



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Experiencia con la Biopsia de Ganglio Centinela Dinámico en Pacientes con Cáncer de Pene en el Instituto Nacional de Cancerología

César Alberto Duarte Niño

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía, Unidad de Urología

Bogotá, Colombia

2012

Trabajo de Investigación con la Biopsia de Ganglio Centinela Dinámico en Pacientes con Cáncer de Pene en el Instituto Nacional de Cancerología

César Alberto Duarte Niño

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

Médico Especialista en Urología

Director:

Dr. Rodolfo Varela Ramírez

Médico Especialista en Urología, Instructor asociado Universidad Nacional de Colombia,
Facultad de Medicina.

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía, Unidad de Urología

Bogotá, Colombia

2012

A mis maestros por su paciencia, por su amistad y su bondad para enseñarme, a mi familia por su apoyo y voces de aliento, a mi esposa Adrianita por su amor y su apoyo incondicional y a mi hijo Francisco.

Resumen

Objetivo: Evaluar la biopsia de ganglio centinela dinámico (BGCD) como método de evaluación ganglionar inguinal para cáncer escamocelular (CEC) de pene en regiones inguinales sin ganglios palpables o con un ganglio palpable y biopsia por aspiración con aguja fina negativa en una única institución.

Materiales y Métodos: Se revisó retrospectivamente la historia clínica de los pacientes a quienes se les realizó BGCD desde enero de 2007 a agosto de 2011. Se realizó cálculos estadísticos estándar para establecer el rendimiento de la prueba.

Resultados: se realizaron 56 BGCD a 35 pacientes. 12,5% de los ganglios centinela presentaron compromiso metastásico. Dos BGCD resultaron ser falsos negativos en el seguimiento. La sensibilidad fue del 78%, un valor predictivo negativo de 95,9%, tasa de falsos negativos del 22% y 6,7% de complicaciones menores.

Conclusiones: La BGCD es un procedimiento adecuado para la estadificación ganglionar de pacientes con CEC de pene, con una baja tasa de complicaciones y puede evitar la linfadenectomía inguinal en la mayoría de los pacientes.

Palabras clave: cáncer de pene, carcinoma escamocelular, ganglios linfáticos, biopsia de ganglio centinela dinámico y sensibilidad.

Abstract

Objective: To evaluate the dynamic sentinel lymph-node biopsy (SLNB) as a staging procedure in groins for squamous cell penile cancer (SCC) with clinically node-negative and in groins with palpable node with negative fine needle aspiration cytology (FNAC) in a single institution.

Materials and Methods: We retrospectively reviewed medical records of patients who underwent SLNB from January 2007 to August 2011. Standard statistical calculations were done to establish the performance of the test.

Results: 56 SLNB were performed in 35 patients. 12.5% of the SNLB were positive for nodal metastasis. Two turned out to be false negatives SLNB at follow-up. The sensitivity was 78%, negative predictive value 95.9%, false negative rate of 22% and 6.7% minor complications.

Conclusions: BGCD is an appropriate procedure for nodal staging of patients with SCC of the penis, with a low rate of complications and inguinal lymphadenectomy can be avoided in most patients.

Keywords: penile cancer, Squamous cell carcinoma, lymph nodes, sentinel lymph node biopsy, Sensitivity.

Contenido

	Pág.
Resumen	VII
Lista de tablas	X
Lista de abreviaturas	XI
Introducción	13
1. Materiales y Métodos:	17
1.1 Pacientes	17
1.2 Técnica de la BGCD	17
1.3 Seguimiento	18
1.4 Análisis estadístico	18
2. Resultados	19
3. Discusión	21
4. Conclusiones	23
Bibliografía	25

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 2-1: Características de los pacientes a quienes se les propuso BGCD	19
Tabla 2-2: Detección de ganglio centinela	20
Tabla 3-1: Comparación con otras series de BGCD.....	22

