

**Retningslinjer**  
**for**  
**diagnostik og behandling**  
**af**  
**peniscancer**

**Udarbejdet af: DAPECA, Dansk Penis Cancer Gruppe.**

# Indholdsfortegnelse

## **1. Indledning**

## **2. Baggrund**

## **3. Klassifikation**

### 3.1 Patologi

### 3.2 TNM Klassifikation

## **4. Diagnose**

### 4.1 Primær tumor

### 4.2 Regionale lymfeknuder

#### *4.2.1 Ikke-palpable lymfeknuder*

#### *4.2.2. Palpable lymfeknuder*

### 4.3 Fjernmetastaser

## **5. Behandling**

### 5.1 Primær læsion

#### *5.1.1. PIN (dysplasi og CIS), stadium Ta-1 G1-2*

#### *5.1.2. Stadium T1G3, $\geq$ T2*

#### *5.1.3. Lokalt recidiv*

#### *5.1.4 Strålebehandling*

### 5.2 Regionale lymfeknuder

#### *5.2.1. Ikke-palpable lymfeknuder*

#### *5.2.2. Palpable lymfeknuder med positiv histologi*

### 5.3 Fjernmetastaser

### 5.4 Livskvalitet

### 5.5 Tekniske aspekter

#### *5.5.1. Dynamisk sentinel node dissektion.*

#### *5.5.2. Modifieret inguinal lymfadenectomi A.M. Calolona*

#### *5.5.3. Pelvin lymfadenectomi.*

#### *5.5.4. Tekniske aspekter ved lymfadenectomi.*

### **6. Kontrolprogram**

6.1 Rationalet for kontrolprogrammerne

6.2 Kontrol

### **7. Rehabilitering**

7.1 Fysisk Rehabilitering

7.2 Sexologisk rehabilitering

7.3 Psykosocial kræftrehabilitering og vedligeholdelsestræning

7.4 Information af patienten

### **8. Palliation**

8.1 Kirurgisk palliativ behandling

8.2 Onkologisk palliativ behandling

8.3 Terminal palliation

# Peniscancer

## 1. Indledning

Herværende dokument er udfærdiget af DAPECA-gruppen (Dansk Penis Cancer-gruppe), som er en multidisciplinær gruppe under DUCG (Dansk Urologisk Cancer-gruppe). Gruppen består for tiden af 6 urologer (Peter Sommer (formand), Henrik Nerstrøm, Kasper Ørding Olsen, Karsten Zieger, Kim Krarup og Jakob Kristian Jacobsen ), 2 patologer (Birgitte Grønkjær Toft og Søren Høyer) og 2 onkologer (Mads Agerbæk og Peter Meidahl). I udformningen af de danske retningslinjer for diagnostik og behandling af penis cancer har vi søgt inspiration primært i EAU guidelines, men har dog foretaget væsentlige ændringer som vi har indrettet efter danske forhold.

## 2. Baggrund

Med en incidens på 0.1-7.9 per 100.000 er peniscancer en sjælden kræftsygdom. I Europa og USA er incidensen under 1 per 100.000 og synes i USA faldende fra 1973 til 2002 jvf data fra SEERS<sup>1</sup>. I Asien, Afrika og visse dele af Sydamerika er incidensen væsentlig højere med omkring 19 per 100.000. I disse lande udgør peniscancer 10-20% af cancer hos mænd.

Sociale og kulturelle forhold er vigtige parametre for udviklingen af peniscancer. At phimosis er en mulig medvirkende faktor underbygges af at 44-91% af patienterne har phimosis på diagnosetidspunktet. Cirkumscisio i spædbarnsalderen nedsætter risikoen for peniscancer betydeligt, mens omskæring på et senere tidspunkt i livet ikke synes at yde den samme beskyttelse<sup>2</sup>. Der er en sammenhæng med human papillomavirus (HPV), som påvises hos 15-80% af patienter med cancer og i biopsimaterialet fra 70-100% af patienter med PIN<sup>3+4</sup> (Penil Intraepithelial Neoplasi). I et arbejde fra 2009 anføres at en tredjedel af peniscancer tilfældene skyldes HPV-virus type 16 og 18. Der forskes i en mulig forebyggende vaccine<sup>5</sup>.

Peniscancer spredes langt overvejende lymfogen. Fjernmetastaser er sjældne, og er resultatet af hæmatogen spredning. Spredningen foregår i reglen trinvis. Først til de inguinale lymfeknuder, så til de pelvine og derefter fjernmetastaser. Det er derfor yderst sjældent, at der påvises metastaser i bækkenet eller andre steder, uden at der også er inguinale lymfeknudemetastaser.

Primærtumor findes på glans og på præputiet hos omkring 90%<sup>3</sup>. På diagnosetidspunktet har 30-60 % palpable lymfeknuder i inguinalregionen. Forekomsten af metastaser afhænger af tumorgrad, invasionsdybde samt invasion af blod- og lymfekar. Pga rigelig overkrydsning af de subkutane lymfebaner se både bilateral og kontralateral spredning. Metastaser til de pelvine lymfeknuder ses hos op til 30% af patienter med N2 sygdom<sup>6+7</sup>. Den gennemsnitlige 5-års overlevelse angives til 52%. Patienter uden lymfeknude metastaser eller metastase til en enkelt lymfeknude har generelt en god prognose med en 5-års overlevelse over 90%. Hos patienter med flere end én lymfeknude metastase bliver prognosen generelt dårligere med en 5-års overlevelse på 27%<sup>8</sup>.

Der er stadig en del diskussion vedrørende behandlingen af peniscancer. Tendensen er, at man tilstræber organbevarende kirurgi, hvor det er muligt. Dette betinget af ønsket om at bevare seksualfunktionen og bedre livskvaliteten under hensyntagen til radikaliteten.

## 3. Klassifikation

### 3.1 Patologi

Planocellulært karcinom (squamous cell carcinoma) er langt den hyppigste maligne sygdom på penis og udgør mere end 95 % af de maligne sygdomstilfælde. Malignt melanom, basalcellekarcinom, og mesenkymale tumorer (fx Kaposi's sarkom, angiosarkom, epiteloïd hæmangioendoteliom) udgør tilsammen mindre end 5 % af tilfældene<sup>9</sup>.

Det vides ikke med sikkerhed, hvor mange tilfælde af planocellulært karcinom, der er forudgået af præmaligne forandringer (tabel 1). De præmaligne forandringer kan overordnet kaldes Penil Intraepithelial Neoplasia (PIN), som dækker over forandringer fra let dysplasi til carcinoma in situ. Risikoen for udvikling af planocellulært karcinom vil være mindre ved let og moderat dysplasi end ved svær dysplasi og carcinoma in situ. Det skal anbefales, at der benyttes betegnelserne let dysplasi, moderat dysplasi og svær dysplasi/carcinoma in situ for at give en korrekt beskrivelse af dysplasiens sværhedsgrad. Human papillomavirus kan påvises i en del af de planocellulære karcinomer, hyppigst i undertyperne basaloid og kondylomatøs. HPV kan derimod påvises i de fleste tilfælde af dysplasi. HPV-undersøgelse kan udføres særligt i tilfælde af svær dysplasi/carcinoma in situ.

Det planocellulære karcinom består af forskellige typer med et forskelligt vækstmønster (tabel 2).

Generelt anerkendt graderingssystem for peniskarcinom findes ikke, og der er betydelig interobservatør variation ved flere af de benyttede graderingssystemer<sup>10</sup>. Ved gradering af planocellulære peniskarcinomer bør derfor benyttes et graderingssystem hvor tumorerne inddeles i højt, moderat og lavt differentierede efter parametre som keratinisering, cellulær differentiering, kernepleomorfi, mitoser, forekomst af abnorme mitoser og nekrose. Vi anbefaler benyttet et modificeret Broder's system<sup>11</sup> (tabel 3).

Lokal spredning af karcinomet fra et mukosakompartiment til et andet bør fremgå af beskrivelsen (tabel 4). Spredning i penile fascia skal også nævnes, ligesom vækst i corpus cavernosum. Lymfe-, kar- og perineural invasion skal nævnes i beskrivelsen, og vækstmønstret skal fremgå (tabel 2). Lymfobaneinvasion er ikke sikkert relateret til lymfeknudemetastaser og hæmatogen spredning af peniskarcinom er sjælden<sup>11+12</sup>, ved tvivl kan anbefales immunhistokemisk farvning for CD31 og bredspektret cytokkeratin. Litteratur review af patologiske prognostiske faktorer tyder på at vaskulær invasion, invasionsdybde, perineural invasion og lavt differentierede tumorer er bedst korrelerede til dårlige prognostiske forløb<sup>13+14</sup>.

Metastaser til penis er meget sjældne, men er beskrevet fra blandt andet blære, prostata, nyre, lunge og kolorektale tumorer.

Sentinel lymfeknudediagnostik er et vigtigt redskab ved behandling af patienter med peniskarcinom, og udsæringen af sentinel lymfeknuder kan foretages som beskrevet i tabel 5.

