



## Clinical and pathologic characteristics of penile cancer: current experience at a tertiary care hospital center in Mexico

### Características clínico-patológicas del cáncer de pene: experiencia actual de un centro hospitalario de tercer nivel en México

Norma Alejandra Cabrera-Mora<sup>1</sup> Juan Eduardo Sánchez-Núñez<sup>1</sup>  
 Raymundo Armando Hernández-Hernández<sup>1</sup> Edson David Rodríguez-Valle<sup>1</sup>  
 Juan Antonio De los Santos-González<sup>1</sup> Jesús Emmanuel Rosas-Nava<sup>1</sup> Jorge Jaspersen-Gastélum<sup>1</sup>

#### Abstract

**Background:** Squamous cell carcinoma of the penis is considered a rare disease in developed countries, accounting for 0.4-0.6% of the malignant tumors in men, but the figure increases to 10-20% in developing countries. Ninety-five percent of penile cancers correspond to squamous cell carcinoma and the outstanding risk factors are phimosis, smoking, and human papillomavirus infection.

**Objective:** To describe the clinical and pathologic characteristics of patients diagnosed with penile cancer.

**Materials and methods:** A retrospective, retrolective, and descriptive study was carried out utilizing the physical and electronic case records of patients treated at the Urology and Oncology Service of the Hospital General de México over the 5-year period of January 2015 to January 2020.

**Results:** Data on 93 patients were included. Mean age of the patients was 57.87 years (23-86), 55.9% were smokers, and 50% had comorbidities. A total of 65.6% of the patients had a primary school education, 20.4% had a secondary school education, and 7.5% were illiterate. Phimosis was identified in 74.2% and the most frequent penile cancer sites were the glans penis (40.9%), the glans penis-prepuce (33.5%), or the penile body (23.7%). Koilocytosis was present in 17.2%, lymphovascular invasion in 18.3%, and perineural invasion in 19.4%.

**Conclusions:** Cases of penile cancer are frequent at our hospital and the disease is one of the 20 principal diagnoses made annually. The majority of cases are ulcerous, moderately differentiated, stage T3, clinical stage N0, squamous cell carcinoma.

#### Keywords:

Penile cancer,  
Pathology, Clinical  
stage.

#### Correspondencia:

\*Norma Alejandra  
Cabrera Mora. Dr.  
Balmis 148, Doctores,  
06720. Ciudad de  
México, México.  
Correo electrónico:  
alecab5371@gmail.com

**Citación:** Cabrera-Mora N. A., Sánchez-Núñez J. E., Hernández-Hernández R. A., Rodríguez-Valle E. D., De los Santos-González J. A., Rosas-Nava J. E. *et al.* Características clínico-patológicas del cáncer de pene: experiencia actual de un centro hospitalario de tercer nivel en México. Rev. Mex. Urol. 2020;80(5):pp 1-9

<sup>1</sup>Secretaría de Salud, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México, México.

Recibido: 10/06/2020

Aceptado: 30/09/2020



## Resumen

**Introducción:** El carcinoma epidermoide de pene se considera una enfermedad rara en países desarrollados, representando el 0.4-0.6% de las neoplasias malignas en los hombres, sin embargo, en los países en vías de desarrollo representa el 10-20% de las neoplasias malignas. El 95% de los casos corresponde a carcinoma epidermoide, los factores de riesgo que destacan son fimosis, tabaquismo e infección por virus del papiloma humano.

**Objetivo:** Describir las características clínicas y patológicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de pene.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, retrolectivo y descriptivo de expedientes clínicos físicos y electrónicos de los pacientes atendidos en servicio de Urología y Oncología del Hospital General de México en un periodo de 5 años de enero 2015 a enero 2020.

**Resultados:** Se incluyeron datos de 93 pacientes con edad promedio de 57.87 años (23-86), tabaquismo en el 55.9%. Comorbilidades en el 50%. El grado de escolaridad primaria, secundaria o analfabeta en el 65.6%, 20.4 y 7.5%, respectivamente. Se identificó fimosis en el 74.2%. Los sitios más frecuentes de localización del cáncer fueron Glande, glande-prepucio o cuerpo en el 40.9%, 33.5% y 23.7%, respectivamente. Coilocitosis en el 17.2%. Identificamos invasión linfovascular en el 18.3%, perineural en el 19.4%.

**Conclusiones:** En nuestro hospital contamos con casos de cáncer de pene frecuentemente, está incluido en los 20 principales diagnósticos anuales, en su mayoría de tipo escamoso, moderadamente diferenciado, de presentación ulceroso, estadio T3, estadio clínico N0.

