

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ»

РАК СТАТЕВОГО ЧЛЕНА

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

2025

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Стаховський Едуард Олександрович	завідувач науково-клінічним відділенням пластичної та реконструктивної онкоурології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку» МОЗ України, член-кор. НАН України, д.м.н., професор; провідний науковий співробітник науково-клінічного відділення
Войленко Олег Анатолійович	пластичної та реконструктивної онкоурології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку» МОЗ України, д.м.н., професор;
Стаховський Олександр Едуардович	провідний науковий співробітник науково-клінічного відділення торако-абдомінальної онкології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку» МОЗ України, д.м.н.;
Вітрук Юрій Васильович	старший науковий співробітник науково-клінічного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку» МОЗ України, д.м.н.;
Кононенко Олексій Анатолійович	лікар-уролог науково-клінічного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку» МОЗ України, к.м.н.;
Тимошенко Андрій В'ячеславович	лікар-уролог науково-клінічного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку» МОЗ України, к.м.н.;
Гречко Богдан Олегович	лікар-уролог науково-клінічного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку» МОЗ України.
Кошель Деніс Олександрович	лікар-уролог науково-клінічного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку» МОЗ України;
Буйвол Олег Васильович	лікар-уролог поліклінічного відділення державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку» МОЗ України;
Іванкова Валентина Степанівна	завідувач науково-клінічного відділення радіоонкології з блоком закритих ізотопів державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку» МОЗ України, д.м.н., професор;
Столярова Оксана Юріївна	завідувач відділенням дистанційної променевої терапії клініки радіології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку» МОЗ України, д.м.н.;
Мед Владислав Вячеславович	завідувач науково-дослідним відділом патологічної анатомії та цитопатології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку» МОЗ України;
Лялькін Сергій Анатолійович	завідувач науково-клінічного відділу клінічної онкології клініки онкогематології та клінічної онкології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку » МОЗ України, д.м.н. , професор
Касап Наталя Вікторівна	лікар-онколог відділення клінічної онкології №1 науково-клінічного відділу клінічної онкології клініки онкогематології та клінічної онкології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку» МОЗ України.
Кротевич Михайло Станіславович	лікар-патолог науково-дослідного відділу патологічної анатомії та цитопатології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку» МОЗ України, к.м.н.;
Болгова Людмила Севастьянівна	лікар-лаборант науково-дослідного відділу патологічної анатомії та цитопатології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку» МОЗ України, д.м.н., професор;

Логінова лікар-лаборант науково-дослідного відділу патологічної анатомії та
Євгенія цитопатології державного некомерційного підприємства «Національний
Олександрівна інститут раку» МОЗ України, к.б.н.;

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

заступник директора-начальник управління стандартизації медичної та
реабілітаційної допомоги Департаменту стандартів в сфері охорони
Гуленко здоров'я державного підприємства «Державний експертний центр
Оксана Іванівна Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи
з методологічного супроводу

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я
України є членом Guidelines International Network**
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти:

Зайцев Валерій Іванович професор кафедри загальної хірургії та урології Буковинського
державного медичного університету;
Савчук Руслан Валерійович професор кафедри загальної, дитячої та військової хірургії з
курсом урології Одеського національного медичного
університету, д.мед.н, завідувач відділення урології та
трансплантології комунального некомерційного підприємства
«Міська клінічна лікарня №10» Одеської міської ради,
головний позаштатний спеціаліст з урології Департаменту
охорони здоров'я Одеської міської ради.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2029 рік

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

18FDG-PET	18F-фтор-2-дезоксид-глюкоза позитронно-емісійна томографія
5-FU	5-фторурацил
ASCO	Американського товариства клінічної онкології
LN	лімфатичний вузол
LND	розсічення лімфатичних вузлів
PeIN	інтраепітеліальна неоплазія статевого члена
ICCR	Міжнародна кооперація зі звітності про рак
ILND	радикальна пахвинна лімфатична дисекція
TNM	Класифікація пухлин, вузлів і метастазів
ISUP	Міжнародне товариство урологічної патології
CSS	ракоспецифічна виживаність
ENE	<i>наявність екстранодального розширення</i>
DSNB	динамічна біопсія сторожового вузла
FNAC	тонкоголкова аспіраційна цитологія
SN	сторожовий вузол
SPECT	однофотонна емісійна комп'ютерна томографія
SPECT/CT	однофотонна емісійна комп'ютерна томографія/комп'ютерна томографія
EBRT	зовнішня променева терапія
IQ	іміквімод
rILND	радикальної пахової дисекції лімфовузлів
fsILND	фасціальнo-зберігаюча пахвинна лімфатична дисекція
RILND	радикальна пахвинна лімфатична дисекція
LNy	продуктивність лімфовузлів
LNden	щільність лімфовузлів
VEIL	відеоендоскопічна пахової LND
RAVEIL	автоматизованої відеоендоскопічної пахової LND
PLND	дисекцію тазових лімфатичних вузлів
pPLND	Профілактична PLND
NAC	Неoad'ювантна хіміотерапія
TIP	паклітаксел, іфосфамід і цисплатин
TPF	доцетаксел, цисплатин і фторурацил
pCR	повної ремісії
ORR	Частота об'єктивної відповіді
TTP	Розрахунковий середній час до прогресування
AdJ	ад'ювантна терапія
aRT	ад'ювантна променева терапія
ENE	позавузове розширення
ILND	дисекція пахових лімфатичних вузлів
mo	місяць
n	кількість пацієнтів
NCDB	Національна база даних раку
PET	<i>позитронно-емісійна томографія</i>
US	<i>ультразвукове дослідження</i>
УЗД	ультразвукове дослідження статевого члена
OS	<i>загальне виживання</i>
ЗВ	загальна виживаність

RFS	безрецидивне виживання
yr	рік
LRC	локо-регіонарний контроль
PR	часткова відповідь
SD	стабільні захворювання
EGFR	рецептор епідермального фактора росту
IEF	Міжнародний індекс еректильної функції
EDITS	Перелік еректильної дисфункції оцінки задоволеності лікуванням
IM-GI	індекс зображення чоловічих геніталій
SEAR	задоволеність життям у сексуальному житті, самооцінка та стосунки
EAU	Європейська асоціація урологів
ЯЖ	якість життя
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВПЛ	вірус папіломи людини
ПКР	плоскоклітинний рак
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
СО	систематичний огляд
СНІД	синдром набутого імунодефіциту
ДНК	Дезоксирибонуклеїнова кислота
ДІ	довірчий інтервал
ІГХ	імуногістохімічне дослідження
ВР	відношення ризиків
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ЛГ	локальна гібридизація
РНК	рибонуклеїнова кислота
МРТ	магнітно-резонансна томографія
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
КТ	комп'ютерна томографія
ШКФ	швидкість клубочкової фільтрації

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ. СИНТЕЗ НАСТАНОВИ

Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови ***EAU-ASCO COLLABORATIVE GUIDELINES ON PENILE CANCER (2024 рік)***, що була обрана робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з раком статевого члена (РСЧ) і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичного втручання, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. Клінічна настанова була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням Опитувальника AGREE.

Запропонована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. Клінічна настанова «Рак статевого члена» має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів.

ЗМІСТ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови	2
СПИСОК СКОРОЧЕНЬ	4
ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ. СИНТЕЗ НАСТАНОВИ	6
ЗМІСТ	
1. ВСТУП	8
1.1 Мета і завдання	8
1.2 Склад панелі	8
1.3 Доступні публікації	9
1.4 Історія публікацій	9
1.5 Передмова	9
2. МЕТОДОЛОГІЯ	10
2.1 Ідентифікація даних	10
2.2 Огляд і майбутні цілі	10
3. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОЛОГІЯ	10
3.1 Визначення раку статевого члена	10
3.2 Епідеміологія	12
3.3 Фактори ризику, прогноз і профілактика	13
3.4 Патологія	14
3.4.1. Грубе поводження зі зразками патології	15
3.4.2. Звіт про патологію	15
3.4.3. Виставлення оцінок	16
3.4.4. Патологічні прогностичні фактори	16
3.4.5. Рак статевого члена та ВПЛ	17
3.4.6. Біопсія статевого члена: патологічні та технічні міркування	17
3.4.7. Резюме доказів і вказівки щодо патологічної оцінки зразків пухлин	18
4. КЛАСИФІКАЦІЯ	18
4.1 Класифікація TNM	18
4.2 Групування раку за стадіями	19
5. ДІАГНОСТИКА І СТАДІЮВАННЯ	20
5.1 Первинне ураження	20
5.1.1 Фізичне обстеження	20
5.1.2 Візуалізація первинної пухлини	20
5.1.3 Біопсія статевого члена: показання	20
5.2 Визначення стадії лімфовузлів	20
5.2.1 Фізичне обстеження	21
5.2.2 Пацієнти з клінічно негативними вузлами (cN0)	21
5.2.2.1. Нехірургічні варіанти стадіювання	21
5.2.2.2. Показання до хірургічного стадіювання	21
5.2.2.3. Хірургічні варіанти стадіювання	22
5.2.3. Пацієнти з клінічно позитивними вузлами (cN+)	23
5.3. Резюме доказів і рекомендацій щодо діагностики та встановлення стадії раку статевого члена	23
6. ЛІКУВАННЯ	24
6.1 Лікування первинної пухлини	24
6.1.1 Лікування поверхневих неінвазивних захворювань (PeIN, Ta)	25
6.1.2 Лікування інвазивного захворювання, обмеженого голівкою (cT1/T2)	26
6.1.3 Місцево поширене захворювання (T3–T4)	30
6.1.4 Місцевий рецидив після органозберігаючої операції	31
6.1.5 Резюме доказів та рекомендації щодо місцевого лікування раку статевого члена	31
6.2 Лікування регіонарних лімфовузлів: клінічно виражене захворювання (cN1–cN3)	33
6.2.1. Вступ	33
6.2.2. Захворювання cN1–N2: радикальна пахова лімфатична дисекція	34

6.2.3.	Профілактична тазова лімфатична дисекція	37
6.3	Клінічна хвороба N3 (cN3).....	39
6.3.1.	Діагностична оцінка	39
6.3.2.	Стратегія управління	39
6.3.3	Відбір пацієнтів для консолідувальної радикальної пахової/тазової лімфаденектомії	39
6.3.4	Хірургічна техніка	40
6.3.5	Резюме доказів та рекомендацій щодо хірургічного лікування захворювання cN3	40
6.4	Роль мультимодальної хіміотерапії/променевої терапії в лікуванні (регіонарних) лімфатичних вузлів	41
6.4.1.	Системна терапія	41
6.4.2.	Радіотерапія	43
6.5	Системна та паліативна терапія прогресуючого захворювання.....	46
6.5.1.	Вступ	46
6.5.2.	Хіміотерапія.....	46
6.5.3	Роль променевої терапії в паліативній	47
6.5.4	Резюме доказів і рекомендацій щодо системної та паліативної терапії прогресуючого раку статевого члена	48
7.	ДИНАМІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ	48
7.1	Незадоволені потреби	48
7.2	Обґрунтування подальших заходів.....	48
7.2.1	<i>Коли і як проводити подальше спостереження</i>	49
7.2.2	<i>Рецидив первинної пухлини</i>	49
7.2.3	<i>Регіональний рецидив</i>	49
7.3	Служби підтримки пацієнтів	50
7.3.1	<i>Психологічна підтримка</i>	50
7.3.2	<i>Якість життя</i>	51
7.3.3	<i>Функція сечовипускання</i>	52
7.3.4	<i>Статева функція</i>	52
7.3.5	<i>Лімфедема</i>	53
7.4	Централізація служб лікування раку статевого члена	54
7.5	Резюме доказів і рекомендацій щодо подальшого спостереження та якості життя...55	
8.	ЛІТЕРАТУРА	57

1. ВСТУП

1.1 Мета і завдання

Рекомендації Європейської асоціації урологів (EAU) – Американського товариства клінічної онкології (ASCO) щодо раку статевого члена містять найновішу інформацію щодо діагностики та лікування плоскоклітинного раку статевого члена (ПКР).

Необхідно підкреслити, що клінічні настанови представляють найкращий рівень доказів, доступних експертам, але дотримання рекомендацій настанов не обов'язково призведе до найкращих результатів лікування для конкретного пацієнта. Рекомендації ніколи не можуть замінити клінічний досвід під час прийняття рішень щодо лікування для окремих пацієнтів, а радше допомагають зосередити рішення. Врахування особистих цінностей та уподобань/особистих обставин пацієнта є надзвичайно важливим. Рекомендації не є повноваженнями та не мають на меті бути правовими стандартами догляду.

1.2 Склад панелі

Панель рекомендацій EAU-ASCO щодо раку статевого члена складається з міжнародної міждисциплінарної групи клініцистів, включаючи урологів, патологів, онкологів, радіаційних онкологів та захисників пацієнтів. Члени цієї Панелі були обрані на основі їх досвіду та представляють мультидисциплінарних професіоналів, які піклуються про пацієнтів із підозрою

на рак статевого члена. Усі експерти, залучені до підготовки цього документа, подали заяви про потенційний конфлікт інтересів, які можна переглянути на веб-сайті EAU Uroweb: <http://uroweb.org/guideline/penile-cancer/>.

1.3 Доступні публікації

Доступний короткий довідковий документ (кишенькові вказівки). Це скорочена версія, яка може потребувати консультації разом із повною текстовою версією. Цей оновлений документ 2023 року представляє повний перегляд попередньої (2018) публікації. Усі попередні версії можна переглянути на веб-сайті EAU: <https://uroweb.org/guidelines/archive/penile-cancer>.

1.4 Історія публікацій

Рекомендації EAU щодо раку статевого члена були вперше опубліковані в 2000 році; поточна публікація EAU-ASCO за 2023 рік представляє повний перегляд попередньої версії.

1.5 Передмова

Рак статевого члена має значний вплив на якість життя (ЯЖ) у багатьох відношеннях. Пацієнти не лише страждають від психологічного та емоційного стресу, пов'язаного з діагнозом рак, і тим, що це означає протягом усього життя, але також страждають від психологічного впливу та стигматизації раку на інтимну частину тіла. Лікування також викликає значні фізичні та емоційні зміни, що призводить до відчуття каліцтва, втрати мужності та подолання впливу на сечовипускання та сексуальну функцію, що, у свою чергу, може призвести до розриву стосунків і відходу від суспільства. Довготривале лікування лімфедими також є проблемою для багатьох із цих чоловіків.

Як Панель з рекомендацій, ми вирішили підкреслити важливість якості життя при раку статевого члена на початку наших рекомендацій, ми твердо переконані, що ці важливі емоційні, соціальні та фізичні потреби обговорюються та розглядаються на ранніх стадіях лікування пацієнта за допомогою цілісного та міждисциплінарного підходу. Важливою частиною цілісного підходу є доступ до паліативної допомоги. Визначення паліативної допомоги, надане Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), полягає в тому, що вона «є важливою частиною інтегрованих, орієнтованих на людей послуг охорони здоров'я. Полегшення серйозних страждань, пов'язаних із здоров'ям, фізичних, психологічних, соціальних чи духовних, є глобальною етичною відповідальністю» [1]. Як наслідок, доступ до паліативної допомоги має бути доступним для пацієнтів протягом усього шляху розвитку раку.

Важливо усвідомлювати зміну потреб пацієнта з діагнозом рак статевого члена навіть через багато місяців після завершення лікування, і тому належне подальше спостереження та послуги з підтримки пацієнтів також є критично важливим аспектом лікування раку статевого члена.

Реальність полягає в тому, що велика частина літератури про цей рідкісний вид раку за останні два десятиліття зосереджена на онкологічних наслідках, а не на функціональних результатах і результатах якості життя. Необхідно зробити набагато більше, щоб дослідити ці проблеми та вирішити численні незадоволені потреби пацієнтів з діагнозом рак статевого члена, деякі з яких описані в таблиці 1.1 [2].

Таблиця 1.1: Незадоволені потреби хворих на рак статевого члена

Емоційні потреби	Потреби у стосунках	Медичні потреби
Втрата мужності	Вплив на стосунки з партнером	Відсутність порад, як впоратися
Шок/недовіра	Сексуальність	Лімфедема
Депресія/печаль	Занепокоєння продуктивністю/не може задовольнити партнера	Відсутність інформації про те, чого очікувати після операції
Страх	Занепокоєння щодо того, як розповісти родині	Сісти сходити в туалет/ особиста чистота
Тривога	Відносини погіршені або втрачені	Відсутність реабілітації/підтримуючого догляду
Збентеження/	Уникання зустрічей з	Пропущений/невірний діагноз

клеймо	друзями/нових стосунків	
--------	-------------------------	--

2. МЕТОДОЛОГІЯ

2.1 Ідентифікація даних

Для Рекомендацій щодо лікування раку статевого члена 2023 року було виявлено, зіставлено та оцінено нові відповідні докази шляхом структурованої оцінки літератури. Комплексний пошук літератури було проведено для двох основних розділів: епідеміології, етіології, патології та служби підтримки пацієнтів. Пошукові бази даних включали Medline, EMBASE та Кокранівські бібліотеки.

Усі історії пошуку доступні в Інтернеті, як і протоколи та публікації різних систематичних оглядів (СО).

Для решти розділів тексту було проведено три СО:

Огляд 1. Яке найбільш ефективне лікування первинної пухлини у чоловіків з інвазивним раком статевого члена: систематичний огляд доступних варіантів лікування та їх результатів [3].

Огляд 2. Лікування раку статевого члена з ураженням лімфатичних вузлів: систематичний огляд (у експертній оцінці).

Огляд 3. Систематичний огляд і мета-аналіз мінімально інвазивних процедур для стадії пахових вузлів при раку статевого члена: DSNB і VEIL (рукопис у підготовці).

Для кожної рекомендації в настановах є супровідна онлайн-форма оцінки ефективності, яка включає оцінку співвідношення користі та шкоди та вподобання пацієнтів щодо кожної рекомендації. Форми оцінки ефективності базуються на керівних принципах методології GRADE, але не претендують на GRADE [4, 5]. Кожна форма оцінки ефективності стосується кількох ключових елементів, а саме:

1. загальна якість доказів, які існують для рекомендації, посилення, використані в цьому тексті, класифікуються відповідно до системи класифікації, модифікованої з рівнів доказовості Оксфордського центру доказової медицини [6];
2. величина впливу (окремий або сукупний вплив);
3. достовірність результатів (точність, послідовність, неоднорідність та інші статистичні або пов'язані з дослідженням фактори);
4. баланс між бажаними та небажаними результатами;
5. вплив цінностей і переваг пацієнта на втручання;
6. впевненість у цінностях і перевагах пацієнта.

Ці ключові елементи є основою, яку комісії використовують для визначення оцінки ефективності кожної рекомендації. Ефективність кожної рекомендації представлена словами «сильна» або «слабка» [7]. Ефективність кожної рекомендації визначається балансом між бажаними та небажаними наслідками альтернативних стратегій лікування, якістю доказів (включаючи достовірність оцінок), а також характером і мінливістю цінностей і уподобань пацієнтів.

Додаткову інформацію можна знайти в розділі загальної методології цього видання та онлайн на веб-сайті EAU; <http://www.uroweb.org/guideline/>. Список асоціацій, які схвалюють Керівні принципи EAU, також можна переглянути онлайн за вказаною вище адресою.

2.2 Огляд і майбутні цілі

Цей документ пройшов незалежну рецензію перед публікацією. Усі публікації, що впливають із опублікованих СО, пройшли рецензування.

Результати СО, що триває, будуть включені в оновлення 2024 року Рекомендацій ASCO-EAU щодо раку статевого члена. Одна з таких перевірок зараз триває:

- Систематичний огляд і мета-аналіз мінімально інвазивних процедур визначення стадії пахових вузлів при раку статевого члена: DSNB і VEIL.

3. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОЛОГІЯ

3.1 Визначення раку статевого члена

Понад 95% випадків раку статевого члена є ПКР. Існує кілька визнаних підтипів ПКР статевого члена з різними клінічними ознаками та природним перебігом захворювання (див. таблицю

3.1). ПКР статевого члена зазвичай виникає з епітелію внутрішньої крайньої плоті або головки.

Таблиця 3.1: Гістологічні підтипи раку статевого члена згідно з класифікацією BOOЗ 2020 [8, 9], частота та результати (змінено з [10])

Підтип	Частота (% випадків)	Смертність (%)	Інші особливості
ВПЛ-незалежний ПКР			
Звичайний	45 – 75	20 – 38	Діагностика виключення. Різні ступені диференціації
Псевдогіперпластичний*	< 1	0	Добре диференційована поверхнево розповсюджувана псевдоепітеліоматозна гіперплазія
Псевдозалозистий*	< 1	30	Низькодиференційований рак з акантолітичним псевдопросвітом, що імітує залози
Бородавчастий	3 – 8	0	Надзвичайно добре диференційована пухлина з широкою основою, яка висувається спереду. Немає повідомлень про метастази
Веррукозний	< 1	0	Ендофітний лабіринтовий тип росту з широкими краями, що виштовхуються.
Папілярний	2 – 15	0 – 6	Сосочки, вкриті добре або помірно диференційованими клітинами без койлоцитів
Саркоматоїдний	1 -7	45 – 90	Двофазна епітеліальна та веретенклітинна неоплазія. Найбільш агресивний і гірший прогноз.
Змішаний	10 – 19	3 – 7	Два або більше підтипів в одному зразку. Прогноз залежить від залучених підтипів.
ВПЛ-асоційований			
Базалоїдний	4 – 10	21 – 67	Рівномірні базалоїдні клітини в гніздах або листках, з комедонекрозом або різким зроговінням.
Бородавчастий	5 – 10	0 – 10	Кондиломатозні сосочки з центральними фіброваскулярними ядрами та койлоцитами.
Світлоклітинний	< 1	20 – 30	Гнізда або листи клітин з великою, прозорою цитоплазмою з центральним географічним некрозом.
Лімфоепітеліомоподібний	< 1	Невідомо	Низькодиференційовані клітини з домішкою щільного лімфоплазмоцитарного та еозинофільного інфільтрату.
Змішаний	4 - 10	30 – 50	Переважно бородавчасто-базалоїдна карцинома згідно з BOOЗ 2022.
Інший			
ПКР НВІ (не вказано інше)	Невідомо	Невідомо	Кератинізуюча карцинома. Це слід використовувати лише тоді, коли оцінка p16 недоступна.
Аденосквамозний	1 – 2	0–14	Гнізда плоскоклітинної пухлини змішані з незначним муцинозним залозистим компонентом.
Мукоепідермоїдний	Невідомо	Невідомо	У класифікації BOOЗ немає чіткого поділу між аденосквамозним і мукоепідермоїдним. Критерії слинних залоз можна застосовувати, але консенсусу немає.

ВПЛ = вірус папіломи людини; ПКР = плоскоклітинний рак; BOOЗ = Всесвітня організація

охорони здоров'я.

** Класифікація ВООЗ 2022 вважає ці підтипи частиною звичайного ПКР. Це вважається варіантом веррукозного раку.*

3.2 Епідеміологія

Захворюваність на рак статевого члена різна в усьому світі (рис.3.1.). У промислово розвинених країнах рак статевого члена є рідкісним явищем із загальною захворюваністю близько 0,94/100 000 чоловіків у Європі та 0,5 у США [11, 12]. Навпаки, у Південній Америці, Південно-Східній Азії та деяких частинах Африки захворюваність набагато вища і може становити 1–2% злویксісних захворювань у чоловіків [12]. Річна захворюваність з поправкою на вік становить 0,7–3,0 в Індії, 8,3 у Бразилії (відповідно на 100 000) і вища в таких частинах Африки, як Уганда [12, 13].

В Європі між країнами є значні відмінності. Дані з Норвегії показали збільшення стандартизованих за віком показників захворюваності за 5-річні періоди з 2001 по 2015 роки порівняно з попередніми періодами (0,65/100 000 у 1956–60 роках проти 0,91/100 000 у 2011–2015 роках) з орієнтовним річним показником відсоткової зміни +0,80% [14]. У Сполученому Королівстві стандартизований за віком рівень захворюваності зріс на 28% між 1993 і 2018 роками. Ця тенденція спостерігалася у вікових групах від 50 до 79 років. Показники захворюваності залишалися незмінними для обох крайніх вікових груп (< 50 і > 79 років) [15]. Згідно з 16 реєстрами раку у Франції, рівень захворюваності між 2009 і 2011 роками становив 0,59 на 100 000 чоловіків (95% ДІ: 0,50–0,68), і ці показники залишаються стабільними з 1989 [16].

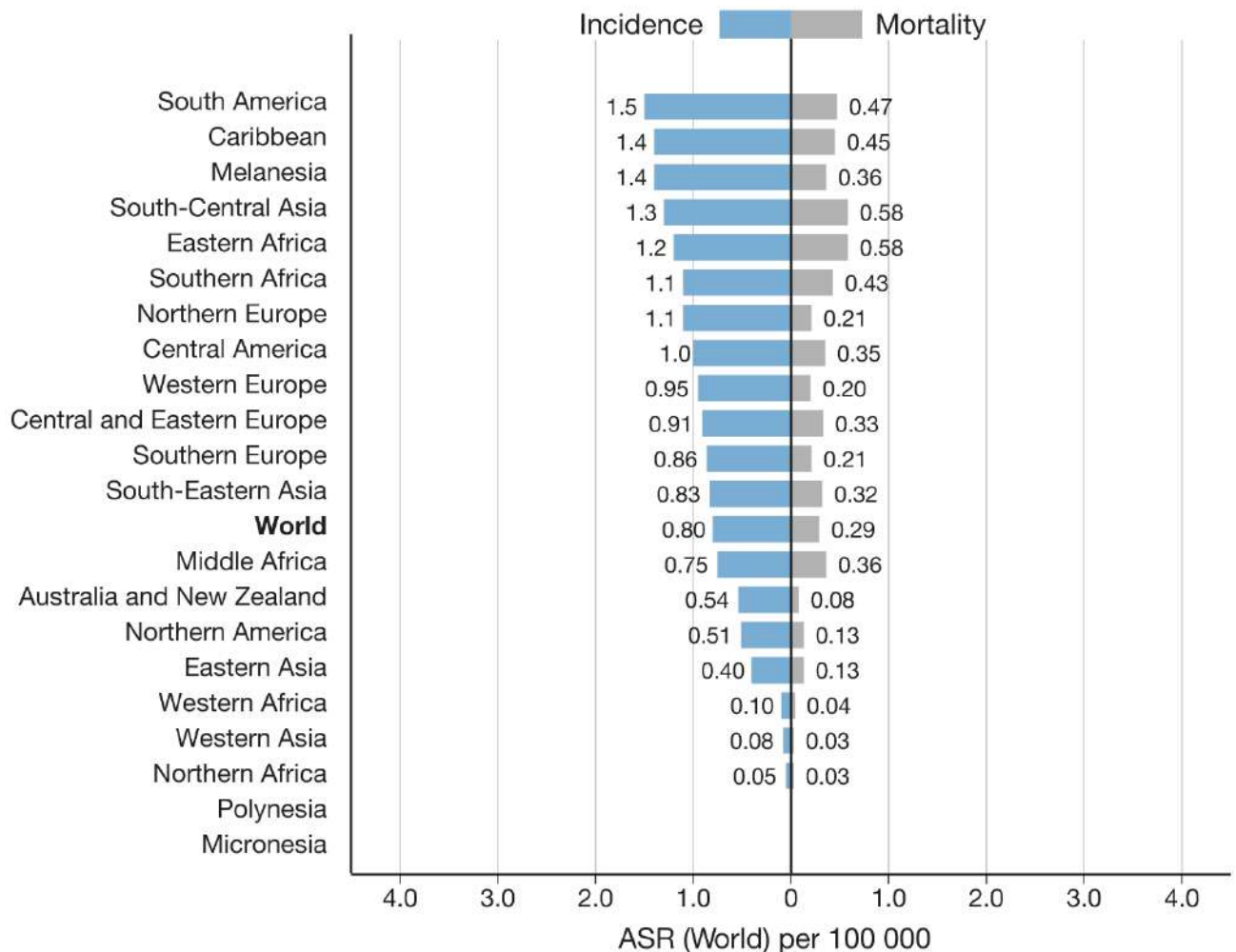
У США на захворюваність на рак статевого члена впливає расова та етнічна приналежність, причому найвища захворюваність у білих латиноамериканців (1,01), за ними йдуть жителі Аляски та корінні американські індіанці (0,77), афроамериканці (0,62) і білі неіспаномовні (0,51), відповідно на 100 000 чоловіків. Загальний рівень захворюваності з поправкою на вік знизився між 1973 і 2002 роками; за десятиліття з 0,84 (1973–1982), до 0,69 (1983–1992) і 0,58 (1993–2002) на 100 тис. чоловіків відповідно [17]. Зростаюча тенденція, яка дещо перевершує попередні показники захворюваності, була описана за допомогою даних спостереження, епідеміології та кінцевих результатів (SEER) за 2000–2016 рр. [18], показуючи орієнтовний річний показником відсоткової зміни +3,5% з 2004–2016 рр. [19].

Захворюваність зростає з віком [15, 20], з піком у шостому десятилітті, але зустрічається у молодших чоловіків [21]. Рак статевого члена поширений у регіонах з високою поширеністю вірусу папіломи людини (ВПЛ), і приблизно від однієї третини до половини випадків раку пояснюється ВПЛ-асоційованим канцерогенезом [22, 23]. Немає повідомлень про зв'язок цього раку з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) або синдромом набутого імунодефіциту (СНІД).

Підводячи підсумок, здається, що незначне зростання захворюваності спостерігається в західних/розвинених країнах, швидше за все, спричинене вищими показниками інфікування ВПЛ, що також спостерігається при раку ротоглотки [24].

Рисунок 3.1: Річний рівень захворюваності (стандартизований у світі) за територією [25]

Age standardized (World) incidence and mortality rates, penis



3.3 Фактори ризику, прогноз і профілактика

Було визначено кілька факторів ризику раку статевого члена, таких як фімоз, хронічне запалення статевого члена, склеротичний лишай, куріння, ультрафіолетова фототерапія та низький соціально-економічний статус, серед інших [26].

На результат пацієнта впливають клінічні та гістологічні особливості. Дані SEER США з 18 реєстрів онкологічних захворювань показали загальну 5-річну відносну виживаність 67% без суттєвих змін при порівнянні 5-річних періодів між 2000–2014 роками. Пацієнти з локалізованим захворюванням показали найкращий результат із 5-річною відотною виживаністю до 81%. Пацієнти з віддаленими метастазами мають найгірші результати з лише 16% 5-річної відотною виживаності [27].

Інфекція вірусом папіломи людини є основним фактором ризику раку статевого члена [28]. Дезоксирибонуклеїнова кислота (ДНК) вірусу папіломи людини була виявлена у зразках тканин інтраепітеліальної неоплазії та інвазивного раку статевого члена. Вірус ВПЛ взаємодіє з онкогенами та генами-супресорами пухлин (гени *p16*, *P53*, *Rb*) [29, 30]. Рівень ВПЛ-позитивності відрізняється між різними гістологічними підтипами ПКР статевого члена. Вірус папіломи людини є кофактором у канцерогенезі деяких підтипів ПКР статевого члена, тоді як інші не пов'язані з ВПЛ. Ризик раку статевого члена підвищується у пацієнтів із загостреними кондиломами [31]. СО 52 досліджень показав, що загальна поширеність ВПЛ раку статевого члена становить 50,8% (95% ДІ: 44,8–56,7). Серед ВПЛ-асоційованих карцином найвищу поширеність показала базалоїдна карцинома (84%), потім бородавчасто-базалоїдна карцинома (75,7%) і бородавчата карцинома (58,7%). У гістологічно ВПЛ-незалежних карциномах поширеність ВПЛ становила 19,4%. Найчастішими генотипами ВПЛ були ВПЛ16 (68,3%, 95% ДІ: 58,9–77,1), за ними йшов генотип ВПЛ 6 з низьким ризиком (8,1%, 95% ДІ: 4,0–13,7) [23].

Ранні дослідження ВПЛ продемонстрували непослідовний зв'язок із прогнозом. В одному дослідженні було повідомлено про значно кращу 5-річну виживаність за хворобою (DSS) для ВПЛ-позитивних порівняно з ВПЛ-негативними випадками (93% проти 78%) [32], тоді як різниці в лімфатичних вузлах (LN) не було. метастазів і 10-річної виживаності повідомлялося в іншому дослідженні [33]. Цей мінливий зв'язок із результатом залишається нез'ясованим, але деякі дослідження показали, що це може бути пов'язано зі специфічним лікуванням [34] і пов'язане з різними гістологічними підтипами [35]. Мета-аналіз, опублікований у 2018 році [36], повідомив про зведений HR 0,61 для ВПЛ-позитивних випадків раку статевого члена, що відповідає раку голови, шиї [37] і анального раку [38], з відношенням ризику 0,34 і 0,54, відповідно. Позитивний результат імуногістохімічного дослідження *p16* (ІГХ), сурогату активності ВПЛ, продемонстрував прогностичну цінність для виживаності за хворобою (відношення ризику [ВР]: 0,45) на основі двох мета-аналізів [36, 39]. Подібні тенденції спостерігалися при раку вульви та анального раку [38, 40].