For at standardisere patologibesvarelsen af peniscancer, er krav om oplysninger i besvarelsen af biopsier og resektater/ektomipreparater vist i tabel 6

### 3.2 TNM klassifikation

TNM klassifikationen for peniskarcinomer fra 2009 er vist i tabel 4 og Fig 1.

### Tabel 1: Præmaligne forandringer

---

#### *Forandringer med stor risiko for udvikling af planocellulært peniskarcinom*

- High grade Penil Intraepitelial Neoplasi, PIN (Squamous intraepitelial lesion (SIL)/ Carcinoma in situ (CIS)), Queyrat's erythroplasi, Bowen's sygdom (=CIS)
- Balanitis xerotica obliterans (lichen sclerosus et atrophicus)

#### *Forandringer sporadisk associeret med planocellulært peniskarcinom*

- Kutant horn på penis
  - Bowenoid papulose
- 

### Tabel 2: Planocellulære karcinomer på penis

---

#### *Planocellulære typer*

- Klassisk
- Basaloid
- Verrukøs og varianter heraf:
  - Kondylomatøst karcinom
  - Verrukøst karcinom
  - Papillært karcinom
- Mixed karcinom (warth basaloid karcinom og adenobasaloid karcinom)
- Sarkomatoidt karcinom
- Adenosquamøst karcinom

#### *Vækstmønstre*

- Overfladisk spredning
  - Nodulær eller vertikal vækst
  - Verrukøs
- 

### Tabel 3. Gradering af planocellulære karcinomer på penis. Modifieret Broders' system.

Grad	Differentieringsgrad	Histologiske træk
1	Høj	Tydelige intercellulære broer og keratinløgddannelse Minimal cytologisk kerneatypi og få mitoser

2	Moderat	Spredte intercellulære broer og få keratinløg Kerneatypi og spredte mitoser
3	Lav	Manglende keratinløg, Nekrose Udtalte kernepleomorfi og mange mitoser

**Tabel 4: TNM-7 klassifikation af peniscancer**

*T Primærtumor*

- TX Primærtumor kan ikke vurderes
- T0 Ingen tegn på primærtumor
- Tis Carcinoma in situ
- Ta Non-invasivt verrukøst karcinom
- T1 Tumor invaderer subepiteliale bindevæv
  - T1a Tumor invaderer subepitelialet bindevæv uden karinvasion og er ikke lavt differentieret eller udifferentieret
  - T1b Tumor invaderer subepitelialet bindevæv med karinvasion eller er lavt differentieret eller udifferentieret
- T2 Tumor invaderer corpus spongiosum eller cavernosum
- T3 Tumor invaderer urethra
- T4 Tumor invaderer andre tilstødende strukturer

*N Regionale lymfeknuder*

- NX Regionale lymfeknuder kan ikke vurderes
- NO Ingen palpable eller synligt forstørrede inguinale lymfeknuder
- N1 Palpabel, mobil unilateral inguinal lymfeknude
- N2 Palpable, mobile multiple eller bilaterale inguinale lymfeknuder
- N3 Fikserede inguinale lymfeknudemasse, eller pelvine lymfadenopati, unilateral eller bilateral

*pN Regionale lymfeknuder, patologisk vurderet*

- pNX Regionale lymfeknuder kan ikke vurderes
- pN0 Ingen regional lymfeknudemetastase
- pN1 Metastase i en enkelt unilateral inguinal lymfeknude
- pN2 Metastase i multiple eller bilaterale inguinale lymfeknuder
- pN3 Metastaser i unilaterale eller bilaterale lymfeknuder i pelvis, eller extranodal vækst af regionale lymfeknudemetastaser

*M Fjernmetastaser*

- M0 Ingen tegn på fjernmetastase

### **Tabel 5: Udsækning af sentinel lymfeknude ved peniscancer**

---

Lymfeknuden/-erne modtages i formalin og opskæres i 2-3 mm tykke skiver parallelt med hilus. Alt lymfeknudevæv medtages, men ikke makroskopisk normalt fedtvæv. Fra hver blok skæres niveauer med 0,5 mm's afstand. Hvert niveau farves med HE og bredspektret cytokeratin (fx CK-34BE12). Herved undersøges hver lymfeknude i mindst 6 niveauer. Alternativt kan skæres et sæt med HE og et ufarvet snit og såfremt der ikke påvises metastase, farves det ufarvede snit med bredspektret cytokeratin og der skæres yderligere to snit på to niveauer (med 0,5 mm's afstand) som farves med HE og bredspektret cytokeratin.

Hvis der er åbenbare metastaser i lymfeknuden, udtages kun relevant materiale til én blok, så eventuel kapselgennemvækst kan vurderes. Blokken trinskæres ikke, men farves med HE.

Af mikroskopisvaret skal det fremgå, i hvor mange lymfeknuder der er metastaser, og om der er kapselgennemvækst.

---

### **Tabel 6: Patologibesvarelse på penisbiopsier med planocellulært karcinom**

---

Besvarelsen skal indeholde oplysninger om følgende:

Klassifikation af typen af planocellulært karcinom (jf. Tabel 2).

Beskrivelse af vækstmønster (jf. Tabel 2).

Evt. invasionsdybde

Gradering af tumor, høj/moderat/lav (G1 – G3, (jf. Tabel 3)).

Forekomst af lymfe-, kar- eller perineural invasion.

Forekomst af dysplasi eller carcinoma in situ.

pT-stadium (hvis muligt)

### **Patologibesvarelse på penisresektat/-ektomi med planocellulært karcinom**



Besvarelsen skal indeholde oplysninger om følgende:

Klassifikation af typen af planocellulært karcinom (jf. Tabel 2).

Beskrivelse af vækstmønster (jf. Tabel 2).

Gradering af tumor, høj/moderat/lav (G1 – G3, (jf. Tabel 3)).

Tumors maksimale diameter, invasionsdybde og tumors stadium (jf. Tabel 4 og Fig. 1)

Spredning i corpus cavernosum og penile fascier.

Forekomst af lymfe-, kar- eller perineural invasion.

Hudresektionsrand og resektionsrand ved urethra og corpus cavernosum og om muligt afstand tra tumor til resektionsrande

Forekomst af dysplasi eller carcinoma in situ.

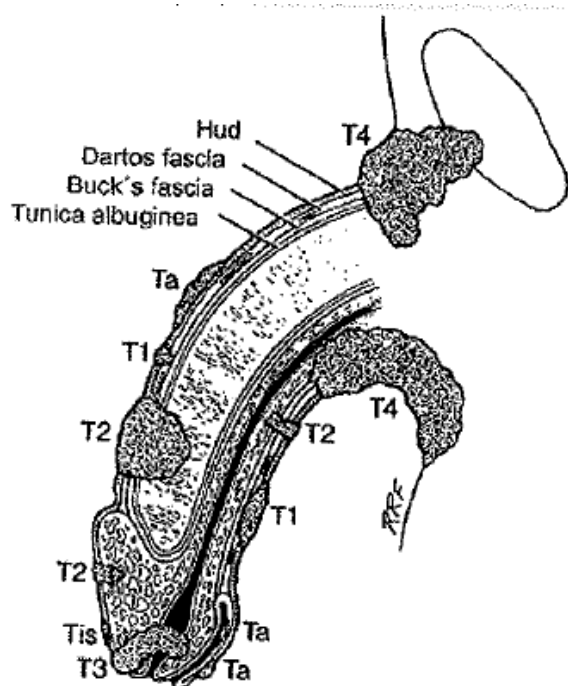


Fig. 1. T klassifikation af peniscancer. Modificeret fra Lynch and Schellhammer. Tumors of the penis, in Campbell's Urology, 7. ed. 1998.

## 4. Diagnose

For at opnå en relevant diagnostik ved peniscancer, er det vigtigt at vurdere følgende: primær tumor, regionale lymfeknuder og fjernmetastaser; både ved primær diagnostik og ved follow-up.

### 4.1 Primær tumor

Patienter med en suspekt læsion på penis (tumor eller ulceration) undersøges objektivt med beskrivelse af nedenstående:

- Diameter af penil tumor eller ulceration/ suspekt område
- Lokalisation på penis
- Antal af tumorer
- Morfologi: papillær, nodulær, ulcerøs eller flad
- Relation til andre strukturer (ex. submucosa, corpus spongiosum og/eller cavernosum, urethra)
- Farvetegning og tumors afgrænsning

Histologisk diagnose er absolut nødvendig før beslutning om behandling.

Bioptering af forandringer på penis kan foretages af henvisende afdeling.  
Øvrig diagnostik specielt vedrørende inguinale lymfeknuder, foretages på behandlende specialafdeling.

Den histologiske diagnose skal også beskrive tumors gradering (tabel 6). Denne information er nødvendig for at planlægge behandlingen af primærtumor samt diagnostik af lymfeknuder.

Den histologiske diagnose kan foretages på kniv-biopsi eller stanse-biopsi. Excisions biopsi kan anvendes ved mindre tumorer på f.eks. præputiet.