**Palabras clave:**  
Cáncer de pene,  
patología, estadio  
clínico.

## Introducción

El carcinoma epidermoide y sus variantes (papilar, condilomatoso, basaloide, verrugoso y sarcomatoide) abarca el 95% de los casos de cáncer de pene a nivel mundial. El 5% restante se encuentra representado por melanomas, carcinomas basocelulares, sarcoma de Kaposi y tumores secundarios a leucemias y linfomas. Representa el 0.4-0.6% de las neoplasias malignas en los hombres. Las tasas de incidencia más

altas son en países sudamericanos como Brasil (hasta 2.1) y Argentina (hasta 2.5), así como países africanos como Uganda (2.2) (cada uno por cada 100 000 habitantes). El cáncer de pene se presenta en edades avanzadas y la tasa de incidencia aumenta con la edad, siendo la edad media de diagnóstico de 60 años.<sup>(1)</sup>

Dentro de los factores de riesgo asociados al cáncer epidermoide de pene, destacan la fimosis,

la infección por VPH (virus del papiloma humano) y el tabaquismo.<sup>(2)</sup> En el caso de la fimosis, ésta puede interferir con la capacidad de realizar una adecuada inspección en las áreas de mayor incidencia del carcinoma epidermoide como el glande y surco balanoprepucial y, por otro, puede conducir a episodios repetidos de inflamación de las glándulas o prepucio. Los pacientes con fimosis tienen un riesgo incrementado 3 veces para presentar cáncer de pene invasivo.<sup>(3)</sup> También el antecedente de más de un episodio de balanitis confiere un riesgo relativo de 9.4.<sup>(4)</sup>

Por otro lado, entre el 45-80% de los pacientes con carcinoma epidermoide de pene tienen antecedente de infección por el virus del papiloma humano. La prevalencia de cáncer en hombres con antecedentes de verrugas genitales fue 5.9 veces mayor a la de los hombres sin dicho antecedente. Es relevante mencionar que el traumatismo del pene asociado a fimosis puede aumentar el acceso del virus de papiloma humano al epitelio basal del pene.<sup>(5)</sup> Por último, el tabaquismo confiere un incremento en el riesgo 3-4 veces.<sup>(6)</sup>

El carcinoma se presenta como una lesión visible localizada frecuentemente en el glande, surco balanoprepucial o prepucio. La lesión puede ser nodular, ulcerativa o fungoide y puede estar oculta por la fimosis. Se puede asociar con dolor, sangrado o secreción. Es usual para muchos de los pacientes retrasar la atención médica, se ha reportado que de 25 a 50% ha presentado la lesión por aproximadamente 1 año previo al diagnóstico.<sup>(4)</sup>

La evaluación inicial incluye la exploración física, que se apoya en la identificación de las características de la lesión: diámetro y número de lesiones y la toma de biopsia de la misma. La presencia de ganglios linfáticos regionales palpables o no y presencia de metástasis a dis-

tancia apoyan el establecimiento del manejo adecuado.

El manejo de la lesión inicial incluye abordajes preservadores como: terapia tópica con imiquimod o 5 fluoracilo, terapia láser, glandectomía, excisión local ampliada y cirugía de Mohs, en caso de no ser posible la resección con bordes quirúrgicos adecuados se realiza penectomía parcial o total.<sup>(7)</sup>

Hay tres escenarios posibles cuando clínicamente no hay ganglios palpables (n0) donde la posibilidad de micrometástasis es de 25%, ésto es variable de acuerdo al estadio, grado de diferenciación celular, la presencia de invasión linfovascular y perineural del tumor primario,<sup>(8)</sup> para estos pacientes hay tres escenarios de manejo: vigilancia, estadificación nodal invasiva (Biopsia de ganglios centinela por centellografía o linfadenectomía inguinal modificada) y linfadenectomía radical.<sup>(9)</sup> En México, no se cuenta en todos los centros con centellografía por lo que se ofrece realizar linfadenectomía radical o vigilancia.