Немає значного зв'язку між захворюваністю на рак статевого члена та шийки матки, хоча половина випадків раку статевого члена та практично всі випадки раку шийки матки пов'язані з ВПЛ [41]. У статевих партнерів-жінок пацієнтів із раком статевого члена не виявлено підвищеної захворюваності на рак шийки матки [42].

Наразі, за винятком обмеженої кількості країн, немає загальних рекомендацій щодо вакцинації ВПЛ у чоловіків через різні ВПЛ-асоційовані моделі ризику раку статевого члена та шийки матки. Мета-аналіз показав, що частота анальних (відношення ризиків [ВР]: 0,42), оральних (ВР: 0,16) та цервікальних ВПЛ інфекцій (ВР: 0,22) була знижена у вакцинованих групах порівняно з контрольними групами, що свідчить про те, що ВПЛ вакцинація призводить до попередження інфікування ВПЛ [43]. Вакцинація проти вірусу папіломи людини у чоловіків показала більш ніж 50% ефективність проти анальних інтраепітеліальних уражень, але не було отримано значущих оцінок щодо інвазивного раку статевого члена, анального відділу та голови та шиї [44]. Оскільки до 50% інвазивного раку статевого члена та 80% передпухлинних уражень є ВПЛ-асоційованими, вакцинація проти ВПЛ заохочується [45].

Фімоz тісно асоційований з інвазивним раком статевого члена [46–49], внаслідок асоційованих хронічних інфекцій. Однак смегма не є канцерогеном [48]. Захворюваність на склерозний лишай є відносно високою у пацієнтів з раком статевого члена, але не асоційована з несприятливими гістопатологічними ознаками, включаючи інтраепітеліальну неоплазію статевого члена (PeIN). Іншими епідеміологічними факторами ризику є куріння сигарет, низький соціально-економічний статус та низький рівень освіти [47, 49].

Неонатальне обрізання знижує захворюваність на рак статевого члена; однак, здається, це не зменшує ризик PeIN [46]. Найменша захворюваність на рак статевого члена в ізраїльських євреїв (0,3/100000/рік). Одне дослідження типу «випадок-контроль» показало, що захисний ефект неонатального обрізання проти інвазивного раку статевого члена (коефіцієнт ризику: 0,41) був набагато слабшим, коли аналіз обмежувався чоловіками без фімозу в анамнезі (коефіцієнт ризику: 0,79, 95% ДІ: 0,29–2) [46].

3.4 Патологія

Плоскоклітинний рак становить понад 95% злоякісних новоутворень статевого члена. Невідомо, як часто ПКР передують передракові утворення [50–53]. Інтраепітеліальна неоплазія статевого члена вважається попередником ПКР статевого члена, PeIN класифікуються на ВПЛ-незалежний, відомий як диференційований PeIN, ВПЛ-асоційований, за тією ж схемою, що й інвазивні аналоги (див. Таблицю 3.2). Такі клінічні терміни, як «еритроплазія Кейра, бовеноїдний папулез і хвороба Боуена» не рекомендуються, виходячи з класифікації ВООЗ 2022 року [8, 54].

Виявлено різні гістологічні типи ПКР статевого члена з різними моделями росту, клінічною агресивністю та асоціаціями ВПЛ (див. табл. 3.1). Існують численні змішані форми, такі як бородавчasto-базалоїдна форма, з 50–60% найпоширенішою змішаною формою, звичайна бородавчаста (гібридна), звичайна базалоїдна та звичайна папілярна, а також інші більш рідкісні комбінації.

Іншими злоякісними ураженнями статевого члена, набагато рідше, ніж ПКР статевого члена, є меланоцитарні ураження, мезенхімальні пухлини, лімфоми та метастази. Метастази

статевого члена часто мають походження в простаті, сечовому міхурі або колоректальному [55]. Повідомлялося про різні типи саркоми статевго члена [8].

Таблиця 3.2: Класифікація інтраепітеліальної неоплазії статевго члена [8]

• ВПЛ-незалежна
о Диференційована PeIN
• ВПЛ-асоційована PeIN
о Загальні моделі: базалоїдний (недиференційований), бородавчастий (кондиломатозний) і змішаний
о Інші (менш часті) моделі: педжетоїдна, світлоклітинна та веретеноподібна гістологія

3.4.1. Грубе поводження зі зразками патології

Зрізи тканин визначають точність гістологічного діагнозу. Невеликі ураження повинні бути включені повністю, більші ураження повинні мати принаймні 3-4 блоки пухлини з анатомічними орієнтирами. Зразки повинні бути правильно орієнтовані хірургами та, у разі обрізання або відновлення поверхні головки, належним чином закріплені, щоб забезпечити чітку оцінку країв резекції. Пенектомічні зразки необхідно провести через уретру та поздовжньо розрізати на дві половини для оцінки проникнення в структури статевго члена. У більших пухлинах ідентифікація дистального відділу уретри на макроскопі (як і під мікроскопом) може бути важкою. Рекомендується повне включення та зрізи, оскільки вони забезпечують кращий фон для відповідної ідентифікації анатомічних структур, що може покращити точне визначення стадії з мінімальним збільшенням вартості [56]. SLN слід оцінювати відповідно до стандартизованого протоколу ПГХ [57] для виявлення мікрометастазів; Зразки після лімфаденектомії/розсічення лімфатичних вузлів (LND) слід нанести чорнилом, а потім належним чином оцінити лімфовузли, оскільки екстракапсулярне розширення суттєво впливає на визначення стадії вузла та рішення щодо лікування. Другий огляд патології є дуже бажаним для цієї рідкісної пухлини [58], як і створення комплексних центрів направлення для лікування раку статевго члена на національному рівні [58, 59].

3.4.2. Звіт про патологію

Для цілей стандартизації та збору даних, коли це можливо, слід використовувати шаблон набору даних від Міжнародної кооперації зі звітності про рак (ICCR). Звіт про патологію повинен включати анатомічне місце первинної пухлини, гістологічний тип ПКР, ступінь, перинеуральну інвазію, глибину інвазії, васкулярну інвазію (венозну/лімфатичну), характер інвазії, уретральну інвазію, інвазію губчастого/кавернозного тіл, хірургічні краї та результати ПГХ *p16* [60-63] (табл. 3.3). Підтвердження присутності ВПЛ у зразку (наприклад, полімеразна ланцюгова реакція [ПЛР], локальна гібридизація [ЛГ] для вірусної ДНК/рибонуклеїнової кислоти [РНК]) є бажаним, але наразі воно проводиться лише в дослідницьких умовах.

Таблиця 3.3: Інформація для включення в звіти про патологію карциноми статевго члена

Тип інформації*	Рекомендовано	Вимагається
Клінічна інформація Попереднє лікування (топічна, променева терапія, хіміотерапія)	X	
Хірургічна процедура		X
Локалізація пухлини Анатомічні структури, задіяні зовні (наприклад: крайня плоть, головка статевго члена тощо) і в глибині (наприклад: м'ясиста оболонка, губчасте тіло тощо)		X
Макроскопічний розмір пухлини Розмір пухлини Максимальна товщина		X
Фотодокументація	X	

Ідентифікація блоку з описом локалізації проб		X
Гістологічний тип пухлини		X
Гістологічний ступінь		X
Мікроскопічні максимальні розміри Глибина інвазії (тобто міліметри від базальної мембрани до найглибшої точки інвазії) Поєднання великих і мікроскопічних пухлин, якщо вони великі		X
Ступінь інвазії (мікроскопічне підтвердження всіх залучених анатомічних структур)		X
Передня інвазія пухлини (штовхання на широкій основі, деструктивна, але чітко окреслена, деструктивна нерегулярна/пальцеподібна інвазія/розростання пухлини) [64-66]	X	
Лімфосудинна інвазія [67, 68]		X
Периневральна інвазія		X
Стан країв у мм (краї за зразком)		X
Стан лімфовузлів Розмір найбільшого вузлового відкладення пухлини (не розмір лімфовузла) Загальна кількість лімфовузлів, кількість позитивних лімфовузлів, екстракапсулярне поширення (ECS), пахова або тазова область, про які слід повідомляти окремо для кожного випадку		X
Стадія pTNM		X
Оцінка ВПЛ (принаймні на основі p16 IGH)		X

* * Див. також набір даних ICCR: <https://www.iccr-cancer.org/datasets/published-datasets/urinary-male-genital/penis/>.

3.4.3. Виставлення оцінок

Класифікація пухлин, вузлів і метастазів (TNM) для раку статевого члена включає ступінь пухлини на основі її прогностичної значущості. Було показано, що класифікація пухлини при раку статевого члена сильно залежить від спостерігача і може бути проблематичною, особливо у великих пухлинах, які можуть бути неоднорідними. Це може вплинути на лікування, оскільки може бути розбіжність між оцінкою біопсії та резекції [50]. Угода між спостерігачами залежить від досвіду та спеціалізації патологоанатома. Загалом узгодженість між спостерігачами є від слабкої до помірної (Fleiss' kappa 0,07–0,55) [69]. Тим не менш, поки не буде розроблено нову методологію класифікації ПКР статевого члена, рекомендується класифікація на основі ВООЗ/Міжнародного товариства урологічної патології (ISUP) (див. таблицю 3.4), при цьому ступінь 3 і саркоматоїд вважаються низькодиференційованими.

Таблиця 3.4: Рекомендації щодо класифікації ПКР статевого члена

Особливість	Ступінь 1	Ступінь 2	Ступінь 3	Саркоматоїдна
Цитологічна атипія	Легка	Середня	Анаплазія	Саркоматоїдна
Кератинізація	Зазвичай надмірна	Менш помітна	Може бути присутня	Відсутня
Міжклітинні містки	Помітні	Зрідка	Декілька	Відсутні
Мітотична активність	Рідкісна	Збільшена	Надмірна	Надмірна
Край пухлини	Штовхаючий/добрий	Інфільтративний/невизначений	Інфільтративний/невизначений	Інфільтративний/невизначений

3.4.4. Патологічні прогностичні фактори

Патологічний підтип, периневральна інвазія, лімфосудинна інвазія [67], глибина інвазії та ступінь первинної пухлини є сильними предикторами поганого прогнозу та високої смертності від раку [70]. Вищий ступінь та лімфосудинна інвазія є предикторами поширення метастазів.

Ураження/інвазія лімфосудинного простору часто спостерігається на пізніх стадіях, але також може спостерігатися при ранніх інвазивних пухлинах високого ступеня злоякісності та деяких гістологічних підтипах [71, 72]. Ступінь метастазування лімфовузлів та екстракапсулярне поширення також є сильними предикторами прогнозу.

Інвазія уретри не вважається прогностичним фактором (UICC, 8 видання) [73]. Тим не менш, інвазія в проксимальніший відділ уретри може означати дуже агресивний ПКР з поганим прогнозом, ймовірно, через інвазію в розташовані нижче ерекtilьні тіла (див. таблицю 4.1). CO виявив, що інвазія губчастого тіла (pT2) продемонструвала кращу ракоспецифічну виживаність (CSS), але не принесла переваги загальному виживанню порівняно з інвазією кавернозних тіл [74]. Було запропоновано модифікований pT2/T3, враховуючи ознаки високого ступеня лімфосудинної та периневральної інвазії у відповідь на цю невідповідність [75]. Екстракапсулярне розширення навіть в одному лімфовузлі має поганий прогноз і позначається як pN3 [76-78].

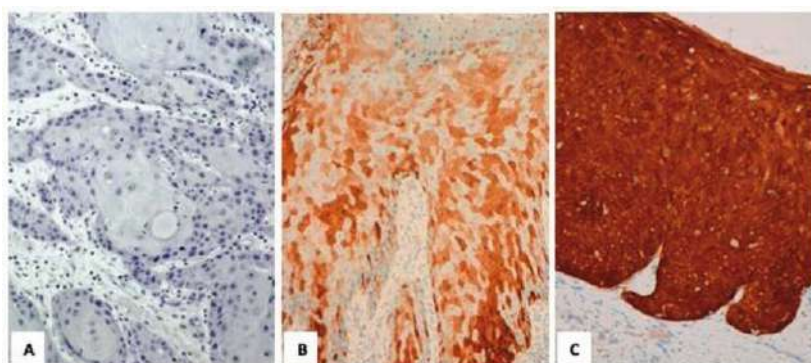
Що та ін. запропонували прогностичний індекс, який включає ступінь, анатомічний рівень інфільтрації та периневральної інвазії, щоб передбачити ймовірність метастазів у паховому лімфовузлі та 5-річну виживаність [79]. Салі та ін. запропонували оцінку гістопатологічного ризику, що включає ступінь, анатомічний рівень ураження та заміну периневральної інвазії інфільтрацією [66]. Були описані інші клінічні, патологоанатомічні та рентгенологічні оцінки, а також номограми, але жодна з них не була порівняльно підтверджена, що не дозволяє давати рекомендації.

3.4.5. Рак статевго члена та ВПЛ

У класифікації ВООЗ 2022 року наявність ВПЛ є ключовим фактором для класифікації ПКР статевго члена [8]. Однак у більшості клінічних випадків стандартна молекулярна оцінка статусу ВПЛ недоступна.

p16 ІГХ використовується як сурогат наявності генотипу ВПЛ високого ризику та маркера онкогенної активності. За відсутності більш досконалих методик корисно віднести ПКР статевго члена до ВПЛ-асоційованих підтипів. Загальна позитивність *p16* ІГХ при раку статевго члена становила 41,6% [23]. Більшу позитивність спостерігали у морфологічних ВПЛ-асоційованому ПКР (85,8%) порівняно з ВПЛ-незалежним ПКР (17,1%) [23]. Порівняно з РНК ЛГ, *p16* ІГХ показала чутливість 100% і специфічність 71%, остання покращилася до 89% з урахуванням високої інтенсивності для *p16* ІГХ позитивності [80]. Ці дані вказують на те, що чутливість, специфічність і прогностичні значення для позитивності ВПЛ можна покращити за допомогою суворого порогового значення *p16* ІГХ, запропонованого Кубілья та ін. [81] (Рисунок 3.2). ISUP повідомило, що 80% їхніх респондентів під час консультаційної конференції з молекулярної патології урогенітального раку використовували *p16* ІГХ для відділення ВПЛ-асоційованого від ВПЛ-незалежного PeIN і ПКР і дали рекомендації щодо використання *p16* ІГХ [82].

Рис. 3.2: Моделі експресії *p16*. (А) відсутність фарбування; (В) мозаїчний малюнок фарбування; (С) блочний малюнок фарбування. Тільки (С) вважається позитивним для *p16*.



3.4.6. Біопсія статевго члена: патологічні та технічні міркування

Важливе значення має якість біопсії [50]. У більшості випадків отримання пункційної

біопсії (наприклад, 2–3 мм) під місцевою анестезією достатньо для підтвердження діагнозу. У біоптатах із середнім розміром 1 мм важко було оцінити глибину інвазії в 91% випадків [50]. Крім того, судинні та лімфатичні пухлинні емболії виявляли лише в 9–11% випадків [50]. Таким чином, у випадках, коли необхідна оцінка глибини інвазії, краще провести інцизійну біопсію, яка є достатньо глибокою для правильної оцінки ступеня інвазії та стадії.

3.4.7. Резюме доказів і вказівки щодо патологічної оцінки зразків пухлин

Резюме доказів	Рівень доказовості
Захворюваність на рак статевого члена змінюється залежно від географічного розташування, раси та етнічної приналежності.	2a
Західні розвинені країни спостерігали незначне збільшення захворюваності, що може бути спричинене більш високими показниками інфікування ВПЛ.	2a
Аналогічно з іншими ВПЛ-асоційованими раками, статус ВПЛ може впливати на виживаність за хворобою раку статевого члена, але потрібно більше даних, підкреслюючи важливість звичайної оцінки статусу ВПЛ у всіх хворих на рак статевого члена.	2b

Рекомендації	Оцінка ефективності
Патологічна оцінка зразків раку статевого члена повинна включати стадію pTNM (див. Розділ 4) та оцінку ступеня пухлини.	Сильна
Патологічна оцінка зразків раку статевого члена повинна включати оцінку p16 за допомогою імуногістохімії.	Сильна
Патологічна оцінка зразків раку статевого члена повинна слідувати звіту про синоптичний набір даних ICCR.	Сильна

ICCR = Міжнародна кооперація зі звітності про рак.

4. КЛАСИФІКАЦІЯ

4.1 Класифікація TNM

8-е видання UICC/AJCC TNM є системою класифікації раку статевого члена, яка використовується на даний момент і востаннє оновлювалась у 2017 році [73, 83]. Порівняно з попереднім (7-м) виданням були внесені деякі зміни. Категорія T1 поділяється на дві різні групи ризику залежно від відсутності або наявності лімфоваскулярної інвазії, периневральної інвазії або поганої диференціації (T1a проти T1b відповідно, див. таблицю 4.1) [84]. Крім того, інвазія в уретру раніше класифікувалась як захворювання T3. Однак пухлина біля проходу може безпосередньо проникнути в дистальний відділ уретри через губчасте тіло, що не є асоційованим із гіршим результатом. Крім того, попередні дослідження показали, що інвазія губчастого тіла є асоційованою з нижчою частотою метастазів у пахові лімфовузли і має кращу виживаність порівняно з інвазією кавернозного тіла. Тому інвазія в губчасте та кавернозне тіла класифікується відповідно на T2 та T3 [85, 86]. Пацієнти з пухлинами T4, що поширюються на прилеглі тканини (наприклад, передлобкову жирову клітковину, мошонку, сім'яний канатик, лобкову кістку, простату).

Категорію pN1 було модифіковано, щоб включати до двох односторонніх метастазів лімфовузлів, тоді як категорію pN2 було модифіковано, щоб включати три або більше односторонніх або будь-які двосторонні метастази лімфовузлів. Це ґрунтувалося на даних, які демонструють погані результати у випадках трьох або більше односторонніх або двосторонніх лімфовузлів порівняно з тими, що стосуються однієї або двох односторонніх лімфовузлів [86, 87]. pN3 стадія визначається як тазові вузли (одно- або двосторонні) або наявність екстранодального розширення (ENE) (пахового або тазового, незалежно від кількості метастазів лімфовузлів) [73, 83]. Подальше заочеревинне поширення лімфовузлів краніально до тазового шаблону класифікується як позарегіонарне і, отже, як віддалені метастази.

Таблиця 4.1: Клінічна та патологічна класифікація раку статевого члена UICC/AJCC 8-

Клінічна класифікація	
T - первинна пухлина	
Tx	Первинну пухлину неможливо оцінити
T0	Немає ознак первинної пухлини
Tis	Карцинома in situ (інтраепітеліальна неоплазія статевого члена – PeIN)
Ta	Неінвазивна бородавчаста карцинома*
T1	Пухлина вражає субепітеліальну сполучну тканину
T1a	Пухлина вражає субепітеліальну сполучну тканину без лімфосудинної інвазії або периневральної інвазії та не є погано диференційованою
T1b	Пухлина вражає субепітеліальну сполучну тканину з лімфосудинною інвазією або периневральною інвазією або є низькодиференційованою
T2	Пухлина вражає губчасте тіло з інвазією уретри або без неї
T3	Пухлина вражає кавернозне тіло з інвазією в уретру або без неї
T4	Пухлина вражає інші прилеглі структури
N - Регіонарні лімфатичні вузли	
cNx	Регіонарні лімфатичні вузли оцінити неможливо
cN0	Пахові лімфатичні вузли не пальпуються або помітно збільшені
cN1	Пальпується рухливий односторонній паховий лімфатичний вузол
cN2	Пальпуються рухливі множинні або двосторонні пахові лімфатичні вузли
cN3	Фіксована пахова вузлова пухлина або тазова лімфаденопатія, одно- чи двостороння
M - Віддалені метастази	
cM0	Віддалених метастазів немає
cM1	Віддалені метастази
Патологічна класифікація	
Категорії pT відповідають клінічним категоріям T.	
Категорії pN засновані на біопсії або хірургічному видаленні	
pN - регіонарні лімфатичні вузли	
pNX	Регіонарні лімфатичні вузли оцінити неможливо
pN0	Відсутність метастазів у регіонарні лімфатичні вузли
pN1	Метастази в один або два пахових лімфатичних вузла
pN2	Метастази більш ніж у двох односторонніх пахових вузлах або двосторонніх пахових лімфатичних вузлах
pN3	Метастази в тазових лімфатичних вузлах, одностороннє або двостороннє або позавузлове поширення метастазів у регіонарні лімфатичні вузли
pM - Віддалені метастази	
pM1	Віддалені метастази підтверджені мікроскопічно
G - Гістопатологічна оцінка	
GX	Ступінь диференціації неможливо оцінити
G1	Добре диференційований
G2	Помірно диференційований
G3	Мало диференційований
G4	Недиференційований

* Включаючи бородавчасту карциному.

4.2 Групування раку за стадіями

У 8-му виданні UICC TNM стадію II було заново розділено на стадію IIA та стадію IIB на основі категорій T. Стадія IIA визначається як T1b–2N0M0, тоді як стадія IIB визначається як T3N0M0 [73] (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 Стадія/прогностичні групи UICC TNM [73]

Стадія	T	N	M
0	Tis	N0	M0
	Ta	N0	M0
I	T1a	N0	M0
IIA	T1b	N0	M0
	T2	N0	M0
IIB	T3	N0	M0
IIIA	T1–3	N1	M0
IIIB	T1–3	N2	M0
IV	T4	Будь-який N	M0
	Будь-який T	N3	M0
	Будь-який T	Будь-який N	M1

5. ДІАГНОСТИКА І СТАДІЮВАННЯ

5.1 Первинне ураження

5.1.1 Фізичне обстеження

Первинний рак статевого члена зазвичай є клінічно вираженими ураженнями, які часто проявляються у вигляді піднятих або виразкових уражень, які можуть бути локально деструктивними [88]. Дуже важливо відзначити, що зовнішній вигляд пухлин статевого члена може бути неоднорідним і іноді може бути прихованим під крайньою плоттю у випадку фімозу. Фізичне обстеження повинно включати огляд і пальпацію всього статевого члена (для виявлення потенційних уражень пропуску). Слід зазначити розміри, анатомічне розташування та ступінь місцевої інвазії, а також рекомендується оцінити довжину розтягнутого пеніса.

5.1.2 Візуалізація первинної пухлини

Фізичне обстеження є надійним методом для оцінки розміру пухлини статевого члена та клінічної стадії T [89]. Щоб відрізнити захворювання T1 від захворювання T2, проведення магнітно-резонансної томографії (МРТ) не перевершує фізичне обстеження. Однак, якщо немає впевненості, що пухлина проникає в кавернозні тіла (сT3), і якщо розглядаються варіанти органозберігаючого лікування (наприклад, глансектомія), МРТ може бути корисним [90, 91]. СО показав чутливість і специфічність МРТ у прогнозуванні корпоральної інвазії 80% (95% ДІ: 70–87%) і 96% (95% ДІ: 85–99%) відповідно [92, 93]. МРТ також може надати корисну інформацію щодо резектабельності у випадку великих (T4) пухлин з інвазією в сусідні структури. МРТ зі штучною ерекцією та без неї показала подібну точність локального визначення стадії [93]. Якщо МРТ недоступне, можна розглянути ультразвукове дослідження статевого члена (УЗД) [94].

5.1.3 Біопсія статевого члена: показання

Біопсія пухлини статевого члена повинна бути отримана, якщо є сумніви щодо точної природи ураження. Однак навіть у клінічно очевидних випадках гістологічна інформація з біопсії може полегшити рішення про лікування (наприклад, показання до хірургічного визначення стадії). Гістологічне підтвердження також необхідне для визначення тактики лікування, коли планується лікування місцевими лікарськими засобами, променевою терапією або лазерною хірургією [88]. Технічні та гістопатологічні міркування щодо біопсії статевого члена див. у розділі 3.4.6.

5.2 Визначення стадії лімфовузлів

Рак статевого члена метастазує поетапно через лімфатичну систему, спочатку в пахові вузли, вузли таза і, в кінці, у віддалені вузли [95]. Менше 5% пацієнтів мають віддалені метастази, і вони, як правило, супроводжуються регіональним ураженням лімфовузлів. Як

наслідок, найважливішим прогностичним фактором для виживання при раку статевго члена є наявність і ступінь вузлових метастазів, з 5-річним CSS приблизно 95%, 80%, 65% і 35% для N0, N1, N2 або N3 захворювання відповідно [96, 97].

У пацієнтів із клінічно негативними вузлами в паху (відсутність підозрілих пальпованих вузлів, cN0) нерандомізоване контрольоване дослідження (РКД) виявило, що рання операція з видалення лімфовузлів призвела до 3-річної виживаності у 84% порівняно з 35% у тих, хто отримав відстрочену операцію із частотою ENE 20% порівняно з 95% у групах ранньої та відстроченої хірургії відповідно [98]. Тому виявлення лімфатичного поширення якомога раніше є вирішальним елементом лікування раку статевго члена. Оскільки рак статевго члена спочатку розповсюджується на пахові лімфовузли, початкове визначення стадії лімфовузла зосереджено на якомога ранішому виявленні (мікро)метастатичного захворювання в пахових лімфовузлах, а візуалізація віддалених метастазів показана лише пацієнтам із клінічно позитивними вузлами.

5.2.1 Фізичне обстеження

Ретельна пальпація обох пахових відділів для виявлення збільшених/патологічних пахових лімфовузлів повинна бути частиною первинного фізичного огляду пацієнтів із підозрою на рак статевго члена. Однак достовірне фізичне обстеження може бути складним у разі ожиріння та у пацієнтів з попередньою операцією на паху. Крім того, можуть виникати збільшені лімфовузли, вторинні до інфікування первинної пухлини (а не метастази). Застосування антибактеріальних лікарських засобів з метою усунення збільшених вузлів може затримати подальше визначення стадії та лікування, тому не рекомендується [99]. На підставі фізичного обстеження пацієнтів можна розділити на пацієнтів без підозрілих вузлів при фізичному обстеженні (клінічно негативні вузли, cN0) і пацієнтів із підозрілими пальпованими вузлами (клінічно позитивні вузли, cN+). При підозрі на патологічні лімфовузли при пальпації; слід зазначити кількість, розташування, розмір і те, чи є вузол стаціонарним чи мобільним.

5.2.2 Пацієнти з клінічно негативними вузлами (cN0)

Якщо підозрілих вузлів при пальпації не виявлено (cN0), приблизно у 20-25% пацієнтів все ще можуть бути приховані метастази, тому необхідне додаткове визначення стадії [100].

5.2.2.1. Нехірургічні варіанти стадіювання

На жаль, немає валідованих номограм або онкомаркерів, які могли б надійно передбачити залучення лімфовузлів. Звичайні методи візуалізації, такі як УЗД, комп'ютерна томографія (КТ) або МРТ, не можуть виявити мікрометастази, а 18F-фтор-2-дезоксид-глюкоза позитронно-емісійна томографія (18FDG-PET) не виявляє метастази LN < 10 мм [101]. -103]. Таким чином, ці методи візуалізації мають обмежену цінність і не рекомендуються для рутинного використання у пацієнтів з клінічно негативними вузлами, у яких метою є виявлення невеликих, субклінічних метастазів лімфовузлів [104, 105]. Однак ці методи візуалізації можуть бути корисними для виявлення збільшених/аномальних вузлів у пацієнтів, коли фізичне обстеження є складним (наприклад, через ожиріння).

У центрах, які пропонують динамічну біопсію сторожового вузла (DSNB) як варіант хірургічної стадії (див. Розділ 5.2.2.3.), пахове УЗД проводиться перед DSNB. Якщо виявлено сонографічно підозрілі вузли, тонкоголковою аспіраційною цитологією (FNAC) можна легко виконати під час того ж сеансу для підтвердження діагнозу метастазів у пахові лімфовузли [106]. Дослідження, що включають УЗД + FNAC як початкове дослідження у пацієнтів з клінічно негативними вузлами перед хірургічним визначенням стадії, показали чутливість і специфічність 39% і 100% відповідно. Таким чином, негативне УЗД є ненадійним для виключення метастазів лімфовузлів у пацієнтів з клінічно негативними вузлами, тому УЗД слід поєднувати з хірургічним визначенням стадії, якщо це показано. Однак, якщо УЗД + FNAC є позитивним, це може зменшити потребу в DSNB на 10–13%, дозволяючи додаткове визначення стадії та терапевтичну дисекцію LN на більш ранній стадії [107, 108]. Таким чином, рекомендується виконувати УЗД + FNAC у пацієнтів з клінічно негативними вузлами перед хірургічним визначенням стадії за допомогою DSNB.

5.2.2.2. Показання до хірургічного стадіювання

Оскільки відстрочене лікування прихованих метастазів лімфовузлів призводить до нижчої частоти CSS, а поточні неінвазивні варіанти визначення стадії (номограми, візуалізація) недостатньо надійні для виявлення мікрометастатичного захворювання, інвазивне/хірургічне визначення стадії залишається незамінним для виявлення мікрометастазів до того, як вузлові метастази стануть пальпаторними/видимими [98]. Проте, хірургічне визначення стадії є надмірним лікуванням у більшості пацієнтів, оскільки лише 20–25% усіх клінічно негативних пацієнтів мають приховані метастази.

Для відбору пацієнтів, які мають особливий ризик метастазів у вузлах, були встановлені категорії ризику на основі стадії T, ступеня диференціації та наявності лімфоваскулярної/периневральної інвазії в первинній пухлині. Добре диференційовані (G1), pTa, pTis і pT1 пухлини без лімфосудинної/периневральної інвазії (pT1a) вважаються пухлинами низького ризику. У пацієнтів із пухлинами низького ризику ризик метастазів занадто низький, щоб виправдати хірургічне визначення стадії. Помірно диференційовані (G2) пухлини pT1a вважаються проміжним ризиком і є асоційованими з 6–8% ймовірністю (мікро-)метастатичного захворювання лімфовузлів, тоді як при пухлинах pT1b G2 ризик становить 22–30%. Тому всі пухлини стадії T1b або вище вважаються пухлинами високого ризику [72, 109].

На підставі цих прогностичних факторів хірургічне визначення стадії рекомендовано для всіх пухлин високого ризику (T1 з наявністю лімфо-судинної інвазії, периневральної інвазії або низькодиференційованої, і T2–T4 будь-якого ступеня). У пухлинах середнього ризику (pT1a G2) ризик метастазування лімфовузлів слід збалансувати з ризиком хірургічної стадії в кожному конкретному випадку.

5.2.2.3. Хірургічні варіанти стадіювання

За визначенням, радикальна пахвинна лімфатична дисекція (ILND) є найточнішим хірургічним методом визначення стадії. Проте ILND також є асоційованою із найвищим рівнем ускладнень (див. Розділ 6.2 – Лікування лімфовузлів). Для зниження захворюваності при збереженні достатньої чутливості були розроблені модифіковані шаблони ILND (що складаються з коротшого розрізу шкіри; без розсічення латеральніше стегнової артерії або каудально від овальної ямки та збереження підшкірної вени) [110]. Однак модифікована ILND все ще асоційована зі значною частотою ускладнень 35–49% і хибнонегативними показниками 15–20% [111, 112]. Нещодавно було впроваджено відеоендоскопічну/роботизовану радикальну LND (див. Розділ 6.2 – Лікування лімфовузлів). Початкові звіти вказують на зменшення, головним чином, ускладнень, пов'язаних із раною, порівняно з відкритою ILND [113]. Однак не слід очікувати значного зменшення лімфатичних ускладнень, оскільки було показано, що основним предиктором лімфатичних ускладнень є кількість видалених лімфовузлів [114–116], а продуктивність лімфовузлів відеоендоскопічного підходу порівнянна з відкритою ILND. [117].

Щоб уникнути резекції непотрібних лімфовузлів і таким чином мінімізувати захворюваність хірургічного визначення стадії, було розроблено DSNB [118]. Сторожовий вузол (SN) визначається як перший лімфовузол на прямому дренажному шляху від первинної пухлини. Виходячи з цієї концепції, припускають, що якщо SN негативний, то це свідчить про відсутність лімфатичного поширення пухлини у відповідну пахову западину. Якщо гістопатологія ідентифікує (мікро)метастази SN, показане іпсилатеральне завершення ILND (див. Розділ 6.2.2) [119]. Динамічну біопсію SN зазвичай виконують з використанням комбінації радіоактивного індикатора та патентованого синього барвника для досягнення оптимальної візуалізації лімфодренажної системи до та під час операції. Останні інновації включають використання однофотонної емісійної комп'ютерної томографії/КТ (SPECT/CT) і гібридних радіоактивних і флуоресцентних індикаторів [120]. Протягом багатьох років процедура стала надійною технікою визначення стадії з високою діагностичною точністю та низьким рівнем ускладнень, особливо якщо вона виконується в спеціалізованих центрах (чутливість 92–96%, хибнонегативні результати 4–8%, частота ускладнень 6–14%) [108, 114, 121]. Недавній мета-аналіз повідомив про вищий об'єднаний хибнонегативний відсоток 12% і показав, що хибнонегативний відсоток був нижчим у центрах з великим об'ємом [122]. Це може вказувати на потенційну криву навчання та підтримує заклик до централізації лікування раку статевих членів.

