complicações pós-operatórias (57,1% da amostra) em até 30 dias de análise pós procedimento, sendo 11 complicações menores pelo escore de Clavien-Dindo e 9 maiores. No campo das complicações maiores IIIA, ou seja, em que houve necessidade de novo procedimento sob anestesia para resolução, sobressaíram os casos de linfoceles refratárias que necessitaram de punções repetidas para resolução, sob anestesia local. Houve ainda 5 casos de sepse com disfunção multi-orgânica advinda de foco cutâneo ou urinário, e um caso de embolia pulmonar, perfazendo os exemplares escore IV de Clavien. Todas as complicações foram manejadas de forma a evitar mortalidade nos primeiros 30 dias de pós operatório.

O tamanho do tumor peniano variou de 1 cm em base até 9,5 cm.

O estadiamento T dos pacientes foi majoritariamente T2 (60%) e T3 (34%), com apenas 2 pacientes no grupo T4, tendo estes necessitado do procedimento estendido de emasculação com uretostomia perineal. 24 pacientes enquadraram-se nos grupos prognósticos de estadiamento igual ou acima de IIIA, perfazendo 68,5% da amostra.

Observou-se a tendência de maior incidência de complicações no grupo com estadiamento patológico maior ou igual a IIIA, descrito acima. Em contraste, foi evidenciado apenas 36% de pacientes com complicações nos estadiamentos até IIB. Ao analisarmos as taxas de complicações relativas entre os pacientes que foram submetidos a linfadenectomia bilateral simultânea, percebemos que 52% dos mesmos tiveram complicações em contraposição a 64% dos com proposta de linfadenectomia em tempos diferentes.

Os pacientes tiveram uma média de 12,7 linfonodos (mediana de 11 num espaço amostral de 1 a 28 linfonodos) identificados nos espécimes anátomo-patológicos. Em 65,7% dos pacientes foi verificado malignidade em pelo menos um linfonodo. Considerando o sistema de estadiamento linfonodal do UICC 2016, houve 8 pacientes pN1 (uma ou duas metástases sem extensão extranodal), 9 pN2 (mais do que 2 linfonodos uni ou bilaterais) e 6 pN3, que corresponde a qualquer espécime com extensão extranodal. Também se observou tendência de maior incidência de complicações no grupo com 10 ou mais linfonodos retirados, dentre os quais 75% tiveram qualquer complicação, em contraposição a 17% dos com menos de 10 linfonodos ressecados. As complicações também foram mais incidentes no grupo de pacientes com positividade de linfonodos ou com extensão extranodal. (64% versus 18%)

O tempo médio de estadia hospitalar dos doentes foi de 5 dias e o uso de drenos aspirativos foi empregado universalmente na série. O tempo de retirada dos drenos variou de 7 a 25 dias, com uma media de 12 dias. O tempo de permanência em repouso no leito foi, em média, de 4 dias.

Doze pacientes realizaram alguma forma de tratamento complementar, sendo 7 quimioterapia adjuvante, 3 quimioterapia neoadjuvante e 2 radioterapia por recidiva tumoral. De todos os 15 pacientes N2 ou N3, somente 7 tiveram acesso à quimioterapia adjuvante.

Houve recidiva em ferida operatória peniana ou inguinal em 13 pacientes,

incluindo todos os 6 pacientes em que foi encontrada extensão extranodal ao diagnóstico. Quinze pacientes faleceram, com tempo médio de 4 meses entre a linfadenectomia inguinal e óbito, incluindo todos os pacientes pN3, ou seja, com extensão extra-nodal no espécime anátomo-patológico.

DISCUSSÃO

É um paradigma clássico da literatura de neoplasia peniana que os casos de câncer de pênis estão diretamente relacionados ao perfil socioeconômico e cultural dos pacientes. A entidade acomete principalmente homens de baixo nível de escolaridade e moradores de regiões mais carentes de países sub-desenvolvidos⁷. A demora à procura do atendimento médico decorrente principalmente do difícil acesso dessa população aos níveis de saúde expõe esses indivíduos a um tratamento mais agressivo, tendo em vista a evolução do tumor primário e suas vias de disseminação linfáticas. Tal achado é reforçado pela presente série de casos, em que se observou pacientes originários sobretudo da região nordeste e com menos de 7 anos de instrução formal.