La razón para realizar linfadenectomía en una ingle N0, es para proporcionar la etapa patológica precisa y guiar el tratamiento, así como para eliminar la enfermedad microscópica. Una serie retrospectiva realizada en la India, encontró que los pacientes con un cumplimiento deficiente del seguimiento han mejorado la supervivencia cáncer específica si se someten a una disección de ganglios linfáticos inguinales de intervalo temprano (ILND) (en la misma admisión o dentro de los 2 meses posteriores) en comparación con pacientes sometidos a una disección de ganglios linfáticos retardada (91% frente a 13%;  $p=0,07$ ).<sup>(10)</sup> Los pacientes sometidos a un retraso de linfadenectomía inguinal también tenían una tasa significativamente mayor de extensión extracapsular. Es impor-

tante destacar que incluso en centros de gran volumen, la linfadenectomía inguinal radical conduce a tasas de complicación postoperatoria entre el 42% y 57%. Las complicaciones más frecuentemente citadas incluyen: infección de herida quirúrgica (10-20%), necrosis de piel con o sin dehiscencia de herida (14-64%), linfocèle o linfedema (2-100%) y otras complicaciones como hemorragia y trombosis.<sup>(11)</sup>

Objetivo: Describir las características clínicas y patológicas de los pacientes con diagnóstico de cáncer de pene atendidos en la última década en el Hospital General de México.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, retrolectivo y descriptivo para establecer factores asociados a actividad tumoral linfática regional, así como determinar la epidemiología, características clínicas e histopatológicas de los pacientes diagnosticados con cáncer de pene en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" de enero del 2015 a enero del 2020.

La recolección de la información fue a través de la revisión de los expedientes físicos y electrónicos de los pacientes adscritos al servicio de urología y oncología del Hospital General de México con diagnóstico de carcinoma de pene atendidos de enero 2015 al enero del 2020 obteniendo un total de 93 casos.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, pacientes adscritos al servicio de urología y oncología con diagnóstico histopatológico de carcinoma de pene y pacientes que hayan tenido al menos una consulta y/o internamiento durante el periodo de estudio; se eliminaron pacientes que no registren en el expediente clínico o electrónico las variables a evaluar, notas

que sean deficientes en su llenado o bien estén incompletas.

Se utilizó estadística descriptiva para las variables numéricas que incluyó medidas de tendencia central y dispersión, media o mediana y desviación estándar o rangos intercuartiles (RIQ). Las variables categóricas fueron presentadas como frecuencias absolutas y relativas. Las variables asociadas a la presencia de enfermedad linfoganglionar fueron comparadas con chi cuadrada, la medida de fuerza de asociación con Odds ratios (OR) e intervalos de confianza del 95%. Las variables con posible capacidad predictiva para mortalidad serán incluidas en la construcción de modelos multivariados mediante la prueba de regresión de Cox y estimación de Hazard Ratios (HR) con intervalos de confianza del 95%. Todas las pruebas de hipótesis tienen un error alfa ajustado para una  $p < 0.05$ . La paquetería estadística utilizada fue STATA 11.0.

Se garantizó el cumplimiento de los acuerdos de la Declaración de Helsinki, el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación y fue aprobado por el Comité de investigación y ética del Hospital General de México.

## Resultados

Se incluyeron datos de 93 pacientes con edad promedio de 57.87 años (23-86), tabaquismo en el 55.9%. Comorbilidades en el 50%, las más frecuentes: diabetes, hipertensión o ambas en el 22.6%, 11.8% y 7.5%, respectivamente. El grado de escolaridad primaria, secundaria, analfabeta, bachillerato y carrera técnica, en el 65.6%, 20.4, 7.5%, 5.4% y 1.1% respectivamente.

Se identificó fimosis en el 74.2% y una mediana de tiempo de evolución de 10 meses (RIQ 4-14 meses). Los sitios más frecuen-

tes de localización del cáncer fueron glande, glande-prepucio o cuerpo en el 40.9%, 33.5% y 23.7%, respectivamente. La variedad de presentación fue ulceroso, nodular, papilar o plana en el 40.9%, 34.4%, 21.4%, 3.2%, respectivamente. Coilocitosis en el 17.2%. Identificamos invasión linfovascular en el 18.3%, perineural en el 19.4% (Tabla 1).

**Tabla 1. Características del tumor**

Características del tumor		n	%
Variedad	Papilar	20	21.5
	Nodular	32	34.4
	Ulceroso	38	40.9
	Plana	3	3.2
Grado	G1	18	19.4
	G2	60	64.5
	G3	15	16.1
Tamaño	< 4 cm	51	54.8
	> 4 cm	42	45.2
	Invasión linfovascular	17	18.3
	Invasión perineural	18	19.4
	Coilocitosis	16	17.2
T patológico	Tis	3	3.2
	T1a	21	22.6
	T1b	6	6.5
	T2	15	16.1
	T3	35	37.6
	T4	2	2.2
	Tx	11	11.8
N clínico	N0	51	54.8
	N1	11	11.8
	N2	20	21.5
	N3	11	11.8
M inicial	M0	91	97.8
	M1	2	2.2

Continúa...