Billeddiagnostik: Indtil videre udføres PET-CT scanning hos alle med invasiv primær tumor. Ultralyd eller MR kan hjælpe til at vurdere primærtumors dybde og invasion, specielt mod corpora cavernosa.

### 4.2 Regionale lymfeknuder

En omhyggelig objektiv undersøgelse af de inguinale regioner er påkrævet. Nedennævnte betragtninger bør have 'in mente':

#### 4.2.1 Ikke-palpable lymfeknuder

Pga. metastasering til de inguinale lymfeknuder hos 15-20% af lavrisiko patienterne (PIN, pTaG1-2 og pT1G1) skal sentinel node diagnostik udføres hos alle.

Dynamisk sentinel node biopsi, udført efter lymfescintigrafi med <sup>99m</sup>Techetium, samt indgift af blåt farvestof (Patent blue) (se 5.5.1) synes at være en lovende diagnostik med en specificitet på 100% og en sensitivitet på 80%. Indtil videre udføres PET-CT scanning som ovenfor nævnt hos alle med invasiv primærtumor uanset positiv sentinel node eller ej.

#### **4.2.2 Palpable lymfeknuder**

Følgende objektive data skal noteres ved palpable knuder:

- Diameter af knude eller konglomerat
- Uni- eller bilateral lokalisation
- Antal af knuder identificeret i hver inguinal region
- Mobile eller fikserede knuder /konglomerat
- Relation til andre strukturer (ex. hud, inguinal ligament) infiltration, perforation
- Tilstedeværelse af ødem på scrotum eller af underekstremitet
- Cutane metastaser (subcutan lymfogen spredning)

På diagnose tidspunktet kan op til 50% af de palpable inguinale lymfeknuder være reaktive, istedet for metastatiske. I tilfælde af nyttilkomne palpable lymfeknuder ved follow-up vil næsten 100% være metastatiske.

Den histologiske diagnose kan opnås ved finnåls aspiration, true-cut biopsi (gerne ultralyd vejledt) eller åben biopsi. Ved negativ biopsi og klinisk suspekt lymfeknude foretages excisionsbiopsi .

Billeddiagnostik: PET-CT anbefales for at vurdere dissemineret sygdom.

#### **4.3 Fjern metastaser**

Vurdering af fjernmetastaser bør foretages hos patienter med positiv/e inguinale lymfeknuder eller inkonklusiv lymfescintigrafi/ sentinel node diagnostik. Primært med PET-CT skanning til at identificere pelvine og retroperitoneale lymfeknuder. Billeddiagnostikken får afgørende indflydelse på terapivalg og prognose.

### **5. Behandling**

#### **5.1 Primær læsion**

##### **5.1.1 PIN (dysplasi og CIS) stadium Ta-1 G1-2**

Penis-bevarende behandling anbefales stærkt, f.eks. laser-behandling <sup>15+16</sup>, lokal excision kombineret med rekonstruktiv kirurgi <sup>17+18+19</sup> eller glansamputation kombineret med glans rekonstruktion (neoglans) <sup>19+20</sup>. Ved anvendelse af ovennævnte organbevarende procedurer tilstræbes kirurgiske resektionsrande på mindst 2 mm . Dette for at reducere hyppigheden af lokalt recidiv, som er beskrevet i 9-24% af tilfældene ved anvendelse af organbesparende procedurer <sup>18+21</sup>. Herudover er hyppige kontroller vigtige, så et eventuelt

recidiv kan behandles hurtigst muligt. Såfremt et lokalt recidiv opdages og behandles tidligt har dette generelt ikke nogen negativ indflydelse på overlevelsen<sup>16+22+23</sup>. Hos patienter med Ta og T1 tumor, som ikke kan kooperere til tætte og regelmæssige kontroller, kan overvejes partiel penisamputation.

### **5.1.2 Stadium T1G3, ≥ T2**

Standard behandling er partiel eller total penisamputation afhængig af tumors udbredelse<sup>2+19+24+25</sup>. Hos udvalgte patienter med begrænset tumorudbredelse, og hos hvem det er muligt med meget tæt opfølgning, kan en mere penisbevarende behandling overvejes<sup>6+7</sup>.

### **5.1.3 Lokalt recidiv**

I tilfælde af lokalt recidiv efter tidligere organbesparende behandling tilrådes gentagelse af den organbesparende procedure under forudsætning af at der ikke er konstateret indvækst til corpora cavernosae<sup>16+26</sup>. Dog anbefales partiel eller total amputation såfremt der påvises et stort eller dybt infiltrerende recidiv.

### **5.1.4 Strålebehandling**

Ekstern strålebehandling eller brachyterapi kan benyttes til infiltrerende tumorer med en diameter mindre end 4cm. Behandlings sequelae er hyppige (meatus stenose, hudnekrose)<sup>22+27+28</sup>. Brachyterapi anvendes enkelte steder i verden. Erfaring og ekspertise på dette område forefindes pt. ikke i Danmark.

## **5.2 Regionale lymfeknuder**

Et af nøglepunkterne for at få succes med behandlingen af peniscancer er at få klarlagt lymfeknude status og målrette behandlingen ud fra denne. Traditionel lymfadenektomi er forbundet med stor morbiditet, 30-50 % selvom teknikkerne er blevet modificerede<sup>29+30+31</sup>. Denne høje morbiditet forhindrer brugen af profylaktisk lymfadenectomi hos alle patienter. Dynamisk sentinel node dissektion ( DSND ) til påvisning af metastaser til de inguinale lymfeknuder er forbundet med lav morbiditet 4-6 % og en falsk negativ rate på mindre end 10%<sup>32+33+34+60</sup>. Dette gør denne metode velegnet til screening for evt. lymfeknude metastaser ved non-palpable lymfeknuder ved peniscancer. Endvidere anbefales at alle patienter med nydiagnostiseret peniscancer primært får lavet en PET-CT scanning af abdomen, bækkenet, lysker samt thorax for at fange de patienter som har N3-sygdom eller fjernmetastaser på diagnosetidspunktet. PET-CT-scanning anbefales idet præliminære undersøgelser har vist lovende resultater mht. påvisning af metastaser<sup>39+40</sup>. Denne strategi bør dog foregå som led i kliniske kontrollerede undersøgelser.

### **5.2.1 Ikke-palpable lymfeknuder**

På baggrund af uni- og multivariant analyser af prognostiske faktorer kan man groft identificere to risikogrupper for udvikling af lymfeknude metastaser<sup>35</sup>.

### **Lavrisiko gruppe:** pTaG1-2 eller pT1G1

I denne gruppe er sandsynligheden for mikrometastasering til de inguinale lymfeknuder under 15-20 %<sup>36</sup>. Dette tal er dog så tilpas højt, at vi anbefaler, at disse patienter får udført dynamisk sentinel node dissektion i begge lysker. Hvis der ikke påvises lymfeknudemetastaser ved sentinel node dissektion og PET-CT-scanning er negativ, overgår disse patienter til observations regime - se flowskema side 21 (appendix).

### **Højrisiko gruppe:** pT1 G2 og derover

Incidensen af metastaser til de regionale lymfeknuder i denne gruppe er op til 68-73 %. Endvidere er incidensen af metastaser til pelvine lymfeknuder op til 30 % i tilfælde af flere end 2 metastaser til inguinale lymfeknuder, eller hvis der er kapselgennemvækst ved histologisk undersøgelse<sup>36</sup>. Hvis PET-CT-scanningen ikke giver mistanke om N3-sygdom eller fjernmetastaser, får disse patienter alle lavet dynamisk sentinel node dissektion i forbindelse med primæroperationen. Hos de patienter, hvor man samlet finder flere end 2 metastatiske inguinale lymfeknuder ipsi eller bilateralt, eller hvor der er kapselgennemvækst ved histologisk undersøgelse, eller hvor der er metastaser til de pelvine lymfeknuder ses generelt en dårlig prognose<sup>36+37</sup>. Disse patienter bliver sjældent kureret ved udvidet lymfeknudeexcision. Derfor henvises de patienter, som har flere end 2 metastatiske inguinale lymfeknudemetastaser eller har 1 lymfeknude med ekstrakapsulær vækst eller verificeret spredning til pelvine lymfeknuder til onkologisk afdeling med henblik på kemostråle-behandling. Senere kirurgi kan komme på tale afhængig af klinisk respons<sup>38</sup>.

Følgende strategi anvendes aktuelt og bør foregå som led i kliniske kontrollerede undersøgelser.

Ved negativ PET-CT scanning og negativ sentinel node overgår disse patienter til observations regime - se kontrolskema.

Ved fund af positiv sentinel node unilateralt udføres ipsilateral modificeret inguinal lymfeknude excision. I tilfælde af bilateral positiv sentinel node udføres bilateral modificeret inguinal lymfeknude excision. Ved fund af 2 eller færre (incl SN) lymfeknude metastaser uden kapselgennemvækst har disse patienter generelt en god prognose og overgår derfor til observation- se kontrolskema. Ved samlet fund af flere end 2 metastatiske lymfeknuder og/eller lymfeknude med kapselgennemvækst ipsi eller bilateralt gives supplerende kemo/ strålebehandling mod lysker og indersiden af bækkenet ipsi eller bilateralt da disse patienter generelt har en dårlig prognose.