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Término
INC	Instituto Nacional de Cancerología
cN+	Ganglios clínicamente palpables
cN0	Ganglios clínicamente no palpables
BGCD	biopsia del ganglio centinela dinámico
BACAF	biopsia por aspiración con aguja fina
TNM 2009	sistema de clasificación de tumores malignos de la Unión Internacional Contra el Cáncer
pN0	Ganglios sin compromiso tumoral en el análisis histopatológico
<i>p</i>	error estadístico alfa
IC	Intervalo de Confianza

Introducción

El cáncer de pene es una patología infrecuente, con una incidencia de menos de 1 en 100.000 hombres en países europeos y Norteamérica; en los países en vías de desarrollo tiene una mayor afección de la población que va de 0,3 a 7 x 100.000 hombres en la India a 8,3 x 100.000 hombres en Brasil(1), la incidencia estimada para Colombia es de 1,11 x 100.000 hombres/año (2), el 95% de los casos está constituido por cáncer de células escamosas y afecta a hombres en edad promedio hacia la sexta década de la vida con un rango amplio desde la tercera a la novena década (3,4), se asocia a la presencia de fimosis, pobre higiene, condiciones inflamatorias crónicas del pene, consumo de cigarrillo e infección por virus de papiloma humano. Como único factor protector conocido se encuentra la circuncisión antes de la pubertad, pero no hay evidencia que soporte su aplicación masiva (1,3,4). El diagnóstico y tratamiento tempranos, así como un mejor entendimiento de su historia natural han mejorado la supervivencia de un 50% en los años noventa a 80% en los años más recientes(1). Su patrón de diseminación predominante es por vía linfática, presentando diseminación hematogena en las fases avanzadas de la enfermedad(5).

El tratamiento es principalmente quirúrgico ablativo con el objetivo de remover completamente el tejido neoplásico a nivel local y regional (1). El patrón de diseminación del cáncer de pene por vía linfática es secuencial, siendo inicialmente a la región inguinal superficial, posteriormente a la inguinal profunda y después a las cadenas pélvicas. Según Leijte el drenaje inicial en la región inguinal es principalmente a la zona supero medial en un 73%, con un 18,3% a la región central y un 8,7% drenando en la supero lateral, de acuerdo a las regiones descritas inicialmente por Dasseler según la desembocadura de la vena safena a la vena femoral (5). El abordaje del tumor primario y de los ganglios linfáticos inguinales puede realizarse por separado (1,4,7); en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) se prefiere realizar el abordaje simultáneo por tener beneficio al disminuir la mortalidad por el manejo temprano (3,8). El grado y la extensión del compromiso ganglionar por el cáncer de pene son los factores pronósticos más importantes de

supervivencia cáncer específico (3,6). El manejo de las regiones inguinales es variable y depende de la presencia de ganglios palpables (cN+) o no (cN0). Los pacientes con cN0 se pueden manejar con vigilancia estrecha o linfadenectomía inguinal o biopsia del ganglio centinela dinámico (BGCD), de acuerdo a la presencia de factores de riesgo o a nomogramas (1,3,9,10); y para las regiones cN+ la linfadenectomía inguinal sistemática previa confirmación mediante una biopsia por aspiración con aguja fina (BACAF) (11).

Al momento del diagnóstico el 50% de los pacientes presentan ganglios inguinales palpables, de los cuales aproximadamente un 50% presenta compromiso tumoral. Dentro del grupo de pacientes con regiones inguinales cN0 al momento del diagnóstico, aproximadamente el 20% presentan metástasis ocultas (3). Por tanto el manejo de la región inguinal clínicamente no comprometida resulta un reto clínico considerando que la vigilancia puede tener efectos negativos en la supervivencia al diferir la linfadenectomía (3,8) y realizar la linfadenectomía inguinal sistemática, aunque sea con técnica modificada, tiene una morbilidad asociada importante (12), adicionalmente un 80% de los pacientes no la requerirían. Por esto se ha planteado la BGCD como una estrategia de estudio para estos pacientes con una baja morbilidad asociada y gran efectividad (6,13).