N patológico	N0	17	18.3
	N1	8	8.6
	N2	12	12.9
	N3	1	1.1
	Linfadenectomía realizada, sin evidencia de tejido linfoide en pieza	2	2.2
	Linfadenectomía no realizada	53	57.0

Las cirugías realizadas fueron penectomía total (43%), penectomía parcial (15%), penectomía total con linfadenectomía inguinal bilateral superficial y profunda inmediata (5.4%), penectomía parcial con linfadenectomía inguinal bilateral superficial y profunda inmediata (11.8%), penectomía total y disección de ganglio centinela (2.2%), circuncisión ampliada (6.5%) glandectomía (1.1%) y toma de biopsia (15%), en éste último caso sólo se realizó biopsia ya que 2 de pacientes eran metastásicos por lo que solo se otorgó tratamiento paliativo y 12 no acudieron a citas de seguimiento. Del total de pacientes se realizó linfadenectomía en el 43% de los cuales fueron inmediata en el 45% es decir en el mismo tiempo quirúrgico y diferida en el 55% en un segundo tiempo quirúrgico. En el 95% de los casos se encontró tejido linfoide de los cuales el 55.3% tuvieron metástasis y el 44.7% sin metástasis, el 5% de las linfadenectomías no se detectó tejido linfoide en la muestra de patología, en este último caso la linfadenectomía se realizó con videoendoscopia. De forma adicional, se detectó que el intervalo entre la aparición de la lesión y el diagnóstico patológico tiene una mediana de 362 días (RIQ 149–535), entre el diagnóstico y la cirugía tuvo una mediana de 35 días (RIQ 12–86), intervalo entre la cirugía inicial y la linfadenectomía diferida de 270 días (RIQ 86–352). En el 17.2%

de los pacientes se indicó tratamiento adyuvante, de los cuales fueron quimioterapia, radioterapia o ambos en el 29.4%, 29.4% y 41.2%.

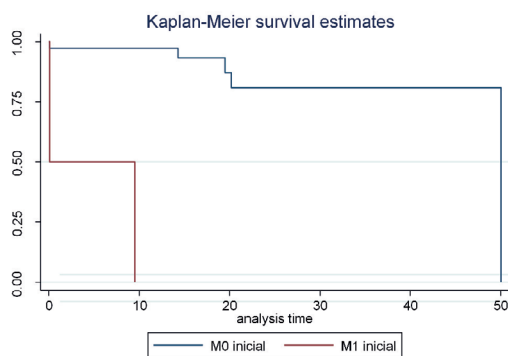
Al comparar únicamente pacientes con actividad ganglionar y sin actividad ganglionar datos como: estadio clínico-patológico, invasión perineural e invasión linfovascular, no se encontró relación estadísticamente significativa para actividad ganglionar (Tabla 2).

**Tabla 2. Variables asociadas a actividad ganglionar**

	Sin actividad ganglionar (n=21)	Actividad ganglionar (n=17)	OR (IC 95%)	p
> 4 cm	11 (52)	10 (58)	0.93 (0.24, 3.5)	0.69
Estadio T1a	4 (19.0)	1 (5.9)	-	0.53
Estadio T1b	2 (9.5)	3 (17.6)	0.28 (.022, 3.597)	.329
Estadio T2	5 (23.8)	6 (35.3)	1.65 (.103, 26.686)	.721
Estadio T3	10 (47.6)	7 (41.2)	1.19 (.213, 6.642)	.842
Estadios T3 o T4	10 (47.6)	7 (41.2)	1.06 (0.27 – 4.11)	0.12
Invasión linfovascular	6 (28.6)	4 (23.5)	-	0.9
Invasión perineural	5 (23.8)	6 (35.3)	-	0.43

Un total de 72 pacientes fueron incluidos en el análisis de supervivencia. Durante el periodo del estudio con un tiempo total de seguimiento (TTS) acumulado de 1109 pacientes-mes. Excluimos pacientes (n=6) con pérdida del seguimiento o seguimiento menor a 6 meses (n=15). La única variable con capacidad predictiva para mortalidad fue estadio M1 en el inicio con un HR=47.2 (IC95% 4.3–514.58, p=0.02) (Figura 1).