Hvis PET-CT scanningen viser positive pelvine lymfeknuder skal dette verificeres histologisk ved biopsi enten ul-vejledt eller kirurgisk. Hvis biopsien er negativ udføres bilateral inguinal dynamisk sentinel node dissektion. Resultatet af denne afgør det videre forløb – jævnfør flowskema. Hvis positive pelvine lymfeknuder henvises patienten til onkologisk afdeling til kemo-strålebehandling. Der udføres hverken inguinal eller pelvin lymfeknude excision, da der i litteraturen ikke er holdepunkter for, at det bedrer patienternes overlevelse. Desuden mindskes morbiditeten ved den efterfølgende onkologiske behandling. Ved god respons på den onkologiske behandling, kan

efterfølgende kirurgi eventuelt komme på tale. Ovennævnte strategi bør foregå som led i klinisk kontrollerede undersøgelser.

Hvis PET-CT scanningen giver mistanke om fjernmetastaser og dette verificeres histologisk, henvises patienten til onkologerne mhp kemoterapi.

### **5.2.2 Palpable lymfeknuder med positiv histologi**

**Positive palpable lymfeknuder:** Der udføres PET-CT-scanning. Hvis denne ikke giver mistanke om spredning til de pelvine lymfeknuder udføres uni- eller bilateral modificeret inguinal lymfadenectomi. Afhængig af histologisvar- videre plan som nævnt i afsnit 5.2.1.

#### **Fikserede positive inguinale lymfeknuder eller positive pelvine lymfeknuder.**

Disse patienter henvises primært til onkologisk afdeling mhp kemo-strålebehandling. Hvis der opnås delvis klinisk respons kan overvejes efterfølgende salvage ilio-inguinal lymfadenectomi. Den øgede morbiditet ved efterfølgende lymfadenectomi efter strålebehandling må tages med i overvejelserne. Denne strategi bør foregå som led i kliniske kontrollerede undersøgelser <sup>41</sup>.

De patienter, som debuterer med en stor evt. ulcererende tumorbyrde i lysken kræver multidisciplinær konference inden beslutning om behandling. Hvis tumor vurderes operabel, overvej primær kirurgisk fjernelse og dække med en muskulo-cutan flap og efterfølgende kemo-strålebehandling. Alternativt primært down-staging med kemo/stråleterapi, og hvis tumor efterfølgende er operabel da fjernelse af denne. Palliativ strålebehandling er en mulighed hos inoperable patienter.

**Fund af positive palpable inguinale lymfeknuder under opfølgning.** Der udføres PET-CT-scanning og hvis denne ikke viser tegn pelvin metastasering eller til fjern metastasering udføres ipsilateral modificeret inguinal lymfadenectomi. Afhængig af histologisvar, videre plan som nævnt i afsnit 5.2.1.

## **5.3 Fjernmetastaser**

Kemoterapi kan eventuelt tilbydes under hensyntagen til patientens alder, generelle helbredstilstand og ønsker.(se afsn. 5.6.3.)

## **5.4 Livskvalitet**

Selvom der er stor sandsynlighed for at helbrede sygdommen peniskræft, er sygdommen forbundet med stor morbiditet.

På baggrund af forskellige kulturelle holdninger kan der være forskelle på hvordan sygdommen influerer på livskvaliteten.

Behandlingsstrategien bør derfor indeholde overvejelser omkring faktorer som alder, generelle helbredstilstand, socio-økonomiske faktorer, geografiske forhold, vandladningsfunktionen, seksualfunktionen, ønsker, psykologiske forhold, morbiditeten ved de forskellige procedurer og tumorbiologi <sup>42</sup>.

## 5.5 Tekniske aspekter

### 5.5.1 *Dynamisk sentinel node dissektion*

Konceptet indebærer præ-operativ lymfescintigrafi (dagen før eller på operstionsdagen) med markering af sentinel nodes, indgift af blå farvestof (Patient blue) peroperativt for at visualisere SN, detektion af SN med gammaprobe. Fjernelse af de scintigrafisk /farvestof positive lymfeknuder samt fjernelse af de lymfeknuder, der virker suspekter.

### 5.5.2 *Modificeret inguinal lymfadenectomi a.m. Catalona*

Lymfeknuder svarende til følgende begrænsninger fjernes:

- Superiort: M. obliquus externus til op over funiklen.
- Inferiort: Fossa ovalis
- Medialt: M. adductor longus.
- Lateralt: Lateralt for a. femoralis.
- De profunde lymfeknuder mellem a. og v. femoralis op til lig. inguinale fjernes.
- Vena saphena magna bevares.

### 5.5.3 *Pelvin lymfadenectomi*

Pelvin lymfadenectomi indebærer fjernelse af lymfeknuderne langs a. iliaca externa og fossa obturatorius svarende til følgende begrænsninger:

- Proximalt: Iliaca bifurkaturen
- Lateralt: Nervus ilio-inguinalis
- Medialt: Nervus obturatorius

### 5.5.4 *Morbiditet ved lymfadenectomi*

Morbiditeten som følge af lymfadenectomi for peniscancer er stadig høj trods de forbedrede kirurgiske teknikker og andre profylaktiske tiltag som inkluderer:

- Tykkere, mindre og tensionsfrie hudflapper for at reducere risikoen for hudnekrose
- Femoralkarrene beskyttes af en m. sartorius plastik.
- Mindre resektioner og bevarelse af v. saphena for at reducere underekstremitets ødemer.
- Antibiotikaprofylakse for at mindske risikoen for sårinfektion.
- Antikoagulationprofilakse for at mindske risikoen for dyb venethrombose og lungeemboli.
- Struvastrømpe og cykelbuks 4-5 mdr, samt oplæring i lymfedrænage øvelser for at modvirke kronisk ødem af UE.

## 5.6 Kemoterapi

### 5.6.1 *Adjuverende kemoterapi*

Der findes ikke randomiserede kliniske undersøgelser, som dokumenterer effekt af adjuverende kemoterapi ved peniscancer.

To publicerede, retrospektive serier på henholdsvis 12 og 8 patienter, radikalt opererede, lymfeknude positive, med anvendelse af vincristin/bleomycin/metotrexat og

cisplatin/bleomycin/metotrexat har vist recidivrater på henholdsvis 16 % og 50 % og median recidivfri overlevelse på 26 måneder i sidstnævnte opgørelse <sup>43+44</sup>. Adjuverende kemoterapi bør således, indtil yderligere evidens foreligger, ikke gives udenfor protokol.

### **5.6.2 Neoadjuverende kemoterapi**

Der foreligger heller ikke prospektive eller randomiserede undersøgelser af effekten af neoadjuverende kemoterapi ved peniscancer.

Der findes dog flere publicerede, retrospektive serier af primært inoperable patienter med fikserede inguinale lymfeknuder behandlet med neoadjuverende systemisk kemoterapi. Det samlede, publicerede materiale andrager dog i alt kun 41 patienter behandlet med 9 forskellige kemoterapeutiske regimer <sup>43+45+46+47+48+49</sup>. Klinisk respons opnåedes hos knap 70 % og 42 % kunne efterfølgende radikalt opereres.

De fleste studier har anvendt kombinationer af cisplatin med 5-FU, bleomycin og metotrexat eller paclitaxel.

Der synes således at være en plads for neoadjuverende kemoterapi ved lokalavanceret sygdom. Det mest velegnede regime hertil er dog ikke afklaret, ligesom størrelsen af en overlevelsesgevinst er ukendt. Behandling bør således gives i protokolleret regi.

Et regime indeholdende Taxan, 5-FU og cisplatin er aktuelt under afprøvning på ledende europæiske centre efter lovende resultater i et mindre fase 2 studie. De danske centre involveret i behandlingen af peniscancer har valgt at følge denne strategi nationalt af hensyn til muligheden for en senere samlet analyse.

Til patienter som på grund af påvirket nyrefunktion eller anden comorbiditet skønnes ikke egnede til cisplatin behandling anbefales indtil videre (og ligeledes på empirisk basis) kombinationskemoterapi med Taxol og Xeloda. Dette regime er der fortrolighed med i de behandlende centre og dokumenteret effekt af ved behandling af andre planocellulære cancertyper

### **5.6.3 Kemoterapi for metastatisk sygdom**

Effekten af kemoterapi ved metastatisk peniscancer er dokumenteret i 10, overvejende retrospektive, opgørelser inkluderende i alt 124 patienter <sup>44+48+49+50+51+52+53+54+55</sup>. Som ovenfor er der anvendt cisplatin baseret kombinationskemoterapi med enten metotrexat og bleomycin eller 5-FU og taxaner. Respons (CR+PR+SD) er opnået hos 61 (49 %) med 13 komplette respondere (10 %) og 7 (6 %) toxiske dødsfald. Data dokumenterer således at metastatisk peniscancer er en kemofølsom sygdom, men samtidig at de anvendte regimer (her specielt kombinationen af cisplatin, metotrexat og bleomycin) er forbundet med en høj behandlingsrelateret mortalitet. Der foreligger ingen fase 3 data til belysning af forskelle i effekt mellem de anvendte kombinationer. Den mediane overlevelse ligger, hvor den er oplyst, mellem 5 og 28 måneder.