Se define el ganglio centinela como el primer ganglio de drenaje linfático de un tejido tumoral (14), y el compromiso de dicho ganglio se considera indicador de enfermedad diseminada. En el carcinoma de pene el ganglio centinela se localiza a nivel inguinal y su compromiso por tumor obliga a la realización de una linfadenectomía inguinal. Se pueden encontrar en promedio entre 1 a 5 ganglios centinela por región inguinal en la marcación por gammagrafía y entre 1 y 6 en la patología definitiva, esta diferencia es explicable ya que no se puede diferenciar la existencia de 2 ganglios muy juntos en las imágenes (5). El concepto del ganglio centinela se desarrollo a partir de 1977 por el dr. Cabañas, pero no fue hasta el uso de imágenes dinámicas que ésta técnica ha demostrado utilidad clínica (13,14). El ganglio centinela es gammagráficamente bilateral en el 80% al 90% de los casos (5,6,15). La tasa de detección quirúrgica del ganglio centinela en regiones gammagráficamente positivas en los estudios publicados está entre el 54% y el 97%, con un promedio del 88%, siendo mayor (90,1%) en los estudios que emplean una técnica combinada de azul de isosulfan o azul de metileno y radiotrazador(16), la sensibilidad para detectar compromiso tumoral está entre el 25% y el 100% con un promedio de 88% y nuevamente es mejor con el uso

de la técnica combinada (90%), las complicaciones del procedimiento son menores y se estiman en un 4% a un 13,6%(17,18).

El objetivo del presente estudio es mostrar las características de los pacientes llevados a BGCD y los resultados obtenidos con el uso de la misma el INC.

1. Materiales y Métodos:

1.1 Pacientes

Se realizó una revisión retrospectiva de los pacientes llevados a BGCD por cáncer escamocelular de pene en el INC de enero de 2007 hasta agosto de 2011, manejados con BGCD. Se realizó un análisis de las variables demográficas, de estadificación clínica y patológica de la enfermedad, así como del resultado de la técnica de BGCD y su efecto en el manejo de los pacientes.

Todos los pacientes fueron clasificados de acuerdo a la estadificación del TNM 2009 (19). Todas las patologías fueron revisadas por el mismo grupo de patólogos oncólogos. El grado de diferenciación histológica de tumor primario se clasificó de acuerdo a la clasificación de Broders así: bien diferenciado (grado 1), moderadamente diferenciado (grado 2) y pobremente diferenciado (grado 3) (20).

El manejo regional a nivel inguinal se realizó de acuerdo a las recomendaciones de las guías europeas para manejo de cáncer de pene de 2004(1), que recomiendan efectuar BGCD a aquellos pacientes con regiones inguinales sin ganglios palpables (cN0) y a aquellos casos con regiones inguinales seleccionadas con un ganglio palpable, pequeño y móvil (cN1) posterior a una Biopsia por Aspiración con Aguja Fina (BACAF) negativa.

1.2 Técnica de la BGCD

La técnica empleada en el INC se basa en la descrita por Kroon y cols (21). Doce a veinticuatro horas previas a la cirugía se realiza una linfogammagrafía, con partículas de nanocoloide de albúmina marcado con tecnecio 99 que se inyecta intradérmicamente alrededor del tumor o en la base del mismo. En caso de penectomía previa se infiltra la base del muñón peniano. Posteriormente se toman imágenes en la gamma cámara en planos anterior y laterales hasta 2 horas posteriores a la inyección, localizando la migración del trazador a nivel inguinal ubicando el o los ganglios centinela en forma uni o bilateral. Después el paciente es llevado a cirugía, que es realizada por el mismo grupo de urólogos oncólogos desde 2007. Intraoperatoriamente la detección del ganglio centinela es guiado por una gammasonda buscando las áreas que marquen con radioactividad inguinal, al menos 2 veces el valor de aquella del trasfondo. Una vez

detectado el ganglio es removido y verificado fuera del campo quirúrgico para comprobar su radioactividad con la gammasonda. La herida es nuevamente rastreada en búsqueda de actividad residual significativa, en caso positivo se realiza la búsqueda y disección de ganglios adicionales. El examen histopatológico del ganglio centinela se realiza en cortes seriados de parafina de todo el espécimen con tinción de hematoxilina-eosina convencional e inmunohistoquímica con coctel de anticuerpos para citoqueratinas.