**Figura 1. Estimación de sobrevida para la presencia de M1 vs M0 en la valoración inicial**



## Discusión

En cuanto a las características clínicas y patológicas son similares a lo reportado con la literatura mundial, se encontró ATL (actividad tumoral linfática) microscópica en el 20% de los pacientes quienes clínicamente presentaban N0.

En nuestro estudio no se encontró correlación entre la actividad ganglionar con el estadio, invasión linfovascular y perineural del tumor primario a diferencia de otras publicaciones.<sup>(12,13)</sup> El papel predictivo de la invasión perineural como predictor de ATL fue propuesto por primera vez en el 2008 por un estudio multicéntrico, retrospectivo con modelos de regresión logística multivariada. En contraste en el mismo año en Brasil por Ornellas no encontraron que fuera un factor predictor independiente probablemente por el número de casos analizados además de la metodología patológica heterogénea por lo que en el 2018 se

realizó un metaanálisis donde se encontraron 35 estudios de los cuales 12 fueron incluidos en la revisión sistemática donde se encontró relación estadísticamente significativa,<sup>(14)</sup> que podría explicarse en parte porque un 30% de los pacientes presentan IP (invasión perineural), a diferencia de nuestra población (19.4%), además se observó que la asociación significativa de IP y ATL fue únicamente observada en estudios con una media de seguimiento no menor a 36 meses, que puede atribuirse a que el aumento en la ATL aparece en un seguimiento más largo. Otro hallazgo interesante con respecto al impacto de la edad como predictor de la asociación IP y ATL sugirió que cuando los pacientes son menores a 60 años con IP el riesgo de presentar ATL fue evidente y estadísticamente significativo en comparación con pacientes mayores a 60 años.<sup>(15)</sup>

Se observó que los pacientes que clínicamente se presentaron como N0 en la valoración inicial, únicamente se realizó linfadenectomía inguinal en 14 pacientes. Aunque los urólogos están familiarizados con las guías de manejo, el apego a las mismas continúa siendo un reto. El estadio N y el manejo de la enfermedad linfoganglionar son los más importantes indicadores de supervivencia. La literatura referente al manejo de la enfermedad linfonodal sugiere realizar linfadenectomía inguinal o biopsia de ganglio centinela en paciente N0 con estadio pT1b, T2-T4 y en todos los casos cN1-N2 debido a la fuerte evidencia del impacto en la supervivencia cáncer específica, aunque en la práctica solo una pequeña proporción de pacientes que deberían ser sometidos a linfadenectomía son tratados. Las razones para esta discrepancia pueden ser que la linfadenectomía inguinal puede ser un procedimiento desafiante con una tasa

de complicaciones mayor al 50% dependiendo de la experiencia del centro.<sup>(16)</sup>

Detectamos que los pacientes tardan aproximadamente un 1 año entre la aparición de la lesión y el diagnóstico patológico, probablemente asociado a falta de información acerca de esta patología y la falta de acceso a la salud de los pacientes, lo cual no difiere respecto a lo reportado en la literatura mundial. Por último, en el seguimiento a 6 meses el único factor asociado a mortalidad fue presentar metástasis a pulmón al momento del diagnóstico.

## Conclusiones

El cáncer de pene es una patología infrecuente que requiere un manejo inicial multidisciplinario y eficaz, el urólogo es la piedra angular en la toma de decisiones. En nuestro hospital contamos con casos de cáncer de pene frecuentemente, está incluido en los 20 principales diagnósticos anuales, en su mayoría de tipo escamoso, moderadamente diferenciado, de presentación ulceroso, estadio T3, estadio clínico N0.

A pesar de la eficacia comprobada de la linfadenectomía inguinal en la mejora de los resultados de supervivencia sigue siendo subutilizada en la práctica clínica no solo en México, sino en todo el mundo.

Es importante considerar que la realización inmediata de linfadenectomía en nuestra unidad se debió a la falta de seguimiento adecuado por parte de nuestros pacientes, sobre todo en paciente menores de 60 años. Es necesario valorar la creación y aplicación de un modelo experimental prospectivo para evaluar la seguridad y eficacia de una propuesta para poder

ofrecer un mejor pronóstico y establecer estrategias de concientización para que los pacientes acudan a sus citas de seguimiento que tome en cuenta los límites socioculturales y económicos de nuestra población. Esta propuesta debe de ir de la mano de estudios que evalúen la situación social, económica, la calidad de vida y aspectos psicológicos, que expliquen por qué los pacientes demoran la búsqueda de la atención médica.