Kemoterapi kan tilbydes patienter i god almentilstand uden væsentlig comorbiditet. Som regime vælges ovennævnte, indeholdende Taxanl, 5-FU og cisplatin.

Til cisplatin-uegnede patienter som i øvrigt fremstår i en almentilstand som berettiger systemisk kemoterapi anbefales ligeledes som ovenfor anført Taxol og Xeloda.



## 5.7 Strålebehandling

### 5.7.1 Primær tumor

Strålebehandling er et organbevarende alternativ til kirurgi, specielt ved T1, T2 og udvalgte T3 tumorer mindre end 4 cm / 8 cm<sup>3</sup>. Strålebehandling mod primærtumor kan gives enten som ekstern strålebehandling eller som interstitiel strålebehandling. Der rapporteres opnåelse af lokalkontrol hos 60-70 % af patienterne med extern strålebehandling og hos 70- 88 % med interstitiel strålebehandling 56. Salvage kirurgi synes effektivt ved lokalt relaps eller inkomplet respons. Der opnås organbevarelse hos 50-88 %, højest med interstitiel behandling. Senfølger, hyppigst i form af bløddelsnekroser, meatusstenose og urethralstrikturer, ses hos 10-25 % af patienterne. Strålebehandling kan anvendes som alternativ til primær kirurgi til ovennævnte tumorstadier, hvor der er adgang til onkologisk center med erfaring i strålebehandling - formentlig specielt brachyterapi - til peniscancer.

#### 5.7.1.1 Dosis

Dosis bør være minimum 60 Gy i 2 Gy/fraktion ækvivalent dosis for både extern radioterapi kombineret med brachyterapi boost og brachyterapi alene. Ved ekstern strålebehandling skal fraktionsstørrelse være minimum 2Gy og behandlingstid < 45 dage 57.

#### 5.7.1.2 Bivirkninger/komplikationer

Hyppigst er urethral stenose (20-35%), glans nekrose (10–20%), og sen fibrose af corpora.

#### 5.7.1.3 Prædiktive faktorer for effekt af behandling

Histopatologisk gradering er ikke observeret at være prædiktiv faktor mht opnåelse af lokalkontrol, selvom histologi kan være prognostisk faktor mht. risiko for metastasering.

For ekstern radioterapi er følgende karakteristika forbundet med øget risiko for lokalrecidiv eller inkomplet respons og dermed behov for salvage kirurgi:

- Total dosis <60 Gy,
- Behandlingstid >45 dage
- Daglig fraktionsstørrelse <2 Gy

For brachyterapi er følgende faktorer afgørende for opnåelse af lokal kontrol:

- Tumor størrelse og volumen
  - Større risiko for lokalt relaps er set for tumorer > 4 cm og for cT3 tumorer, for tumorer med vol > 8ccm, for tumorer som kræver > 6 brachy terapi nåle
- Dybden af invasionen
  - Bedre lokal kontrol set ved < 1 cm invasionsdybde.
- Afstand mellem nåle
  - En serie viste at kun afstanden mellem nålene var prædiktiv for lokal kontrol.

### 5.7.2 Primær lymfeknudebestråling

Primær strålebehandling til lymfeknude positive patienter synes ligeledes fra retrospektive opgørelser mindre effektivt end kirurgi med en 5 års overlevelse på 25 vs. 50 %.

### **5.7.3 Adjuverende lymfeknudebestråling**

Uden lymfeknudemetastaser:

Adjuverende strålebehandling til patienter uden klinisk lymfeknudeinvolvering svarende til de regionære lymfeknuder synes ikke at bedre den recidivfri overlevelse og synes også adjuverende lymfadenektomi underlegen<sup>58+59</sup>. Problemstillingen er dog aldrig undersøgt i en prospektiv randomiseret undersøgelse.

Med lymfeknudemetastaser:

Adjuverende strålebehandling synes at kunne reducere risikoen for recidiv efter operation for N+ sygdom<sup>59</sup>. Størrelsen af denne risikoreduktion er dog ikke prospektivt undersøgt. Den foreliggende litteratur er for sparsom til at tillade evidensbaserede rekommandationer. Som national strategi har vi ud fra den foreliggende litteratur, jævnfør afsnit 5.2.1, valgt at tilbyde patienter med flere end 2 involverede lymfeknuder (og uden påviselig sygdomsspredning udenfor bækkenet) radio/kemoterapi.<sup>56</sup>

### **5.7.4 Præoperativ strålebehandling**

Præoperativ strålebehandling er rapporteret at kunne gøre metastaseinfiltrerede, fikserede regionære lymfeknuder operable. Værdien heraf er ikke undersøgt prospektivt. Som det fremgår af ovenstående afsnit 5.6.2 synes neoadjuverende kemoterapi dog at være i stand til at downstage N+ sygdom mere effektivt end strålebehandling hvorfor denne strategi er valgt som national anbefaling.

### **5.7.5 Planlægning af ekstern strålebehandling**

Teknik:

Conform stråleterapi. Dosis til rektum, anden tarm, blære og testis minimeres.

Dosis:

- Targetområder uden klinisk/billeddiagnostisk tumorinvolvering : 50Gy
- Targetområder med klinisk/billeddiagnostisk tumorinvolvering : 64 Gy
- Enkelt fraktions dosis skal være min 2 Gy

Target:

- Ved N2 og unilateral sygdom: lymfeknuder tilhørende samsidige inguinale, iliaca externe samt obturale stationer.
- Ved bilateral N2 eller N3: bilaterale lymfeknuder tilhørende de inguinale, iliaca externe, iliaca commune, samt obturale stationer.

Under radikal strålebehandling gives konkomitant kemoterapi, indtil videre anbefales cisplatin +/- 5-FU som national strategi.

## 6. Kontrolprogram

### 6.1 Rationalet for kontrolprogrammerne

Rationalet for et kontrolprogram for en sygdom som peniscancer beror på kendskabet til risikoen for at udvikle recidiv og tidspunktet for dets opståen i relation til diagnose- og behandlingstidspunktet samt sandsynligheden for overlevelse efter recidiv.

#### Lokalrecidiv efter penisbevarende kirurgi vs amputation

Risikoen for udvikling af recidiv efter penisbevarende behandling (lokalexcision og/eller laserbehandling) angives at være på op til 24%. For de, der udvikler recidiv, angives den kumulerede recidivrate indenfor de første to år til 66%<sup>60</sup>, - et tal, der dog også indeholder den kumulerede risiko for patienter behandlet med partiel eller total penktomi. For disse sidste patienter er lokalrecidivraten imidlertid kun ca 5%.

Kontrollen for patienter, der har undgået penisbevarende kirurgi må således nødvendigvis være hyppig de første par år.

#### Regionalt recidiv efter sentinel lymph node dissektion.

Hos patienter, der har fået foretaget sentinel lymph node dissektion visende tumorfri lymfeknuder, har man påvist en regional recidivrate på 2-9%<sup>60+61</sup>. Hos patienter, der på diagnosetidspunktet havde lymfeknudemetastaser (N+) fandtes en regional recidivrate knap 20%. Den kumulerede risiko for at udvikle et regionalt recidiv i denne gruppe var på 86% indenfor de første 2 år<sup>60</sup>, og der fandtes ingen patienter, der udviklede regionalt recidiv efter 5 år. Dette betyder således, at 5 års observation synes tilstrækkeligt.

#### Overlevelsen efter recidiv.

Overlevelsen efter recidiv er helt afhængig af typen af recidiv. Mens den cancerspecifikke 5-årsoverlevelse efter et lokalrecidiv opgives til 92%, faldt denne overlevelseshastighed til 32% hos patienter med regionale metastaser, og alle patienter med fjernmetastaser døde indenfor knap 2 år<sup>60</sup>.

### 6.2 Kontrol

#### Kontrol

Rekommendationerne fra EAU mht kontrollen af disse patienter afhænger af den foretagne behandling, og omfatter selv-eksamination og kliniske kontroller med 3 til 6 mdr intervaller i op til 5 år. De hyppigste kontroller foretages hos patienter, der har fået foretaget penisbevarende behandling. Kendskabet til den ringe indflydelse et lokalrecidiv har på overlevelsen, synes imidlertid at give plads til at kontrol intervallerne øges. For kontrolhyppighed: se også flowchart.

## 7. Rehabilitering

Den Danske Kræftpakke III sætter fokus på rehabiliteringen af patienter med kræft i pakke. Der skal foretages en individuel vurdering af patientens rehabiliteringsbehov allerede under sygehusindlæggelsen inden udskrivelsen. Vurderingen foretages af den behandlende læge i samarbejde med plejepersonalet og fysioterapeuter. Der vurderes behov for både fysisk og psykosocial rehabilitering.