Якщо DSNB недоступний, і направлення до центру з досвідом роботи з DSNB

неможливе, або якщо пацієнт не хоче ризикувати хибнонегативною процедурою, можна розглянути ІЛНД (модифікований/поверхневий/відеоендоскопічний) після інформування пацієнта про невід’ємний ризик підвищення захворюваності, асоційованої з цими процедурами.

5.2.3. Пацієнти з клінічно позитивними вузлами (cN+)

У пацієнтів із пальпованими вузлами вузлові метастази присутні приблизно в 45–80% випадків [123]. Метастази в лімфатичних вузлах бажано підтвердити гістологічно за допомогою біопсії під контролем зображення (наприклад, УЗД або КТ). У той час як у пацієнтів із cN0 подальше дослідження органів черевної порожнини та грудної клітки не рекомендується (див. Розділ 5.2.2.1), у пацієнтів із cN+ важливо клінічно визначити стадію таза та виключити віддалені метастази. Комп’ютерна томографія грудної клітки/черевної порожнини широко доступна, однак КТ має чутливість лише 20–38% для виявлення тазових лімфовузлів. МРТ є ще одним методом діагностики; зокрема у пацієнтів із протипоказанням до контрастних речовин на основі йоду, які не можуть бути визначені за допомогою КТ. Мета-аналіз, що порівнював КТ і МРТ, показав порівняльні результати з об’єднаною чутливістю 42% для КТ і 39% для МРТ, а об’єднана специфічність становила 82% для обох [124]. Візуалізація за допомогою 18FDG-PET/CT, ймовірно, буде точнішою, ніж лише КТ, у передопераційному визначенні стадії лімфовузлів малого таза, як показано при інших злоякісних пухлинах [125]. При раку статевого члена 18FDG-PET/CT продемонструвала чутливість і специфічність 91% і специфічність 100% відповідно для виявлення метастазів в області малого таза у пацієнтів з УЗД + FNAC підтвердженням позитивним результатом пахових лімфовузлів [126]. У пацієнтів, у яких початково встановлено стадію cN0, а згодом під час хірургічної стадії встановлено pN+, слід також розглянути додаткову візуалізацію грудної клітки/черевної порожнини. Лікування захворювання з позитивними вузлами додатково обговорюється в розділі 6.2.

5.3. Резюме доказів і рекомендацій щодо діагностики та встановлення стадії раку статевого члена

Резюме доказів	Рівень доказовості
Щоб відрізнити захворювання T1 від захворювання T2, МРТ не перевершує клінічне визначення стадії.	2b
Для прогнозування корпоральної інвазії (захворювання T3) МРТ показало сукупну чутливість 80% (95% ДІ: 70–87%) і 96% (95% ДІ: 85–99%) відповідно.	2b
Магнітно-резонансна томографія зі штучною ерекцією та без неї показала однакову точність локального визначення стадії.	2b
Комп’ютерна томографія, ПЕТ/КТ та МРТ не можуть виявити мікрометастази і тому мають обмежену цінність для клінічно негативних пацієнтів з вузлами, у яких метою є виявлення невеликих субклінічних метастазів лімфовузлів.	2a
Пахове УЗД + FNAC сонографічно аномальних вузлів може зменшити потребу в DSNB, якщо пухлина позитивна, дозволяючи призначити раннє терапевтичне лікування захворювання з позитивними вузлами.	2a
Для хірургічного визначення стадії пацієнтів cN0 DSNB показало високу діагностичну точність.	2a
Було показано, що біопсія сторожового вузла знижує частоту ускладнень порівняно з модифікованою, поверхневою або відеоендоскопічною паховою LND.	2b
Візуалізація за допомогою 18FDG-PET/CT у пацієнтів із клінічно позитивними вузлами показала вищу чутливість/специфічність, ніж лише КТ, у передопераційному визначенні стадії лімфовузлів таза та віддалених метастазів.	2b

Рекомендації	Оцінка ефективності
Первинна пухлина	
Виконайте детальний фізичний огляд статевого члена та зовнішніх статевих органів, записуючи морфологію, розмір і розташування ураження статевого члена, включаючи ступінь та інвазію в (сусідні) структури статевого члена.	Сильна
Виконайте магнітно-резонансну томографію (МРТ) статевого члена/первинної пухлини (штучна ерекція не обов'язкова), якщо є сумніви щодо інвазії в тіло та/або доцільності (органозберігаючої) операції. Якщо МРТ недоступна, запропонуйте ультразвукове дослідження (УЗД) як альтернативний варіант.	Слабка
Отримайте біопсію первинного ураження перед лікуванням, якщо злоякісність клінічно неочевидна або коли планується нехірургічне лікування первинного ураження (наприклад, місцеві засоби, лазер, променева терапія).	Сильна
Пахові лімфатичні вузли	
Виконайте фізичний огляд обох пахів. Запишіть кількість, латеральність і характеристики будь-яких пальпованих/підозрілих пахових вузлів.	Сильна
Клінічно без ураження лімфовузлів (cN0)	
Якщо при фізичному огляді немає пальпованих/підозрілих вузлів (cN0), запропонуйте хірургічне визначення стадії лімфовузлів усім пацієнтам із високим ризиком мікрометастатичного захворювання (T1b або вище).	Сильна
У разі захворювання T1a G2 також обговоріть спостереження як альтернативу хірургічному визначенню стадії з пацієнтами, які бажають дотримуватися суворого подальшого спостереження.	Слабка
Якщо показане хірургічне визначення стадії, запропонуйте динамічну біопсію сторожового вузла (DSNB). Якщо DSNB недоступна і направлення неможливе, або якщо пацієнт віддає перевагу після того, як був добре поінформований, запропонуйте пахову лімфатичну дисекцію (ILND) (відкриту або відеоендоскопічну).	Сильна
Якщо планується DSNB, спочатку виконайте пахове УЗД з тонкоголковою аспіраційною цитологією (FNAC) сонографічно аномальних лімфовузлів.	Сильна
Клінічно з ураженням лімфовузлів (cN0)	
Якщо при фізичному огляді є пальпований/підозрілий вузол (cN+), перед початком лікування проведіть біопсію (з контролем зображення), щоб підтвердити наявність метастазів у вузлі.	Сильна
У пацієнтів із cN+ перед початком лікування визначте стадію тазу і виключіть віддалені метастази за допомогою 18F-фтор-2-дезоксиглюкози позитронно-емісійної томографії (18FDG-PET), комп'ютерної томографії (КТ) або КТ грудної клітки та живота.	Сильна

6. ЛІКУВАННЯ

6.1 Лікування первинної пухлини

Окрім своєї ролі в сексуальному функціонуванні та сечовипусканні, повністю функціональний пеніс є центральним для відчуття цілісності, бажаності та мужності пацієнта. Таким чином, цілями лікування первинної пухлини є повне видалення пухлини зі збереженням якомога більшої кількості органів без шкоди для онкологічного контролю.

Немає жодних РКД чи обсерваційних порівняльних досліджень щодо будь-яких варіантів лікування локалізованого раку статевого члена. Збереження статевого члена є кращим у функціональних і косметичних результатах порівняно з частковою або повною пенектомією та

вважається основним методом лікування локалізованого раку статевого члена на основі ретроспективних досліджень.

Перш ніж розглядати нехірургічне лікування, необхідно встановити гістологічний діагноз і місцеве визначення стадії. Для невеликих пухлин ексцизійна біопсія може бути аналогічною лікуванню, тоді як для більших уражень, які вимагають складнішої або травматичної операції, рекомендована інцизійна біопсія (див. Розділ 3.4.6). Гістологія забезпечує підтвердження діагнозу перед лікуванням і інформує про групу ризику первинної пухлини, яка має важливі наслідки для інвазивного встановлення стадії паху. При хірургічному лікуванні необхідно отримати негативні хірургічні межі для інвазивної карциноми. Лікування первинної пухлини і регіонарних вузлів може бути як одночасним, так і поетапним.

Місцеві методи лікування малого та локалізованого раку статевого члена включають місцеву терапію, лазерну абляцію, ексцизійну хірургію, зовнішню променеву терапію (EBRT) та брахітерапію. На жаль, СО групи рекомендацій виявив повну відсутність як РКД, так і проспективних досліджень, які б оцінювали та порівнювали ефективність втручань для лікування первинної пухлини [3]. Тому рекомендації щодо лікування можуть ґрунтуватися лише на ретроспективних даних і висновках експертів. За відсутності порівняльних доказів, що підтверджують методи лікування, пацієнти повинні бути проінформовані про всі відповідні варіанти лікування для їх конкретної пухлини та ситуації, а також про потенційні переваги та недоліки кожного методу, які обговорюються для кожної стадії захворювання в наступних розділах.

6.1.1 Лікування поверхневих неінвазивних захворювань (PeIN, Ta)

Інтраепітеліальна неоплазія статевого члена може прогресувати до інвазивних уражень у 2,6–13% пацієнтів, незважаючи на лікування; отже, остаточна ліквідація та ретельний подальший моніторинг є важливими [127-129]. Більшість уражень PeIN розташовані на слизовій оболонці головки або крайньої плоті, тоді як склерозний лишай також уражає крайню плоть [128]. Таким чином, обрізання повинно бути основним хірургічним варіантом [129]. Після обрізання слизова головки ороговієє протягом 3–6 місяців, і будь-який залишковий PeIN або склерозний лишай може зникнути. Рекомендується ретельний моніторинг перед початком додаткової терапії, але на сьогоднішні дані, що підтверджують цю концепцію, обмежені [129]. Враховуючи середній час до прогресування до злоякісної пухлини тринадцять місяців [128], цей підхід видається розумним для перевірки в майбутніх клінічних дослідженнях.

6.1.1.1 Місцева терапія

Місцева терапія іміквімодом (IQ) або 5-фторурацилом (5-FU) є ефективними неінвазивними варіантами лікування першої лінії, про використання яких все частіше повідомляють [130]. 5-фторурацил проявляє свою дію через інгібування ферменту тимідилатсинтази. Хоча стандартного протоколу не існує, у звітній серії терапії PeIN часто рекомендується залишати 5-FU на 12 годин кожні 48 годин протягом 4-6-тижневого курсу лікування [131]. Іміквімод діє декількома шляхами, включаючи активацію імунних клітин через толл-подібний рецептор 7, створюючи запальну відповідь, і зазвичай використовується 3 рази на тиждень протягом 12 тижнів. Немає консенсусу чи порівняльних даних щодо оптимальних схем лікування для цих методів лікування, а докази для цих методів лікування неоднорідні, оскільки вони ґрунтуються лише на ретроспективних дослідженнях. СО, заснований на вищезгаданих даних низької якості, показав, що лікарські засоби для місцевого застосування показали частоту відповіді та рецидивів 40–100% і 20% для IQ проти 48–74% і 11% для 5-FU відповідно [132]. Оскільки застосування 5-FU зазвичай призводить до вираженої еритеми, ерозій і кірки, що тримаються протягом місяця або довше, зниження дотримання пацієнтом схем лікування може призвести до зниження ефективності. Подібним чином використання IQ ускладнюється результуючими ефектами тканин, включаючи еритему, набряки та ерозії, виразки та кірки, які не є послідовними від однієї особи до іншої [133]. Припинення застосування місцевих засобів через побічні ефекти спостерігалось в 12% випадків [132]. Рекомендується клінічно оцінити ефект лікування, а у сумнівних випадках провести біопсію, а також виправдати тривале спостереження. Недостатня відповідь і рецидиви можуть означати основне інвазивне захворювання, отже, якщо місцеве лікування не приносить результатів, його не слід повторювати.

6.1.1.2 Лазерна абляція

Лазерна абляція є альтернативним варіантом лікування. Енергетичні методи лікування, які обговорюються в літературі, включають неодим:ітрій-алюміній-гранат (Nd:YAG, проникнення 4–6 мм, довжина хвилі 1064 нм) або вуглекислий газ (CO₂, проникнення < 1 мм, довжина хвилі 10600 нм) і фотодинамічну терапію. [134]. Лазерне лікування продемонструвало загальну відповідь у 52–100% з рецидивами, зареєстрованими у 7–48% пацієнтів [132]. Було описано зміну чутливості пеніса після лазерного лікування, включаючи підвищення чутливості у 50% і зниження чутливості у 15% пацієнтів. Звіти показують відносно високу частоту місцевих рецидивів, можливо, через неадекватне проникнення, труднощі в оцінці меж уражених ділянок і відсутність уражень, які вторглися в субепітеліальну тканину [10, 135, 136]. Повторне лазерне лікування рецидивів було описано в деяких серіях без шкоди для віддалених онкологічних результатів, що, ймовірно, є результатом низького ризику уражень, які лікуються в цих серіях [137, 138]. Для кріотерапії з місцевою терапією або без неї та фотодинамічної терапії, яка індукує фотоселективну загибель клітин, є лише обмежені дані щодо лікування PeIN.

6.1.1.3 Хірургічне лікування

Розширений PeIN, залишковий PeIN у краях резекції або рецидив захворювання після абляційної або місцевої терапії можна лікувати шляхом хірургічного видалення. Шліфування головки складається з повного видалення залозистого епітелію з наступною реконструкцією за допомогою трансплантата (розрізаної шкіри [139] або слизової оболонки щок для реконструкції уретри [140]). Трансплантати, як правило, мають чудові показники приживлення на цьому добре васкуляризованому рановому ложі [141]. Повідомляється, що рецидиви низькі (0–20%), а косметичне лікування прийнятне [139, 141, 142]. Якщо це можливо, збереження коронального гребня допомагає підтримувати статеву функцію та забезпечує чудові косметичні результати, як показано в невеликому ретроспективному звіті [143]. Резекція, на відміну від абляційного або місцевого лікування, забезпечує перевагу повного гістологічного локального визначення стадії та виявлення ділянок інвазії; в одному дослідженні у випадках відновлення поверхні головки для передбачуваної PeIN до 20% пацієнтів було виявлено інвазивне захворювання при гістологічному дослідженні [139]. Хірургам і патологам наполегливо рекомендується обговорити відповідне поводження зі зразками (наприклад, закріплення шкіри після резекції) і патологічне звітування про ці випадки, щоб допомогти в подальшому лікуванні та уникнути надмірного повідомлення про позитивні межі [144].

6.1.2 Лікування інвазивного захворювання, обмеженого головкою (cT1/T2)

Якщо це можливо, невеликі та локалізовані інвазивні ураження повинні отримувати органозберігаюче лікування. Резекція первинного ураження не тільки викорінює всі захворювання в локалізованих інвазивних пухлинах, але також забезпечує остаточне патологічне визначення стадії без ризику недооцінки та відсутності внутрішньопухлинної гетерогенності, яка зустрічається при інцизійній або пункційній біопсії [10]. Пухлини крайньої плоті лікують «радикальним» обрізанням. Для залозистих і корональних уражень широке місцеве висічення, часткова глансектомія або повна глансектомія з реконструкцією є хірургічним варіантом, у той час як додаткове обрізання рекомендовано при залозистих пухлинах. Зовнішня променева терапія та брахітерапія є варіантами променевої терапії для цих пацієнтів. Повідомлялося про лазерну терапію невеликих уражень, але слід визнати ризик інвазивного захворювання, а також високий ризик рецидиву, можливо, через обмежену глибину проникнення лазерної абляції в тканини. Необхідні подальші дослідження, щоб краще встановити порівняльну безпеку та ефективність хірургічних і нехірургічних методів лікування раку статевого члена.

Вибір лікування залежить від розміру пухлини, гістології, стадії та ступеня, локалізації та переваг пацієнта. Протягом останніх десятиліть спостерігався зсув до органозберігаючої хірургії, заснований на припущенні, що місцевий рецидив мало впливає на тривале виживання. Однак у великій серії, присвяченій пухлинам підвищеного ризику, які лікували глансектомією [145] або частковою пенектомією [146], було виявлено, що пацієнти з місцевим рецидивом мають нижчу виживаність, також у багатофакторному аналізі з поправкою на погані прогнози. Це, однак, не вказує на те, що ці пацієнти могли досягти кращих результатів при більш радикальному висіченні, оскільки місцевий рецидив у цих випадках може бути проявом більш агресивної біології хвороби в цілому. З іншого боку, доступні великі серії, що показують нижчу частоту

місцевих рецидивів після ампутаційної операції, незважаючи на більш агресивні пухлини, що підтримує більшу резекцію [147].

CO, проведений Групою експертів, виявив кумулятивну 5-річну частоту безрецидивів (RFR) у 82% у серії випадків та 76,7% у не рандомізованих контрольованих дослідженнях для органозберігаючої хірургії. Подібним чином, кумулятивний 5-річний RFR ампутаційної хірургії становить 83,9% у серії випадків і 93,3% у контрольованих дослідженнях. Ці варіації відображають відмінності дизайнів дослідження, а також різні когорти, проаналізовані в кожному випадку; більша частка пацієнтів, які отримували ампутаційну операцію, як правило, мають пізні стадії захворювання ($> T3$: 29,4% проти $< T3$: 7,8%). Вищі RFR, що спостерігаються після ампутаційної операції, необхідно порівняти з впливом на сексуальну функцію та якість життя. Отже, межі органозберігаючої хірургії не зовсім зрозумілі, і вищий ризик місцевого рецидиву слід обговорити з пацієнтом при складанні плану лікування.

6.1.2.1. Ширина негативних хірургічних країв

Концепція органозберігаючої хірургії базується на спостереженнях за тим, як відстань між пухлиною та краєм резекції впливає на місцевий рецидив. Дослідження показало, що більшість уражень не поширюється більше ніж на 5 мм за межі макроскопічного краю, і, відповідно до цього висновку, наступні звіти показують, що межа видалення від 5 мм до 10 мм призводить до прийнятно низької частоти рецидивів [148-150]. Інше дослідження, проведене міжрегіональним референтним центром, показало, що частота місцевих рецидивів значно зростала лише тоді, коли відстань від пухлини до краю була < 1 мм [151]. Однак порівняльні докази щодо цієї теми відсутні, і немає чітких доказів щодо того, що становить онкологічно безпечну ширину макроскопічних негативних хірургічних країв. Виходячи зі спостереження, що при пухлинах із низьким ризиком (1) місцевий рецидив не впливає на виживаність і (2) мінімальні межі розрізу > 1 мм не призводять до більш високого ризику місцевого рецидиву, макроскопічні межі дійсно можуть бути мінімальними, особливо при менших і менш агресивних ураженнях. Отже, щоб гарантувати повне видалення з гістологічно негативними краями, стандартне висічення має включати край клінічно нормального вигляду шкіри навколо пухлини та навколишньої еритеми. Однак для об'ємних або вищого ступеня ураженнях, де місцевий рецидив може вплинути на виживаність, застосування ширшого краю або часткової пенектомії може бути розумним і слід обговорити з пацієнтом [145, 150].

6.1.2.2 Використання інтраопераційної оцінки замороженого зрізу

Роль замороженого зрізу та його значення в інтерпретації країв видалення залишається невизначеною, потенційні переваги застосування оцінки замороженого зрізу включають зниження ризику місцевого рецидиву та менший запас безпеки, що дозволяє максимально зберегти тканину статевого члена. Дослідження за участю 169 пацієнтів, які проходили лікування в центрі медичної допомоги у Великобританії, показало, що використання заморожених секцій під час органозберігаючої хірургії сприяло дуже низькому остаточному позитивному показнику 0,6% і частоті місцевих рецидивів 5,3% [152, 153]. Ці дані, однак, суперечать великій сучасній серії, також отриманій у центрі медичної допомоги у Великобританії, які показують аналогічно низьку частоту місцевих рецидивів у 4% без звичайного інтраопераційного аналізу заморожених зрізів [151]. У CO, проведеному в 2017 році, було зазначено, що звичайний аналіз заморожених зрізів призводить до нижчої частоти місцевих рецидивів, але не вдавалося до вибору пацієнтів, і, отже, відсутній причинно-наслідковий зв'язок між аналізом заморожених зрізів і низькою частотою місцевих рецидивів, як і порівняльні дослідження. Дані одного багатоцентрового дослідження свідчать про те, що диференційований PeIN, плоскоклітинна гіперплазія та склероз лишайників, присутні на хірургічних краях, є частими знахідками і не мають значення для CSS [77]. Оскільки націлені на негативні хірургічні краї, у випадках сумнівів щодо радикальності резекції, комісія вважає, що аналіз замороженого зрізу є корисним інструментом для досягнення остаточної відсутності пухлини, тоді як його не рекомендується використовувати рутинно.

6.1.2.3 Лазерна абляція

Згідно із результатами, досягнутими при неінвазивних і поверхнево-інвазивних ураженнях статевого члена, лазерна абляція була запропонована як варіант для менших інвазивних уражень. Як правило, CO₂ лазер може резектувати пухлину з достатнім міліметровим запасом, тоді як для коагуляції ложа пухлини Nd:YAG-лазер є кращим варіантом, оскільки він забезпечує більш глибоку

рівномірну коагуляцію тканини. Загоєння відбувається найшвидше після лікування CO₂ лазером, при цьому повторна епітелізація майже завершується через три-шість тижнів після лікування. Через більшу глибину коагуляції тканин час загоєння при лікуванні лазером Nd:YAG довше, часто до шести тижнів [134]. Глибина проникнення залежить від типу лазера та налаштувань, і найчастіше використовуються параметри 15–20 Вт для CO₂ та 15–25 Вт для Nd:YAG лазерів, але лише в дуже небагатьох публікаціях надається технічна інформація [134].

Сім досліджень показали результати лазерної терапії інвазивного раку статевого члена, обмеженого захворюванням T1 (81,2%) або T2 (18,5%) у загалом 389 пацієнтів [3]. П'ятирічний RFR становив 34,2–94%. Кумулятивний середній 5-річний RFR становив 69,4% (270/389). Три дослідження повідомили про 5-річний RFR на стадію захворювання 42,9–73,9% для T1 та 23,5%–84,2% для захворювання T2. У дев'яти дослідженнях (n = 512) рівень збереження статевого члена після лазерної терапії становив 50–100 % (у середньому 89,2 %), що вказує на те, що значна частина рецидивів повинна бути усунена шляхом повної ампутації, що викликає обережність щодо використання таких і його використання найкраще обмежити пухлинами T1. Танг та ін. продемонстрували, що рецидиви вузлів були високими в групі пацієнтів, які отримували лазерну абляцію як монотерапію, що було проведено в різних установах, що демонструє важливість біопсії перед абляцією для стратифікації ризику та визначення стадії вузлів. Клініцисти повинні знати про ризик недостатньої стадії в результаті інцизійної біопсії з наступною абляцією проти повної резекції [10, 154], і рекомендується поінформувати пацієнтів про те, що лазерна терапія може призвести до вищої частоти місцевих рецидивів порівняно з хірургічним висіченням.

У трьох дослідженнях повідомлялося про ускладнення, пов'язані з лазером, при цьому найчастіше повідомлялося про набряк препуціалу та дизурію. Меатальний стеноз спостерігався у 7,4% пацієнтів, а післяопераційна кровотеча - у 1–7% пацієнтів. Три дослідження оцінювали сексуальну функцію після лазерного лікування, і 46,0–56,5% чоловіків повідомили про вплив на їх сексуальне життя. Одне дослідження, яке включало 46 чоловіків, виявило, що 72% повідомили про відсутність змін в еректильній функції, 22% повідомили про зниження еректильної функції та 6% повідомили про покращення [155].

6.1.2.4 Мікрографічна хірургія за методом Моса

Мікрографічна хірургія за методом Моса — це хірургічна техніка, за допомогою якої тканини вирізають і обробляють гістологічні краї в реальному часі, щоб отримати повні окружні і глибокі краї. Вона спрямована на максимальне збереження органу шляхом застосування ексцизії з орієнтованим краєм. Три дослідження повідомили про 5-річний RFR у 51 чоловіків, більшість із захворюванням T1. Частота безрецидивів коливалася від 71,4 до 100% із кумулятивним середнім 5-річним RFR 88,2% (45/51) [3]. Оскільки дані дуже обмежені, це не рекомендується регулярно, і Комісія вважає важливим залучити клініциста, який має досвід лікування раку статевого члена, перш ніж направляти на операцію Моса.

6.1.2.5 Широке локальне висічення та обрізання

На додаток до лікування препуціального раку статевого члена, обрізання в поєднанні з місцевим лікуванням, лазерною терапією або брахітерапією полегшує подальше обстеження [153]. Для невеликого дистального препуціального раку статевого члена адекватним лікуванням зазвичай є лише обрізання. Однак обмежені за розміром ураження, розташовані на коронці або головці статевого члена, можна лікувати широким локальним висіченням, яке має включати край клінічно нормальної шкіри навколо пухлини та еритеми навколо пухлини (див. Розділ 6.1.2.1). Даних про широке локальне висічення небагато, методика поки що описана лише в ретроспективних серіях, що поєднують різні види органозберігаючого лікування.

6.1.2.6 Відновлення поверхні головки

Крім встановлених ефектів у терапії PeIN, повідомляється, що повне або часткове відновлення поверхні головки використовується для поверхнево-інвазивних уражень у поєднанні з більш глибокою резекцією в місці інвазії. Література неоднорідна, багато досліджень повідомляють про різноманітні методики органозберігаючої хірургії, включаючи шліфування головки без уточнення інвазивності пухлини саме у цих пацієнтів. У п'яти дослідженнях повідомлено про результати відновлення поверхні головки при інвазивному раку статевого члена загалом у 68 пацієнтів, причому більшість з них були pT1 і деякі випадки уражень T2, які демонструють RFR у діапазоні від 75–96,6% [143, 151, 156–158]. Подібно до шліфування головки при карциномі *in situ*, ускладнення, пов'язані з

трансплантатом, рідкісні, а косметична операція, за оцінкою пацієнтів, загалом хороша. Какір та його колеги описали невелику серію з використанням техніки відновлення поверхні головки зі збереженням вінцевої борозни для дистальних пухлин, які не вражають борозну, і показали, що цей варіант можна розглядати, коли прагнете максимально зберегти ерогенні відчуття [143].

6.1.2.7 Глансектомія

Пацієнти з пухлинами, обмеженими головкою та крайньою плоттю, які не підходять для широкого місцевого висічення або відновлення поверхні головки, є хорошими кандидатами на глансектомію. Пацієнти з поганою судинною функцією, цукровим діабетом, імуносупресією або попереднім опроміненням пахової області менш підходять для застосування трансплантата через високі показники невдач, які слід обговорити з пацієнтом під час прийняття рішення між застосуванням трансплантата та первинним закриттям. У випадках, коли ураження обмежується головкою статевого члена і чітко віддалено від кінчиків тіла згідно з візуалізацією або клінічним обстеженням, підхід, який використовує диссекцію над фасцією Бакса, може бути використаний для вирізання головки статевого члена, тоді як у випадках сумнівів, можна використовувати площину під фасцією Бакса. У звіті групи експертів оцінювали глансектомію з або без резекції крайніх кінчиків кавернозних тіл у шести дослідженнях за участю 1681 чоловіка, 86,4% з яких із захворюванням T1–T2. 5-річний RFR становив 78,0–95,8% [3]. Шкірний трансплантат розділеної товщини зазвичай використовується для реконструкції нео-голівки, і рівень втрати трансплантата становив 1,5–23,5%. Частота меатального стенозу при недавньому СО становила 2,8–14,3%. Хороші косметичні результати та нормальна ерекція були зареєстровані у 95–100% та 50–100% випадків відповідно [159]. У великому ретроспективному дослідженні Рассела та його колег, що описує багатоцентрову когорту, включаючи 230 pT1, 534 pT2 та 108 pT3 пацієнтів, які отримували лікування в експертних центрах, автори виявили, що захворювання високого ступеня та pT3 є незалежними факторами ризику, що передбачають місцевий рецидив. Трирічна місцева частота безрецидивного виживання становила 94,8%, 87,3% і 69,7% у пацієнтів без факторів ризику, з одним або обома відповідно. Більше того, у цій популяції місцевий рецидив залишався значущим предиктором зниження загального рівня та CSS, навіть якщо виключити випадки позитивної маржі, пацієнтів із захворюванням pT3 та пацієнтів із клінічним ураженням лімфовузлів. Отже, ці питання слід обговорити з пацієнтом перед хірургічним втручанням при виборі між глансектомією та більш агресивною частковою пенектомією.

6.1.2.8 Часткова пенектомія

Ампутація та часткова ампутація використовується для більш запущених захворювань. Результати часткової або повної пенектомії були описані в 5 гетерогенних дослідженнях із загалом 243 пацієнтів. 71,6% чоловіків мали стадію T1–T2, а 5-річний RFR становив 75,8–95,4%. Кумулятивний середній 5-річний RFR становив 83,9% (204/243). Дві серії випадків, включаючи чоловіків T1 і T2, повідомили про 92% і 95,4% 5-річних RFR після часткової пенектомії [3]. Немає порівняльних доказів між частковою пенектомією та глансектомією для уражень T1–T2, однак у більшості серій випадків повідомляють про подібні RFR між операцією зі збереженням статевого члена та ампутацією. У серії захворювань, пов'язаних лише з T1 і T2, 5-річний RFR після ампутаційної операції був кращим, ніж операція зі збереженням статевого члена, що вказує на те, що ширша резекція захищає від місцевих рецидивів і завжди повинна обговорюватися як альтернативний варіант, хоча вищі RFR спостерігаються після ампутаційної операції, необхідно порівняти з впливом на сексуальну функцію та якість життя.

6.1.2.9 Променева терапія при захворюваннях T1 і T2

Променева терапія є органозберігаючим підходом із хорошими результатами у окремих пацієнтів з ураженням T1–2 [3]. Її можна застосовувати як зовнішню променеву терапію з мінімальною дозою 60 Гр EQD2 у поєднанні з посиленням брахітерапії або як лише брахітерапію [160, 161]. Брахітерапія вивчалася лише для уражень < 4 см, отже, її використання повинно бути обмежене пухлинами, що не перевищують цей розмір. Повідомлені результати є найкращими при брахітерапії з частотою локального контролю в межах 70–90% [160, 161]. У консенсусній заяві Американського товариства брахітерапії та Європейського товариства терапевтичної радіаційної онкології щодо брахітерапії статевого члена також повідомлено про хороші показники контролю пухлини, прийнятну захворюваність та збереження функціональних органів для брахітерапії статевого члена на стадіях захворювання T1 і T2 [160]. Повідомлялося, що рівень

збереження статевго члена становить 70–88 % [162], із загальним показником збереження статевго члена 87 % і 70 % через 5 і 10 років. Брахітерапія з імпульсною потужністю дози може бути взаємозамінною з традиційною низькою потужністю дози, і в одній серії повідомлялося про 15% місцевих рецидивів [163]. Було запроваджено брахітерапію високою швидкістю дозування, але досвід все ще обмежений [164-169].

CO, проведений Комісією, визначив 21 дослідження, що оцінювало ефективність променевої терапії для лікування первинної пухлини у чоловіків з раком статевго члена. Загалом 1222 чоловіка пройшли брахітерапію з низькою, пульсовою або високою швидкістю дози після обрізання [3]. Кумулятивні середні 5-річні RFR становили 78,6% (861/1096) після брахітерапії та 55,2% (37/67) після EBRT. Чотири дослідження (включно з деякими когортами EBRT та деякими когортами брахітерапії) повідомляли про RFR для кожної стадії захворювання, причому 5-річні RFR для T1 коливалися від 59–94%, 50–67% для T2 та 17–77% для T3 [167, 170-172].

У кількох дослідженнях, які порівнювали хірургічне лікування та променеву терапію, результати операції були дещо кращими. У метааналізі, у якому порівнювали хірургічне втручання та брахітерапію, 5-річна ЗВ та місцевий контроль становили 76–84% для хірургічного втручання та 73–79% для брахітерапії відповідно [173]. Рівень збереження органів для брахітерапії становив 74%, і не було різниці у виживанні. Місцевий рецидив після променевої терапії можна врятувати хірургічним шляхом [170].