1.3 Seguimiento

Con el resultado de la patología del ganglio centinela se define la conducta. En caso de BGCD positivo se realiza una linfadenectomía inguinal superficial y profunda de la ingle comprometida, y en caso de ser negativo (pN0) se deja en observación esta ingle, mediante evaluación clínica periódica a intervalos de 3 meses los tres primeros años y luego cada 4 a 6 meses los siguientes 2 años. Las regiones inguinales cN0 que no marcan gammagráficamente se manejan con observación, al igual que las regiones inguinales no exploradas quirúrgicamente por no detección intraoperatoria con gammasonda.

1.4 Análisis estadístico

La tasa de falsos negativos de BGCD, la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo negativo, se calcularon basados en métodos estadísticos estándar (por ejemplo: tasa de falsos negativos = procedimientos falsos negativos / (procedimientos verdaderos positivos + procedimientos falsos positivos)). Se definió como procedimiento falso negativo a la BGCD que siendo negativa mostró desarrollo de metástasis inguinal en el seguimiento. Los pacientes que no presentaron control local del cáncer de pene (R1), que presentaron recurrencia o nuevo cáncer de pene antes de la aparición de metástasis inguinal no fueron considerados falsos. Se realizó análisis estadístico de los datos con una *p* de 0,05 tomada como significativa e intervalos de confianza del 95%.

2. Resultados

Se atendieron 90 pacientes con diagnóstico de carcinoma escamocelular de pene, de ellos 35 con al menos una región inguinal clínicamente negativa (cN0) ó cN1 con BACAF negativo, que corresponden a 70 regiones inguinales. Sus características se resumen en la Tabla 2-1. La edad promedio fue de 62,5 años (rango: 39,7 – 90,9). De las 70 regiones inguinales se realizó BGCD a 53 regiones inguinales cN0 y 3 regiones cN1 con BACAF negativo. El tiempo promedio de seguimiento de los pacientes fue de 16,1 meses con un rango de 1 a 54 meses.

Tabla 2-1: Características de los pacientes a quienes se les propuso BGCD

ESTADIFICACION PATOLOGICA T	No Ptes	%
pT1a	3	9%
pT1b	5	14%
pT2	21	60%
pT3	6	17%
GRADO DE DIFERENCIACION HISTOLÓGICA		
Bien diferenciado	18	51%
Moderadamente diferenciado	12	34%
Mal diferenciado	5	14%
INVASION LINFOVASCULAR		
AUSENTE	19	54%
PRESENTE	14	40%
NO DESCRITA	2	6%
cN		
cN0 bilateral	19	54%
cN0 unilateral	15	43%
cN1 Bilateral	1	3%

Los resultados de las características de la BGCD se resumen en la tabla 2-2. Dentro de las 56 regiones inguinales evaluadas el 84% presentó una detección gammagráfica de al menos un ganglio centinela. En el procedimiento quirúrgico se falló en su detección en 2 casos y en una ingle no se encontró ganglio en la histología del tejido resecado, para una tasa de detección del 93,6%. Estos casos fallidos se dejaron en seguimiento clínico y con imágenes sin evidencia de progresión. El promedio de ganglios centinela resecados fue de 1,9.

Se encontraron 7 ganglios centinela positivos para compromiso tumoral (pN+) para un 12,5%. Dos regiones inguinales con centinela negativo presentaron recaída a los 1,3 y 1,9 años del ganglio centinela (tasa de falsos negativos: 22%), y se llevaron a linfadenectomía inguinal con evidencia de enfermedad.