### 7.1 Fysisk rehabilitering

Kirurgisk behandling af selve peniscanceren og DSN-proceduren er sjældent forbundet med længere sengeleje og deraf følgende rehabiliteringsbehov. Anderledes forholder det sig hvis der udføres inguinal lymfekirtelexhairese, eller efter onkologisk behandling. Genoptræning ved fysioterapeut skal ved behov indsætte tidligt, dvs. under indlæggelse. Ved behov for genoptræning efter udskrivelsen udfærdiges genoptræningsplan ved fysioterapeut efter lægelig ordination. Mange patienter vil have behov for komprimerende bandager af underekstremiteter og/eller bækkenområdet i kortere eller længere perioder pga lymfødeme. Ved behov er behandlende sygehusafdeling behjælpelig med at bestille individuelt tilmålte bandager fra egnede bandagister efter ordination, samt med at stille tilsvarende hjælpemiddelansøgninger til de kommunale sociale myndigheder.

### 7.2 Sexologisk rehabilitering

Behandling af peniscancer har uundgåeligt indflydelse på patientens seksualitet. Behovet for rehabilitation kan dog være individuelt forskelligt, og ofte først vise sig senere. Det centrale er at tale med patienten om disse forhold og foretage en vurdering. Ved rehabiliteringsbehov kan patienten og evt. partner henvises til sexologisk klinik. Klinikker er etablerede ved Rigshospitalet og Regionshospitalet i Randers.

### 7.3 Psykosocial kræftrehabilitering og vedligeholdelsestræning

Mange patienter har udover rehabiliteringsbehov der relaterer sig specifikt til peniskræft også behov for generel kræftrehabilitering og rådgivning både psykosocial og fysisk. Patientens bopælskommune har myndighedsansvaret for kræftrehabilitering. Rehabiliteringstilbuddene administreres forskelligt i kommunerne. Behandlende sygehusafdeling bør have overblik over kommunale rehabiliteringstilbud i sit optageområde, og ved behov henvise patienten til rehabilitering.

### 7.4 Information af patienten

Fra behandlingsstart i både urologisk og onkologisk afdeling bør der være samtaler med patienten om livet med kræft, og hvordan sygdommen påvirker patientens hverdagsliv med særlig fokus på smerter, seksualitet og psykosociale problemstillinger. Patienten skal gøres opmærksom på kommunale kræftrehabiliteringstilbud. Hvis ikke patienten direkte henvises, kan der udleveres kontaktinformation. Patienten informeres at egen læge ligeledes kan henvise til kommunal rehabilitering. Der kan udleveres pjece.

## 8. Palliation

Hos en del af patienterne med kræft på penis vil forsøg på helbredende behandling være udsigtsløse. Det kan være på grund af patientens almene helbredstilstand (ko-morbiditet) eller sygdommens udbredelse. Desuden vil nogle patienter vise tegn på tilbagefald af sygdommen efter primært kurativt intenderet behandling uden yderligere mulighed for helbredende behandling. Disse patienter har den højt specialiserede urologiske afdeling som stamafdeling. Det påhviler de behandlende afdelinger at etablere et samarbejde med lokale urologiske/ kirurgiske afdelinger og primærsektoren.

### 8.1 Kirurgisk palliativ behandling

Også hos patienter hvor kurativt intenderet behandling principielt skønnes muligt, bør chancen for helbredelse ved ultra-radikal behandling, herunder kombineret behandling, opvejes mod den behandlingsrelaterede morbiditet (se afsnit 5.4). Hvis forsøg på helbredende behandling ikke skønnes muligt eller fravælges, tilbydes kirurgisk behandling med palliativt sigte. Både primære tumorer på penis og lokale metastaser i inguinale lymfeknuder vil ubehandlet på sigt medføre betydelige lokale gener, og udgøre et væsentligt smerte- og plejemæssigt problem. Palliative indgreb på penis foretages også ved avancerede cancere. Lymfeknudeexcisionen kan begrænses til klinisk palpable lymfeknuder.

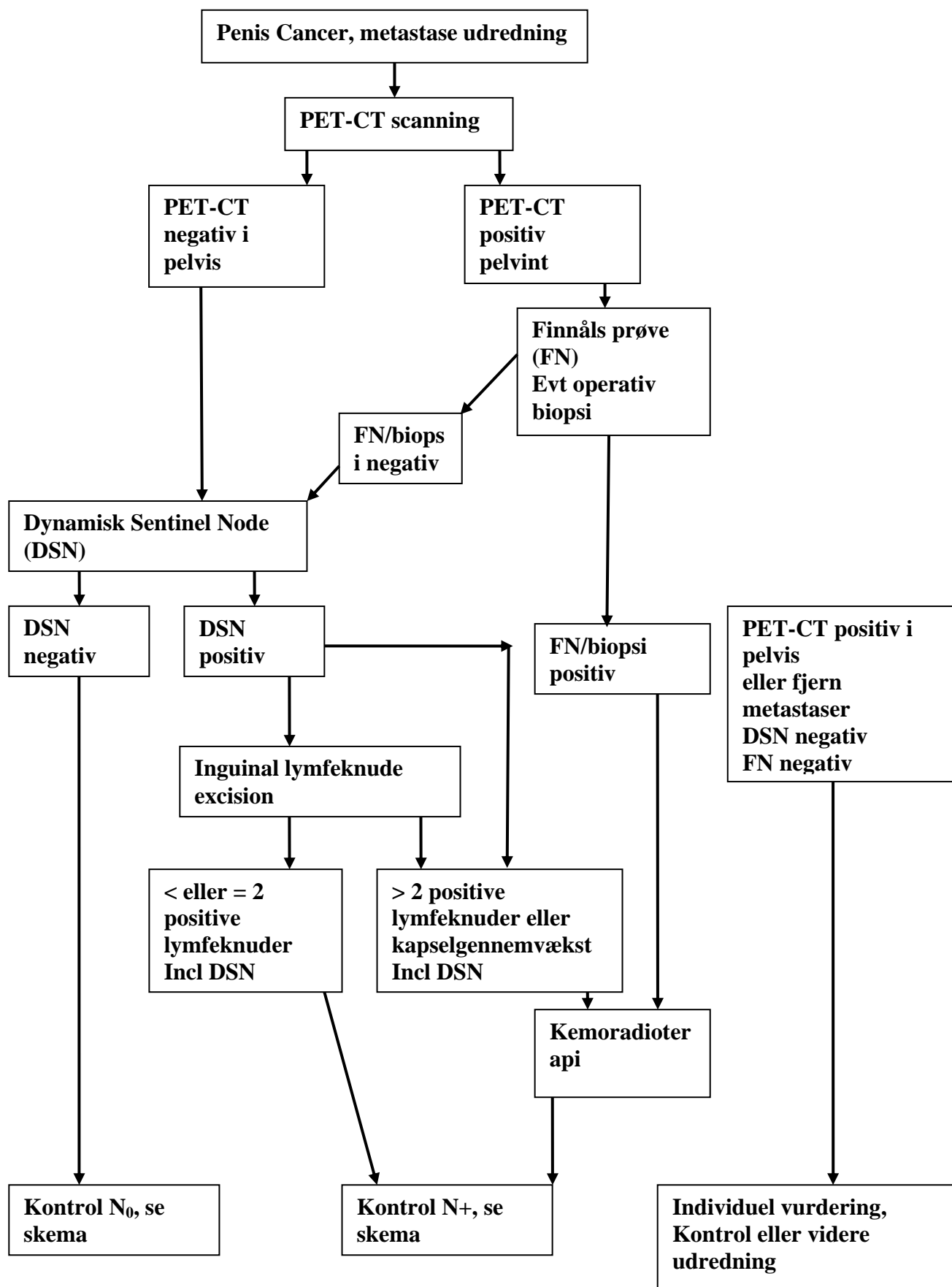
### 8.2 Onkologisk palliativ behandling

Kurativt intenderet kemoterapi for fjernmetastaser er s.a. forbundet med betydelig behandlingsrelateret mortalitet. Kemoterapi for metastaser gives derfor ofte kun med livsforlængende sigte (se afsnit 5.3). Desuden kan både strålebehandling og kemoterapi anvendes til at behandle lokale problemer af palliativ karakter (smerter, lymfødeme). Patienter kan konfereres i det multidisciplinære team og henvises til vurdering på onkologisk afdeling.