Специфічними ускладненнями променевої терапії раку статевго члена є стеноз уретри (20–35%), некроз головки (10–20%) і пізній фіброз кавернозних тіл [174]. Повідомлялося, що при брахітерапії меатальний стеноз зустрічається до 40% випадків, але в сучасній серії з 73 пацієнтів цей показник був значно нижчим — лише 6,6%. У цій серії 2,6% пацієнтів повідомили про біль під час статевго акту та 5,3% про дизурію протягом 5 років спостереження. Ампутація статевго члена з приводу некрозу була необхідною у 6,8% пацієнтів [175].

Функціональний результат після променевої терапії часто не повідомляється. В одному звіті 17/18 пацієнтів із нормальною ерекцією до лікування зберігали її після лікування [176]. Через щонайменше 3 роки (медіана 5,9) спостереження після лікування брахітерапією 29/34 пацієнтів (середній вік 63 роки) відповіли на анкету самостійного звіту. Розширення уретри було необхідно у 30% пацієнтів, самокатетеризація у 13%; еректильна дисфункція була легкою, 70% продовжували підтримувати сексуальну активність, а якість життя була хорошою.

6.1.3 Місцево поширене захворювання (T3–T4)

6.1.3.1 Операбельне захворювання

При захворюванні cT2, де є сумнів щодо інвазії корпоральної оболонки або білкової оболонки, замість продовження розсічення над фасцією Бака для виконання глансектомії в поєднанні з дистальною корпоректомією можна застосувати розсічення поверхнево білкової оболонки після поділу судинно-нервового пучка. У цих випадках заморожені зрізи корпоральних кінчиків і уретри можуть бути корисними для оцінки радикальності процедури після операції. Передопераційна МРТ або УЗД можуть допомогти в плануванні хірургічного втручання, як обговорювалося в розділі 5. Для пацієнтів cT3 з очевидним ураженням кавернозних тіл стандартною є часткова ампутація. Пацієнтам можуть бути запропоновані такі реконструктивні варіанти, як централізація уретри та/або формування нової голівки за допомогою трансплантата. Два дослідження за участю пацієнтів із вищим ризиком, які отримували радикальну глансектомію або часткову пенектомію, показали, що місцевий рецидив у цих випадках асоційований із поганою виживаністю. Пацієнтів слід поінформувати, що ширша резекція (тобто часткова або радикальна пенектомія) забезпечує менший ризик місцевого рецидиву за рахунок погіршення функціональності статевго члена [145, 177]. Радикальна ампутація та відведення сечовипускання з промежнинною уретростомією зарезервована для тих пацієнтів, у яких резекція з безпечним краєм призведе до неможливості сечовипускання стоячи вертикально або без намочування мошонки. Променеву терапію для локально поширених уражень статевго члена слід проводити з одночасною хіміотерапією. Як і при захворюваннях лімфовузлів, переглядаються традиційні рекомендації щодо дозування променевої терапії [178]. У більшості випадків первинних уражень T3–T4 буде необхідним комплексне планування лікування з індивідуальною іммобілізацією пацієнта, щоб зберегти яєчка та мошонку. Тотальну фалічну

реконструкцію можна запропонувати пацієнтам, яким проводиться тотальна/субтотальна ампутація. Обширна часткова ампутація з широкими краями або тотальна пенектомія з уретростомією промежини є стандартним рекомендованим лікуванням. У випадку місцево-поширених та виразкових випадків, які підлягають резекції, можуть знадобитися композитні шкірно-м'язові клапті або клапті для просування, щоб прикрити хірургічний дефект [179].

6.1.3.2 Нерезектабельне захворювання

При нерезектабельному захворюванні індукційна хіміотерапія дає можливість знизити стадію захворювання і, таким чином, уможливити хірургічне видалення серед пацієнтів, які реагують на лікування, навіть у чоловіків із прогресуючим раком статевого члена. Кілька ретроспективних і проспективних серій оцінювали ефекти комбінованих схем із застосуванням паклітакселу або доцетакселу з цисплатином та іфосфамідом або 5-FU. Також досліджували комбінацію іринотекану та цисплатину та вінфлуїну як монотерапії. Незважаючи на те, що існує значна гетерогенність у схемах і когортах, що поєднують поширене захворювання вузлів і неоперабельні первинні пухлини, об'єктивні відповіді спостерігаються у 29–60% пацієнтів [177, 180–186]. У двох нещодавніх дослідженнях СО частоти об'єктивної відповіді становив 53–57% [187] з об'єднаною частотою об'єктивної відповіді 57% (95% ДІ: 46–67%) для комбінацій таксану і платини та 54% (95% ДІ: 31–76%) для комбінацій без таксану і платини [188], а патологічна повна відповідь у 4–10% [188] ціною значної токсичності. Цей підхід більш детально розглядається в розділі 6.4.1.1. У разі відсутності відповіді, достатньої для резекції, варіантом є паліативна хіміо-променева терапія.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарський засіб за міжнародною непатентованою назвою вінфлуїн в Україні не зареєстровано.

Накопичені дані щодо анального раку та раку вульви підтверджують уявлення про те, що остаточна хіміо-променева терапія є ефективним методом лікування аногенітального ПКР [189]. В одному дослідженні за участю шести пацієнтів із ПКР статевого члена з позитивними вузлами у 4 із 6 пацієнтів не було рецидиву, а у двох розвинувся рецидив, з яких один пацієнт помер [189]. У наразі неопублікованому обсерваційному когортному дослідженні за участю 40 пацієнтів із локально-регіонально поширеним раком статевого члена, придатних для хіміо-променевої терапії та, які отримували лікувальну терапію, Оттенхоф та його колеги помітили, що лише половині пацієнтів було проведено хірургічне втручання, а виживання без прогресування протягом одного та двох років становило 32% із рівнем токсичності > 3 ступеня 40% [190]. Їхня схема включала інтегровану променеву терапію з модульованим посиленням інтенсивності з дозою 59,5 Гр на первинну пухлину у фракціях по 1,8 Гр з мітоміцином С у перший день і **капецитабіном у дні опромінення**. Порівняно з периопераційними дослідженнями хіміотерапії, пропуск хірургічного втручання є потенційною перевагою хіміо-променевої терапії. Оскільки ця стратегія була оцінена лише в одному обсерваційному дослідженні без опублікованого повного тексту на момент написання, жодних рекомендацій на підтримку цього підходу щодо пацієнтів, придатних для інших варіантів, зробити не можна.

6.1.4 Місцевий рецидив після органозберігаючої операції

Повторна органозберігаюча процедура може бути виконана, якщо немає інвазії кавернозного тіла [136, 149, 191–193]. Для рецидиву високої стадії необхідна часткова або повна ампутація, за винятком неоперабельних або супутніх вузлових або віддалених метастатичних рецидивів (див. відповідні розділи).

6.1.5 Резюме доказів та рекомендації щодо місцевого лікування раку статевого члена

Резюме доказів	Рівень доказовості
Внутрішньоепітеліальна неоплазія статевого члена прогресує до інвазивних уражень у 2,6–13% випадків, незважаючи на лікування.	3

Відповідь і частота рецидивів місцевої терапії для PeIN становить 40–100% і 20% для IQ і 48–74% і 11% для 5-FU. Для лазерної терапії частота відповіді становить 52–100%, а частота рецидивів – 7–48%. Для шліфування головки частота рецидивів становить лише 4%.	3
СО, включаючи ретроспективні дослідження органозберігаючого хірургічного лікування первинного ураження, показує, що кумулятивні середні 5-річні RFR становлять 82% у серії випадків та 76,7% у нерандомізованих дослідженнях. Для (часткової) ампутаційної хірургії це 83,9% у серії випадків і 93,3% у неконтрольованих дослідженнях. Кумулятивний середній 5-річний RFR становив 69,4% для пацієнтів, які отримували лазерну терапію інвазивного захворювання.	3
Сучасна література щодо аналізу заморожених зрізів в органозберігаючій хірургії неоднорідна та суперечлива.	3
Відстань від пухлини до краю резекції < 1 мм призвела до вищої частоти місцевих рецидивів у недавній великій ретроспективній серії випадків у третинному центрі направлення.	3
Декілька ретроспективних серій із баз даних претензій і багатоетапних центрів, що вивчають неуточнені органозберігаючі хірургічні та абляційні методи, не показують впливу місцевого рецидиву на CSS, де суміш випадків спрямована на нижчу стадію пухлин нижчого ступеня. Однак нещодавня велика ретроспективна серія глансектомій, проведених у багатоетапних центрах, показала, що місцевий рецидив був предиктором поганого CSS у когорті з великою кількістю T2, T3 та ураженнями високого ступеня.	3
Кумулятивні середні 5-річні RFR становлять 78,6% після брахітерапії та 55,2% після EBRT.	3
Для неоад'ювантної хіміотерапії об'єднана ЧОВ становила 53% (95% ДІ: 42–64%), частота pCR у проспективних дослідженнях становила 4–10% (95% ДІ: 5–30%) у нещодавньому СО та мета-аналіз.	2a

Рекомендації	Оцінка ефективності
Запропонуйте пацієнту збалансоване та індивідуальне обговорення користі та шкоди можливих варіантів лікування з метою спільного прийняття рішень.	Сильна
Інформуйте пацієнтів про вищий ризик місцевого рецидиву при застосуванні органозберігаючих методів лікування порівняно з ампутаційною хірургією.	Сильна
Місцева терапія	
Запропонуйте місцеву терапію 5-фторурацилом або іміквімодом пацієнтам із інтраепітеліальною неоплазією статевого члена (PeIN) підтвердженою біопсією.	Слабка
Клінічно оцініть ефект лікування після інтервалу без лікування та у випадках сумнівів виконайте біопсію. Якщо місцеве лікування не дає результатів, не слід повторювати.	Слабка
Лазерна абляція	
Запропонуйте лазерну абляцію за допомогою лазера CO ₂ або Nd:YAG пацієнтам із ураженнями PeIN, Ta або T1, підтвердженими біопсією.	Слабка
Органозберігаюче лікування: хірургічне втручання (обрізання, широке локальне висічення, глансектомія та шліфування головки)	
Запропонуйте органозберігаючу хірургію та реконструктивні методи пацієнтам з ураженнями, обмеженими головкою та крайньою плоттю (PeIN, Ta, T1–T2), і які готові дотримуватися суворого подальшого спостереження.	Сильна

Виконайте інтраопераційний аналіз заморожених зрізів країв резекції у випадках сумнівів щодо повноти резекції.	Слабка
Запропонуйте органозберігаючу операцію для пацієнтів із невеликими рецидивами, які не зачіпають кавернозні тіла.	Слабка
Органозберігаюче лікування: променева терапія (EBRT та брахітерапія)	
Запропонуйте променеву терапію вибраним пацієнтам із підтвердженими біопсією ураженнями T1 або T2.	Сильна
Ампутаційна хірургія (часткова та тотальна пенектомія)	
Запропонуйте часткову пенектомію з реконструкцією або без неї пацієнтам з інвазією кавернозних тіл (T3) і тим, хто не бажає проводити органозберігаючу операцію або не бажає дотримуватися суворого спостереження.	Сильна
Пацієнтам із великими інвазивними пухлинами, які не піддаються частковій ампутації, запропонуйте тотальну пенектомію з промежинною уретростомією.	Сильна
Запропонуйте ампутаційну операцію пацієнтам із великими місцевими рецидивами або ураженням кавернозних тіл.	Слабка
Мультимодальна терапія	
Запропонуйте індукційну хіміотерапію з наступною операцією пацієнтам, які відповіли на лікування, або хіміо-променеву терапію пацієнтам з неоперабельними поширеними первинними ураженнями або пацієнтам із місцево поширеним захворюванням, які відмовляються від хірургічного лікування.	Слабка

6.2 Лікування регіонарних лімфовузлів: клінічно виражене захворювання (cN1–cN3)

6.2.1. Вступ

Розвиток лімфатичних метастазів при раку статевого члена відбувається шляхом анатомічного дренажу від первинної пухлини до поверхневих, а потім глибоких пахових LV (які можуть виникати з одного або з обох боків), за якими слідує іпсилатеральні тазові лімфовузли. Поверхневі вузли розташовані під підшкірною фасцією і над широкою фасцією в трикутнику Скарпа. Глибокі вузли розташовані в області овальної ямки, де поверхневі підшкірні вени анастомозують зі стегною веною в сафенофеморальному з'єднанні. Вузол Клоке (або вузол Розенмюллера) розташований медіально від стегнової вени навколо входу в стегновий канал і позначає перехід між паховою та тазовою областями. Даслер та ін. розділили поверхневі пахові LV на п'ять областей, зосереджених навколо сафенофеморального з'єднання; центральний, латеральний верхній, латеральний нижній, медіальний верхній і медіальний нижній [194]. Дослідження радикальної ILND (rILND), а також зображення за допомогою однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (SPECT) показують, що сторожові пахові вузли, тобто ті, які вперше уражені лімфатичним розповсюдженням, розташовані в медіальній верхній зоні, за якою слідує центральні пахові зони. [194-196]. Не спостерігалось жодного окремого лімфатичного поширення від статевого члена до двох нижніх пахових областей, а також прямого дренажу до тазових вузлів [194-196].

Захворювання тазових вузлів не виникає без метастазів іпсилатеральних пахових лімфовузлів. Крім того, рідко зустрічається перехресне метастатичне поширення від одного паху до контралатерального тазу [197]. Подальше лімфатичне поширення від тазових вузлів до заочеревинних (парааортальних, паракавальних) класифікується як системне метастатичне захворювання [198].

Лікування регіонарних лімфовузлів має вирішальне значення для виживання пацієнтів. Наявність і ступінь ураження LV є єдиним найважливішим прогностичним фактором у пацієнтів з раком статевого члена. Лікування може бути досягнуто при захворюванні лімфовузлів, обмеженому регіонарними лімфовузлами. Радикальна ILND є лікуванням вибору. Мультимодальне лікування, що поєднує хірургічне втручання, хіміотерапію або променеву терапію, часто показано при більш пізніх стадіях захворювання.

У клінічно позитивних лімфовузлах (cN1/cN2) більші метастази є високоймовірними,

тому потрібна хірургічна операція лімфовузлів з гістологією. Враховуючи дуже високу ймовірність рецидиву, збільшені фіксовані пахові лімфовузли (cN3) або клінічно виражені тазові метастази вимагають мультимодального лікування індукційною хіміотерапією та консолідаційною хірургією у пацієнтів, які відповідають на лікування. Навіть якщо присутній лише в одному вузлі, екстракапсулярне розширення/ENE або метастази лівого вузла таза, виявлені під час операції, мають високий ризик прогресування та класифікуються як pN3 і потребують мультимодального лікування.

Враховуючи складність лікування регіональних лімфовузлів, метою комісії в наступних розділах (тобто, Розділи 6.2–6.4) є опис доступних стратегій, заснованих на доказах, у лікуванні клінічно очевидних метастазів лімфовузлів (тобто cN1–cN3). Вони включають пахвинну/тазову LND, хіміотерапію, променеву терапію ± хіміотерапію та комплексні стратегії, такі як неоад'ювантна та ад'ювантна терапія в поєднанні з хірургічним втручанням. Читачеві пропонується разом переглянути текстові розділи, резюме доказів і таблиці рекомендацій, щоб краще зрозуміти рекомендації щодо одноразового лікування проти мультимодального лікування та наявні на даний момент дані з використанням різних стратегій.

6.2.2. Захворювання cN1–N2: радикальна пахова лімфатична дисекція

6.2.1.1 Показання до радикальної пахової лімфатичної дисекції

Радикальна ILND залишається стандартом лікування пацієнтів із cN1–2. При хворобі малого об'єму (pN1) rILND є лікувальною з припущенням про еквівалентні результати у пацієнтів без захворювання LV [199–201].

Незважаючи на це, кілька досліджень продемонстрували постійне недотримання прийнятих міжнародних рекомендацій [202–205]. Чіндоло та ін. оцінили дотримання дванадцятьма європейськими та американськими центрами рекомендацій EAU [205]. Вони повідомили про 26,3% випадків недотримання режиму лікування лімфовузлів. Для тих пацієнтів, які отримували лікування згідно з рекомендаціями з LND, спостерігався статистично значущий зв'язок із ОБ (скоригований HR: 0,48; 95% ДІ: 0,24–0,96, $p = 0,038$) [205].

6.2.1.2 Що таке прийнятне визначення?

Оригінальний опис rILND Дазелера у 1948 році вважається класичним описом радикальної пахової дисекції лімфовузлів (rILND) (див. табл. 6.1) [194]. Незважаючи на це, існують значні відмінності між експертними центрами. У міжнародному дослідженні хірургічної практики в європейських центрах великого об'єму не було знайдено консенсусу щодо визначення верхньої та бічної границь розсічення, а також щодо того, чи слід зберігати широку фасцію та підшкірну оболонку [206]. Ця різниця на практиці, ймовірно, є відображенням бажання клініцистів і пацієнтів зменшити значний тягар захворюваності, визнаний у літературі асоційованим із rILND (див. наступний розділ про ускладнення). СО літератури Комісією виявлено лише один інший опис модифікованого шаблону, який використовується в клінічній хворобі N1–2 Яо та ін. [207] (див. табл. 6.1). Це ретроспективне когортне дослідження 201 фасціально-зберігаючої пахової дисекції (fsILND) із захворюванням $\leq$ N2 продемонструвало порівняльні онкологічні результати з rILND з 3-річною виживаністю без ознак захворювання 92,1% (100% для захворювання pN0, 91,3% для pN1, 80% для pN2 та 33,3% для pN3 відповідно) і частота ускладнень 29,3%. Однак на сьогодні не існує прямого порівняння між rILND та fsILND у цій групі пацієнтів (табл. 6.1).

Таблиця 6.1: Варіанти радикальної пахової лімфатичної дисекції

	Верхня	Бічна	Медіальна	Нижня	Основа	Фасція збережена	Не підшкірна	Транспозиція кравецького м'яза
rILND [194]	Верхній край зовнішнього кільця до передньої	Передня верхня ость клубової кістки внизу на	15 см вниз від лобкового горбка	Вершини а стегового трикутника	Кравецький м'яз, стегові судини, довгий привідний	Ні	Ні	Так

	верхньої ості клубової кістки	20 см			м'яз			
fsILND D [207]	Верхній край зовнішньо го кільця до передньої верхньої ості клубової кістки	Передня верхня ость клубової кістки внизу на 20 см	15 см вниз від лобкового горбка	Вершин а стегново го трикутн ика	Фасція	Так. Глибокі пахові LV, медіальніше стегнової вени, розсічені дистальніше ямки ovalis	Так	Ні

fsILND = фасціально-зберігаюча пахвинна лімфатична дисекція; *RILND* = радикальна пахвинна лімфатична дисекція.

6.2.1.3 Показники якості

Щоб стандартизувати якість резекцій, кілька досліджень намагалися знайти сурогатні маркери, щоб зробити висновок про повну онкологічну резекцію, включаючи продуктивність лімфовузлів (LNY), щільність лімфовузлів (LNDen) і час до завершення операції.

6.2.2.3.1 Обсяг і щільність лімфатичних вузлів

У CO, проведеному на замовлення Групи, було визначено кілька досліджень, які вивчали зв'язок між LNY/LNDen і виживаністю як сурогатним маркером адекватної дисекції при раку статевого члена [203, 208-212]. Проте LNY коливався від ≥ 8 до $\geq 15-16$ та $LND \leq 6,7$ до $\leq 22\%$. Розбіжність прийнятих значень, ймовірно, через різні хірургічні шаблони, змінну патологічну оцінку та міграцію стадій. Отже, не можна рекомендувати широке впровадження LNY та LNDen як предиктора виживання та як маркерів якості.

6.2.2.3.2 Час операції

Декілька досліджень підкреслили важливість ефективного лікування лімфовузлів у пацієнтів із захворюванням cN0 порівняно з спостереженням за LV при прояві клінічного захворювання. Два не-РДК продемонстрували перевагу у виживаності пацієнтів, які перенесли ранню ILND порівняно з відстроченою ILND (протягом шести тижнів після первинного хірургічного лікування порівняно з хірургічним втручанням після виявлення позитивних вузлів під час спостереження), показавши 3-річну CSS 84% проти 35% ($p = 0,0017$) і 3-річну CSS 71% проти 50% відповідно [98, 213].

Докази в pN1-2 щодо оптимального часу лікування лімфовузлів обмежені. Чіполліні та ін. досліджували наслідки ранньої чи пізньої дисекції пахового лімфовузла ($>$ через три місяці після первинної операції) у 84 пацієнтів із захворюваннями cN0 та cN+. Загалом ті пацієнти, які перенесли ранню ILND, продемонстрували 5-річну DSS 64,1% проти 39,5% для пізньої дисекції з нескоригованим HR 0,66 (0,32–1,37).

Однак, коли субаналіз проводився у пацієнтів з cN+, 5-річна DSS для ранніх і пізніх дисекцій не змогла окреслити статистично значущу користь (31,8% проти 35,3%, відповідно) [214].

Джуліа та ін. обстежили 28 пацієнтів, які проходили лікування первинної пухлини (70% і 50% пальпуються при появі, відповідно). 5-річний CSS становив 91 і 13% відповідно ($p = 0,007$) [215].

6.2.2.4 Ускладнення

Радикальна ILND викликає значну захворюваність через порушення відтоку лімфи з ніг і мошонки, однак вона може врятувати життя, тому її не слід уникати [216].

Історична захворюваність процедури досягала 61% [217]. Сучасні великі серії rILND припускають, що від 21 до 55% чоловіків матимуть ускладнення [115, 218, 219]. Зменшення захворюваності ймовірно завдяки кращому розумінню перед-, інтра- та післяопераційного ведення (див. таблицю 6.2). У CO, проведеному на замовлення Групи експертів, найбільш

zareєстрованими ускладненнями в останніх серіях були раньові інфекції (2–43%), некроз шкіри (3–50%), лімфедема (3,1–30%), утворення лімфоцеле (1,8–26%), та серома (2,4–60%) [115, 199, 215, 218–225]. У таблиці 6.2 наведено кілька стратегій і умов, асоційованих із посиленням, зниженням або невизначеністю впливу на результати захворюваності, про які повідомляють при раку статевого члена, урологічному або інших видах раку. Потрібні подальші дослідження, присвячені ILND, і стратегії зниження захворюваності.

Таблиця 6.2: Вплив перед- і післяопераційних факторів на захворюваність після радикальної пахової лімфатичної дисекції

Позитивний вплив	Негативний вплив	Невизначена вигода
Лінійний поперечний розріз [226, 227]	S-подібний розріз, вертикальний розріз [217, 226, 228]	Вакуумні пов'язки [229]
Збереження підшкірної кістки [227, 230, 231]	Дренаж з регульованим часом [232]	Фібриновий клей [233]
Дренаж з регульованим об'ємом [232]	Ультразвуковий апарат [234]	Удосконалений біполярний пристрій [235]
Зберігаюча фасція [207]	Транспозиція кравецького м'яза [219]	
Малоінвазивні методи [236-238]	Підвищений ІМТ [219]	
Профілактика лімфедми, наприклад, масаж, догляд за шкірою, операція зі збереженням підшкірної вени [227, 239]	Збільшення тягаря захворювань [115]	
Профілактика тромбозу глибоких вен [240]	Саркопенія [220]	
Профілактика інфекцій у місці хірургічного втручання, наприклад, профілактичний прийом антибактеріальних лікарських засобів, гоління, підготовка шкіри [241]		

6.2.2.5 Відкритий підхід проти мінімально інвазивного

Визнаючи значну захворюваність, асоційовану з rILND, клініцисти прагнули зменшити її за допомогою технічних модифікацій. Розширення інтересу та досвіду в малоінвазивних техніках призвело до впровадження відеоендоскопічної пахової LND (VEIL), а згодом і автоматизованої відеоендоскопічної пахової LND (RAVEIL) з використанням шаблонів rILND або fsILND.

Порти, як правило, розміщуються на вершині стегового трикутника, хоча варіації включають латеральний і гіпогастральний доступи, що дозволяють проводити дисекцію тазових лімфатичних вузлів (PLND) через ті самі розрізи [242-244].

Огляд літератури, проведений за дорученням Групи, виявив єдине неповне рандомізоване клінічне дослідження у 2012 році, яке було закрито передчасно через погане накопичення, причому пацієнти віддавали перевагу малоінвазивним підходам, ніж відкритим [245]. Решта ідентифікованих досліджень були або ретроспективними когортними, або порівняльними серіями. Наративний огляд припускає, що, хоча тривалість операції довші, ефективність лімфовузла може бути подібною до відкритої ILND, тривалість перебування в лікарні менша при VEIL/RAVEIL, а раньові ускладнення нижчі, хоча показники лімфоцеле та повторної госпіталізації були еквівалентними [113, 236, 238, 246- 248].

Спостереження за мінімально інвазивними підходами було коротким, і була висока частка пацієнтів, які отримували VEILND або RAVEIL як профілактику, на відміну від клінічно позитивних вузлів, що перешкоджало включенню в поточні рекомендації. Крім того, у деяких дослідженнях, у яких відкрита rILND використовувалася для порівняння, включали більш хворобливі маневри при використанні відкритого підходу, такі як транспозиція кравецького м'яза та підшкірної вени, які не були відтворені в мінімально інвазивних процедурах.

6.2.2.6 Резюме доказів та рекомендації щодо радикальної пахової лімфатичної дисекції при хворобі cN1-2

Резюме доказів	Рівень доказовості
Відкрита радикальна ILND є стандартом для захворювання cN1–2.	2a
Радикальна пахвинна лімфатична дисекція несе значний ризик ускладнень (21–55%).	2a
В одному дослідженні повідомлялося про fsILND, фасціальнозберігаючу ILND (єдине дослідження) і про хворобу cN1–2, яка, здається, має подібні онкологічні результати та зменшує кількість ускладнень.	2b
Здається, кількість лімфатичних вузлів і LND пов'язані з виживаністю, однак відхилення в прийнятних значеннях, патологічна оцінка та стадія міграції не дозволяють рекомендувати конкретну кількість лімфатичних вузлів.	2a
Затримка в лікуванні вузлів більше трьох-шести місяців може вплинути на виживаність без ознак захворювання.	3
Мінімально інвазивні підходи до ILND (VEIL/RAVEIL), як правило, мають більшу тривалість операції, еквівалентну результативність лімфовузлів, коротшу тривалість перебування в лікарні та меншу кількість ранових ускладнень порівняно з відкритою ILND. Однак, оскільки наявні дані дуже обмежені для пацієнтів cN1–2, не можна надати рекомендації щодо мінімально інвазивних підходів.	2b

Рекомендації	Оцінка ефективності
Пацієнтам із захворюванням cN1 пропонують або іпсилатеральну: фасціально-зберігаючу пахвинну лімфатична дисекцію (ILND) відкриту радикальну ILND; збереження підшкірної вени, якщо це можливо	Сильна
У пацієнтів із захворюванням cN2 пропонують іпсилатеральну відкриту радикальну ILND; збереження підшкірної вени, якщо це можливо.	Сильна
Запропонуйте малоінвазивну ILND пацієнтам із захворюванням cN1–2 лише в рамках клінічного дослідження.	Сильна
Запропонуйте неоад'ювантну хіміотерапію як альтернативний підхід до хірургічного втручання обраним пацієнтам з об'ємними рухомими паховими вузлами або двостороннім захворюванням (cN2), які є кандидатами на хіміотерапію на основі цисплатину та таксану (див. Розділ 6.4.1).	Слабка
Завершіть хірургічне лікування пахових і тазових вузлів протягом трьох місяців після встановлення діагнозу (якщо пацієнт не пройшов попередню неоад'ювантну хіміотерапію).	Слабка

6.2.3. Профілактична тазова лімфатична дисекція

Профілактична PLND (pPLND) у більшості випадків являє собою процедуру визначення стадії, яка, таким чином, може ідентифікувати кандидатів для ранньої ад'ювантної терапії, хоча у деяких пацієнтів також може забезпечити терапевтичну користь.

6.2.3.1 Показання до профілактичної дисекції тазових лімфатичних вузлів

6.2.3.1.1 Фактори ризику метастазів у тазових вузлах

Для виявлення пацієнтів з метастазами в лівий вузол малого таза за відсутності радіологічних доказів наявності лівого венозного ураження кілька досліджень намагалися розробити узагальнені моделі оцінки на основі пахових характеристик за допомогою логістичної регресії та багатофакторного аналізу. Серед різних предикторів кількість позитивних пахових лімфовузлів (1–2

проти 3 або більше, без екстракапсулярного розширення) була асоційована з позитивними тазовими LV у 0–6,5% пацієнтів проти 33–67% пацієнтів [249, 250]. Наявність екстракапсулярного поширення також була значною мірою асоційованою з позитивними іпсилатеральними метастазами LV в таз у 4 дослідженнях [249-252]. Сильна імунореактивність p53, щільність LV > 30% і ступінь первинної пухлини також є предикторами ураження LV в тазі [250]. .

6.2.3.2 Що таке прийнятна дисекція?

У дослідженні Яо та ін. автори проспективно склали карту розподілу позитивних тазових лімфовузлів під час PLND у 128 пацієнтів [197]. Більшість пацієнтів перенесли двосторонню PLND (86,7%). Середня кількість вузлів, виявлених на паху, становила 18 (міжквартильний діапазон [IQR] 10–30), із розподілом позитивних вузлів у зовнішній клубовій кістці, обтураторі, загальній клубовій кістці, внутрішній клубовій кістці та пресакральному пакеті 50%, 36,6%, 7% , 6,4% і 0% відповідно. Зокрема, у двох пацієнтів спостерігали перехресні метастази з однієї пахової області в контралатеральну область таза, що суперечить загальноприйнятим розумінням літератури. Коли ступінь розсічення розглядався в контексті загального та безрецидивне виживання, статистично значущої різниці не було [197]. Подібні дані були отримані в дослідженні Жу та ін., де зовнішній клубовий пакет частіше залучався, ніж обтуратор і загальний клубовий пакет [253].

Щоб оцінити прогностичний вплив виходу LV на результати виживання при ПКР статевого члена, Чіполліні та ін. обстежили 198 пацієнтів, яким проводили PLND [208]. У своїй когорті вони виявили, що вихід LV ≥ 9 був предиктором безрецидивного виживання (HR: 0,53, $p = 0,032$).

6.2.3.3 Виживаність та рецидив

Докази того, що rPLND має додатковий терапевтичний ефект порівняно з спостереженням або ад'ювантною променевою терапією (див. Розділ 6.4.2.2), обмежені, і залишаються значні суперечки. Djajadiningrat та інші оцінили, що 5-річний DSS у всіх пацієнтів, які отримували rPLND, становив 51%. Пацієнти з позитивними тазовими вузлами мали значно гірший 5-річний DSS, ніж пацієнти без ураження органів малого таза (17%, 95% ДІ: 6–47 проти 62%, 95% ДІ: 50–76, $p < 0,001$) [251]. У ретроспективному багатоцентровому дослідженні порівнювали результати двосторонньої rPLND при захворюваннях N2 або N3 та без хірургічного втручання та повідомляли про кращу 5-річну ЗВ у групі rPLND (35% проти 25%) без досягнення статистичної значущості [254]. У пацієнтів N2 3-річна ЗВ була значно кращою в групі PLND порівняно з групою без хірургічного втручання (83,3% проти 50,2%, $p = 0,03$) [254]. Ця різниця не була очевидною у пацієнтів N3.

6.2.3.4 Ускладнення

Доступні обмежені дані щодо повідомлень про ускладнення від PLND. Це ускладнюється тим фактом, що більшість пацієнтів вже перенесли rPLND, яка має значну захворюваність, як обговорювалося вище. Дослідження 89 пацієнтів в одному центрі, яким проводили відкриту PLND з приводу раку статевого члена, показало загальну частоту ускладнень у 18%. Дев'ять пацієнтів мали ранові ускладнення, включаючи інфекцію, серому та дегісценцію. Решта 5 пацієнтів мали ускладнення, не пов'язані з раною, такі як пневмонія, делірій та кишкова непрохідність [251].

6.2.3.5 Малоінвазивна та відкрита дисекція тазових лімфатичних вузлів

У CO, проведеному на замовлення Групи, не було повідомлень про дослідження, які вивчали б роль мінімально інвазивної rPLND у виникненні раку статевого члена та PLND. Однак існує значна кількість доказів щодо інших поширених урологічних злоякісних новоутворень, які демонструють еквівалентний онкологічний результат, а також покращений профіль захворюваності та профіль одужання.