Tabla 2-2: Detección de ganglio centinela

ESTADIFICACION cN	MARCACION GAMMAGRAFICA DE CENTINELA		POSITIVIDAD CON GAMMASONDA*	HALLAZGO DE GANGLIOS EN HISTOLOGIA	PROMEDIO GANGLIOS RESECADOS
	NEGATIVA	POSITIVA			
INGLES N0 (53)	9 17%	44 83%	42 79%	41 77%	2,0 (0 A 5)
INGLES N1 (3)	0 0%	3 100%	3 100%	3 100%	1,8 (1 A 4)
TOTAL	9 16%	47 84%	45 82%	44 79%	1,9 (0 a 5)

* 2 pacientes no presentaron positividad al rastreo con gammasonda intraoperatoriamente

De las siete regiones inguinales con ganglio centinela pN+, cinco se llevaron a linfadenectomía inguinal superficial y profunda con hallazgo de ganglios adicionales comprometidos por tumor en 2 de ellas. Las 2 regiones con BGCD pN+ que no se llevaron a linfadenectomía se presentaron en 1 paciente sin control local de la enfermedad (T3R1), con rápida progresión clínica y muerte. Se presentaron 4 muertes por la enfermedad, 3 de ellas en los pacientes con ganglio centinela pN+.

La sensibilidad estimada para la BGCD fue de 78% (IC: 40%-96%), con una especificidad del 100% (IC: 90,6%-99,8%), un valor predictivo positivo del 100% (IC: 56% - 98%) y un valor predictivo negativo del 95,9% (IC: 84,7% - 99,3%). Se presentaron 3 complicaciones menores en dos pacientes (seroma, infección y dehiscencia de la herida) para un 6,7%, sin evidencia de complicaciones mayores asociadas a la BGCD.

3. Discusión

La utilización de la BGCD tiene la posibilidad de detectar en forma precoz y con ganglios clínicamente negativos el compromiso tumoral regional con una buena sensibilidad (promedio 90%) como se evidenció en un reciente metaanálisis de la literatura (16), además de evitar la morbilidad que genera la linfadenectomía inguinal. En nuestra casuística evitó la realización de 47 linfadenectomías estadificadoras en regiones inguinales cN0 y cN1 con BACAF negativo, que aunque se realicen con técnica modificada pueden tener una morbilidad importante (36% de complicaciones menores y 18% de complicaciones mayores) (12). Para algunos expertos la BGCD resulta controversial (25) por cuanto el desarrollo de metástasis nodal probó ser fatal en 4 de 6 pacientes luego de BGCD negativa (6), pero en ninguno de los 2 pacientes cN0 que presentaron recurrencia en nuestra serie se presentó desenlace fatal.

Comparado con la linfadenectomía inguinal modificada sistemática donde la recurrencia tumoral inguinal en pacientes de riesgo intermedio y alto para compromiso linfático es del 10,5%(26) en nuestra serie se presentaron dos recurrencias inguinales equivalentes al 4,2% de los pacientes de riesgo intermedio y alto demostrando que no solo es equivalente a la realización de una linfadenectomía modificada sistemática sino con una morbilidad menor (5,3% vs 38%).

La BGCD no se realiza de forma estandarizada a nivel mundial y hay estudios que sugieren que la técnica para su realización tiene efectos importantes sobre el rendimiento de la prueba, particularmente en la sensibilidad (16, 23, 27). En la segunda serie de Leijte (2007) luego de introducir la ecografía mas BACAF de todos los ganglios sospechosos ecográficamente (aumentados de tamaño) previo a la linfogammagrafía, la exploración quirúrgica de todas las regiones inguinales gammagráficamente negativas luego de la aplicación de azul de isosulfan y además la resección de todos los ganglios aumentados de tamaño en vecindad al centinela mejoraron la sensibilidad de un 81% a un 95%, resultados que se mantuvieron al introducir dicho protocolo a otra institución (27). Jensen (2009) (15) solo suma a la técnica convencional de BGCD la ecografía más BACAF de ganglios sospechosos igualmente con buenos resultados en sensibilidad. La especificidad en éste y otros estudios es del 100%(15-16). Los falsos positivos son prácticamente inexistentes pues el estándar diagnóstico es el estudio histopatológico de los