No que concerne a incidência de complicações intrínsecas à linfadenectomia inguinal, séries contemporâneas as colocam entre 49% e 57% ao incluir o linfedema. A morbidade nos estudos geralmente é limitada, com taxas de infecções (urinárias ou cutâneas) entre 7,5% e 10%, além de necrose de pele entre 2,5 e 11%⁸. Em nosso trabalho a taxa de complicações foi de 57,1%, em alinhamento ao observado na literatura, não havendo óbitos em decorrência específica do procedimento.

Séries modernas que buscaram estabelecer os fatores mais relacionados às complicações da linfadenectomia inguinal visualizam o estadiamento patológico dos pacientes, o número de linfonodos ressecados e a positividade dos mesmos (sobretudo no que tange a invasão extranodal) como variáveis mais relacionadas a desfechos adversos de morbidade⁹. Tal tendência também foi observada no presente estudo. Depreende-se, portanto, que embora a estratégia de retirada do máximo de linfonodos possíveis seja salutar para o adequado controle oncológico, com benefícios já bem indicados pela literatura, deve-se pesar a carga de morbidade que vem intrinsecamente relacionada a este procedimentos mais extensivos, sobretudo para pacientes com performance e status limítrofe.

A alta incidência relativa de complicações cutâneas em nossa série, sobretudo necrose de pele e fístulas, ressalta a necessidade de identificar fatores intra-operatórios que diminuam a probabilidade de ocorrência das mesmas. Em alinhamento ao observado na literatura, também foi verificada uma maior incidência relativa de complicações menores a nível cutâneo nos pacientes em que foi realizada a transposição de sartório para proteção de vasos ilíacos. O custo benefício de tal estratégia merece ser, portanto, melhor investigado pela literatura⁹.

Embora a maioria dos fatores de risco para possíveis complicações pós-linfadenectomia não sejam modificáveis, pacientes identificados como potenciais complicadores podem se beneficiar de tratamentos cirúrgicos alternativos, tais como dissecação por videolaparoscopia ou assistida por robô. Tais técnicas ainda não são amplamente empregadas, porém experiências iniciais em ensaios randomizados mostram resultados favoráveis no que tange as taxas de complicações..

Assim como se observou na maior série moderna de acompanhamento de complicações pós-linfadenectomia⁹, o sistema de Clavien-Dindo pode ser utilizado com grande pertinência na análise da morbidade da linfadenectomia inguinal. Com efeito, mostramos em nossa série que a maior parte das complicações foi julgada como menor, o que reforça o paradigma de que, mesmo agregando altas taxas de complicações, a linfadenectomia não deve ser relegada a segundo plano sob a argumentação pura de sua morbidade relativa.

Depreende-se ainda dos nossos dados a necessidade imperiosa de uma boa instrução do paciente para condução adequada do pós operatório, tendo em vista que na grande maioria dos casos o paciente recebeu alta com drenos bilaterais e foi instado a registrar seus débitos diários visando a retirada oportuna em ambiente ambulatorial. A adequada relação médico-paciente torna-se, portanto, vital para assegurar taxas de complicações dentro do aceitável para este procedimento que já apresenta morbidade intrínseca relativamente mais alta que a de outros do arsenal cirúrgico urológico¹⁰.

Ao analisarmos os linfonodos clinicamente palpáveis, o presente estudo evidenciou sua presença em cerca de 50% dos pacientes, sendo que destes 80% tinham metástase linfonodal no resultado anátomo-patológico final. Os achados em literatura descritos por De Paula AAP e colaboradores, por exemplo, evidenciam uma média de 58% palpáveis e destes 50% com metástase linfonodal¹¹. Tal dicotomia está possivelmente relacionada ao maior atraso diagnóstico vivenciado pelos pacientes de

nossa série, os quais são provenientes de áreas muito diversas do território nacional e vivenciaram graus de dificuldade para acesso a um serviço de atenção especializada em Urologia oncológica.

Alguns autores investigaram a aspiração com agulha fina (FNA) com alternativa menos invasiva para o estadiamento nodal, porém este método obteve acurácia limitada na avaliação em pacientes de baixo risco. Em relação ao linfonodo sentinela, verifica-se certa utilidade, porém outros centros não reproduziram os resultados^{12,13}. Tal inconsistência na literatura justifica nossa estratégia de propedêutica, embasada no estadiamento linfonodal cirúrgico por estratégia de linfadenectomia com limites convencionais, com obtenção de cadeias inguinais superficiais e profundas em mais de dois terços dos casos. A literatura ainda carece de dados prospectivos comparando a dissecação superficial e profunda no que tange a incidência de complicações, justamente pela dificuldade de encontrar uma casuística consistente de dissecações superficiais limitadas, como se observou no presente estudo com grande maioria de dissecações profundas.