6.2.3.6 Резюме доказів і рекомендації щодо профілактичної тазової лімфатичної дисекції

Резюме доказів	Рівень доказовості
Профілактична PLND у більшості випадків являє собою процедуру визначення стадії, яка, таким чином, може ідентифікувати кандидатів для ранньої ад'ювантної терапії, хоча у деяких пацієнтів вона також може забезпечити терапевтичну користь.	3
Три або більше позитивних пахових вузлів або екстранодальне розширення раку в пахових вузлах є асоційованими зі значно вищою частотою метастазів малого таза.	3

Рекомендації	Оцінка ефективності
Запропонуйте відкриту або малоінвазивну профілактичну іпсилатеральну тазову лімфаденектомію пацієнтам, якщо: • при патологоанатомічному дослідженні три і більше пахвинних вузла з одного боку • екстранодальне розширення повідомляється при патологоанатомічному дослідженні	Слабка
Повне хірургічне лікування пахових і тазових вузлів протягом трьох місяців після встановлення діагнозу (якщо пацієнт не проходив неоад'ювантну хіміотерапію).	Слабка

6.3 Клінічна хвороба N3 (cN3)

6.3.1. Діагностична оцінка

Пацієнти з клінічним захворюванням N3, що визначається наявністю фіксованого утворення в паху (тобто на шкірі чи підлеглих структурах) або тазової лімфаденопатії на основі візуалізації, повинні пройти повну оцінку стадії, включаючи візуалізацію поперечного зображення (тобто ПЕТ/КТ або КТ, див. Розділ 5.2.3), якщо ще не виконано [255]. Біопсія пахової пухлини у пацієнта з відомим діагнозом раку статевого члена не є обов'язковою, але її слід проводити у раніше не діагностованого пацієнта, якщо необхідно, щоб встановити діагноз і полегшити точне визначення стадії.

6.3.2. Стратегія управління

Неоад'ювантна хіміотерапія (NAC) є доцільною стратегією у пацієнтів із cN3 на основі результатів нещодавнього CO, які повідомляли про радіологічну відповідь приблизно в 53% і повну патологічну відповідь у приблизно 12,8% пацієнтів [187, 256]. Цей огляд складався здебільшого з ретроспективних серій; у проспективних дослідженнях частота повної відповіді в плані лікування становила 10% (паклітаксел, іфосфамід і цисплатин [TIP]) і 4% (доцетаксел, цисплатин і фторурацил [TPF]) [177, 180]. У пацієнтів, які відповідають на лікування, і тих, у кого немає ознак прогресування захворювання, хірургічна резекція для видалення всіх залишкових захворювань із застосуванням радикальних пахових і PLND методів є кращою стратегією. Детальний огляд периопераційної хіміотерапії див. у розділі 6.4.1.

Передопераційну променеву терапію використовували в одному дослідженні серед когорти cN3 з 12 пацієнтів і повідомили про об'єктивну відповідь лише у 2 пацієнтів, причому 7 із 12 пацієнтів згодом проходили ILND. Тільки 2 хворих (17%) прожили 5 років [257]. Варто визнати, що ці дані, однак, використовують історичні методи променевої терапії, що унеможлиблює значущу екстраполяцію на сучасну практику (див. Розділ 6.4.2 для отримання додаткової інформації).

Хірургічне втручання як початкове лікування у пацієнтів із фіксованою паховою пухлиною або клінічно вираженою тазовою аденопатією (cN3) при появі або рецидиві не рекомендується при рутинному лікуванні. Хоча технічно здійснений «перший підхід до хірургічного втручання» часто призводить до великих дефектів шкіри/м'яких тканин, потреби в реконструкції шкірно-м'язового клаптя, тривалого перебування в стаціонарі (середня або медіана 8,5–23 днів) і асоційований із високим загальним рівнем ускладнень (65– 77%) [258, 259]. У одноцентровому дослідженні серед 24 пацієнтів, які отримували лише хірургічне лікування на пізніх стадіях захворювання, медіана CSS і виживаності без ознак хвороби становила лише шість і три місяці відповідно [259]. У цьому ж дослідженні у 17,5% пацієнтів спостерігалось швидке прогресування захворювання після операції, і вони ніколи не отримували ад'ювантну терапію [259].

6.3.3 *Відбір пацієнтів для консолідуючої радикальної пахової/тазової лімфаденектомії*

Пацієнти, чиї пухлини реагують на NAC і згодом піддаються хірургічній консолідації,

представляють сприятливу підгрупу пацієнтів із середнім 5-річним виживанням 56,9% за CO [256]. Пацієнтам cN3, які не є кандидатами на звичайну багатокомпонентну хіміотерапію, можна запропонувати передопераційне хіміо-променеве опромінення з метою зменшення розміру пухлини для покращення резектабельності. Докази цього, однак, визнані слабкими, але проспективно досліджуються в дослідженні InPACT [260].

6.3.4 Хірургічна техніка

6.3.4.1 Дисекція пахових лімфовузлів

Хірургічну резекцію слід проводити через 5–8 тижнів після завершення хіміотерапії, щоб забезпечити час для гематологічного відновлення та покращення інших симптомів, пов'язаних з терапією. Для досягнення успішних результатів необхідне передопераційне планування для видалення всіх залишкових захворювань з урахуванням розміру новоутворення, залучення навколишніх структур і передбачуваних дефектів шкіри та м'яких тканин, а також консультація пластичного хірургія (у відповідних випадках).

6.3.4.2 Межі лімфаденектомії

Межі хірургічного втручання повинні відповідати межах «радикальної пахової лімфатичної дисекції» (описано в таблиці 6.1). Широка резекція ураженої шкіри часто необхідна при ILND en bloc. Враховуючи ступінь поширення пахових метастазів разом із фіксацією до суміжних структур, мінімально інвазивні методи (тобто роботизована, лапароскопічна ILND) вважаються недоречними при пахових метастазах cN3.

6.3.4.3 Дисекція тазових лімфатичних вузлів

Одночасну PLND слід проводити під час ILND, якщо метастази LV в малому тазу були клінічно очевидними під час діагностики. Іпсилатеральна PLND також повинна виконуватись одночасно (бажано) або з відстрочкою у разі поширених об'ємних пахових метастазів без клінічно очевидних метастазів у тазових органах (тобто з метою профілактики). В останньому випадку мікроскопічні тазові метастази спостерігалися досить часто (44–100%) на фоні екстракапсулярного захворювання, особливо коли в одній серії була присутня пахова пухлина [249].

6.3.4.4 Хірургічні ускладнення при хворобі cN3

Резекція об'ємних/фіксованих пахових утворень з або без попередньої хіміотерапії асоційована з різними ускладненнями. Незначні ускладнення, які не вимагають госпіталізації чи хірургічного втручання, є звичайними і терпимими, якщо можна досягти вилікування або значного полегшення. Основні післяхірургічні ускладнення, що вимагали медичного чи хірургічного втручання або асоційовані з інвалідністю чи смертю, у кількох серіях включали інфекцію/сепсис (1,5–4,5%), лімфоцеле, що потребувало дренивання (0–3,8%), дегісценцію рани чи некроз, що потребували санації (1,5–5,6%), пневмонію (0–2,9%), тромбоз глибоких вен/емболію легеневої артерії (0–8,7% і смерть (0–5,6%)) [180, 258, 259]. Загалом у трьох відібраних групах пацієнтів, які отримували лікування у експертних центрах частота серйозних ускладнень, як описано вище, була менш ніж у одного з десяти пацієнтів, причому 3/82 (3,9%) пацієнтів померли від сепсису або інших ранніх післяопераційних ускладнень.

6.3.5 Резюме доказів та рекомендації щодо хірургічного лікування захворювання cN3

Резюме доказів	Рівень доказовості
Лише хірургічне втручання рідко може вилікувати пацієнтів із хворобою cN3.	3
Навіть коли це технічно можливо, попереднє хірургічне втручання асоційоване зі значними ускладненнями, які можуть затримати або перешкодити проведенню ад'ювантної терапії.	3
Близько половини пацієнтів із поширеним (cN2–cN3) раком статевго члена реагують на комбіновану хіміотерапію. Респонденти, які згодом проходять консолідаційну пахвинну/PLND, мають шанс на загальну виживаність приблизно 50% через 5 років.	2a

Пахова LND у пацієнтів cN3 часто потребує резекції вищерозміщеної шкіри для ефективного видалення фіксованого об'ємного вузлового утворення.	4
Доступна література практично не включає пацієнтів із cN3 для оцінки ефективності чи безпеки мінімально інвазивної ILND.	4

Рекомендації	Оцінка ефективності
Запропонуйте неоад'ювантну хіміотерапію (НАС) із застосуванням комбінації цисплатину та таксану пацієнтам із ураженням тазових лімфатичних вузлів або пацієнтам із значним ураженням пахових лімфовузлів (cN3), які підходять для хіміотерапії, надавши перевагу перед хірургічним втручанням. (див. розділ 6.4.1).	Слабка
Запропонуйте хірургічне втручання пацієнтам, які реагують на НАС, у яких можлива резекція.	Сильна
Запропонуйте хірургічне втручання пацієнтам, які не прогресували під час НАС, але резекція можлива. Дивіться також (хіміо)опромінення.	Слабка
Не пропонуйте відеоендоскопічну пахвинну лімфаденектомію.	Сильна

6.4 Роль мультимодальної хіміотерапії/променевої терапії в лікуванні (регіонарних) лімфатичних вузлів

6.4.1. Системна терапія

6.4.1.1 Неоад'ювантна хіміотерапія

Об'ємне збільшення пахового LV вказує на поширене лімфатичне метастатичне захворювання, для якого небагатьом пацієнтам буде корисно лише хірургічне втручання. Неоад'ювантна хіміотерапія перед хірургічним втручанням в паховій ділянці ліворуч дає можливість раннього лікування системного захворювання та зменшення розміру метастазів пахового вузла ліворуч. У тих, хто відповів, можливе повне хірургічне лікування з обґрунтованим клінічним результатом.

Хіміотерапія цисплатином/5-FU (PF) досягла частоти відповіді у 25–50% із прийнятною токсичністю [261, 262]. Протягом 30 років п'ять різних схем НАС, включаючи PF, використовувалися у двадцяти пацієнтів, з довгостроковим виживанням у 37% тих, хто відповів на лікування, які перенесли радикальну операцію на LN після НАС [263]. У дослідженні раку EORTC 30992 26 пацієнтів із місцево-поширеним або метастатичним захворюванням отримували хіміотерапію іринотеканом і цисплатином. Хоча дослідження не досягло своєї первинної кінцевої точки (частота відповіді), було три випадки патологічно повної ремісії (pCR) [186].

Гіпотетична подібність між ПКР статевого члена та ПКР голови та шиї призвела до оцінки схем хіміотерапії раку статевого члена з ефективністю ПКР голови та шиї, включаючи доце. Дослідження II фази оцінювало лікування 4 циклами неоад'ювантного лікування паклітакселом, цисплатином та іфосфамідом (TIP) у пацієнтів із клінічними метастазами N2 або N3 лімфовузлів [180]. Частота об'єктивної відповіді (ORR) становила 50% у 30 пацієнтів, включаючи три pCR. Розрахунковий середній час до прогресування (TTP) становив 8,1 місяця, а середній ЗВ становив 17,1 місяця. Довгострокова DFS спостерігалася у 67% пацієнтів, які відповіли, і 7% пацієнтів, які не відповіли.

Комбінація PF плюс таксан використовується в неоад'ювантних і ад'ювантних умовах [183, 184, 264, 265]. Дослідження II фази з доцетакселом, цисплатином і 5-FU (TPF) показало об'єктивну відповідь у 38,5% у 29 пацієнтів з місцево-поширеним або метастатичним захворюванням, хоча дослідження не досягло своєї первинної кінцевої точки, і спостерігалася значна токсичність [184]. У проспективному дослідженні тестування неоад'ювантної TPF у 26 пацієнтів з локально-регіонарним поширеним раком статевого члена було виявлено повну патологічну відповідь у одного пацієнта з 2-річною вірогідністю PFS та DSS 12% та 28% відповідно [177]. Лікування було припинено у 23% пацієнтів через токсичність. У недавньому мета-аналізі, що аналізує 10 досліджень (n = 182 пацієнти, переважно ретроспективні), сукупний

ORR становив 53% (95% ДІ: 42–64), а загальна смертність становила 55% (95% ДІ: 40–70). [187]. Наявні докази свідчать на користь комбінації на основі цисплатину та таксану (дуплету або триплету) як підходу, якому надається перевага.

Загалом ці результати підтверджують ефективність передопераційної хіміотерапії у пацієнтів із клінічно ураженими регіональними LV у наслідок ПКР статевго члена. Однак рандомізованих досліджень не вистачає, і залишаються серйозні проблеми щодо відбору пацієнтів, які найкраще підходять для системного підходу до терапії. Велике ретроспективне дослідження, що включало 743 пацієнтів, які отримували LND від кількох міжнародних установ, припустило, що пацієнти з клінічною стадією N3 становлять когорту, яка має найбільш відчутну користь від використання НАС, порівняно з одним LND [266]. Двостороннє ураження пахового лімфовузла виявилось сильним негативним предиктором клінічного результату у пацієнтів з ПКР статевго члена разом із ураженням тазових вузлів.

Підсумовуючи, враховуючи поганий результат попереднього хірургічного втручання, НАС є потенційно придатним підходом для пацієнтів із метастазами лівого вузла малого тазу (cN3) або фіксованим ураженням лівого венозного вузла пахової області (cN3), або об'ємним або двостороннім ураженням (cN2). У пацієнтів, які не відповідають на терапію, слід переоцінити потенційні переваги хірургічного втручання, оскільки у цих пацієнтів прогноз поганий. Дивіться також розділ про хіміо-променеу терапію.

6.4.1.2 Ад'ювантна хіміотерапія

Відомі погані прогностичні характеристики для підгрупи пацієнтів із хворобою високого ризику (наприклад, уражені тазові LV), що вказує на ймовірну наявність мікрометастатичного захворювання. Існують дані про частоту відповідей для пацієнтів з метастатичним захворюванням, і існує можлива користь від передопераційної хіміотерапії для пацієнтів з неоперабельним місцево-поширеним захворюванням, як описано вище. З екстраполяцією інших захворювань цілком зрозуміло, що системна терапія після резекції (тобто ад'ювантна терапія) може покращити результати.

Ретроспективний багатоцентровий аналіз пацієнтів із резекованими патологічно ураженими тазовими LV свідчить про потенційну користь ад'ювантної хіміотерапії [264]. У цій серії було проаналізовано 84 пацієнтів. Пацієнти, які отримували хіміотерапію з приводу рецидиву захворювання, були виключені. Порівняно з тими, хто не отримував ад'ювантну хіміотерапію, пацієнти, які отримували ад'ювантну хіміотерапію, були молодшими, мали нижчу Т-стадію, частіше мали одностороннє (а не двостороннє) ураження LV і рідше отримували ад'ювантне опромінення. При багатофакторному аналізі прийом ад'ювантної хіміотерапії був асоційований із покращенням загальної виживаності (ЗВ: 0,40, 95% ДІ: 0,19–0,87, $p = 0,021$). Повідомлялося також про додаткові серії, включаючи серію з 611 пацієнтів з Національної бази даних раку, про яку повідомлялося в абстрактній формі [267]. Після поправки на коваріати не було різниці у виживаності для тих, хто отримував ад'ювантну хіміотерапію.

Недавній мета-аналіз досліджував це питання. Після систематичного пошуку було виявлено 7 досліджень, які вивчали використання періопераційної хіміотерапії, 4 з яких вивчали ад'ювантну хіміотерапію ($n = 771$) [268]. Не було різниці у виживаності для тих, хто отримував ад'ювантну хіміотерапію, порівняно з пацієнтами під спостереженням (ЗВ: 0,95, 95% ДІ: 0,48–1,80).

Вивчивши загальні дані, немає переконливих даних, які б підтверджували використання ад'ювантної хіміотерапії для покращення загальної виживаності після хірургічної резекції первинної пухлини та уражених LV. Однак, враховуючи той факт, що безрецидивна виживаність є релевантною кінцевою точкою, яка була неоптимально вивчена, і існує підгрупа пацієнтів із дуже високим ризиком рецидиву, Група рекомендує збалансоване обговорення ризиків і переваг ад'ювантної хіміотерапії у тих, хто вважається здоровим. Як зазначалося раніше для неоад'ювантної терапії, очікується, що користь від ад'ювантної хіміотерапії буде найвищою в популяції пацієнтів із патологічною стадією N3, зокрема у пацієнтів із ураженням тазових вузлів [266]. Див. також Розділ 6.4.1.2 щодо ад'ювантної променевої терапії та хіміо-променевої терапії.

6.4.1.3 Резюме доказів та рекомендації щодо неоад'ювантної та ад'ювантної

Резюме доказів	Рівень доказовості
Результати підтверджують активність NAC у пацієнтів із клінічно ураженими регіональними LV внаслідок ПКР статевго члена. Однак рандомізованих досліджень не вистачає, і залишаються серйозні проблеми щодо відбору пацієнтів, які найкраще підходять для системного підходу до терапії.	2b
Нааявні докази свідчать на користь комбінації на основі цисплатину та таксану (дуплету або триплету) як переважному підходу.	2b
Обмежені дані підтверджують використання ад'ювантної хіміотерапії для покращення ЗВ після хірургічної резекції. Однак його можна запропонувати пацієнтам із захворюванням pN3 після LND, якщо NAC не отримували, після ретельного розгляду ризиків і користі з пацієнтом.	4

Рекомендації	Оцінка ефективності
Запропонуйте неоад'ювантну хіміотерапію з використанням комбінації цисплатину та таксану пацієнтам із ураженням тазових лімфатичних вузлів або пацієнтам із великим ураженням пахових лімфатичних вузлів (cN3), які підходять для хіміотерапії, надавши перевагу перед хірургічним втручанням.	Слабка
Запропонуйте хіміотерапію як альтернативний підхід до хірургічного втручання обраним пацієнтам з об'ємними рухливими паховими вузлами або двостороннім захворюванням (cN2), які є кандидатами на хіміотерапію на основі цисплатину та таксанів.	Слабка
Проведіть збалансоване обговорення ризиків і переваг ад'ювантної хіміотерапії з пацієнтами високого ризику з хірургічно видаленим захворюванням, зокрема з пацієнтами з патологічним ураженням малого тазу (pN3). Дивіться також розділ про післяопераційну променеву терапію.	Слабка

6.4.2. Радіотерапія

6.4.1.1 Передопераційна променева терапія

Роль передопераційної хіміо-променевої терапії досліджується в поточному дослідженні InPACT [260]. Оскільки хірургічна терапія збільшених лімфовузлів має першорядне значення, малоймовірно, що лише передопераційна променева терапія принесе достатню користь. Якщо пацієнту, який з інших причин непридатний для хіміотерапії, потрібне лікування лімфовузлів під час очікування операції, можна розглянути лише променеву терапію з використанням звичайного щоденного фракціонування до 45–50 Гр. Променева терапія паху при раку статевго члена концептуально вимагає включення передлобкового жиру, щоб охопити транзитну лімфатику [269].

6.4.1.2 Післяопераційна променева терапія

Допоміжна променева терапія раку статевго члена з позитивними вузлами залишається суперечливою. Оскільки немає доказів рівня 1, які б підтверджували переваги променевої терапії з точки зору рецидиву захворювання та виживаності, її не рекомендують у попередніх рекомендаціях [270, 271]. Променева терапія використовується в деяких закладах для лікування регіональних лімфовузлів для ПКР статевго члена, ґрунтуючись на доказах і досвіді інших локалізацій ПКР (таких як раку голови/ший та вульви) [174, 272, 273].

Джайпурія та ін. повідомили, що після пахової та тазової LND пацієнти з > 2 позитивними лімфовузлами, але негативними тазовими вузлами (n = 32) мали підвищену виживаність при

ад'ювантній променевій терапії порівняно з ад'ювантною хіміотерапією (48 місяців проти 14 місяців $p < 0,0001$).) [274]. Незважаючи на те, що 68% пацієнтів мали ENE, не було жодних невдач. Доза радіації була вищою, ніж зазвичай використовується за цих обставин, 54 Гр для ENE та до 57–60 Гр для масової залишкової хвороби. За нижчої дози опромінення 50 Гр, Джонстоун та ін. повідомили про високий рівень невдач на місці (32/39) [275]. При цій дозі ад'ювантна променева терапія (пахова область: $p = 0,016$ або пахово-тазова область: $p = 0,006$) покращила безрецидивну виживаність лише для пацієнтів без ENE. Агер та ін., повідомляючи про досвід із захворюванням pN3 (або ENE, або тазового LN+) у двох референс-центрах у Великобританії, також виявили критично важливу дозу [276]. 121 із 146 пацієнтів отримували ад'ювантну променеву терапію. 5-річна безрецидивна виживаність склала 51%. Двадцять шість з 55 рецидивів були на місці, але ризик невдачі був удвічі вищим при менших дозах < 50 Гр.

Було виявлено, що для 92 пацієнтів із позитивним лімфовузлом малого таза з 4 міжнародних центрів ад'ювантне опромінення подовжує DSS на 6 місяців і відстрочує час до рецидиву [277].

Дані, зібрані в таблиці 6.3, демонструють різні результати традиційної променевої терапії, яка проводиться в ад'ювантній системі, на що потенційно впливає статус ВПЛ і наявність/відсутність ENE. Крім того, у даних слід зазначити той факт, що традиційні дози променевої терапії, які застосовуються до мікроскопічних захворювань, можуть бути недостатніми. Нещодавні аналізи геномних даних показали, що більш висока доза радіації може бути необхідною для лікування первинних уражень раку статевого члена та вузлових басейнів [278, 279].

Таблиця 6.3: Ад'ювантна традиційна променева терапія раку статевого члена з ураженням лімфвузлів

Автор	n	стадія	aRT	Ad j C T	RT	LR	OS	Тип дослідження
Джайпурія 2020 [274]	45	будь-який TpN2-3 таз pN-	25	7	VMAT/IMRT, 45 Гр осн, 54 Гр ENE, 57-60 макро	No InF	47 міс. RT vs. 14 міс. CT	Просп реєстр
Джонстоун 2019 [275]	93	будь-який TpN3 ENE- ENE+			50/25 без деталів		↑OS aRT $p = 0.037$ or aCT $p = 0.038$ ↑DSS aRT $p = 0.04$	4 центрів
Вінтерс 2018 [280]	136	pT1-3 pN1-2			45 Гр + підсиленн я 45%		↑OS aRT5 $p = 0.04$ 64% vs. 53%	NCDB
Танг 2017 [277]	92	N3 +таз	40		63% 50/25, 13% > 50 Гр		↑OS aRT 12.2 vs.8 $p = 0.04$ ↑DSS 14.4 vs.8 $p = 0.02$	4 центрів
Агер 2021 [276]	146	pN3 (ENE або таз+)	121		45/20 to 54/25 2X↑LR if < 50	26 inF	OS 44% RFS 5p 51%	2 центри ВБ

Бандіні 2021 [34]	507	ILND	86 ВПЛ + 40				↑OS aRT p = 0.015 Також аналіз відповідності схильності	11 центрів
----------------------	-----	------	----------------------	--	--	--	---	------------

Adj = ад'ювантна; *aRT* = ад'ювантна променева терапія; *CT* = хіміотерапія; *ENE* = позавузлове розширення; *ВПЛ* = вірус папіломи людини; *ILND* = дисекція пахових лімфатичних вузлів; *то* = місяць; *n* = кількість пацієнтів; *NCDB* = Національна база даних раку; *OS* = загальне виживання; *RFS* = безрецидивне виживання; *yr* = рік.

Статус ВПЛ може бути відповідним фактором вибору для пацієнтів, які отримають користь від ад'ювантної променевої терапії після ILND (за аналогією з іншими видами раку, пов'язаними з ВПЛ). Бандіні та ін. повідомили про 507 пацієнтів з 11 центрів, 86 з яких були ВПЛ+. Серед пацієнтів, які отримували ад'ювантну променеву терапію, ті, у кого є ВПЛ-позитивні пухлини, мали підвищену ЗВ порівняно з ВПЛ-негативними пацієнтами. Однак необхідні додаткові (проспективні) дослідження для підтвердження цих висновків [34].

Як і в інших локалізаціях ПКР, таких як рак голови та шиї, статус ВПЛ також може передбачати підвищену чутливість до комбінованої хіміо-променевої терапії. Юан та ін. повідомили про покращення локо-регіонарного контролю (LRC) на 83% порівняно з 38% ($p = 0,038$) для пацієнтів із позитивними вузлами p16+, які отримували хіміо-променеву терапію після LND [273]. Двадцять вісім із 51 пацієнта мали LN+, з яких 14 отримували хіміо-променеву терапію, 7 з яких були ВПЛ-позитивними. Загалом, незалежно від статусу ВПЛ, 2-річний LRC становив 54% для тих, хто отримував ад'ювантну хіміопроменеву терапію проти 13% ($p = 0,006$). Чу та ін. виявили подібну ефективність ад'ювантної хіміопроменевої терапії з покращенням CSS через 1 та 2 роки, навіть незважаючи на те, що пацієнти, відібрані для ад'ювантної хіміопроменевої терапії, мали більшу кількість позитивних лімфовузлів (64% > 5 проти 8%), більше захворювання pN3 (72% проти 17%) і більше ENE (45% проти 17%) [281]. ЗВ була такою ж для несприятливої групи, яка отримувала ад'ювантну хіміопроменеву терапію, як і для більш сприятливих пацієнтів на ранній стадії, які не отримували хіміопроменеву терапію.

Хоча PLND рекомендовано пацієнтам із патологією паху високого ризику (N2–N3), це не є практикою в усіх юрисдикціях. Майбом та ін. повідомили з Данії про використання пахово-тазової хіміо-променевої терапії для 21 пацієнта з середнім періодом спостереження 74 місяці [282]. Усі пацієнти мали ENE, а дві третини мали двобічне захворювання паху з медіаною ЗВ 84 місяці та 57% 5-річної виживаності. Ця концепція перевіряється в дослідженні InPACT, яке наразі накопичується, де чоловіків із патологією паху високого ризику можна рандомізувати для хіміопроменевої терапії або PLND з наступною хіміопроменевою терапією [260].

6.4.2.3 Резюме доказів та рекомендації щодо до- та післяопераційної променевої терапії

Резюме доказів	Рівень доказовості
Ад'ювантна променева терапія призводить до підвищення ЗВ, якщо більше двох пахових позитивних лімфовузлів і PLND-дисекція негативна.	2b
Допоміжні дози традиційної променевої терапії часто недостатні для тривалого контролю. Збільшення DSS та RFS при раку статевого члена вимагає 54 Гр для ENE та 57–60 Гр для позитивних меж.	3
Периопераційна хіміопроменева терапія	
Хіміо-променева терапія значно покращує місцево-регіонарний контроль над променевою терапією лише для інших ПКР, що походять з анального каналу або голови та шиї, тоді як при раку вульви вона покращує ЗВ. Однак доказів щодо раку статевого члена мало.	1b

Рекомендації	Оцінка ефективності
Запропонуйте ад'ювантну променеву терапію (з або без хіміосенсибілізації) пацієнтам із захворюванням pN2/N3, включаючи тих, хто отримував попередню неoad'ювантну хіміотерапію.	Слабка
Запропонуйте остаточну променеву терапію (з або без хіміосенсибілізації) пацієнтам, які не хочуть або не можуть пройти операцію.	Слабка
Запропонуйте променеву терапію (з або без хіміосенсибілізації) пацієнтам cN3, які не є кандидатами на хіміотерапію з кількома агентами.	Слабка

6.5 Системна та паліативна терапія прогресуючого захворювання

6.5.1. Вступ

Значна частина нашого нинішнього стандарту лікування цього рідкісного захворювання була розроблена на основі екстрапольованого досвіду подібних видів раку. Найпоширеніші схеми, що використовуються сьогодні для лікування прогресуючої хвороби, подібні до тих, які зазвичай використовуються в періопераційних умовах, і складаються зі схем на основі платини. Більшість даних отримано з інституційних або ретроспективних досліджень, але кооперативні групи час від часу вивчали це захворювання за допомогою проспективних досліджень фази II.

6.5.2. Хіміотерапія

Фаза II кооперативних групових досліджень із застосуванням блеоміцину, метотрексату та цисплатину (BMP) та іринотекану цисплатину показали частоту відповіді 31–33% [186, 283]. Медіана ЗВ для BMP становила 28 тижнів. Токсичність викликала занепокоєння в обох схемах, особливо легенева токсичність блеоміцину.

Ретроспективне дослідження цисплатину та 5-FU (PF) показало частоту відповіді 32% і медіану ЗВ 8 місяців. Токсичність була контрольованою для цієї групи пацієнтів [284].

Додавання таксанів до схем на основі цисплатину було асоційоване з перспективною активністю, включаючи CR. Доцетаксел, цисплатин і фторурацил (TRF) проспективно вивчали в когорті з віддаленими метастазами (28%) або місцево-поширеним захворюванням (72%). Рівень відповіді становив 38,5%, а медіана загальної виживаності становила 14 місяців; було 2/26 патентів з CR [184]. Дослідження не досягло кінцевої точки ефективності, і токсичність TRF викликала занепокоєння. Інше проспективне дослідження TRF при виключно метастатичному (M1) захворюванні показало частоту об'єктивної відповіді 38,5% і медіану ЗВ 7 місяців [285]. Останнє дослідження дійсно досягло кінцевої точки ефективності, і токсичність була інтерпретована як прийнятна.

Паклітаксел, іфосфамід і цисплатин (TIP) проспективно вивчали у пацієнтів з метастазами, обмеженими лімфовузлами (N2–3, M0), з частотою відповіді 50% у цій вибраній популяції та 3/30 з хірургічно підтвердженими CR [180]. Токсичність була контрольованою в цих умовах, але є обмежені дані щодо TIP при віддалених метастатичних захворюваннях.

СО результатів хіміотерапії на основі цисплатину з таксанами та без них свідчить про вищий рівень токсичності таксанів, 49% проти 26% [187].

Хіміотерапію монопрепаратом вінфлуїну проспективно вивчали у пацієнтів із пізньою стадією захворювання, які не підходили до лікувальної хірургії або НАС. Пацієнти повинні були мати стан ефективності за ECOG ≤ 2 і розрахункову швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) > 60 мл/хв. Середній вік становив 70 років з частотою відповіді 27% і медіаною ЗВ 8,4 місяця. Токсичність була контрольованою.

У ретроспективному дослідженні монотерапії паклітакселом у якості другої лінії було виявлено частоту відповіді 20% і медіану ЗВ 23 тижні [286]. Два дослідження різних схем системної терапії другої лінії виявили медіану ЗВ 4,5–5,6 місяців [287, 288].

У ретроспективному дослідженні 101 пацієнта розглядалася ефективність хіміотерапії як лікування першої, другої та третьої лінії [287]. Медіана ЗВ для хіміотерапії першої лінії становила 7,2 місяця, а при найкращій підтримуючій терапії – два місяці. Схеми другого ряду у 17 пацієнтів включали паклітаксел/карбоплатин (41%), цисплатин/капецитабін (12%), паклітаксел (12%) або інші (36%). Було дві об'єктивні відповіді (12%), три стабільні захворювання (18%) і сімнадцять із

прогресуючим захворюванням (71%) як найкраща відповідь. Паклітаксел/карбоплатин також повідомлялося при серії випадків ад'ювантної та неоад'ювантної терапії, і він добре переносився [289, 290].

Ці дані підтверджують рекомендацію щодо хіміотерапії на основі платини як найкращого підходу до паліативної системної терапії першої лінії. Вибір включає триплетні режими (TRF, TIR) і дублети (PF, паклітаксел/карбоплатин), де дублети мають меншу токсичність. І TRF, і TIR поєднують два нейротоксичних препарати і не підходять для пацієнтів із наявною невропатією або низькою ШКФ. При виборі режиму слід ретельно враховувати інші супутні захворювання та функціональний статус пацієнта. Хоча дані щодо паклітакселу/карбоплатину при поширеному раку статевго члена обмежені, доцільно екстраполювати його використання як паліативного лікування плоскоклітинного раку інших локалізацій. Альтернативним підходом є однокомпонентна хіміотерапія вінфлуїном або таксаном.

Ефективні схеми паліативної хіміотерапії другого ряду відсутні. Хіміотерапія другої лінії в кількох дослідженнях була асоційована з медіаною ЗВ 6 місяців або менше. Це незадоволена потреба, яка також стосується пацієнтів із рецидивом пухлини після ад'ювантної або неоад'ювантної хіміотерапії.

6.5.2.1 Імунотерапія

Імунотерапія, така як блокада імунних контрольних точок, вакцини, спрямовані на ВПЛ, і адоптивна Т-клітинна терапія з'явилися як потенційні варіанти лікування прогресуючого раку статевго члена [291]. Враховуючи відносно високу експресію PD-L1 у ПКР статевго члена, декілька поточних досліджень оцінюють інгібування контрольних точок при прогресуючому захворюванні. Жодне з цих досліджень монотерапії анти-PD(L)1 досі не опубліковано. Дослідження, представлені на конференціях, повідомляли про частоту відповідей у 14–17% [292, 293].