## Referencias

1. **Hernandez BY, Barnholtz-Sloan J, German RR, Giuliano A, Goodman MT, King JB, et al.** Burden of Invasive Squamous Cell Carcinoma of the Penis in the United States, 1998–2003. *Cancer*. 2008 Nov 15;113(10 Suppl):2883–91. doi: <https://dx.doi.org/10.1002%2Fcncr.23743>
2. **Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al.** Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. *International Journal of Cancer*. 2005 Sep 10;116(4):606–16. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.21009>
3. **Tseng H-F, Morgenstern H, Mack TM, Peters RK.** Risk factors for anal cancer: results of a population-based case-control study. *Cancer causes & control: CCC*. 2003 Nov;14(9):837–46. doi: <https://doi.org/10.1023/b:caco.0000003837.10664.7f>
4. **Pow-Sang MR, Ferreira U, Pow-Sang JM, Nardi AC, Destefano V.** Epidemiology and natural history of penile cancer. *Urology*. 2010 Aug;76(2 Suppl 1):S2-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.03.003>
5. **Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, de Sanjose S, et al.** Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *The New England Journal of Medicine*. 2002 Apr 11;346(15):1105–12. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa011688>
6. **Hellberg D, Valentin J, Eklund T, Nilsson S.** Penile cancer: is there an epidemiological role for smoking and sexual behaviour? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987;295(6609):1306–8. doi: <https://dx.doi.org/10.1136%2Fbmj.295.6609.1306>
7. **Kamel MH, Tao J, Su J, Khalil MI, Bissada NK, Schurhamer B, et al.** Survival outcomes of organ sparing surgery, partial penectomy, and total penectomy in pathological T1/T2 penile cancer: Report from the National Cancer Data Base. *Urologic Oncology*. 2018;36(2):82.e7-82.e15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.10.017>
8. **Agrawal A, Pai D, Ananthakrishnan N, Smile SR, Ratnakar C.** The histological extent of the local spread of carcinoma of the penis and its therapeutic implications. *BJU international*. 2000 Feb;85(3):299–301. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2000.00413.x>
9. **Hakenberg OW, Compérat E, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin.** EAU Guidelines: Penile Cancer. *Uroweb*. [accessed 7 Oct 2020] Available from: <https://uroweb.org/guideline/penile-cancer/>
10. **Niyogi D, Noronha J, Pal M, Bakshi G, Prakash G.** Management of clinically node-negative groin in patients with penile cancer. *Indian journal of urology: IJU: journal of the Urological Society of India*. 2020 Mar;36(1):8–15. doi: [https://doi.org/10.4103/iju.iju\\_221\\_19](https://doi.org/10.4103/iju.iju_221_19)
11. **Horenblas S.** Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 2: the role and technique of lymph node dissection. *BJU international*. 2001 Sep;88(5):473–83. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2001.00379.x>



12. **Solsona E., Iborra I., Rubio J., Casanova J.I., Ricós J.v., Calabuig C.** Prospective validation of the association of local tumor stage and grade as a predictive factor for occult lymph node micrometastasis in patients with penile carcinoma and clinically negative inguinal lymph nodes. *Journal of Urology*. 2001 May 1;165(5):1506–9. doi: [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)66337-9](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)66337-9)
13. **Chaux A, Caballero C, Soares F, Guimarães GC, Cunha IW, Reuter V, et al.** The Prognostic Index: A Useful Pathologic Guide for Prediction of Nodal Metastases and Survival in Penile Squamous Cell Carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2009 Jul;33(7):1049–1057. doi: <https://doi.org/10.1097/pas.0b013e31819d17eb>
14. **Ornellas AA.** Management of penile cancer. *Journal of surgical oncology*. 2008;97(3):199. doi: <https://doi.org/10.1002/jso.20893>
15. **Zhou X, Qi F, Zhou R, Wang S, Wang Y, Wang Y, et al.** The role of perineural invasion in penile cancer: a meta-analysis and systematic review. *Bioscience Reports*. 2018 31;38(5). doi: <https://doi.org/10.1042/bsr20180333>
16. **Cindolo L, Spiess PE, Bada M, Chipollini JJ, Nyirády P, Chiodini P, et al.** Adherence to EAU guidelines on penile cancer translates into better outcomes: a multicenter international study. *World Journal of Urology*. 2019 Aug;37(8):1649–57. doi: <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2549-3>