ganglios inguinales. Se compararon los resultados del presente estudio con otras series de BGCD en los que se permite una comparación por regiones inguinales (Tabla 3-1) (15,17,18, 22-24). Se tomaron tres puntos importantes de los resultados de la técnica: porcentaje de ingles pN+ a la BGCD, sensibilidad de la prueba y porcentaje de complicaciones, encontrando que nuestros resultados están dentro de lo reportado por otros autores. Aun así es posible mejorar los resultados para lo que puede ser necesario implementar algunas recomendaciones de otros grupos como realizar BACAF a todos los ganglios visibles ecográficamente(23), marcación con azul de isosulfan en todos los pacientes(16) y reseca los ganglios aumentados de tamaño adyacentes al centinela aunque no tengan radioactividad significativa (23).

Tabla 3-1: Comparación con otras series de BGCD

ESTUDIO	N° de ingles (pacientes)	Ingles pN+ a BGCD (%)	Sensibilidad (%)	Complicaciones (%)*
Perdona S, et al (2005) (18)	42 (22)	28,6	92	13,6
Hungerhuber E, et al (2006) (22)	10 (15)	33,3	63	-
Leijte JA, et al (2007) (23)	157 (92)	13,4	81	10,2
	105 (58)	19	95	5,7
Hadway P, et al (2007) (17)	143 (75)	14,7	95	4
Spiess PE, et al (2007) (24)	42 (21)	11,9	71	-
Jensen JB, et al (2009) (15)	97 (52)	20,6	91	4
Presente estudio	56 (35)	12,5	78	6,7

*2 estudios no reportan % de complicaciones porque los pacientes fueron llevados a BGCD y linfadenectomía inguinal sistemática.

Dentro de las debilidades de nuestro estudio está: la naturaleza retrospectiva del mismo, el corto tiempo de seguimiento del grupo de pacientes pues en los estudios previos el tiempo máximo al desarrollo de metástasis inguinal luego de tratamiento del primario fue de 24 meses (8). En general luego de 2 años de seguimiento clínico negativo se considera que no hay compromiso inguinal (23). Con un tiempo de seguimiento mayor es posible que aumente el número de falsos negativos afectando el estimado del rendimiento de la prueba.

4. Conclusiones

La BGCD es una técnica de estadificación adecuada para los pacientes con cáncer de pene, asociada a una mínima morbilidad, ideal para pacientes con regiones inguinales cN0 y con las consideraciones anteriormente descritas puede ser útil en pacientes con regiones inguinales cN1 con BACAF inguinal negativo, evitando la morbilidad de la linfadenectomía inguinal sistemática. Se necesita de un equipo multidisciplinario y de un grupo experto para la realización de este procedimiento. Esperamos que con la aplicación de estrategias de mejoramiento en la realización de la BGCD, un mayor número de pacientes y un mayor tiempo de seguimiento de nuestros pacientes los resultados demuestren una mayor eficiencia de la BGCD.