Дослідження комбінованої терапії включали пацієнтів з ПКР статевго члена. У фазі I-II дослідження ніволумабу в комбінації з кабозантінібом, з іпілімумабом або без нього, було включено 3 пацієнтів з ПКР статевго члена: повідомлялося про одну часткову відповідь (PR) і 2 стабільні захворювання (SD) [294]. В іншому дослідженні, що тестувало комбінацію іпілімумабу та ніволумабу, було включено 5 ПКР статевго члена, які повідомляли про 2 пацієнтів із SD [295]. Загалом, настійно рекомендується включати пацієнтів із розвиненим ПКР статевго члена після хіміотерапії в ранню фазу випробувань.

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови лікарські засоби за міжнародними непатентованими назвами ніволумаб та іпілімумаб в Україні не зареєстровані.

6.5.2.2 Таргетна терапія

Окрім хіміотерапії, наразі існують обмежені додаткові системні варіанти. Специфічні дієві генетичні зміни при цьому захворюванні виникають рідко. Випробувано таргетну терапію проти рецептора епідермального фактора росту (EGFR), подібного до ПКР, що походить з інших анатомічних областей.

Докази спорадичної активності кількох інгібіторів EGFR були отримані в кількох невеликих клінічних дослідженнях або в серії випадків [296-298]. Дакомітиніб, пероральний інгібітор рап-HER, був протестований як монотерапія у дослідженні II фази, включно з пацієнтами з місцево-поширеним і віддаленим метастатичним ПКР статевго члена. У це дослідження було включено двадцять вісім пацієнтів, і ORR становила 32,1%, причому один пацієнт отримав повну відповідь [299].

Незважаючи на те, що зміни гена *PIK3CA*, як повідомлялося, є найбільш часто ідентифікованими потенційно «активними» геномними змінами в ПКР тазової області, наразі немає даних, які б підтверджували використання окремих таргетних агентів при цьому захворюванні [300].

6.5.3 Роль променевої терапії в паліації

Променева терапія часто необхідна для полегшення раку статевго члена, і її слід пристосовувати до унікальних проявів, якщо це необхідно: наприклад, виразкові фіксовані лімфовузли або шкірне лімфатичне поширення. У той час як стандартні паліативні схеми повинні

бути легко застосовані, лікарі повинні знати, що повторне лікування може бути необхідним для тривалого контролю захворювання [301]. Ця радіаційна стійкість була відзначена у деяких випадках [178].

6.5.4 Резюме доказів і рекомендації щодо системної та паліативної терапії прогресуючого раку статевого члена

Резюме доказів	Рівень доказовості
Дані низького рівня підтверджують використання хіміотерапії на основі платини як системної терапії першої лінії при прогресуючому захворюванні.	3
Ефективні схеми паліативної хіміотерапії другого ряду відсутні. Хіміотерапія другої лінії в кількох дослідженнях була асоційована з медіаною ЗВ 6 місяців або менше.	3
Початкова фаза II або дослідження оцінювали анти-EGFR терапію або інгібування контрольних точок, як монотерапію або комбіновану терапію при прогресуючому захворюванні. Повідомлялося про ранні докази багатообіцяючої клінічної активності у пацієнтів з раком статевого члена.	2b

Рекомендації	Оцінка ефективності
Системні терапії	
Запропонуйте пацієнтам із віддаленими метастатичними захворюваннями хіміотерапію на основі платини як переважний підхід до паліативної системної терапії першої лінії.	Слабка
Не пропонуйте блеоміцин через ризик легеневої токсичності.	Сильна
Запропонуйте пацієнтам із прогресуючою хворобою під час хіміотерапії платиною можливість взяти участь у клінічних випробуваннях, включаючи експериментальну терапію в рамках фази I або випробувань.	Сильна
Радіотерапія	
Запропонуйте променеву терапію для контролю симптомів (паліації) при прогресуючому захворюванні.	Сильна

7. ДИНАМІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ

7.1 Незадоволені потреби

Рак статевого члена має значний вплив на якість життя, і, на жаль, залишається багато незадоволених потреб (див. таблицю 1.1 у розділі 1) [2]. Фізичні зміни, а також психологічний та емоційний стрес, від якого страждають чоловіки з раком статевого члена, вимагають визнання та професійної підтримки до, під час і після лікування. Комплексні послуги з підтримки пацієнтів, які надає мультидисциплінарна команда як звичайна частина спостереження та подальшого спостереження, мають бути стандартом догляду. Пацієнти з раком схвалюють необхідність «приспосовування» та роботи з «новою нормою» як частину виживання [302]. Ступінь та необхідний час залежить від людини, і важливо усвідомлювати, що деякі незадоволені потреби можуть стати проблемою лише пізніше.

7.2 Обґрунтування подальших заходів

З онкологічної точки зору спостереження є важливим, оскільки раннє виявлення рецидиву може збільшити ймовірність лікування. Деякі дослідження показують, що місцевий рецидив незначно знижує довготривале виживання за умови успішного лікування [147, 303]. Однак нещодавнє багатоцентрове дослідження показало підвищений ризик рецидиву після глансектомії у чоловіків з більш агресивним захворюванням (T3 та/або високий ступінь), що, у свою чергу, призвело до погіршення ОВ та CSS [145]. Захворювання, яке поширилося на пахові лімфовузли, значно знижує частоту тривалого CSS. Подальше спостереження також є важливим для виживаності, дозволяючи виявити та контролювати фізичний і психологічний вплив лікування.

Використання вимірювань результатів, повідомлених пацієнтом (PROMS), пов'язаних із зображенням тіла (шкала самооцінки чоловічих статевих органів MGSIS-5) і лімфедими (опитувальник щодо лімфедими паху та нижніх кінцівок G3L-20) було запропоновано як інструменти для допомоги пацієнтам та їхнім медичним працівникам піднімати та обговорювати незручні теми під час консультацій [304].

Локальні або регіональні вузлові рецидиви зазвичай виникають протягом двох-трьох років після первинного лікування [147, 305, 306]. Нещодавнє дослідження 509 пацієнтів показало, що 52,3% місцевих рецидивів виникли протягом двох років і 79,5% протягом трьох років [306]. Менше 5% регіонарних або віддалених рецидивів виникають через два роки, причому більшість — протягом першого року після лікування [305, 306]. Через п'ять років усі рецидиви були або локальними, або новими первинними ураженнями [147]. Це підтримує режим інтенсивного спостереження протягом перших двох років з менш інтенсивним спостереженням пізніше протягом щонайменше п'яти років. Спостереження через п'ять років може бути пропущено у мотивованих пацієнтів, які будуть надійно проводити регулярне самообстеження [147].

7.2.1 Коли і як проводити подальше спостереження

Після місцевого лікування негативних пахових вузлів подальше спостереження повинно включати фізичне обстеження статевого члена та паху на наявність місцевого та/або регіонального рецидиву. Додаткова візуалізація не має доведеної користі. Подальше спостереження також залежить від основного методу лікування. Для підтвердження статусу відсутності захворювання після лазерної абляції або місцевої хіміотерапії слід отримати гістологію головки. Після потенційно лікувального лікування метастазів у пахових вузлах КТ або МРТ для виявлення системного захворювання (зображення грудної клітки, черевної порожнини та таза) слід проводити кожні 3 місяці протягом перших двох років. Після цього частоту зазвичай зменшують до 6 місяців із загальним періодом спостереження 5 років. Проте в одному дослідженні 224 пацієнтів із позитивними вузлами повідомлено лише про два рецидиви протягом 3–5 років спостереження, і обидва вони були пацієнтами з pN3 [305]. Хоча рідко, але може виникнути пізній місцевий рецидив. Таким чином, регулярне спостереження може бути припинено через 5 років, якщо пацієнт розуміє необхідність негайно повідомляти про будь-які місцеві зміни [98]. У пацієнтів, які, ймовірно, не будуть проводити самообстеження, може знадобитися тривале спостереження (табл. 7.1).

7.2.2 Рецидив первинної пухлини

Місцеві рецидиви більш імовірні при всіх видах місцевого органозберігаючого лікування. Донедавна вважалося, що це не впливає на частоту CSS, хоча одне дослідження нещодавно поставило під сумнів це, показавши зниження OS і CSS місцевого рецидиву після глансектомії [145]. Великі серії глансектомій повідомляють про частоту місцевих рецидивів близько 10% [145, 307], хоча інші повідомляють про рецидиви до 27% пацієнтів, які отримували лікування методами збереження статевого члена, зазвичай виникають протягом перших двох років [146]. Після часткової пенектомії ризик місцевого рецидиву становить близько 4–5% [146, 147, 303]. Місцевий рецидив легко виявити під час фізичного огляду, проведеного самим пацієнтом або його лікарем. Навчання пацієнтів є невід'ємною частиною подальшого спостереження, тому пацієнту настійно рекомендується відвідати фахівця, якщо спостерігаються будь-які зміни.

7.2.3 Регіональний рецидив

Більшість регіональних рецидивів виникає протягом перших двох років після лікування, незалежно від того, використовувалося спостереження чи інвазивне визначення стадії вузлів. Хоча це малоімовірно, регіональний рецидив може виникнути пізніше ніж через два роки після лікування. Тому доцільно продовжувати спостереження за такими пацієнтами [98]. Найвищий рівень регіональних рецидивів (9%) спостерігається у пацієнтів, які перебувають під наглядом, тоді як найнижчий у пацієнтів, які пройшли інвазивне визначення стадії вузлів за допомогою модифікованої ІЛНД або DSNB і чий лімфовузли були негативними (2,3%). Використання УЗД та FNAC у підозрілих випадках покращило рівень раннього виявлення регіональних рецидивів [106, 107, 308]. Пацієнти, які перенесли операцію з приводу метастазів лімфовузлів без ад'ювантної терапії мають підвищений ризик регіонального рецидиву на 19% [147]. Регіональний рецидив вимагає своєчасного лікування rILND з (нео)ад'ювантною хіміо-

/хіміопроменевою терапією.

Таблиця 7.1: Режим спостереження за раком статевго члена

	Інтервал спостереження		Експертизи та дослідження	Мінімальна тривалість спостереження
	Роки 1–2	Роки 3–5		
Рекомендації щодо диспансерного спостереження первинної пухлини				
Лікування, що зберігає статевий член	3-місячне	6-місячне	Регулярний прийом у лікаря або самообстеження. Повторіть біопсію після місцевого або лазерного лікування pEIN (необов'язково).	5 років
Ампутація	3-місячне	Щорічно	Регулярний прийом у лікаря або самообстеження.	5 років
Рекомендації щодо спостереження за паховими лімфатичними вузлами				
Спостереження	3-місячне	6-місячне	Регулярний прийом у лікаря або самообстеження. US ± FNAC необов'язково.	5 років
pN0	3-місячне	Щорічно	Регулярний прийом у лікаря або самообстеження. US ± FNAC необов'язково.	5 років
pN+	3-місячне	6-місячне	Регулярний прийом у лікаря або самообстеження. US ± FNAC, КТ грудної клітки/черевної порожнини/тазу або ¹⁸ FDG-ПЕТ/КТ необов'язково.	5 років

CT = комп'ютерна томографія; ¹⁸FDG = ¹⁸F-фтор-2-дезоксид-D-глюкоза; FNAC = тонкоголкова спіраційна цитологія; PET = позитронно-емісійна томографія; US = УЗД.

7.3 Служби підтримки пацієнтів

Спостереження полягає не лише в оцінці рецидиву захворювання, і чоловікам може знадобитися зустрічатися частіше, ніж запропоновано вище, з різними членами міждисциплінарної команди для надання послуг підтримки пацієнтів і вирішення проблем із якістю життя. Насправді останнє починається під час першої передопераційної консультації, де оцінка потреб може визначити сфери, які будуть індивідуально більш складними для цього пацієнта, будь то фізичні, психологічні, емоційні, соціальні чи фінансові. Багато чоловіків із раком статевго члена думають, що, хоча знання про потенційні функціональні та психологічні наслідки лікування не зупинило б їх продовжувати його, вони хотіли б, мати краще розуміння перед тим, як приступати до операції. У цьому також можуть допомогти програми попередньої реабілітації. Нещодавно якісне дослідження підкреслило, що чоловіки з раком статевго члена хотіли б більше зосередитися на таких темах: «ранні ознаки та звернення за допомогою», «виявлення раку особисто» та «урологічна (дис)функція» [309].

На жаль, не всі чоловіки виживають після раку статевго члена, і в деяких з'являється або рецидивує прогресуюча хвороба, у деяких з надзвичайно складними симптомами, як-от біль, запах і виділення. На додаток до медичного лікування, описаного в інших частинах цих рекомендацій, раннє залучення служб паліативної допомоги для контролю симптомів може мати величезне значення для цих пацієнтів.

7.3.1 Психологічна підтримка

Доступ до психологічної підтримки, консультування та психосексуальної терапії є важливими компонентами цілісної та багатопрофільної служби виживання. Чоловіки часто думають «чому я?» і потребують допомоги, щоб опрацювати свої думки та спробувати пристосуватися до мінливої ситуації. Сфери для обговорення можуть включати ідентичність і самооцінку (коригування способу життя та ролі), те, що людина сприймає як тягар, переконання та уявлення про хворобу, рівень соціальної підтримки, якість стосунків та близькість, тіло та самооцінку, а також занепокоєння щодо

смертності. Незважаючи на ці значні психологічні проблеми, рівень самогубств, згідно з базою даних SEER (1973–2013), є одним із найнижчих серед усіх урологічних злоякісних захворювань; 13 із 6155 чоловіків [310].

7.3.2 Якість життя

Існує дуже мало даних щодо якості життя після лікування раку статевого члена. Зокрема, існує неоднорідність психометричних інструментів, що використовуються для оцінки результатів якості життя, і необхідні подальші дослідження для розробки специфічних для захворювання PROMS для раку статевого члена. Були використані деякі перевірені анкети, але жодна з них не була перевірена для чоловіків з раком статевого члена. Використовувані інструменти включають LYMQOL (лімфедема) [311], IIEF (еректильна дисфункція) [312], SF-36 [313], Європейська організація з дослідження та лікування раку [EORTC] QLQ-C30 [314], Опитувальник якості життя- Рак статевого члена – Росток (HRO-PE29) [315], лікарняна шкала тривоги та депресії [316], EQ-5D (інструмент Euro QoL), опитувальник Бігелоу [317], шкала самооцінки чоловічих статевих органів MGSIS-5 і Опитувальник щодо лімфедми паху та нижніх кінцівок G3L-20 [318].

Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови в Україні використовують наступні інструменти щодо якості життя пацієнтів після лікування РСЧ: Міжнародний індекс еректильної функції (IIEF); шкала SF-36; EQ-5D (інструмент Euro QoL).

Не дивно, що опубліковані дослідження та дискусії з групами пацієнтів демонструють, що рак статевого члена та його лікування мають значний вплив на загальну якість життя, як фізичну, так і психологічну. Проте в літературі існують розбіжності щодо того, чи часткова пенектомія впливає на якість життя більше, ніж хірургічні методи збереження статевого члена, як обговорюється нижче. У деяких дослідженнях повідомляється про еректильну дисфункцію, зниження частоти статевих контактів і зниження задоволення від статевого акту [319, 320]. Розпилення сечі [321] є ще одним потенційно значним наслідком хірургічного втручання раку статевого члена. Також повідомлялося про значну тривогу (31%) і депресію (6%) [322].

Німецьке дослідження повідомило про 76 пацієнтів після первинної операції на статевому члені, що загальний показник якості життя значно нижчий за середній національний стандартизований за віком пацієнтів у Німеччині, причому сечовипускання, сексуальність, зовнішній вигляд тіла, лімфедема — усе це було повідомлено як сфери, що викликають занепокоєння [315].

Голландське дослідження, де 90 пацієнтів повернули свої опитувальники (рівень повернення 62%), оргазм, занепокоєння зовнішнім виглядом, втручання в життя та функція сечовипускання були значно гіршими після часткової пенектомії порівняно з підходом зі збереженням статевого члена. У тому ж дослідженні LND мав значний вплив на втручання в життя. Цікаво, що в порівнянні з нормативною вибіркою із загальної популяції за віком і статтю пацієнти повідомили про кращі результати для фізичної області SF-36 і субшкали тілесного болю [321].

Недавній СО [3] повідомляв про якість життя після лікування за результатами 10 досліджень за участю 346 чоловіків [157, 176, 315, 321, 323–328]. Два дослідження оцінювали якість життя як первинну кінцеву точку та порівнювали результати різних методів лікування [323, 327]. В одному з цих досліджень використовувався EORTC QLQ C-30 і повідомлялося про якість життя чоловіків після лікування раку статевого члена різними методами лікування. Вони зауважили, що саме лікування не було пов'язане із загальним самопочуттям чи соціальними контактами та діяльністю. Однак у половини пацієнтів були психологічні симптоми під час подальшого спостереження [327]. Ретроспективне дослідження чоловіків, які перенесли операцію зі збереження статевого члена, повідомило про значний вплив операції в кожній області опитувальника EORTC QLQ-C30 [315].

Інше дослідження використовувало опитувальник Бігелоу та порівнювало післяопераційну оцінку якості життя з оцінкою за два тижні до операції [328]. Повідомляється, що показники, пов'язані з неприємними відчуттями, сексуальним задоволенням і сімейними/партнерськими відносинами, значно покращилися ($p < 0,01$), тоді як домени, пов'язані з дружніми стосунками та професійною якістю, не змінилися.

Два нерандомізованих порівняльних дослідження використовували EORTC QLQ-C30 для оцінки якості життя після операції зі збереження статевого члена або ампутації [323, 324]. Перше дослідження за участю 51 чоловіка повідомило про статистично значущу негативну кореляцію між

агресивністю хірургічного втручання та загальним станом здоров'я та фізичним функціонуванням [323]. У той час як інше повідомило про відсутність суттєвих відмінностей між операцією зі збереженням статевго члена або частковою пенектомією у функціональному масштабі, масштабі симптомів і загальному стані здоров'я [324]. Порівняння між шліфуванням головки, глансектомією та частковою пенектомією за допомогою інструменту EQ-5D не показало різниці між групами з порівнянними показниками стану здоров'я 82,5, 85,0 та 87,5 відповідно [157].

Інше нерандомізоване порівняльне дослідження також порівнювало операцію зі збереженням статевго члена з частковою пенектомією та повідомило про відсутність різниці в якості життя за шкалою SF-36 [321]. Ті, хто переніс операцію з ампутації, мали значно більше побоювань щодо зовнішнього вигляду ($p = 0,008$), і вони повідомляли про більше втручання в життя ($p = 0,032$) залежно від ступеня вади, спричиненої процедурою.

7.3.3 Функція сечовипускання

Функція сечовипускання є важливою темою для обговорення з чоловіками перед лікуванням раку статевго члена. Деякі відчувають труднощі з сечовипусканням через пухлину, яка спричиняє обструкцію уретри, і багато хто повідомляє, що вони сідають, щоб здати сечу через бризки, спричинені пухлиною. Як наслідок, деякі повідомляють про покращення функції після операції, часто з точки зору потоку, але розпилення та необхідність сісти для сечовипускання або використовувати воронку/пляшку може бути виснажливим для багатьох чоловіків.

Функцію сечовипускання було об'єктивно оцінено лише в кількох дослідженнях. Дві серії випадків повідомляли про покращення післяопераційної функції сечовипускання та високу задоволеність після операції на статевому члені [326, 329]. Два нерандомізованих порівняльних дослідження показали відсутність різниці в сечовипусканні між операцією зі збереження статевго члена та ампутацією. Одне продемонструвало подібні максимальні швидкості потоку після операції (19,5 мл/с проти 20,8 мл/с) [324], інше повідомило, що функція сечовипускання була порівнянною в досліджуваних групах (відновлення поверхні головки, глансектомія та часткова пенектомія) за шкалою ICIQ-MLUTS [157]. Однак інше дослідження показало, що розпилення сечі є більш поширеним після часткової пенектомії порівняно з операцією зі збереженням пеніса (83% проти 43%) [321]. Дві серії випадків повідомили про відсутність істотних змін у функції сечовипускання після брахітерапії [166, 176]. В одному дослідженні мікрографічної хірургії Моса не було повідомлено про відсутність змін після лікування (частота відповіді 66%) [330].

7.3.4 Статева функція

Сексуальна та ерекційна функція після раку статевго члена різниться в різних дослідженнях і в різних методах лікування. Як правило, операція зі збереження статевго члена зберігає ерекційну функцію, хоча відчуття головки та оргазм можуть бути порушені. Загалом, часткова пенектомія асоційована з гіршими статевими результатами.

Нещодавній СО [3] повідомив про сексуальну та ерекційну функцію за результатами 27 досліджень, у яких брали участь 991 чоловік. Більшість досліджень використовували оцінки Міжнародного індексу ерекційної функції (IIEF), які склалися з 5 або 15 питань. Іншими використовуваними інструментами були Перелік ерекційної дисфункції оцінки задоволеності лікуванням (EDITS), індекс зображення чоловічих геніталій (IM-GI), задоволеність життям у сексуальному житті, самооцінка та стосунки (SEAR) або комбінація інструментів, щоб оцінити загальну статеву функцію [176, 324, 325, 327, 331]. Важливо визнати, що лише кілька досліджень оцінювали початкову функцію і, отже, можуть повідомити про різницю між, до і після лікування. Більшість досліджень повідомляли лише про бали після лікування або середню різницю для ретроспективно завершених балів до лікування.

Три нерандомізовані порівняльні дослідження та одна серія випадків оцінювали вплив операції зі збереження статевго члена порівняно з ампутацією на сексуальну функцію 202 чоловіків [321, 324, 327, 332]. Два дослідження, у яких використовувався опитувальник IIEF з 15 запитань, повідомили про значні зміни після лікування в області оргазмічної функції на користь операції зі збереження статевго члена ($p = 0,033$ і $p = 0,033$), тоді як інші області залишаються порівнянними між групами лікування [321, 324]. Однак в інших дослідженнях з використанням оцінки IIEF за 5 запитаннями не було виявлено різниці між методами лікування [157, 332]. У старішому дослідженні, яке порівнювало вплив хірургії збереження статевго члена, ампутаційної

хірургії та променевої терапії на сексуальну функцію, було виявлено, що ті, хто отримували ампутацію, мали найгірший сексуальний результат [327]. У трьох дослідженнях ретроспективно порівнювали хірургічні методи збереження пеніса за допомогою опитувальника ПЕФ [326, 333, 334]. Широке локальне висічення було кращим за глансектомію в усіх областях ПЕФ [333]. Вплив первинного закриття порівняно з реконструкцією препуціального клаптя після операції зі збереженням головки був подібним, як видно з результатів ПЕФ через 6 місяців або за параметрами жорсткого сканування [334]. Часткова глансектомія не була кращою за повну глансектомію [326].

Когортні дослідження повідомили про подібні результати щодо статевої функції. П'ять досліджень пацієнтів, які перенесли операцію зі збереженням статевого члена та реконструкцію, показали, що 85–100% чоловіків змогли досягти ерекції та зберегти свою сексуальну функцію [158, 335–338]. Проте всі пацієнти повідомили про зниження чутливості головки. Після відновлення поверхні головки при раку статевого члена ($n = 21$) або лишайниковому склерозі ($n = 16$) одне дослідження повідомило про відсутність суттєвих змін у функції сечовипускання чи статевої функції (з використанням опитувальників IPPS та ПЕФ), при цьому чутливість головки збереглася у 89,2% чоловіків [339].

Чотири дослідження за участю 167 чоловіків, які перенесли часткову пенектомію, повідомили про значні зміни в оцінці ПЕФ за 15 запитаннями з негативним впливом у кожній області [319, 329, 331, 340]. Одне дослідження показало, що 61,7% чоловіків після часткової пенектомії повідомляють про еректильну дисфункцію [340]. Проте дослідження, проведене в Бразилії, під час якого оцінювали 14 пацієнтів після часткової пенектомії, показало, що для 64% загальна сексуальна функція була нормальною або дещо зниженою, а частота статевих актів не змінилася або дещо знизилася [320].

Статеву функцію після брахітерапії оцінювали в п'яти когортних дослідженнях [162, 166, 176, 341, 342]. Серед чоловіків, які були сексуально активними до лікування, 58,8–70,0% залишаються сексуально активними після лікування [162, 176]. Потенція збереглася у 81,5–100% чоловіків [162, 166, 176, 341, 342]. Змінена чутливість головки повідомлена у 52,6% [162].

Три дослідження оцінювали сексуальну функцію після лазерного лікування [155, 325, 343], і 46–56,5% чоловіків повідомляють про вплив лікування на їхнє сексуальне життя [325, 343]. Одне дослідження за участю 46 чоловіків показало, що 72% повідомили про відсутність змін в еректильній функції, 22% повідомили про зниження еректильної функції та 6% повідомили про покращення [155].

В одному дослідженні за участю пацієнтів, які перенесли мікрографічну хірургію за Мосом, повідомлено про відсутність змін у сексуальній функції після лікування (57,5% частота відповідей) [330].

7.3.5 Лімфедема

Лімфедема суттєво вплинула на функціональні домени в одному дослідженні пацієнтів через 25 місяців після хірургічного лікування вузлового раку статевого члена з паховою дисекцією та PLND, що мало більший вплив, ніж ILND окремо. Пацієнти, які мали пахову та PLND, також мали набагато гірший показник настрою (38% проти 0%) [344]. Через значну захворюваність, асоційовану з ILND, багатьом пацієнтам не пропонують операцію або вважають за краще її не робити. Аналіз бази даних US SEER показав, що лише 233 з 943 пацієнтів з неметастатичним раком статевого члена (24,7%) мали ILND між 1998 і 2015 роками [223]. Це не змінилося з часом. Подібна частка чоловіків, 606 із 2224 (27,2%), перенесли операцію між 2004 і 2014 роками, як зазначено в Національній базі даних раку [345].

Чоловіків слід перевіряти на наявність лімфедми статевих органів і нижніх кінцівок під час кожного амбулаторного прийому в клініці, рекомендувати їм належний догляд за шкірою, компресію, фізичні вправи, масаж і підйом у стані спокою як основне лікування. Після хірургічного втручання в ідеалі вони повинні бути направлені до спеціалізованих служб лікування лімфедми для оцінки та лікування до того, як виникне будь-яка значна лімфедема.

Спеціалізовані послуги з лікування лімфедми пропонують широкий асортимент компресійного одягу, виготовленого на замовлення, або багатошарового биндажу для лікування лімфедми нижніх кінцівок і статевих органів. Останні не тільки стискають лімфедему мошонки, але й підіймають її для сприяння дренажу. Для компресії нижніх кінцівок також існують регульовані липучки. Хороший догляд за шкірою має вирішальне значення для запобігання

інфекції, яка може пошкодити лімфатичні канали. Профілактичні антибактеріальні лікарські засоби слід використовувати після будь-якого епізоду целюліту, з пеніциліном V, еритроміцином або кліндаміцином, рекомендованими, за винятком генітальної лімфедми, де можна використовувати триметоприм з профілактичною метою [346].

Мануальний лімфодренаж у формі спеціальних масажних технік також допомагає полегшити лімфедemu та стимулює дренаж. Після лікування раку статевого члена це зазвичай використовується для виступу, набряку нижньої частини живота та потовщення мошонки та тіла статевого члена.

Хоча регулярні фізичні вправи можуть тимчасово збільшити лімфедemu через вплив сили тяжіння, вони мають загальний сприятливий вплив на лімфедemu, зменшуючи абдомінальний жир (жир також стікає через лімфатичні канали) і використовуючи природні м'язові насоси та зміни тиску в грудній клітці для сприяння лімфодренажу. Силові тренування та вправи на розтяжку для розвитку гнучкості також важливі.

Хірургічне втручання зі зменшенням мошонки та пересадкою шкіри стовбура статевого члена може значно покращити проблеми, пов'язані зі значною генітальною лімфедемою. Існують обмежені докази користі інших хірургічних втручань, таких як ліпосакція кінцівок з наступним стисненням і лімфатико-венозний анастомоз при раку статевого члена, хоча існують деякі докази щодо лімфедми кінцівок через різні причини [347].

7.4 Централізація служб лікування раку статевого члена

Сучасні великі експертні центри пропонують своїм пацієнтам спеціалізовану сестринську підтримку, психологічну підтримку та спеціалізовані послуги з лікування лімфедми. Однак навіть у централізованих системах охорони здоров'я, таких як Сполучене Королівство, послуги відрізняються і не завжди доступні.

Централізація послуг з лікування раку статевого члена має низку переваг на додаток до надання цих важливих допоміжних послуг пацієнтам (табл. 7.2) [348]. Сюди входить забезпечення середовища, у якому міждисциплінарне обговорення випадків може відбуватися разом із патологоанатомічним оглядом, а також проведення великого обсягу операцій зі збереженням статевого члена та вузлових операцій, що може призвести до інновацій, таких як ближчі хірургічні межі [151], більш точний DSNB та малоінвазивна хірургія. У Сполученому Королівстві близько 80% випадків раку статевого члена лікують за допомогою операції зі збереження статевого члена. Централізація також може зменшити системні затримки [349] і призвести до кращого дотримання інструкцій. Крім того, пацієнти повинні мати доступ до більшої групи спеціалістів, у тому числі до психологів та служб порятунку від лімфедми. Централізація служб раку статевого члена також створює можливості для досліджень і проведення клінічних випробувань із більшою кількістю пацієнтів із рідкісним захворюванням.

Недоліки централізації включають декваліфікацію медичних команд, які не займаються регулярним наглядом за раком статевого члена, і змушують пацієнтів їхати великі відстані для лікування. Це може бути значним фінансовим тягарем, особливо тому, що багато з них належать до нижчої соціально-економічної групи. Однак нещодавнє збільшення кількості віртуальних медичних послуг і відеоконсультацій може зменшити цей тягар, як і надання клінік і послуг, що працюють на виїзді. Крім того, освітні сесії в рамках онкологічних мереж можуть допомогти тримати місцеві команди в курсі подій, дозволяючи їм допомагати підтримувати пацієнта вдома (табл. 7.2).

В одній лікарні у Великобританії спостерігали покращення 5-річних показників CSS на 12-85% після централізації, що, ймовірно, було спричинено декількома факторами, включаючи вплив раннього та повного визначення стадії патологічних лімфовузлів, регулярні багаторазові огляди пацієнтів і застосування ад'ювантної хіміотерапії та хіміопроменевої терапії у більшості пацієнтів, якщо це показано [350].