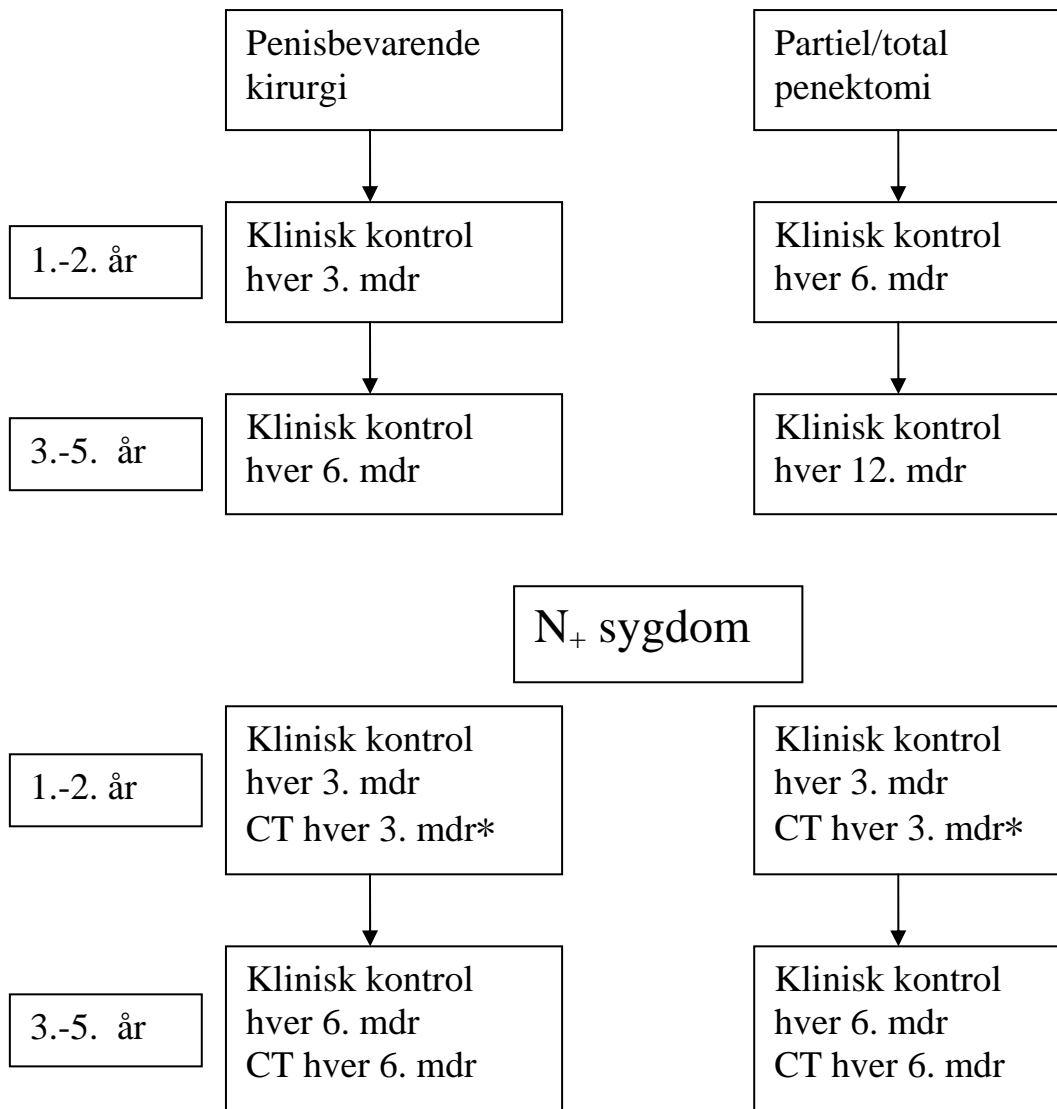
### 8.3 Terminal palliation

I den terminale fase vil problemerne hos patienter med kræft på penis koncentrere sig om smerter (lokalt og metastasebetinget), lymfeafløbsproblemer (især underekstremiteterne og genitalområdet), tumorgennembrud gennem huden med henfald, blødning, hygiejniske og bandageringsproblemer (katetre mv.), samt problemer med almen svækkelse, træthed, væggtab, anæmi og psykisk påvirkning (angst). Medikamentel smertepalliation omfatter paracetamol, opioider, neuroleptika, antikonvulsiva (især pregabalin), tri- og tetracycliske antidepressiva (især nortryptilin), samt steroider. Lymfedrænagebehandling kan have god lindrende effekt hos patienter med lymfødeme. Den pallierende behandling bør foregå i tæt samarbejde med lokale sygehusafdelinger, patientens egen læge, samt hjemmesygeplejen. Relevante patienter kan henvises til smerteklinik eller palliativt team. Der udfærdiges terminalerklæring til bopælskommunen samt terminaltilskudsansøgning til lægemiddelstyrelsen i god tid.

|



## Flowchart vedr kontrol efter behandling peniscancer:



\*Bemærk: Ved første 3 mdr's kontrol erstattes CT- scanning af PET- scanning, herefter CT- scanning af thorax, abdomen og bækken.

Instruktion af patienten mhp. selvundersøgelse og instruks om henvendelse ved ændringer er obligat ved penisbevarende kirurgi.



## Referencer

- 
- <sup>1</sup> Barnholtz-Sloan JS, Maldonado BS, Pow-sang J, Guiliano AR, Incidence trends in primary malignant penile cancer. *Urol. Oncol* 2007;25:361-7.
  - <sup>2</sup> Moses S, Bailey RC Ronald AR: Male circumcision: Assessment of health benefits and risks; *Sex Transm infect* 1998;74:368-73.
  - <sup>3</sup> Dillner J, von Krogh G, Horenblas S et al. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000;205:189-93.
  - <sup>4</sup> Griffiths TR, Mellon JK. Human papilloma virus and urological tumours: I. Basic science and role in penile cancer. *BJU Int.* 1999;84:368-73.
  - <sup>5</sup> Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, Smith JS. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes Control* 2009;20:449-457
  - <sup>6</sup> Hatzichristou DG, Apostolidis A, Tzortzis V, Hatzimouratidis K, Ioannides E, Yannakoyorgos K. Glansctomy: An alternative surgical treatment for Buschke-Lowenstein tumors of the penis. *Urology* 2001;57:966-969.
  - <sup>7</sup> Horenblas S, Van Tinteren H, Delemarre JFM, Boon TA, Moonen LMF, Lustig V, Squamous cell carcinoma of the penis. Treatment of the primary tumor. *J Urol* 1992;147:1533-1538.
  - <sup>8</sup> Leitje, Horensblas. *European Urology* 54, 2008;161-69.
  - <sup>9</sup> Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. WHO Classification of Tumours: Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press 2004.
  - <sup>10</sup> Naumann CM, Alkatout I, Hamann MF, Al-Najar A, Hegele A, Korda JB, Bolenz C, Klöppel G, Jünemann KP, van der Horst C. Interobserver variation in grading and staging of squamous cell carcinoma of the penis in relation to the clinical outcome. *BJU Int.* 2009 Feb 9. [Epub ahead of print]
  - <sup>11</sup> Ro JY, Kim K-R, Amin MB, Ayala AG. Penis and scrotum, chapter 15 in Bostwick DG, Cheng L. *Urological surgical pathology*, 2008 Elsevier Inc.
  - <sup>12</sup> Naumann CM, Al-Najar A, Alkatout I, Hegele A, Korda JB, Bolenz C, Kalthoff H,

---

Sipos B, Juenemann KP, van der Horst C. Lymphatic spread in squamous cell carcinoma of the penis is independent of elevated lymph vessel density. *BJU Int.* 2009 Feb 10. [Epub ahead of print]

<sup>13</sup> Cubilla AL. The role of pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. *World J Urol.* 2009 Apr;27(2):169-77.

<sup>14</sup> 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 Mar;4(3):140-6.

<sup>15</sup> Van Bezooigen BP, Horenblas S, Meinhardt W, Newling DW. Laser therapy for carcinoma in situ of the penis. *J Urol* 2001;166:1670-1671.

<sup>16</sup> Windahl T, Andersson S-O. Combined laser treatment for penile carcinoma: Results after long term follow up. *J Urol* 2003;169:2118-2121.

<sup>17</sup> Hadway P, Corbishely CM, Watkin NA. Total glans resurfacing for premylignant lesions of the penis; Initial outcome data. *BJU International* 2006;98:532-536.

<sup>18</sup> Bissada NK, Yakout HH, Fahmy WE, Gayed MS, Touijer AK, Greene GF, Hanash KA. Multi-institutional long-term experience with conservative surgery for invasive penile carcinoma. *J Urol* 2003;169:500-502.

<sup>19</sup> Ficarra V, Maffei N, Piacentine I, Al Rabi N, Cerruto MA, Artibani W. Local treatment of penile squamous cell carcinoma. *Urol Int* 2002;69:169-173.

<sup>20</sup> Pietzak P, Corbishely C, Watkin N. Organ-sparing surgery for invasive penile cancer: Early follow up data. *BJU International* 2004;94:1253-1257.

<sup>21</sup> Davis JW, Schellhammer PF, Schlossberg SM. Conservative surgical therapy for penile and urethral carcinoma. *Urology* 1999;53:386-392.

<sup>22</sup> Crook J, Grimard L, Tsihlias J, Morash C, Panzarella T. Interstitial brachytherapy for penile cancer: An alternative to amputation. *J Urol* 2002;167:506-511.