Os pacientes de nossa série eram 60% pT2 e 34% pT3, sendo observada uma doença mais agressiva nos portadores de estadiamento pT3, tendo em vista que estes englobaram a quase totalidade dos casos N3 ou M1. Tal observação epidemiológica encontra consistência na literatura, sobretudo no trabalho descrito em 2014 por Batista, LL e colaboradores que buscou dados sobre a linfadenectomia no câncer de pênis em estados da Amazônia e na região norte do Brasil. No trabalho em questão foi observado que os pacientes que apresentavam risco relativo de metástase linfonodal eram os com estadiamento T avançado (21%T1; 78%T2; 89%T3;) com resultado significativamente estatístico ($p = 0,0137$). Tal tendência de avanço da história natural de disseminação do tumor diretamente proporcional ao estadiamento T também é observada no trabalho de Cubilla et al.¹⁴.

As diretrizes mais recentes da EAU orientam que a doença N0 e N1 fornece maior tranquilidade para pacientes submetidos a linfadenectomia. A sobrevida câncer específica é progressivamente menor em indivíduos com estágio N avançados e preconiza-se que a linfadenectomia precoce é superior a estratégias tardias. A diretriz informa ainda que o tratamento deve ser multimodal, sobretudo para doenças que se revelam N2 ou N3, pois em casos em que é aplicada apenas a linfadenectomia o controle oncológico fica em 81%. Quando aplicado o tratamento multimodal há uma melhora tangível da sobrevida. No entanto, como não há dados prospectivos sobre o

papel da terapia adjuvante, esta é uma conclusão cautelosa¹⁵. Estudos retrospectivos, apontam, entretanto, uma dicotomia de sobrevida livre de doença de longo prazo de 84% versus 39% ao comparar-se pacientes submetidos a 12 sessões de quimioterapia trimodal com indivíduos submetidos apenas à cirurgia. O mesmo grupo analisou a tolerabilidade e eficácia de um esquema de cisplatina, 5-fluoruracil e paclitaxel com 52,6 % de sobrevida livre de doença em pacientes N2 e N3 após um seguimento de 42 meses¹⁸.

Na nossa série, somente metade dos pacientes elegíveis a terapia adjuvante conseguiram realizar tal tratamento, em virtude de dificuldades de acesso no sistema público de saúde e também da falta de condições clínicas pra tal, o que reforça a necessidade de manejo multimodal e multi-disciplinar precoce desses pacientes de alto risco. Este grupo de indivíduos foi, ademais, o principal responsável pela mortalidade verificada na série, com média de 4 meses após a linfadenectomia.

Um estudo publicado na AUA relatou que a taxa de sobrevida em 3 e 5 anos é de 71% e 57%, respectivamente, para pacientes submetidos a linfadenectomia precoce em comparação a 50% e 13% para a tardia, sugerindo que mesmo em pacientes com quadro clínico negativo para metástase nodal a vigilância não se justifica. Isso reforça a necessidade de propedêutica nodal ativa em todos os pacientes com estadiamento patológico do tumor peniano acima de T1G2, independentemente do estágio clínico linfonodal¹⁶.

Foi postulado que a radioterapia profilática inguinal para homens que não possuem linfonodos clinicamente significativos não é aconselhável, pois os pacientes seriam expostos a possíveis complicações, tais como edema de membro inferiores, sem benefícios comprovados. Entretanto, estudos retrospectivos sugerem que a radioterapia adjuvante possa ter de alguma forma um ganho na sobrevida dos pacientes que já foram submetidos a linfadenectomia e apresentem recidivas, a título paliativo, porém faltam estudos que possam comprovar essa tese¹⁷. Com efeito, não foi observado o uso de radioterapia em toda a história natural dos pacientes incluídos na presente série.

As limitações deste estudo repousam sobretudo em sua pequena casuística de apenas 35 pacientes, limitando a análise estatística a delineações puramente descritivas. No entanto, considerando a raridade da patologia de base, estes dados possuem ampla valia por si próprios e em possíveis futuras análise multicêntricas. A natureza unicêntrica do estudo também pode ter influenciado a técnica operatória e

imprimido vieses sistemáticos. Pela essência das operações propostas, também não houve possibilidade de comparação com técnicas modificadas de linfadenectomia, não praticadas no nosso centro.