Таблиця 7.2: Переваги та недоліки централізації

Переваги	Недоліки
Мультидисциплінарна команда та комплексний підхід до лікування раку статевого члена	Декваліфікація урологів та їх бригад
Можливості для досліджень, клінічних випробувань та інновацій	Пацієнтам необхідно долати відстань

Покращена виживаність	Фінансовий тягар при поїздках
Високі показники операцій зі збереженням статевого члена	Відсутність місцевої підтримки пацієнтів
Високі показники хірургічної стадії вузлів	
Спеціалізоване лікування лімфедеми	
Урорадіолог/спеціаліст з ядерної медицини	
Звіт/огляд спеціаліста з патології	
Психологічний супровід	
Дотримання методичних рекомендацій	
Чіткий шлях направлення/зменшені системні затримки	

7.5 Резюме доказів і рекомендацій щодо подальшого спостереження та якості життя

Резюме доказів	Рівень доказовості
Подальше спостереження є важливим, оскільки раннє виявлення рецидиву може збільшити ймовірність лікування.	3
Місцеві або регіональні вузлові рецидиви зазвичай виникають протягом двох років після первинного лікування.	3
Рак статевого члена має значний вплив на якість життя багатьма способами, і залишається багато незадоволених потреб, які необхідно вирішити.	4
Існує дуже мало даних щодо якості життя після лікування раку статевого члена. Зокрема, існує неоднорідність психометричних інструментів, що використовуються для оцінки результатів якості життя, і необхідні подальші дослідження для розробки специфічних для захворювання PROMS для раку статевого члена.	3
Як правило, операція зі збереження статевого члена зберігає еректильну функцію, хоча відчуття головки та оргазм можуть бути порушені. Загалом, часткова пенектомія асоційована з гіршими результатами.	2b
Доступ до психологічної підтримки, консультування та психосексуальної терапії є важливими компонентами цілісної та багатопрофільної служби підтримки пацієнтів.	4
В ідеалі після хірургічного втручання на вузлах пацієнтів слід направляти до спеціалізованих служб лікування лімфедеми для оцінки та лікування до того, як виникне будь-яка значна лімфедема.	4
В одному британському спеціалізованому центрі лікування раку статевого члена (приблизно 11 мільйонів населення) спостерігали покращення 5-річних показників CSS на 12-85% після централізації.	3

Рекомендації	Оцінка ефективності
Надання допомоги хворим на рак статевого члена в складі розширеної міждисциплінарної команди, що складається з урологів, які спеціалізуються на раку статевого члена, медсестер-спеціалістів, патологів, урорадіологів, спеціалістів з ядерної медицини, медичних та радіаційних онкологів, терапевтів лімфедеми, психологів, консультантів, команд паліативної допомоги для раннього контролю симптомів, реконструктивних хірургів, судинних хірургів, секс-терапевтів.	Сильна
Подальше спостереження за чоловіками після лікування раку статевого члена, спочатку 3-місячне протягом двох років, потім рідше, щоб оцінити наявність рецидивів захворювання та запропонувати послуги підтримки пацієнтів через розширену мультидисциплінарну команду.	Сильна

При виписці рекомендуйте самообстеження з легким доступом до клініки, оскільки місцевий рецидив може статися пізно.	
Обговоріть з пацієнтом психологічний вплив раку статевого члена та його лікування та запропонуйте психологічну підтримку та консультаційні послуги.	Сильна
Обговоріть негативний вплив лікування первинної пухлини на зовнішній вигляд статевого члена, відчуття, сечовидільну та статеву функцію, щоб пацієнт був краще підготовлений до проблем, з якими він може зіткнутися.	Сильна
Обговоріть з пацієнтом потенційний вплив лімфедеми як наслідку лікування пахових і тазових лімфатичних вузлів і оцініть пацієнтів на наявність цього під час подальшого спостереження та завчасно зверніться до терапевтів лімфедеми.	Сильна

8. ЛІТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Website. Access date January 2023. <https://www.who.int/health-topics/palliative-care>
2. Paterson, C., et al. What are the unmet supportive care needs of men affected by penile cancer? A systematic review of the empirical evidence. *Eur J Oncol Nurs*, 2020. 48: 101805. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32947156>
3. Sakalis, V.I., et al. What Is the Most Effective Management of the Primary Tumor in Men with Invasive Penile Cancer: A Systematic Review of the Available Treatment Options and Their Outcomes. *Eur Urol Open Sci*, 2022. 40: 58. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35540709/>
4. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 924. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18436948/>
5. Guyatt, G.H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ*, 2008. 336: 995. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456631/>
6. Phillips, B., et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009, updated 1998. Access date January 2023. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-basedmedicine-levels-of-evidence-march-2009>
7. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*, 2008. 336: 1049. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18467413/>
8. IARC, Urinary and Male Genital Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edn. Vol. 8. 2022. <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Urinary-And-Male-Genital-Tumours-2022>
9. Sanchez, D.F., et al. Pathological factors, behavior, and histological prognostic risk groups in subtypes of penile squamous cell carcinomas (SCC). *Semin Diagn Pathol*, 2015. 32: 222. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25677263/>
10. Thomas, A., et al. Penile cancer. *Nat Rev Dis Primers*, 2021. 7: 11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33574340/>
11. Fu, L., et al. Global Pattern and Trends in Penile Cancer Incidence: Population-Based Study. *JMIR Public Health Surveill*, 2022. 8: e34874. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35793140/>
12. IARC, Cancer Today. 2020. Access date January 2023. <https://gco.iarc.fr/today/home>
13. Parkin, D.M., et al. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*, 2006. 24 Suppl 3: S3/11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16949997/>
14. Hansen, B.T., et al. Trends in incidence, mortality and survival of penile squamous cell carcinoma in Norway 1956-2015. *Int J Cancer*, 2018. 142: 1586. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29205336/>
15. Cancer Research UK. Penile Cancer incidence trends over time. 2021. Access date January 2023. <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/penile-cancer/incidence>
16. Daubisse-Marliac, L., et al. Long-term trends in incidence and survival of penile cancer in France. *Cancer Epidemiol*, 2017. 50: 125. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28898817/>
17. Backes, D.M., et al. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes Control*, 2009. 20: 449. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19082746/>
18. Qi, F., et al. Incidence trends and survival outcomes of penile squamous cell carcinoma: evidence from the Surveillance, Epidemiology and End Results population-based data. *Ann Transl Med*, 2020. 8: 1428. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33313173/>
19. Wenzel, M., et al. Temporal trends, tumor characteristics and stage-specific survival in penile nonsquamous cell carcinoma vs. squamous cell carcinoma. *Cancer Causes Control*, 2022. 33: 25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34476653/>
20. Chaux, A., et al. Epidemiologic profile, sexual history, pathologic features, and human papillomavirus status of 103 patients with penile carcinoma. *World J Urol*, 2013. 31: 861. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22116602/>
21. Barnholtz-Sloan, J.S., et al. Incidence trends in primary malignant penile cancer. *Urol Oncol*, 2007. 25: 361. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17826651/>

22. Hartwig, S., et al. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer*, 2012. 12: 30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22260541/>
23. Olesen, T.B., et al. Prevalence of human papillomavirus DNA and p16(INK4a) in penile cancer and penile intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*, 2019. 20: 145. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30573285/>
24. Xu, L., et al. Projected oropharyngeal carcinoma incidence among middle-aged US men. *Head Neck*, 2019. 41: 3226. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31125167/>
25. IARC, 26-Penis Fact Sheet. 2020. Access date January 2023. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/26-Penis-fact-sheet.pdf>
26. Douglawi, A., et al. Updates on the epidemiology and risk factors for penile cancer. *Transl Androl Urol*, 2017. 6: 785. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29184774/>
27. Deng, X., et al. Trends in Incidence, Mortality, and Survival of Penile Cancer in the United States: A Population-Based Study. *Front Oncol*, 2022. 12: 891623. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35785206/>
28. Lebelo, R.L., et al. Diversity of HPV types in cancerous and pre-cancerous penile lesions of South African men: implications for future HPV vaccination strategies. *J Med Virol*, 2014. 86: 257. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24155172/>
29. Stankiewicz, E., et al. HPV infection and immunochemical detection of cell-cycle markers in verrucous carcinoma of the penis. *Mod Pathol*, 2009. 22: 1160. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19465901/>
30. Kayes, O., et al. Molecular and genetic pathways in penile cancer. *Lancet Oncol*, 2007. 8: 420. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17466899/>
31. Nordenvall, C., et al. Cancer risk among patients with condylomata acuminata. *Int J Cancer*, 2006. 119: 888. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16557590/>
32. Lont, A.P., et al. Presence of high-risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. *Int J Cancer*, 2006. 119: 1078. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16570278/>
33. Bezerra, A.L., et al. Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *Cancer*, 2001. 91: 2315. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11413520/>
34. Bandini, M., et al. Association Between Human Papillomavirus Infection and Outcome of Perioperative Nodal Radiotherapy for Penile Carcinoma. *Eur Urol Oncol*, 2021. 4: 802. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2588931120301760?via%3Dihub>
35. Hölters, S., et al. Challenging the prognostic impact of the new WHO and TNM classifications with special emphasis on HPV status in penile carcinoma. *Virchows Arch*, 2019. 475: 211. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30972551/>
36. Sand, F.L., et al. Prognostic Significance of HPV and p16 Status in Men Diagnosed with Penile Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2018. 27: 1123. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29987099/>
37. Liu, H., et al. Human papillomavirus as a favorable prognostic factor in a subset of head and neck squamous cell carcinomas: A meta-analysis. *J Med Virol*, 2017. 89: 710. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27575972/>
38. Urbute, A., et al. Prognostic Significance of HPV DNA and p16(INK4a) in Anal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2020. 29: 703. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32051192/>
39. Zhang, J., et al. Prognostic Significance of P16(INK4a) Expression in Penile Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *Biomed Res Int*, 2018. 2018: 8345893. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30105253/>
40. Sand, F.L., et al. The prognostic value of p16 and p53 expression for survival after vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*, 2019. 152: 208. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30415992/>
41. Mirghani, H., et al. Is there an increased risk of cancer among spouses of patients with an

- HPV-related cancer: A systematic review. *Oral Oncol*, 2017. 67: 138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28351568/>
42. de Bruijn, R.E., et al. Patients with penile cancer and the risk of (pre)malignant cervical lesions in female partners: a retrospective cohort analysis. *BJU Int*, 2013. 112: 905. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23905914/>
 43. Zhang, J., et al. The efficacy of vaccination to prevent human papilloma viruses infection at anal and oral: a systematic review and meta-analysis. *Public Health*, 2021. 196: 165. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34229128/>
 44. Harder, T., et al. Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: a systematic review. *BMC Med*, 2018. 16: 110. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30016957/>
 45. Elst, L., et al. HPV Vaccination: Does It Have a Role in Preventing Penile Cancer and Other Preneoplastic Lesions? *Semin Oncol Nurs*, 2022. 38: 151284. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35577640/>
 46. Tsen, H.F., et al. Risk factors for penile cancer: results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States). *Cancer Causes Control*, 2001. 12: 267. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11405332/>
 47. Koifman, L., et al. Epidemiological aspects of penile cancer in Rio de Janeiro: evaluation of 230 cases. *Int Braz J Urol*, 2011. 37: 231. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21557840/>
 48. Van Howe, R.S., et al. The carcinogenicity of smegma: debunking a myth. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2006. 20: 1046. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16987256/>
 49. Daling, J.R., et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. *Int J Cancer*, 2005. 116: 606. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15825185/>
 50. Velazquez, E.F., et al. Limitations in the interpretation of biopsies in patients with penile squamous cell carcinoma. *Int J Surg Pathol*, 2004. 12: 139. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15173919/>
 51. Velazquez, E.F., et al. Lichen sclerosus in 68 patients with squamous cell carcinoma of the penis: frequent atypias and correlation with special carcinoma variants suggests a precancerous role. *Am J Surg Pathol*, 2003. 27: 1448. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14576478/>
 52. Teichman, J.M., et al. Noninfectious penile lesions. *Am Fam Physician*, 2010. 81: 167. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20082512/>
 53. Renaud-Vilmer, C., et al. Analysis of alterations adjacent to invasive squamous cell carcinoma of the penis and their relationship with associated carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 2010. 62: 284. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20115951/>
 54. Moch, H., et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*, 2022. 82: 458. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35853783/>
 55. Chaux, A., et al. Metastatic tumors to the penis: a report of 17 cases and review of the literature. *Int J Surg Pathol*, 2011. 19: 597. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20075023/>
 56. Ebel, J.J., et al. Whole-mount evaluation of penectomies for penile cancer: feasibility, cost and comparison to routine sectioning. *Histopathology*, 2013. 63: 64. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23738630/>
 57. Corbishley C., et al. Standards and datasets for reporting cancers Dataset for penile and distal urethral cancer histopathology reports. 2015. 2022. <https://www.rcpath.org/uploads/assets/d0e70985-300e-4835-af4583df56025869/Dataset-forpenile-and-distal-urethral-cancer-histopathology-reports.pdf>
 58. Tang, V., et al. Should centralized histopathological review in penile cancer be the global standard? *BJU Int*, 2014. 114: 340. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053106/>
 59. Vanthoor, J., et al. Making surgery safer by centralization of care: impact of case load in penile cancer. *World J Urol*, 2020. 38: 1385. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31292733/>
 60. Aumayr, K., et al. P16INK4A immunohistochemistry for detection of human papilloma virus-associated penile squamous cell carcinoma is superior to in-situ hybridization. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2013. 26: 611. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24067458/>
 61. Bezerra, S.M., et al. Human papillomavirus infection and immunohistochemical p16(INK4a)

- expression as predictors of outcome in penile squamous cell carcinomas. *Hum Pathol*, 2015. 46: 532. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25661481/>
62. Mannweiler, S., et al. Two major pathways of penile carcinogenesis: HPV-induced penile cancers overexpress p16ink4a, HPV-negative cancers associated with dermatoses express p53, but lack p16ink4a overexpression. *J Am Acad Dermatol*, 2013. 69: 73. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23474228/>
 63. Corbishley M., et al. Carcinoma of the Penis and Distal Urethra Histopathology Reporting Guide 1st edition. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney, Australia. ISBN: 978-1-925687-05-7. 2017. <https://nla.gov.au/nla.obj-775927924/view>
 64. Guimarães, G.C., et al. Front pattern of invasion in squamous cell carcinoma of the penis: new prognostic factor for predicting risk of lymph node metastases. *Urology*, 2006. 68: 148. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16844455/>
 65. Sanchez, D.F., et al. What Is New in the Pathologic Staging of Penile Carcinoma in the 8th Edition of AJCC TNM Model: Rationale for Changes With Practical Stage-by-stage Category Diagnostic Considerations. *Adv Anat Pathol*, 2021. 28: 209. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34050061/>
 66. Sali, A.P., et al. Histopathological risk scoring system as a tool for predicting lymph nodal metastasis in penile squamous cell carcinoma. *Pathology*, 2019. 51: 696. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31635947/>
 67. Winters, B.R., et al. Predictors of Nodal Upstaging in Clinical Node Negative Patients With Penile Carcinoma: A National Cancer Database Analysis. *Urology*, 2016. 96: 29. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27450944/>
 68. Feng, M.A., et al. Concordance of lymphovascular invasion diagnosed in penile carcinoma with and without the immunohistochemical markers ERG and CD31. *Histol Histopathol*, 2016. 31: 293. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26452171/>
 69. Dorofte, L., et al. Low level of interobserver concordance in assessing histological subtype and tumor grade in patients with penile cancer may impair patient care. *Virchows Arch*, 2022. 480: 879. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34889977/>
 70. Cubilla, A.L. The role of pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. *World J Urol*, 2009. 27: 169. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18766352/>
 71. Zekan, D.S., et al. Prognostic predictors of lymph node metastasis in penile cancer: a systematic review. *Int Braz J Urol*, 2021. 47: 943. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33650835/>
 72. Fankhauser, C.D., et al. Lymphovascular and perineural invasion are risk factors for inguinal lymph node metastases in men with T1G2 penile cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022. 148: 2231. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35411405/>
 73. Brierley, J., et al., *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edn. 2016. <https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>
 74. Li, Z., et al. Corpora Caveros invasion vs. Corpus Spongiosum invasion in Penile Cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer*, 2021. 12: 1960. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33753994/>
 75. Sali, A.P., et al. A comparative study of AJCC and the modified staging system in pT2/pT3 penile squamous cell carcinoma-a validation on an external data set. *Histopathology*, 2022. 80: 566. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34586682/>
 76. Zhang, Z.L., et al. The importance of extranodal extension in penile cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer*, 2015. 15: 815. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26510975/>
 77. Gunia, S., et al. Does the width of the surgical margin of safety or premalignant dermatoses at the negative surgical margin affect outcome in surgically treated penile cancer? *J Clin Pathol*, 2014. 67: 268. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24100380/>
 78. Wang, J.Y., et al. Prognostic significance of the degree of extranodal extension in patients with penile carcinoma. *Asian J Androl*, 2014. 16: 437. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24480925/>
 79. Chaux, A., et al. The prognostic index: a useful pathologic guide for prediction of nodal metastases and survival in penile squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2009. 33: 1049. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19384188/>

80. Zito Marino, F., et al. Discrepancy of p16 immunohistochemical expression and HPV RNA in penile cancer. A multiplex in situ hybridization/immunohistochemistry approach study. *Infect Agent Cancer*, 2021. 16: 22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33789689/>
81. Cubilla, A.L., et al. Value of p16(INK)⁴(a) in the pathology of invasive penile squamous cell carcinomas: A report of 202 cases. *Am J Surg Pathol*, 2011. 35: 253. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21263246/>
82. Canete-Portillo, S., et al. Report From the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consultation Conference on Molecular Pathology of Urogenital Cancers V: Recommendations on the Use of Immunohistochemical and Molecular Biomarkers in Penile Cancer. *Am J Surg Pathol*, 2020. 44: e80. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32235153/>
83. Amin, M.B., et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*, 2017. 67: 93. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28094848/>
84. Velazquez, E.F., et al. Histologic grade and perineural invasion are more important than tumor thickness as predictor of nodal metastasis in penile squamous cell carcinoma invading 5 to 10 mm. *Am J Surg Pathol*, 2008. 32: 974. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18460979/>
85. Leijte, J.A., et al. Evaluation of current TNM classification of penile carcinoma. *J Urol*, 2008. 180: 933. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18635216/>
86. Sun, M., et al. Development and external validation of a prognostic tool for prediction of cancerspecific mortality after complete loco-regional pathological staging for squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int*, 2015. 116: 734. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24552303/>
87. Li, Z.S., et al. Modification of N staging systems for penile cancer: a more precise prediction of prognosis. *Br J Cancer*, 2015. 113: 1746. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26695555/>
88. Chipollini, J., et al. Patient presentation, differential diagnosis, and management of penile lesions. *Can Urol Assoc J*, 2019. 13: S2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31237837/>
89. Lont, A.P., et al. A comparison of physical examination and imaging in determining the extent of primary penile carcinoma. *BJU Int*, 2003. 91: 493. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12656901/>
90. Bertolotto, M., et al. Primary and secondary malignancies of the penis: ultrasound features. *Abdom Imaging*, 2005. 30: 108. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15759326/>
91. Kayes, O., et al. The role of magnetic resonance imaging in the local staging of penile cancer. *Eur Urol*, 2007. 51: 1313. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17113213/>
92. Hanchanale, V., et al. The accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) in predicting the invasion of the tunica albuginea and the urethra during the primary staging of penile cancer. *BJU Int*, 2016. 117: 439. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25600638/>
93. Krishna, S., et al. Diagnostic Accuracy of MRI in Local Staging (T Category) of Penile Cancer and the Value of Artificial Erection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*, 2022. 219: 28. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35195435/>
94. Bozzini, G., et al. Role of Penile Doppler US in the Preoperative Assessment of Penile Squamous Cell Carcinoma Patients: Results From a Large Prospective Multicenter European Study. *Urology*, 2016. 90: 131. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26776562/>
95. Wood, H.M., et al. Anatomic considerations of the penis, lymphatic drainage, and biopsy of the sentinel node. *Urol Clin North Am*, 2010. 37: 327. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20674689/>
96. Horenblas, S., et al. Squamous cell carcinoma of the penis. IV. Prognostic factors of survival: analysis of tumor, nodes and metastasis classification system. *J Urol*, 1994. 151: 1239. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8158767/>
97. Srinivas, V., et al. Penile cancer: relation of extent of nodal metastasis to survival. *J Urol*, 1987. 137: 880. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3573181/>
98. Kroon, B.K., et al. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. *J Urol*, 2005. 173: 816. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15711276/>
99. Horenblas, S., et al. Squamous cell carcinoma of the penis. II. Treatment of the primary tumor. *J Urol*, 1992. 147: 1533. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1593683/>
100. Woldu, S.L., et al. Usage and survival implications of surgical staging of inguinal lymph nodes in

- intermediate- to high-risk, clinical localized penile cancer: A propensity-score matched analysis. *Urol Oncol*, 2018. 36: 159.e7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29288008/>
101. Mueller-Lisse, U.G., et al. Functional imaging in penile cancer: PET/computed tomography, MRI, and sentinel lymph node biopsy. *Curr Opin Urol*, 2008. 18: 105. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18090498/>
 102. Leijte, J.A., et al. Prospective evaluation of hybrid 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in staging clinically node-negative patients with penile carcinoma. *BJU Int*, 2009. 104: 640. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19281465/>
 103. Schlenker, B., et al. Detection of inguinal lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma by 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT: a prospective single-center study. *Urol Oncol*, 2012. 30: 55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20022269/>
 104. Jakobsen, J.K., et al. DaPeCa-7: comparative assessment of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (CT) and conventional diagnostic CT in diagnosis of lymph node metastases, distant metastases and incidental findings in patients with invasive penile cancer. *BJU Int*, 2021. 127: 254. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33448605/>
 105. Sadeghi, R., et al. Accuracy of 18F-FDG PET/CT for diagnosing inguinal lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis of the literature. *Clin Nucl Med*, 2012. 37: 436. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22475891/>
 106. Krishna, R.P., et al. Sonography: an underutilized diagnostic tool in the assessment of metastatic groin nodes. *J Clin Ultrasound*, 2008. 36: 212. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17960822/>
 107. Kroon, B.K., et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration cytology before sentinel node biopsy in patients with penile carcinoma. *BJU Int*, 2005. 95: 517. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15705071/>
 108. Lee, E.W.C., et al. High diagnostic accuracy of inguinal ultrasonography and fine-needle aspiration followed by dynamic sentinel lymph node biopsy in men with impalpable and palpable inguinal lymph nodes. *BJU Int*, 2022. 130: 331. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35098622/>
 109. Graafland, N.M., et al. Prognostic factors for occult inguinal lymph node involvement in penile carcinoma and assessment of the high-risk EAU subgroup: a two-institution analysis of 342 clinically node-negative patients. *Eur Urol*, 2010. 58: 742. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20800339/>
 110. Catalona, W.J. Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous veins: technique and preliminary results. *J Urol*, 1988. 140: 306. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3398125/>
 111. Protzel, C., et al. Lymphadenectomy in the surgical management of penile cancer. *Eur Urol*, 2009. 55: 1075. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19264390/>
 112. d'Ancona, C.A., et al. Long-term followup of penile carcinoma treated with penectomy and bilateral modified inguinal lymphadenectomy. *J Urol*, 2004. 172: 498. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15247713/>
 113. Thyavhally, Y.B., et al. Comparative study of perioperative and survival outcomes after video endoscopic inguinal lymphadenectomy (VEIL) and open inguinal lymph node dissection (O-ILND) in the management of inguinal lymph nodes in carcinoma of the penis. *J Robot Surg*, 2021. 15: 905. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33484414/>
 114. Wever, L., et al. Incidence and risk factor analysis of complications after sentinel node biopsy for penile cancer. *BJU Int*, 2022. 130: 486. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35257463/>
 115. Gopman, J.M., et al. Predicting postoperative complications of inguinal lymph node dissection for penile cancer in an international multicentre cohort. *BJU Int*, 2015. 116: 196. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25777366/>
 116. Gómez-Ferrer, A., et al. A single-center comparison of our initial experiences in treating penile and urethral cancer with video-endoscopic inguinal lymphadenectomy (VEIL) and later experiences in melanoma cases. *Front Surg*, 2022. 9: 870857. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36225221/>
 117. Muñoz Guillermo, V., et al. [Video endoscopic inguinal lymphadenectomy in penile cancer: Systematic review]. *Arch Esp Urol*, 2019. 72: 992. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31823847/>
 118. Horenblas, S., et al. Detection of occult metastasis in squamous cell carcinoma of the penis using a dynamic sentinel node procedure. *J Urol*, 2000. 163: 100.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10604324/>

119. de Vries, H.M., et al. Clinicopathological predictors of finding additional inguinal lymph node metastases in penile cancer patients after positive dynamic sentinel node biopsy: a European multicentre evaluation. *BJU Int*, 2022. 130: 126. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34927790/>
120. Dell'Oglio, P., et al. Hybrid Indocyanine Green-(99m)Tc-nanocolloid for Single-photon Emission Computed Tomography and Combined Radio- and Fluorescence-guided Sentinel Node Biopsy in Penile Cancer: Results of 740 Inguinal Basins Assessed at a Single Institution. *Eur Urol*, 2020. 78: 865. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32950298/>
121. Leijte, J.A., et al. Reliability and safety of current dynamic sentinel node biopsy for penile carcinoma. *Eur Urol*, 2007. 52: 170. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17316967/>
122. Zou, Z.J., et al. Radiocolloid-based dynamic sentinel lymph node biopsy in penile cancer with clinically negative inguinal lymph node: an updated systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*, 2016. 48: 2001. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27577753/>
123. Hughes, B., et al. Non-invasive and minimally invasive staging of regional lymph nodes in penile cancer. *World J Urol*, 2009. 27: 197. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18594830/>
124. Hövels, A.M., et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*, 2008. 63: 387. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18325358/>
125. Antoch, G., et al. Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: comparison with CT and PET. *J Clin Oncol*, 2004. 22: 4357. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15514377/>
126. Graafland, N.M., et al. Scanning with 18F-FDG-PET/CT for detection of pelvic nodal involvement in inguinal node-positive penile carcinoma. *Eur Urol*, 2009. 56: 339. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19477581/>
127. Ashley, S., et al. Human Papilloma Virus (HPV) status may impact treatment outcomes in patients with pre-cancerous penile lesions (an eUROGEN Study). *Int J Impot Res*, 2021. 33: 620. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32710000/>
128. Hoekstra, R.J., et al. Penile intraepithelial neoplasia: Nomenclature, incidence and progression to malignancy in the Netherlands. *Int J Urol*, 2019. 26: 353. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30508877/>
129. Kravvas, G., et al. The management of penile intraepithelial neoplasia (PeIN): clinical and histological features and treatment of 345 patients and a review of the literature. *J Dermatolog Treat*, 2022. 33: 1047. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32705920/>
130. Kristiansen, S., et al. Incidence of penile intraepithelial neoplasia and treatment strategies in Sweden 2000-2019. *BJU Int*, 2022. 129: 752. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35044047/>
131. Alnajjar, H.M., et al. Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. *Eur Urol*, 2012. 62: 923. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22421082/>
132. Issa, A., et al. Treatment Options and Outcomes for Men with Penile Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 2022. 8: 829. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33994168/>
133. Kim, J.Y.S., et al. Guidelines of care for the management of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 2018. 78: 560. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29331386/>
134. Leone, A., et al. Need for Evidence and Consensus on Laser Treatment for Management of Select Primary Penile Tumors. *Eur Urol*, 2017. 72: 4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28131464/>
135. Shaw, K.S., et al. Combination of imiquimod with cryotherapy in the treatment of penile intraepithelial neoplasia. *JAAD Case Rep*, 2017. 3: 546. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29264388/>
136. Paoli, J., et al. Penile intraepithelial neoplasia: results of photodynamic therapy. *Acta Derm Venereol*, 2006. 86: 418. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16955186/>
137. Schlenker, B., et al. Organ-preserving neodymium-yttrium-aluminium-garnet laser therapy for penile carcinoma: a long-term follow-up. *BJU Int*, 2010. 106: 786. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20089106/>
138. Meijer, R.P., et al. Long-term follow-up after laser therapy for penile carcinoma. *Urology*, 2007.

- 69: 759. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17445665/>
139. Shabbir, M., et al. Glans resurfacing for the treatment of carcinoma in situ of the penis: surgical technique and outcomes. *Eur Urol*, 2011. 59: 142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21050658/>
140. Caldamone, A.A., et al. Buccal mucosal grafts for urethral reconstruction. *Urology*, 1998. 51: 15. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9610551/>
141. Håkansson, U., et al. Organ-sparing reconstructive surgery in penile cancer: initial experiences at two Swedish referral centres. *Scand J Urol*, 2015. 49: 149. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25313620/>
142. Pang, K.H., et al. Advances in penile-sparing surgical approaches. *Asian J Urol*, 2022. 9: 359. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36381598/>
143. Cakir, O.O., et al. Surgical technique and outcomes following coronal-sparing glans resurfacing for benign and malignant penile lesions. *Int J Impot Res*, 2022. 34: 495. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34285385/>
144. Corbishley, C.M., et al. Glans resurfacing for precancerous and superficially invasive carcinomas of the glans penis: Pathological specimen handling and reporting. *Semin Diagn Pathol*, 2015. 32: 232. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25662797/>
145. Roussel, E., et al. Predictors of local recurrence and its impact on survival after glansectomy for penile cancer: time to challenge the dogma? *BJU Int*, 2021. 127: 606. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33180969/>
146. Djajadiningrat, R.S., et al. Penile sparing surgery for penile cancer-does it affect survival? *J Urol*, 2014. 192: 120. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24373799/>
147. Leijte, J.A., et al. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. *Eur Urol*, 2008. 54: 161. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18440124/>
148. Agrawal, A., et al. The histological extent of the local spread of carcinoma of the penis and its therapeutic implications. *BJU Int*, 2000. 85: 299. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10671885/>
149. Minhas, S., et al. What surgical resection margins are required to achieve oncological control in men with primary penile cancer? *BJU Int*, 2005. 96: 1040. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16225525/>
150. Philippou, P., et al. Conservative surgery for squamous cell carcinoma of the penis: resection margins and long-term oncological control. *J Urol*, 2012. 188: 803. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22818137/>
151. Sri, D., et al. A study into the association between local recurrence rates and surgical resection margins in organ-sparing surgery for penile squamous cell cancer. *BJU Int*, 2018. 122: 576. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29604228/>
152. Ellul, T., et al. Frozen section analysis for organ-conserving surgery in penile cancer: Assessing oncological outcomes and trends of local recurrence. *J Clin Urol*, 2020. 13: 419. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2051415820903192>
153. Kamel, M.H., et al. Organ Sparing Surgery for Penile Cancer: A Systematic Review. *J Urol*, 2017. 198: 770. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28286072/>
154. Tang, D.H., et al. Laser ablation as monotherapy for penile squamous cell carcinoma: A multi-center cohort analysis. *Urol Oncol*, 2018. 36: 147. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29097087/>
155. Musi, G., et al. Thulium-yttrium-aluminium-garnet (Tm:YAG) laser treatment of penile cancer: oncological results, functional outcomes, and quality of life. *World J Urol*, 2018. 36: 265. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29197968/>
156. Falcone, M., et al. Total Glans Resurfacing for the Management of Superficial Penile Cancer: A Retrospective Cohort Analysis in a Tertiary Referral Center. *Urology*, 2020. 145: 281. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32683069/>
157. Pérez, J., et al. Oncological and Functional Outcomes After Organ-Sparing Plastic Reconstructive Surgery for Penile Cancer. *Urology*, 2020. 142: 161. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32380155/>
158. O'Kelly, F., et al. A Prospective Study of Total Glans Resurfacing for Localized Penile Cancer to Maximize Oncologic and Functional Outcomes in a Tertiary Referral Network. *J Urol*, 2017. 197: 1258. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28027867/>

159. Pang, K.H., et al. Glansectomy and Reconstruction for Penile Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34903488/>
160. Crook, J., et al. Penile brachytherapy: technical aspects and postimplant issues. *Brachytherapy*, 2010. 9: 151. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19854685/>
161. de Crevoisier, R., et al. Long-term results of brachytherapy for carcinoma of the penis confined to the glans (N- or NX). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009. 74: 1150. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19395183/>
162. Delaunay, B., et al. Brachytherapy for penile cancer: efficacy and impact on sexual function. *Brachytherapy*, 2014. 13: 380. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23896397/>
163. Kamsu-Kom, L., et al. Clinical Experience with Pulse Dose Rate Brachytherapy for Conservative Treatment of Penile Carcinoma and Comparison with Historical Data of Low Dose Rate Brachytherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2015. 27: 387. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26003455/>
164. Sharma, D.N., et al. High-dose-rate interstitial brachytherapy for T1-T2-stage penile carcinoma: short-term results. *Brachytherapy*, 2014. 13: 481. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25037912/>
165. Pohanková, D., et al. High-Dose Rate Brachytherapy in the Treatment of Early Stages of Penile Carcinoma. *Klin Onkol*, 2019. 32: 52. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30764630/>
166. Martz, N., et al. High-dose rate brachytherapy in localized penile cancer: 5-Year clinical outcome analysis. *Clin Transl Radiat Oncol*, 2021. 27: 89. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33537466/>
167. Kellas-Ślęczka, S., et al. Nineteen-year single-center experience in 76 patients with penile cancer treated with high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy*, 2019. 18: 493. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31101437/>
168. Rouscuff, Y., et al. High-dose rate brachytherapy in localized penile cancer: short-term clinical outcome analysis. *Radiat Oncol*, 2014. 9: 142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24941956/>
169. Rishi, A., et al. Novel portable apparatus for outpatient high-dose-rate (HDR) brachytherapy in penile cancer. *Brachytherapy*, 2022. 21: 839. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35915039/>
170. Azrif, M., et al. External-beam radiotherapy in T1-2 N0 penile carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2006. 18: 320. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16703750/>
171. Rozan, R., et al. Interstitial brachytherapy for penile carcinoma: a multicentric survey (259 patients). *Radiother Oncol*, 1995. 36: 83. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7501816/>
172. Delannes, M., et al. Iridium-192 interstitial therapy for squamous cell carcinoma of the penis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992. 24: 479. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1399733/>
173. Hasan, S., et al. The role of brachytherapy in organ preservation for penile cancer: A meta-analysis and review of the literature. *Brachytherapy*, 2015. 14: 517. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25944394/>
174. Zouhair, A., et al. Radiation therapy alone or combined surgery and radiation therapy in squamous cell carcinoma of the penis? *Eur J Cancer*, 2001. 37: 198. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11166146/>
175. Cordoba, A., et al. Low-dose brachytherapy for early stage penile cancer: a 20-year single institution study (73 patients). *Radiat Oncol*, 2016. 11: 96. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27464910/>
176. Gambachidze, D., et al. Long-term evaluation of urinary, sexual, and quality of life outcomes after brachytherapy for penile carcinoma. *Brachytherapy*, 2018. 17: 221. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29089276/>
177. Djajadiningrat, R.S., et al. Neoadjuvant taxane-based combination chemotherapy in patients with advanced penile cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 2015. 13: 44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25009098/>
178. Johnstone, P.A.S., et al. Changing Radiotherapy Paradigms in Penile Cancer. *Eur Urol Open Sci*, 2022. 36: 47. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35028598/>
179. Ottenhof, S.R., et al. Surgical and Oncological Outcomes in Patients After Vascularised Flap Reconstruction for Locoregionally Advanced Penile Cancer. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 867. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29433986/>
180. Pagliaro, L.C., et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 3851.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20625118/>