<sup>23</sup> Gotsadze D, Matveev, B, Zak, B, Mamaladze V. Is conservative organ-sparing treatment of the penile carcinoma justified? *Eur Urol* 2000;38:306-312.

<sup>24</sup> Stancik I, Holtl W. Penile cancer: Review of the recent literature. *Curr Opin Urol* 2003;13:467-472.

<sup>25</sup> Saint F, Legeais D, Leroy , Biserte J, Gosselin B, Mazeman E. (Therapeutic management of epidermoid carcinoma of the penis: Anatomoclinical discussion and review of the literature.) *Prog urol* 2000;10:128-133. [French]

<sup>26</sup> Koch MO, Smith JA Jr. Local recurrence of squamous cell carcinoma of the penis. *Urol Clin North Am* 1994;21:739-743.

- 
- <sup>27</sup> Kiltie AE, Elwell C, Close HJ, Ash DV. Iridium-192 implantation for node-negative carcinoma of the penis: the Cookridge Hospital experience. *Clin Oncol* 2000;12:25-31.
- <sup>28</sup> Rozan H, Albuissou E, Giraud B, Donnarieix D, Delannes M, Pigneux J, Hoffstetter S, Gerbaulet A, Chinet-Charrot P, Goupil A et al. Interstitial brachytherapy for penile carcinoma: a multicentric survey (259 Patients). *Radiother Oncol* 1995;36:83-93.
- <sup>29</sup> Bevan – Thomas R, Slaton JW, Pettaway CA. Contemporary morbidity from lymphadenectomy for penile squamous cell carcinoma. *J Urol* 2005;173:816-819.
- <sup>30</sup> Cohlentz TR, Theodorescu D. Morbidity of modified prophylactic inguinal lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 2002;168:1385-1389.
- <sup>31</sup> Nelson BA, Cookson MS, Smith JA. Complications of inguinal and pelvic lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 2004;172:494-497.
- <sup>32</sup> Joast AP, Leijte, Bin K. Kroon, Renato A. Valdes Olmos, Omgo E. Nieweg, Simon Horenblas. Reliability and safety of current dynamic sentinel node biopsy for penile carcinoma. *European Urology* 2007;52:15-16.
- <sup>33</sup> Hadway P, Smith Y, Corbishely C. Hennan S, Watkin NA. Evaluation of dynamic lymphoscintigraphy and sentinel lymph-node biopsy for detecting occult metastases in patients with penile squamous cell carcinoma. *BJU International* 2007;100:561-565.
- <sup>34</sup> Hughes B. Leije J. Shabbir M. Watkin N, Horenblas S. Non invasive and minimally invasive staging of regional lymph nodes in penile cancer. *J Urol* 2009;27:197-203. Solsona E. Algaba F. Horenblas S et al: EAU guidelines on penile cancer *Eur Urol* 2004;36:1-8.
- <sup>35</sup> Solsona E. Iborra I. Rublo J et al. Prospective of the association of local tumor stage and grade as a predictive factor for occult lymphnode micrometastasis in patients with penile carcinoma and clinically negative inguinal lymph nodes. *J Urol* 2001;165:1506-1509.
- <sup>36</sup> Lont, Anne P. Kroon, Bin K. Gallee, Maarten P. W. van Tinteren, Harm. Moonen, Luc M.F. Horenblas, Simon. 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.
- <sup>37</sup> Protzel C. Alcaraz A. Horenblas S. Pizzocaro G. Zlotta A. Hakenbarg OW. Lymphadenectomy in the surgical management of penile cancer. *European Urology* 2009;55:1075-1088.

- 
- <sup>38</sup> Catalona WJ. Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of the saphenous veins. Technique and preliminary results J Urol 1988;140:306-30
- <sup>39</sup> Niels M. Graafland. Joost A.P. Leijte. Renato A. Valdes Olmos. Cornelis A. Hoefnagel. Henrik J. Teertstra. Simon Horenblas. Scanning with 18F-FDG-PET/CT for detection of pelvic nodal involvement in inguinal node-positive penile carcinoma. European Urology 2009;56:339- 45.
- <sup>40</sup> Joost A. P. Leijte. Niels M. Graafland. Renato A. Valdes Olmos. Hester H. van Boven. Cornelis A. Hoefnagel. Sin. Prospective evaluation of hybrid 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in staging clinically node-negative patients carcinoma. BJU International 2009;104:640-644.
- <sup>41</sup> Culkin DJ. Beer M, Advanced penile carcinoma J Urol 2003;170:359-365.
- <sup>42</sup> Maddineni S. B. Lau. M. M. Sanger V. K. Identifying the needs of penile cancer suffers. A systematic review of the quality of life, psychosexual and psychosocial literature in penile cancer. BMC Urol 2009; aug. 8;9:8.
- <sup>43</sup> Pizzocaro G, Piva L: Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. Acta Oncol 1988; 27: 823-824.
- <sup>44</sup> Hakenberg OW, Nippgen JB, Froehner M, Zastrow S, Wirth MP: Cisplatin, methotrexate and bleomycin for treating advanced penile carcinoma. BJU Int 2006; 98: 1225-1227
- <sup>45</sup> Leijte JA, Kerst J, Bais E, Antonini N, Horenblas S: Neoadjuvant chemotherapy in advanced penile carcinoma. Eur Urol 2007; 52: 488-494.
- <sup>46</sup> Bermejo C, Busby JE, Spiess PE, Heller L, Pagliaro LC, Pettaway CA: Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma. J Urol 2007;177:1335-1338
- <sup>47</sup> Joerger M, Warzinek T, Klaeser B, Kluckert JT, Schmid HP, Gillessen S: Major tumor regression after paclitaxel and carboplatin polychemotherapy in a patient with advanced penile cancer. Urology 2004;63:778-780
- <sup>48</sup> Pizzocaro G, Nicolai N, Milani A: Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer. Eur Urol 2008
- <sup>49</sup> Theodore C, Skoneczna I, Bodrogi I, Leahy M, Kerst JM, Collette L, Ven K, Marréaud S, Oliver RD; for the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Group: A phase II multicentre study of irinotecan (CPT 11) in combination with cisplatin (CDDP) in metastatic or locally advanced penile carcinoma (EORTC PROTOCOL 30992). Ann Oncol 2008;19:1304-1307

- 
- <sup>50</sup> Dexeus FH, Logothetis CJ, Sella A, Amato R, Kilbourn R, Fitz K, Striegel A: Combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin and cisplatin for advanced squamous cell carcinoma of the male genital tract. *J Urol* 1991;146:1284-1287
- <sup>51</sup> Haas GP, Blumenstein BA, Gagliano RG, Russell CA, Rivkin SE, Culkin DJ, Wolf M, Crawford ED: Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group study. *J Urol* 1999;161:1823-1825
- <sup>52</sup> Kattan J, Culine S, Droz JP, Fadel E, Court B, Perrin JL, Wibault P, Haie-Meder C: Penile cancer chemotherapy: twelve years' experience at Institut Gustave-Roussy. *Urology* 1993;42:559-562
- <sup>53</sup> Hussein AM, Benedetto P, Sridhar KS: Chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for penile and urethral squamous cell carcinomas. *Cancer* 1990;65:433-438
- <sup>54</sup> Shamma FV, Ous S, Fossa SD: Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. *J Urol* 1992;147:630-632
- <sup>55</sup> Corral DA, Sella A, Pettaway CA, Amato RJ, Jones DM, Ellerhorst J: Combination chemotherapy for metastatic or locally advanced genitourinary squamous cell carcinoma: a phase II study of methotrexate, cisplatin and bleomycin. *J Urol* 1998;160:1770-1774
- <sup>56</sup> Crook J, Ma C, Grimard L : Radiation therapy in the management of the primary penile tumor: an update. [World J Urol](#). 2008 Apr;27(2):189-96
- <sup>57</sup> Azrif M, *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:320–5. Crook J, *Brachytherapy* 2007;6:82–92. Zouhair A, *Eur J Cancer* 2001;37:198–203.
- <sup>58</sup> Kulkani JN et al : Prophylactic bilateral groin node dissection versus prophylactic radiotherapy and surveillance in patients with N<sub>0</sub> and N(1-2A) carcinoma of the penis. *Eur Urol* 1994;26(2): 123-28
- <sup>59</sup> Ravi R et al :Correlation between the Extent of Nodal Involvement and Survival following Groin Dissection for Carcinoma of the Penis. *BJU* 1998; 72: 817-19
- <sup>60</sup> Joost A.P., Peter Kirrander, Ninja Antonini, Torgny Windahl, Simon Horenblas. Recurrence Patterns of Squamous Cell Carcinoma of the Penis: Recommendations for Follow-Up Based on a Two-Centre Analysis of 700 Patients. *Eur. Urol.* 54 (2008) 161-169.
- <sup>61</sup> Bjerggaard, Jørgen. Jensen, Klaus Møller-Ernst. Ulhøi, Benedicte Parm. Nielsen, Søren Steen. Lundbeck, Finn. Sentinel lymph-node biopsy in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *BJU.* 103 (2009) 1199-1203