Bibliografía

- 1) Solsona E, Algaba F, Horenblas S, et al: EAU Guidelines on Penile Cancer. *Eur Urol* 2004; 46:1-8.
- 2) Ramírez G, Bermúdez AJ: Carcinoma de Pene Hospital Universitario del Valle, *Uro Col* 2004, 13: 47-50
- 3) Ornellas AA, Kinchin EW, No'brega BL, et al: Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. *J Surg Oncol* 2008; 97:487-95.
- 4) Di Capua SC, Lujan MS, Morales SG, et al: Cáncer de pene. Nuestra experiencia en 15 años. *Act Urol Esp* 2009;33:143-148.
- 5) Leijte JA, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, et al. Anatomical mapping of lymphatic drainage in penile carcinoma with SPECT-CT: implications for the extent of inguinal lymph node dissection. *Eur Urol* 2008;54:885-890.
- 6) Kroon BK, Horenblas S, Meinhardt W, et al. Dynamic sentinel node biopsy in penile cancer: evaluation of 10 years experience. *Eur Urol* 2005;47: 601–606.
- 7) Cataño CJ, Pérez NJ, Aparicio SA. Manejo actual del cáncer de pene en el Hospital Universitario de San Ignacio. *Urol Col.* 2010; 19: 13-18.
- 8) Kroon BK, Horenblas S, Lont AP, et al. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. *J Urol* 2005 Mar;173: 816-819.
- 9) Kattan MW, Ficarra V, Artibani W, et al. Nomogram Predictive of Cancer Specific Survival in Patients Undergoing Partial or Total Amputation for Squamous Cell Carcinoma of the Penis. *J Urol* 2006;175:2103-2108.
- 10) Horenblas S: Lymphadenectomy in Penile Cancer. *Urol Clin N Am* 2011 38: 459–469.
- 11) Saisorn I, Lawrentschut N, Leewansangtong S, et al. Fineneedle aspiration cytology predicts inguinal lymph node metastases without antibiotic pretreatment in penile carcinoma. *BJU Int* 2006; 97:1225-8.
- 12) Coblenz Timothy R, Theodorescu Dan: Morbidity of modified prophylactic inguinal lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 2002; 168:1386-1389.
- 13) Tanis PJ, Lont AP, Meinhardt W, et al. Dynamic sentinel node biopsy for penile cancer: reliability of a staging technique. *J Urol* 2002;168:76–80.
- 14) Horenblas S, Jansen L, Meinhardt W, et al: Detection of occult metastasis in squamous cell carcinoma of the penis using a dynamic sentinel node procedure. *J Urol* 2000; 163:100–4.
- 15) Jensen JB, Jensen KM, Ulhoi BP et al: Sentinel lymph-node biopsy in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* 2009; 103: 1199-1203.
- 16) Sadeghi R, Gholami H, Rasoul ZS, et al. Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy for Inguinal Lymph Node Staging of Penile Squamous Cell Carcinoma: Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *J Urol* 2012;187:25-31.

- 17) Hadway P, Smith Y, Corbishley C, et al. Evaluation of dynamic lymphoscintigraphy and sentinel lymph-node biopsy for detecting occult metastases in patients with penile squamous cell carcinoma. *BJU Int* 2007; 100: 561–5.
- 18) Perdoná S, Di De Autorino RS, Gallo L, et al. Dynamic sentinel node biopsy in clinically node-negative penile cancer versus radical inguinal lymphadenectomy: a comparative study. *Urology* 2005; 66: 1282–6.
- 19) Sobin LH, Gospodariwics M, Wittekind C et al: TNM Classification of Malignant Tumors. UICC International Union Against Cancer 7th edition, Willy-Blackwell, 2009; 239-42.
- 20) Broders, A. C.: Squamous-cell epithelioma of the skin. *Ann Surg*, **73**: 141, 1921
- 21) Kroon BK, Horenblas S, Estourgie SH, et al: How to avoid false-negative dynamic sentinel node procedures in penile carcinoma. *J Urol* 2004; 171: 2191 - 2194.
- 22) Hungerhuber E, Schlenker B, Frimberger D et al. Lymphoscintigraphy in penile cancer: limited value of sentinel node biopsy in patients with clinically suspicious lymph nodes. *World J Urol* 2006; 24: 319–24.
- 23) Leijte JA, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, et al. Reliability and Safety of Current Dynamic Sentinel Node Biopsy for Penile Carcinoma. *Eur Urol* 2007;52:170-177.
- 24) Spiess PE, Izawa JI, Bassett R et al. Preoperative lymphoscintigraphy and dynamic sentinel node biopsy for staging penile cancer: results with pathological correlation. *J Urol* 2007; 177: 2157–61.
- 25) Pettaway C.A, Hegarty P.K, Dinney C.P, Controversies in ilioinguinal lymphadenectomy for cancer of the penis. *Urol Clin North Am* 2010, 37: 421-434.
- 26) d’Ancona CA, de Lucena RG, Querne FA, et al. Long-term Followup of Penile Carcinoma With High Risk for Lymph Node Invasion Treated With Inguinal Lymphadenectomy. *J Urol* 2004;172:498–501.
- 27) Leijte JA, Hughes B, Graafland NM, et al. Two-center evaluation of dynamic sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the penis. *J Clin Oncol* 2009;27:3325.