181. Pizzocaro, G., et al. Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. *Eur Urol*, 2009. 55: 546. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18649992/>
182. Necchi, A., et al. Clinical Outcomes of Perioperative Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Penile Squamous-Cell Carcinoma: Results of a Multicenter Analysis. *Clin Genitourin Cancer*, 2017. 15: 548. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28325636/>
183. Nicolai, N., et al. A Combination of Cisplatin and 5-Fluorouracil With a Taxane in Patients Who Underwent Lymph Node Dissection for Nodal Metastases From Squamous Cell Carcinoma of the Penis: Treatment Outcome and Survival Analyses in Neoadjuvant and Adjuvant Settings. *Clin Genitourin Cancer*, 2016. 14: 323. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26341040/>
184. Nicholson, S., et al. Phase II trial of docetaxel, cisplatin and 5FU chemotherapy in locally advanced and metastatic penis cancer (CRUK/09/001). *Br J Cancer*, 2013. 109: 2554. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24169355/>
185. Nicholson, S., et al. VinCaP: a phase II trial of vinflunine in locally advanced and metastatic squamous carcinoma of the penis. *Br J Cancer*, 2022. 126: 34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34671131/>
186. Theodore, C., et al. 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18417462/>
187. Azizi, M., et al. Systematic Review and Meta-Analysis-Is there a Benefit in Using Neoadjuvant Systemic Chemotherapy for Locally Advanced Penile Squamous Cell Carcinoma? *J Urol*, 2020. 203: 1147. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31928407/>
188. Yi, X.Y., et al. Neoadjuvant chemotherapy for patients with locally advanced penile cancer: an updated evidence. *Asian J Androl*, 2022. 24: 180. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34975068/>
189. McComas, K., et al. Definitive Chemoradiotherapy for Locally Advanced, Lymph-node Positive, Nonmetastatic Penile Squamous Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*, 2020. 18: e573. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32335061/>
190. Ottenhof, S.R., et al. 497 - Chemoradiation in the treatment of loco-regionally advanced penile cancer. *Eur Urol Suppl*, 2019. 18: e655. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1569905619304841?via%3Dihub>
191. Ornellas, A.A., 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18425779/>
192. Veeratterapillay, R., et al. Oncologic Outcomes of Penile Cancer Treatment at a UK Supraregional Center. *Urology*, 2015. 85: 1097. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25769781/>
193. Gotsadze, D., et al. Is conservative organ-sparing treatment of penile carcinoma justified? *Eur Urol*, 2000. 38: 306. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10940705/>
194. Daseler, E.H., et al. Radical excision of the inguinal and iliac lymph glands; a study based upon 450 anatomical dissections and upon supportive clinical observations. *Surg Gynecol Obstet*, 1948. 87: 679. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18120502/>
195. Leijte, J.A., 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18502024/>
196. Omorphos, S., et al. Zonal mapping of sentinel lymph nodes in penile cancer patients using fused SPECT/CT imaging and lymphoscintigraphy. *Urol Oncol*, 2018. 36: 530.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30318180/>
197. Yao, K., et al. Lymph Node Mapping in Patients with Penile Cancer Undergoing Pelvic Lymph Node Dissection. *J Urol*, 2021. 205: 145. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32755338/>
198. Culkin, D.J., et al. Advanced penile carcinoma. *J Urol*, 2003. 170: 359. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12853775/>
199. Leewansangtong, S., et al. The risks of lymph node metastasis and the prognostic factors in carcinoma of the penis: analysis of 50 patients treated with bilateral ilioinguinal lymphadenectomy. *J Med Assoc Thai*, 2001. 84: 204. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11336079/>

200. Marconnet, L., et al. Long-term followup of penile carcinoma with high risk for lymph node invasion treated with inguinal lymphadenectomy. *J Urol*, 2010. 183: 2227. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20399455/>
201. Martin, T.G., et al. Inguinal Lymphadenectomy for Squamous Cell Cancer of the Penis—Experience of a UK Supra-Regional Network. *Brit J Med Surg Urol*, 2012. 5: 241. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1016/j.bjmsu.2011.12.009>
202. Joshi, S.S., et al. Treatment Trends and Outcomes for Patients With Lymph Node-Positive Cancer of the Penis. *JAMA Oncol*, 2018. 4: 643. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29494739/>
203. Johnson, T.V., et al. Extensive inguinal lymphadenectomy improves overall 5-year survival in penile cancer patients: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program. *Cancer*, 2010. 116: 2960. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20564401/>
204. Chang, E.K., et al. Underutilization of Surgical Standard of Care for Insured Men with Invasive Penile Cancer. *Urol Pract*, 2021. 8: 348. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33898656/>
205. Cindolo, L., et al. Adherence to EAU guidelines on penile cancer translates into better outcomes: a multicenter international study. *World J Urol*, 2019. 37: 1649. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30377813/>
206. Fankhauser, C.D., et al. Practice Patterns Among Penile Cancer Surgeons Performing Dynamic Sentinel Lymph Node Biopsy and Radical Inguinal Lymph Node Dissection in Men with Penile Cancer: A eUROGEN Survey. *Eur Urol Open Sci*, 2021. 24: 39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34337494/>
207. Yao, K., et al. Fascia lata preservation during inguinal lymphadenectomy for penile cancer: rationale and outcome. *Urology*, 2013. 82: 642. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23876593/>
208. Chipollini, J., et al. Identifying an optimal lymph node yield for penile squamous cell carcinoma: prognostic impact of surgical dissection. *BJU Int*, 2020. 125: 82. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31356716/>
209. Li, Z.S., et al. Disease-specific survival after radical lymphadenectomy for penile cancer: prediction by lymph node count and density. *Urol Oncol*, 2014. 32: 893. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24994488/>
210. Mao, W., et al. More lymph node dissection improves survival in patients with newly diagnosed lymph node-positive penile cancer. *Int Urol Nephrol*, 2019. 51: 641. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30758771/>
211. Soodana-Prakash, N., et al. Lymph node yield as a predictor of overall survival following inguinal lymphadenectomy for penile cancer. *Urol Oncol*, 2018. 36: 471.e19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30143385/>
212. Zhu, Y., et al. Population-based assessment of the number of lymph nodes removed in the treatment of penile squamous cell carcinoma. *Urol Int*, 2014. 92: 186. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24246932/>
213. Johnson, D.E., et al. Management of regional lymph nodes in penile carcinoma. Five-year results following therapeutic groin dissections. *Urology*, 1984. 24: 308. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6485188/>
214. Chipollini, J., et al. Delay to Inguinal Lymph Node Dissection Greater than 3 Months Predicts Poorer Recurrence-Free Survival for Patients with Penile Cancer. *J Urol*, 2017. 198: 1346. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28652123/>
215. Gulia, A.K., et al. Impact of delay in inguinal lymph node dissection in patients with carcinoma of penis. *Indian J Cancer*, 2009. 46: 214. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19574673/>
216. Hegarty, P.K., et al. Controversies in ilioinguinal lymphadenectomy. *Urol Clin North Am*, 2010. 37: 421. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20674697/>
217. Ravi, R. Morbidity following groin dissection for penile carcinoma. *Br J Urol*, 1993. 72: 941. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8306161/>
218. Koifman, L., et al. Radical open inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: surgical technique, early complications and late outcomes. *J Urol*, 2013. 190: 2086. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23770135/>
219. Stuijver, M.M., et al. Early wound complications after inguinal lymphadenectomy in penile cancer:

- a historical cohort study and risk-factor analysis. *Eur Urol*, 2013. 64: 486. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23490726/>
220. Sharma, P., et al. Sarcopenia as a predictor of complications in penile cancer patients undergoing inguinal lymph node dissection. *World J Urol*, 2015. 33: 1585. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25552207/>
 221. Bevan-Thomas, R., et al. Contemporary morbidity from lymphadenectomy for penile squamous cell carcinoma: the M.D. Anderson Cancer Center Experience. *J Urol*, 2002. 167: 1638. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11912379/>
 222. Bouchot, O., et al. Morbidity of inguinal lymphadenectomy for invasive penile carcinoma. *Eur Urol*, 2004. 45: 761. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15149749/>
 223. Mistretta, F.A., et al. Adherence to guideline recommendations for lymph node dissection in squamous cell carcinoma of the penis: Effect on survival and complication rates. *Urol Oncol*, 2019. 37: 578.e11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31296420/>
 224. Nelson, B.A., et al. Complications of inguinal and pelvic lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis: a contemporary series. *J Urol*, 2004. 172: 494. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15247712/>
 225. Ray, M.D., et al. Minimizing Post-operative Complications of Groin Dissection Using Modified Skin Bridge Technique: A Single-Centre Descriptive Study Showing Post-operative and Early Oncological Outcomes. *World J Surg*, 2018. 42: 3196. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29654358/>
 226. Bertheuil, N., et al. Inguinal lymphadenectomy for stage III melanoma: a comparative study of two surgical approaches at the onset of lymphoedema. *Eur J Surg Oncol*, 2015. 41: 215. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25524886/>
 227. Abbas, S., et al. Systematic review and meta-analysis of the used surgical techniques to reduce leg lymphedema following radical inguinal nodes dissection. *Surg Oncol*, 2011. 20: 88. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20005090/>
 228. Tonouchi, H., et al. Operative morbidity associated with groin dissections. *Surg Today*, 2004. 34: 413. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15108079/>
 229. Schmid, S.C., et al. Final results of the PräVAC trial: prevention of wound complications following inguinal lymph node dissection in patients with penile cancer using epidermal vacuum-assisted wound closure. *World J Urol*, 2021. 39: 613. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32372159/>
 230. Tranoulis, A., et al. The Impact of Saphenous Vein Sparing During Inguinal Lymphadenectomy on Postoperative Morbidity in Women With Vulval Cancer: An Updated Per-Groin Meta-analysis of Short-term Outcomes. *Int J Gynecol Cancer*, 2018. 28: 1232. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29787421/>
 231. Cui, Y., et al. Saphenous vein sparing during laparoscopic bilateral inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma patients. *Int Urol Nephrol*, 2016. 48: 363. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26660956/>
 232. Pouwer, A.W., et al. Volume-controlled versus short drainage after inguinofemoral lymphadenectomy in vulvar cancer patients: A Dutch nationwide prospective study. *Gynecol Oncol*, 2017. 146: 580. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28687171/>
 233. Weldrick, C., et al. A comparison of fibrin sealant versus standard closure in the reduction of postoperative morbidity after groin dissection: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*, 2014. 40: 1391. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25125341/>
 234. Matthey-Gié, M.L., et al. Prospective Randomized Study to Compare Lymphocele and Lymphorrhea Control Following Inguinal and Axillary Therapeutic Lymph Node Dissection With or Without the Use of an Ultrasonic Scalpel. *Ann Surg Oncol*, 2016. 23: 1716. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26714939/>
 235. Pouwer, A.W., et al. Reduced morbidity by using LigaSure compared to conventional inguinofemoral lymphadenectomy in vulvar cancer patients: A randomized controlled trial. *Surg Oncol*, 2020. 35: 149. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32877884/>
 236. Schwentner, C., et al. Endoscopic inguinofemoral lymphadenectomy--extended follow-up. *J Endourol*, 2013. 27: 497. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23067251/>
 237. Kumar, V., et al. Prospective study comparing video-endoscopic radical inguinal lymph node

- dissection (VEILND) with open radical ILND (OILND) for penile cancer over an 8-year period. *BJU Int*, 2017. 119: 530. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27628265/>
238. Singh, A., et al. Comparing Outcomes of Robotic and Open Inguinal Lymph Node Dissection in Patients with Carcinoma of the Penis. *J Urol*, 2018. 199: 1518. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29307685/>
 239. Mosti, G., et al. Compression therapy in lymphedema: Between past and recent scientific data. *Phlebology*, 2019. 34: 515. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30626269/>
 240. Ettema, H.B., et al. Prevention of venous thromboembolism in patients with immobilization of the lower extremities: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost*, 2008. 6: 1093. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18429944/>
 241. Lightner, D.J., et al. Best Practice Statement on Urologic Procedures and Antimicrobial Prophylaxis. *J Urol*, 2020. 203: 351. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31441676/>
 242. Jindal, T., et al. Laparoscopic and robotic video endoscopic inguinal lymphadenectomy by the lateral approach. *Asian J Endosc Surg*, 2021. 14: 464. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33200462/>
 243. Yuan, P., et al. Comparative Study of Video Endoscopic Inguinal Lymphadenectomy Through a Hypogastric vs Leg Subcutaneous Approach for Penile Cancer. *J Endourol*, 2018. 32: 66. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29256632/>
 244. Subirá-Ríos, D., et al. Minimally Invasive Laparoscopic Technique for Lymph Node Dissection in Penile Cancer: The Pelvic and Inguinal Single-Site Approach: PISA Technique. *Urology*, 2021. 153: 351. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33915082/>
 245. Postlewait, L.M., et al. A Minimally Invasive Approach for Inguinal Lymphadenectomy in Melanoma and Genitourinary Malignancy: Long-Term Outcomes in an Attempted Randomized Control Trial. *Ann Surg Oncol*, 2017. 24: 3237. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28770482/>
 246. Fankhauser, C.D., et al. Saphenous-sparing Ascending Video Endoscopic Inguinal Lymph Node Dissection Using a Leg Approach: Surgical Technique and Perioperative and Pathological Outcomes. *Eur Urol Open Sci*, 2022. 35: 9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34825230/>
 247. Wang, S., et al. Comparison of Efficiency of Video Endoscopy and Open Inguinal Lymph Node Dissection. *Anticancer Res*, 2017. 37: 4623. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28739762/>
 248. Shao, Y., et al. Comparison of different surgical methods and strategies for inguinal lymph node dissection in patients with penile cancer. *Sci Rep*, 2022. 12: 2560. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35169241/>
 249. Lont, A.P., et al. Pelvic lymph node dissection for penile carcinoma: extent of inguinal lymph node involvement as an indicator for pelvic lymph node involvement and survival. *J Urol*, 2007. 177: 947. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17296384/>
 250. Liu, J.Y., et al. The risk factors for the presence of pelvic lymph node metastasis in penile squamous cell carcinoma patients with inguinal lymph node dissection. *World J Urol*, 2013. 31: 1519. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23455885/>
 251. Djajadiningrat, R.S., et al. Prophylactic pelvic lymph node dissection in patients with penile cancer. *J Urol*, 2015. 193: 1976. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25498573/>
 252. Lughezzani, G., et al. The relationship between characteristics of inguinal lymph nodes and pelvic lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma: a single institution experience. *J Urol*, 2014. 191: 977. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24262497/>
 253. Zhu, Y., et al. Prospectively packaged ilioinguinal lymphadenectomy for penile cancer: the disseminative pattern of lymph node metastasis. *J Urol*, 2009. 181: 2103. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19286211/>
 254. Li, Z.S., et al. Bilateral pelvic lymph node dissection for Chinese patients with penile cancer: a multicenter collaboration study. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2017. 143: 329. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27771796/>
 255. Ottenhof, S.R., et al. F-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography with Computed Tomography Has High Diagnostic Value for Pelvic and Distant Staging in Patients with High-risk Penile Carcinoma. *Eur Urol Focus*, 2022. 8: 98. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33685842/>
 256. Sachdeva A., et al. Management of lymph node-positive penile cancer: a systematic review. prior to print. https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=290784

257. Ravi, R., et al. Role of radiation therapy in the treatment of carcinoma of the penis. *Br J Urol*, 1994. 74: 646. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7530129/>
258. Alnajjar, H.M., et al. Long-term outcomes for penile cancer patients presenting with advanced N3 disease requiring a myocutaneous flap reconstruction or primary closure-a retrospective single centre study. *Transl Androl Urol*, 2019. 8: S13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31143667/>
259. Koifman, L., et al. The role of primary inguinal surgical debulking for locally advanced penile cancer followed by reconstruction with myocutaneous flap. *Int Braz J Urol*, 2021. 47: 1162. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34115458/>
260. Canter, D.J., et al. The International Penile Advanced Cancer Trial (InPACT): Rationale and Current Status. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 706. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31160252/>
261. Hussein, A.M., et al. Chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for penile and urethral squamous cell carcinomas. *Cancer*, 1990. 65: 433. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2297633/>
262. Shamma, F.V., et al. Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. *J Urol*, 1992. 147: 630. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1538445/>
263. Leijte, J.A., et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced penile carcinoma. *Eur Urol*, 2007. 52: 488. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17316964/>
264. Sharma, P., et al. Adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in pelvic node-positive penile cancer after lymph node dissection: a multi-institutional study. *Urol Oncol*, 2015. 33: 496 e17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26072110/>
265. Necchi, A., et al. Prognostic Factors of Adjuvant Taxane, Cisplatin, and 5-Fluorouracil Chemotherapy for Patients With Penile Squamous Cell Carcinoma After Regional Lymphadenectomy. *Clin Genitourin Cancer*, 2016. 14: 518. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27050716/>
266. Necchi, A., et al. Nomogram-based prediction of overall survival after regional lymph node dissection and the role of perioperative chemotherapy in penile squamous cell carcinoma: A retrospective multicenter study. *Urol Oncol*, 2019. 37: 531.e7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31053524/>
267. Raup, V., et al. MP49-09 - Adjuvant chemotherapy in the treatment of lymph node positive squamous cell carcinoma of the penis: analysis of the national cancer data base. *J Urol*, 2019. 201: e709. <https://www.auajournals.org/doi/10.1097/01.JU.0000556432.48421.1e>
268. Paz Rojas, J.F., et al. Effectiveness and safety of adjuvant chemotherapy compared to neoadjuvant chemotherapy in patients with penile cancer and positive lymph nodes regarding overall survival and free disease survival: a systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*, 2022. 40: 200.e11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35307290/>
269. Patel, A., et al. Updates in the use of radiotherapy in the management of primary and locally advanced penile cancer. *Asian J Urol*, 2022. 9: 389. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36381600/>
270. Hakenberg, O.W., et al. EAU guidelines on penile cancer: 2014 update. *Eur Urol*, 2015. 67: 142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25457021/> 271. Robinson, R., et al. Risks and Benefits of Adjuvant Radiotherapy After Inguinal Lymphadenectomy in Node-positive Penile Cancer: A Systematic Review by the European Association of Urology Penile Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol*, 2018. 74: 76. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29703686/>
272. Chen, M.F., et al. Contemporary management of penile cancer including surgery and adjuvant radiotherapy: an experience in Taiwan. *World J Urol*, 2004. 22: 60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14657999/>
273. Yuan, Z., et al. The relationship between HPV status and chemoradiotherapy in the locoregional control of penile cancer. *World J Urol*, 2018. 36: 1431. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29589134/>
274. Jaipuria, J., et al. Adjuvant radiation compares favorably to chemotherapy in patients with carcinoma penis and nodal positivity restricted to groin. *Urol Oncol*, 2020. 38: 641.e9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32334927/>
275. Johnstone, P.A.S., et al. Primary Penile Cancer: The Role of Adjuvant Radiation Therapy in the Management of Extranodal Extension in Lymph Nodes. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 737. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30327282/>

276. Ager, M., et al. Long-term multicentre experience of adjuvant radiotherapy for pN3 squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int*, 2021. 128: 451. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33249744/>
277. Tang, D.H., et al. Adjuvant pelvic radiation is associated with improved survival and decreased disease recurrence in pelvic node-positive penile cancer after lymph node dissection: A multiinstitutional study. *Urol Oncol*, 2017. 35: 605 e17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28666722/>
278. Yuan, Z., et al. Intrinsic radiosensitivity, genomic-based radiation dose and patterns of failure of penile cancer in response to adjuvant radiation therapy. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2019. 24: 593. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31719799/>
279. Yuan, Z., et al. Radiation therapy in the management of the inguinal region in penile cancer: What's the evidence? *Urol Oncol*, 2022. 40: 223. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32482510/>
280. Winters, B.R., et al. Is there a benefit to adjuvant radiation in stage III penile cancer after lymph node dissection? Findings from the National Cancer Database. *Urol Oncol*, 2018. 36: 92.e11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29174944/>
281. Choo, R., et al. Is there any benefit in adding postoperative adjuvant concurrent radiotherapy and chemotherapy for penile cancer with regional lymph node metastasis? *Minerva Urol Nefrol*, 2020. 72: 474. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31353875/>
282. Maibom, S.L., et al. DaPeCa-4: outcome in penile cancer patients with N3 disease due to extra nodal extension treated with surgery and chemo-irradiation. *Scand J Urol*, 2020. 54: 334. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32734838/>
283. Haas, G.P., et al. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group study. *J Urol*, 1999. 161: 1823. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10332445/>
284. Di Lorenzo, G., et al. Cisplatin and 5-fluorouracil in inoperable, stage IV squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int*, 2012. 110: E661. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22958571/>
285. Zhang, S., et al. Phase II study of docetaxel, cisplatin, and fluorouracil in patients with distantly metastatic penile cancer as first-line chemotherapy. *Oncotarget*, 2015. 6: 32212. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26311739/>
286. Di Lorenzo, G., et al. Paclitaxel in pretreated metastatic penile cancer: final results of a phase 2 study. *Eur Urol*, 2011. 60: 1280. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21871710/>
287. Liu, W.K., et al. Longitudinal cohort analysis of patients with metastatic penile cancer treated in a large quaternary academic centre. *J Clin Urol*, 2021. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/20514158211025913>
288. Wang, J., et al. Treatment for Metastatic Penile Cancer After First-line Chemotherapy Failure: Analysis of Response and Survival Outcomes. *Urology*, 2015. 85: 1104. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25819619/>
289. Noronha, V., et al. Role of paclitaxel and platinum-based adjuvant chemotherapy in high-risk penile cancer. *Urol Ann*, 2012. 4: 150. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23248520/>
290. Bermejo, C., et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma. *J Urol*, 2007. 177: 1335. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17382727/>
291. Joshi, V.B., et al. Immune-based therapies in penile cancer. *Nat Rev Urol*, 2022. 19: 457. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35851333/>
292. Pouessel, D., et al. 715P: Nivolumab in pretreated metastatic penile squamous cell carcinoma: Results of the penile cohort from the French AcSé prospective program. *Ann Oncol*, 2021. 32: S720. [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)02325-5/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)02325-5/fulltext)
293. Vries, H.M.d., et al. Clinical results of PERICLES: A phase II trial investigating atezolizumab +/- radiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the penis. *J Clin Oncol*, 2022. 40: 3. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.6_suppl.003
294. Apolo, A.B., et al. Phase I Study of Cabozantinib and Nivolumab Alone or With Ipilimumab for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma and Other Genitourinary Tumors. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 3672. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32915679/>
295. McGregor, B.A., et al. Results of a multicenter, phase 2 study of nivolumab and ipilimumab for

- patients with advanced rare genitourinary malignancies. *Cancer*, 2021. 127: 840. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33216356/>
296. Brown, A., et al. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy in squamous cell carcinoma of the penis: a report of 3 cases. *Urology*, 2014. 83: 159. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24238569/>
 297. Carthon, B.C., et al. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy in locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int*, 2014. 113: 871. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053151/>
 298. Necchi, A., et al. Proof of activity of anti-epidermal growth factor receptor-targeted therapy for relapsed squamous cell carcinoma of the penis. *J Clin Oncol*, 2011. 29: e650. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21632506/>
 299. Necchi, A., et al. First-line therapy with dacomitinib, an orally available pan-HER tyrosine kinase inhibitor, for locally advanced or metastatic penile squamous cell carcinoma: results of an openlabel, single-arm, single-centre, phase 2 study. *BJU Int*, 2018. 121: 348. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28921872/>
 300. Necchi, A., et al. Advanced Squamous Cell Carcinomas of the Pelvic and Perineal Region: A Comprehensive Genomic Profiling Study. *Oncologist*, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35881043/>
 301. Lutz, S.T., et al. Role of radiation therapy in palliative care of the patient with cancer. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 2913. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25113773/>
 302. Brennan, J. Adjustment to cancer - coping or personal transition? *Psychooncology*, 2001. 10: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11180573/>
 303. Horenblas, S., et al. Local recurrent tumour after penis-conserving therapy. A plea for long-term follow-up. *Br J Urol*, 1993. 72: 976. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8306171/>
 304. Branney, P., et al. The feasibility of patient reported outcome measures for the care of penile cancer. *Int J Urol Nurs*, 2022. 16: 138. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ijun.12307>
 305. Ager, M., et al. MP49-15 - Surveillance CT slgorithm for node positive squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol*, 2019. 201: e711. <https://www.researchgate.net/publication/332608124>
 306. Arora, A., et al. A0694 - Patterns of recurrence in penile cancer: Implications for surveillance strategies. *Eur Urol*, 2022. 81: S1033. <https://www.auajournals.org/doi/abs/10.1097/JU.0000000000002622.12>
 307. Parnham, A.S., et al. Glansectomy and Split-thickness Skin Graft for Penile Cancer. *Eur Urol*, 2018. 73: 284. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27746062/>
 308. Djajadiningrat, R.S., et al. Ultrasound examination and fine needle aspiration cytology-useful for followup of the regional nodes in penile cancer? *J Urol*, 2014. 191: 652. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23994372/>
 309. Branney, P., et al. Mortality and sexuality after diagnosis of penile cancer: a participative study. *Int J Urol Nurs*, 2016. 10: 137. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ijun.12106>
 310. Simpson, W.G., et al. Analysis of Suicide Risk in Patients with Penile Cancer and Review of the Literature. *Clin Genitourin Cancer*, 2018. 16: e257. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29126815/>
 311. Keeley, V., et al. A quality of life measure for limb lymphoedema (LYMQOL). *J Lymphoedema*, 2010. 5: 26. https://www.woundsinternational.com/download/wint_article/7140
 312. Rosen, R.C., et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*, 1997. 49: 822. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9187685/>
 313. Ware, J.E., et al., Conceptualization and Measurement of Health for Adults in the Health Insurance Study: Vol. I, Model of Health and Methodology. 1980, Santa Monica, CA, USA. <https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/reports/2006/R1987.1.pdf>
 314. (EORTC), EORTC QLQ-C30 (version 3). 2018. 2022. <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/08/Specimen-QLQ-C30-English.pdf>
 315. Draeger, D.L., et al. Cross-Sectional Patient-Reported Outcome Measuring of Health-Related Quality of Life With Establishment of Cancer- and Treatment-Specific Functional and Symptom Scales in Patients With Penile Cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 2018. 16: e1215. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30201215/>

316. Zigmond, A.S., et al. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*, 1983. 67: 361. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6880820/>
317. Bigelow, D.A., et al. Quality of life of community mental health program clients: validating a measure. *Community Ment Health J*, 1991. 27: 43. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2019098/>
318. Herbenick, D., et al. The development and validation of the Male Genital Self-Image Scale: results from a nationally representative probability sample of men in the United States. *J Sex Med*, 2013. 10: 1516. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23551571/>
319. Romero, F.R., et al. Sexual function after partial penectomy for penile cancer. *Urology*, 2005. 66: 1292. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16360459/>
320. D'Ancona, C.A., et al. Quality of life after partial penectomy for penile carcinoma. *Urology*, 1997. 50: 593. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9338738/>
321. Kieffer, J.M., et al. Quality of life for patients treated for penile cancer. *J Urol*, 2014. 192: 1105. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24747092/>
322. Ficarra, V., et al. General state of health and psychological well-being in patients after surgery for urological malignant neoplasms. *Urol Int*, 2000. 65: 130. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11054029/>
323. Sosnowski, R., et al. Assessment of quality of life in patients surgically treated for penile cancer: Impact of aggressiveness in surgery. *Eur J Oncol Nurs*, 2017. 31: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29173821/>
324. Wan, X., et al. A Comparative study of two types of organ-sparing surgeries for early stage penile cancer: Wide local excision vs partial penectomy. *Eur J Surg Oncol*, 2018. 44: 1425. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29656798/>
325. Skeppner, E., et al. Treatment-seeking, aspects of sexual activity and life satisfaction in men with laser-treated penile carcinoma. *Eur Urol*, 2008. 54: 631. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18788122/>
326. Croghan, S.M., et al. Phallus Preservation in Penile Cancer Surgery: Patient-reported Aesthetic & Functional Outcomes. *Urology*, 2021. 152: 60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33600836/>
327. Opjordsmoen, S., et al. Quality of life in patients treated for penile cancer. A follow-up study. *Br J Urol*, 1994. 74: 652. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7827818/>
328. Gulino, G., et al. Sexual outcomes after organ potency-sparing surgery and glans reconstruction in patients with penile carcinoma. *Indian J Urol*, 2013. 29: 119. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23956513/>
329. Carver, B.S., et al. Squamous cell carcinoma of the penis: a retrospective review of forty-five patients in northwest Louisiana. *South Med J*, 2002. 95: 822. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12190215/>
330. Lukowiak, T.M., et al. Mohs micrographic surgery for male genital tumors: Local recurrence rates and patient-reported outcomes. *J Am Acad Dermatol*, 2021. 84: 1030. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33279645/>
331. Sansalone, S., et al. Sexual outcomes after partial penectomy for penile cancer: results from a multiinstitutional study. *Asian J Androl*, 2017. 19: 57. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26643562/>
332. Sosnowski, R., et al. Assessment of selected quality of life domains in patients who have undergone conservative or radical surgical treatment for penile cancer: an observational study. *Sex Health*, 2019. 16: 32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30532994/>
333. Sedigh, O., et al. Sexual function after surgical treatment for penile cancer: Which organ-sparing approach gives the best results? *Can Urol Assoc J*, 2015. 9: E423. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26279710/>
334. Yang, J., et al. Glans-reconstruction with preputial flap is superior to primary closure for postsurgical restoration of male sexual function in glans-preserving surgery. *Andrology*, 2014. 2: 729. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24923484/>
335. Morelli, G., et al. Glansectomy with split-thickness skin graft for the treatment of penile carcinoma. *Int J Impot Res*, 2009. 21: 311. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19458620/>
336. O'Kane, H.F., et al. Outcome of glansectomy and skin grafting in the management of penile cancer. *Adv Urol*, 2011. 2011: 240824. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21603193/>

337. Palminteri, E., et al. Aesthetic neo-glans reconstruction after penis-sparing surgery for benign, premalignant or malignant penile lesions. Arab J Urol, 2011. 9: 115. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26579279/>
338. Li, J., et al. Organ-sparing surgery for penile cancer: complications and outcomes. Urology, 2011. 78: 1121. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22054385/>
339. Preto, M., et al. Functional and Patient Reported Outcomes Following Total Glans Resurfacing. J Sex Med, 2021. 18: 1099. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33935017/>
340. Monteiro, L.L., et al. Erectile function after partial penectomy for penile cancer. Int Braz J Urol, 2021. 47: 515. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33620995/>
341. Crook, J.M., et al. Penile brachytherapy: results for 49 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005. 62: 460. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15890588/>
342. Makarewicz, R., et al. Interstitial brachytherapy for penile cancer: the experience of Oncology Centre in Bydgoszcz. J Contemp Brachyther, 2010. 2: 157. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27853477/>
343. Windahl, T., et al. Sexual function and satisfaction in men after laser treatment for penile carcinoma. J Urol, 2004. 172: 648. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15247753/>
344. Yan, S., et al. Impact of lymphoedema on quality of life following radical lymph node dissection for penile cancer. J. Clin Urol, 2017. 10: 34. <https://www.researchgate.net/publication/310833025>
345. Correa, A.F., et al. Differences in Survival Associated with Performance of Lymph Node Dissection in Patients with Invasive Penile Cancer: Results from the National Cancer Database. J Urol, 2018. 199: 1238. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29248557/>
346. British Lymphology Society and The Lymphoedema Support Network, Guidelines on the Management of Cellulitis in Lymphoedema 2022. Access date January 2023. https://www.lymphoedema.org/wp-content/uploads/2022/10/management_cellulitis.pdf
347. Scaglioni, M.F., et al. Systematic review of lymphovenous anastomosis (LVA) for the treatment of lymphedema. Microsurgery, 2017. 37: 947. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28972280/>
348. Jakobsen, J.K., et al. Centralization and Equitable Care in Rare Urogenital Malignancies: The Case for Penile Cancer. Eur Urol Focus, 2021. 7: 924. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34593356/>
349. Jakobsen, J.K., et al. DaPeCa-2: Implementation of fast-track clinical pathways for penile cancer shortens waiting time and accelerates the diagnostic process--A comparative before-and-after study in a tertiary referral centre in Denmark. Scand J Urol, 2016. 50: 80. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26271679/>
350. Ayres, B.E., et al. Has centralisation of penile cancer services in the United Kingdom improved survival? Eur Urol Suppl, 2014. 13: e50. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S156990561460052X?via%3Dihub>