Conclusão

Em conclusão, expomos uma análise epidemiológica contemporânea de casos de linfadenectomia de câncer de pênis num centro brasileiro especializado, evidenciando a natureza profundamente socioeconômica da gênese da patologia de base. Considerando a conhecida morbidade intrínseca de um procedimento tão vital para a melhora dos desfechos oncológicos destes pacientes, logramos identificar preliminarmente fatores que possam majorar as chances de complicações maiores e menores usando um instrumento validado- a classificação de Clavien-Dindo. O melhor entendimento deste procedimento e de suas variáveis peri-operatórias levará não só a uma melhora do aconselhamento ao paciente mas também de indicações e cuidados mais precisos e eficazes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Riveros M, Lebrón RF. Geographical pathology of cancer of the penis. *Cancer* 1963 Jun; 16:798-811.
2. Souza AA. O câncer do pênis: incidência e avaliação das diversas formas de tratamento. Estudo retrospectivo com 445 pacientes no Instituto Nacional do Câncer. Tese (Doutorado em medicina). São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1993.
3. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Ministério da Saúde. Estimativas 2008-2009: incidência do Câncer no Brasil, 2009 (acesso em 23 mar de 2009). Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2009>.
4. Rippentrop JM, Joslyn SA, Konety BR. Squamous cell carcinoma of the penis evaluation of data from the surveillance, epidemiology, and end results program .*Cancer*. 2004 Sep 15; 101(6):1357-63

5. Horenblas S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 2: the role and technique of lymph node dissection. *BJU Int* 2001;88: 473-483.
6. Lopes A, Hidalgo GS, Kowalski LP, et al. Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. *J Urol*. 1996;156: 1637-1642.
- 7 . Brumini R. Resultados. In: Câncer no Brasil: dados histopatológicos 1976-80. Rio de Janeiro: Campanha Nacional de Combate ao Câncer: Ministério da Saúde 1982; p. 118-9.
8. Spiess PE, Hernandez MS, Pettaway CA. Contemporary inguinal lymph node dissection: minimizing complications. *World J Urol* 2008;27:205–12.
- 9- Gopman JM, Djajadiningrat RS, Baumgarten AS, Espiritu PN, Horenblas S, Zhu Y, Protzel C, Pow-Sang JM, Kim T, Sexton WJ, Poch MA, Spiess PE. Predicting postoperative complications of inguinal lymph node dissection for penile cancer in an international multicentre cohort. *BJU Int*. 2015 Aug;116(2):196-201. doi: 10.1111/bju.13009. Epub 2015 Mar 24. PMID: 25777366.
10. Josephson DY, Jacobsohn KM, Link BA, Wilson TG. Robotic-assisted endoscopic inguinal lymphadenectomy. *Urology* 2009;73:167–70.
11. De Paula AAP, Almeida Netto JC, Cruz AD, Freitas Júnior, R. Carcinoma epidermóide do pênis: considerações epidemiológicas, histopatológicas, influência viral e tratamento cirúrgico. *Rev. Br. Cancerologia*. 2005;51(3): 243-252.
12. Barocas DA, Chang SS. Penile Cancer: Clinical Presentation, Diagnosis, and Staging. *Urol. Clin. North. Am.* 2010;37: 343-352.
13. Kroon BK, Valdés Olmos RA, Van Tinteren H, Nieweg OE, Horenblas S. Reproducibility of lymphoscintigraphy for lymphatic mapping in patients with penile carcinoma. *J. Urol.*, 2005;174(6): 2214-2217.

14. Cubilla AL. The role of pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. *World J Urol.* 2009;27: 169-177.

15. Solsona E, Algaba F, Horenblas S, et al. EAU guidelines on penile cancer. *Eur Urol.* 2004;46:1-8.

16. McDougal WS, Kirchner FK Jr, Edwards RH, et al. Treatment of carcinoma of the penis: the case for primary lymphadenectomy. *J Urol.* 1986;136:38-41.

17. Van Der Velden K, Ansink A. Primary groin irradiation vs primary groin surgery for early vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;4:CD002224.

18- 177. Giannatempo P., et al. Survival analyses of adjuvant or neoadjuvant combination of a taxane plus cisplatin and 5-fluorouracil (T-PF) in patients with bulky nodal metastases from squamous cell carcinoma of the penis (PSCC): Results of a single high-volume center. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 5.

19 - McDougal WS, Kirchner FK Jr, Edwards RH et al. Treatment of carcinoma of the penis: the case for primary lymphadenectomy. *J Urol* 1986; 136: 38

.

