

❖ **CANCER DE PENE**

Dr. Chi Liang Tsou **

Dra. Carolina Barciocco ***

Dr. Mariano Brzezinski **

Dr. Ricardo Nardone **

Dr. Federico Ortiz **

Prof. Dr. Héctor Malagrino *

*** Jefe Departamento Urología. Área quirúrgica.**

**** Médico Departamento Urología. Área quirúrgica.**

***** Médica Departamento Clínica Oncológica. Área Médica.**

➤ **FACTORES PREDISPONENTES**

➤ **Fimosis**

La fimosis es la estenosis del orificio del prepucio, condición patológica que impide su retracción, para descubrir el glande. Se observa en 1 al 3% de la población masculina. Esta condición es considerada fisiológica en los menores de 2 años (80% de los recién nacidos).

La fimosis manifiesta más allá de los seis a siete años deberá ser corregida quirúrgicamente, excepto que por ser puntiforme y ocasiona obstrucción urinaria requiera una solución más temprana.

La presencia de fimosis no tratada luego de la época puberal actúa como un factor que predispone el cáncer de pene en la adultez. La fimosis predispone a infecciones balanoprepuciales o balanopostitis y cáncer de pene, ya que no permite la higiene del glande. No cabe duda de que la higiene local cuenta como factor de riesgo. Actuaría reduciendo la irritación peneana y las enfermedades locales.

La circuncisión, así como la higiene, son medios que previenen el cáncer de pene.

➤ **Infección por el virus del papiloma humano (HPV)**

Algunos estudios indican un vínculo entre la infección por el virus del papiloma humano (HPV) y el cáncer de pene. La primera publicación mundial es Argentina (Pueyo, Casabé y colaboradores, 1984). El 80% de los tumores primarios, el 50% de los ganglios comprometidos y el 100% de las metástasis estaban asociadas a los virus tipo 16 y 18, coincidiendo en el tipo del primario con el de los ganglios.

La mayoría de los carcinomas peneanos tienen relación previa con el HPV y en ellos se puede detectar la presencia del ADN viral. Puede producir lesiones que no necesariamente desarrollan un carcinoma.

➤ **Condiloma producido por el Virus Papiloma Humano**

Produce desde verrugas genitales (condilomas) en general asociadas a genotipos de bajo riesgo, hasta lesiones subclínicas (planas) generalmente asociadas a tipo de riesgo alto (p. Ej. 16 y 18). En este último caso pueden aparecer concomitantemente

lesiones precursoras al carcinoma escamoso de ubicación intraepitelial (neoplasias intraepiteliales) que se gradúan de I a III, de acuerdo con el espesor epitelial comprometido (grado I: porción basal; grado II: dos tercios basales y grado III: todo el espesor).

Aunque no ha sido demostrado con certeza, existen indicios que asocian al HPV con carcinomas invasores, especialmente del tipo condilomatoso y el basaloide.

➤ **Condiloma gigante** (Enfermedad de Buschke y Löwenstein).

Se caracteriza por ser una formación que suele alcanzar 5cm de diámetro asociada a infección viral (HPV) pero que se cree una entidad distinta a la del carcinoma verrugoso a la que suele asimilarse.

➤ **LESIONES PRECURSORAS DEL CARCINOMA DE PENE**

Se han descrito lesiones precursoras (preinvasivas) del carcinoma del pene, las que se agrupan de la siguiente manera:

➤ **Lesión anatomopatológica de la enfermedad de Bowen, la eritroplasia de Queyrat y la papulosis Bowenoide neoplasia intraepitelial e infección por (HPV)**

➤ **Denominaciones**

Neoplasia intraepitelial escamosa grado III, lesión intraepitelial escamosa de alto grado, displasia severa, PIN III, carcinoma in situ.

➤ **Características histopatológicas**

Atipia severa o marcada de las células escamosas, la que afecta un área del epitelio, sin invadir la lámina propia (limitada al epitelio), por lo que tienen posibilidad de desarrollar metástasis.

➤ **Lesiones clínicas**

- I. Enfermedad de Bowen
- II. Eritroplasia de Queyrat
- III. Papulosis Bowenoide

● **Enfermedad de Bowen y Eritroplasia de Queyrat**

Tanto la eritroplasia de Queyrat como la enfermedad de Bowen son expresiones de lesiones epiteliales de alto grado o carcinoma in situ. La primera corresponde a lesiones de mucosa prepucial y glande y la segunda, a lesiones del cuerpo. Puede hallarse en forma solitaria o asociada a carcinoma invasor. Si no se trata, 5% a 33% progresa a carcinoma invasor. Puede acompañarse de signos de infección viral (HPV), especialmente cuando está comprendido la totalidad del espesor epitelial (PIN I o II). Generalmente involucionan. Aunque es difícil establecer en que lesiones de HPV pueda desarrollar su potencial oncogénico, se considera población en mayor riesgo a

los mayores de 40 años, en los que suele aconsejarse la resección quirúrgica de la lesión.

- **Papulosis Bowenide**

Lesiones generalmente multifocales, papulosas, que aparecen en pacientes menores de 30 años y que se hallan relacionadas con HPV 16 o menos frecuentemente 18, 33 y 35.

Se ubican en piel del cuerpo peneano o prepucio. Aunque histológicamente remedan el carcinoma in situ, generalmente involucionan espontáneamente, aunque se postula en casos en que no lo hacen, su asociación con carcinomas invasores.

- **Lesión anatomopatológica de la enfermedad de Paget**

Infiltración intraepitelial por un adenocarcinoma, el que puede ser in situ o infiltrante.

- **Lesión clínica**

- **Enfermedad de Paget**

Compromiso del tipo adenocarcinomatoso intraepidérmico caracterizado por la presencia de grandes células atípicas de citoplasma vacuolado. Se observa en cuerpo peneano en general como extensión de compromiso escrotal, perineal o perianal, en pacientes mayores de 50 años.

- ❖ **ANATOMÍA PATOLÓGICA**

La gran mayoría de los tumores peneanos corresponden a carcinoma escamoso, que puede ser clasificado de acuerdo con patrones de crecimiento y a subvariedades histológicas (*ver clasificación a continuación*). Con variaciones pueden aparecer en forma pura o en forma combinada.

Clasificación

I. Carcinoma escamoso}

Subvariedades histológicas:

I.a. Tipo usual

Es la presentación más frecuente. En general son tumores bien a moderadamente diferenciados y queratinizantes.

I.b. Basaloide

Corresponde aproximadamente al 10% de los carcinomas. Se halla relacionado por infección por Papiloma Virus Humano (HPV). En general, presenta crecimiento vertical y suele ulcerarse e invadir profundamente. Son frecuentes las metástasis ganglionares por lo que se asocia a mal pronóstico.

I.c. Condilomatoso

Corresponde al 6% de los carcinomas. Presenta crecimiento verruciforme, en forma de "coliflor". Se asocia a bajo grado histológico con baja a intermedia atipia celular y ocasional coilocitosis. Se halla relacionado con HPV, en general 6 o 16.

Puede ser confundido con el carcinoma verrugoso, pero se diferencia de éste porque infiltra el estroma subyacente. Su patrón de crecimiento es predominante exofítico, pero cuando se halla invasión profunda puede encontrarse metástasis ganglionares.

I.d. Verrugoso

Comprende al 3% de los carcinomas (20% de los verruciformes). Su crecimiento es exofítico. Es un invasor, pero destructivo. Histológicamente se aprecia acantosis, papilomatosis e hiperqueratosis, son coilocitosis, atipia mínima a ausente y mitosis sólo en la capa basal. Se ubica en general en glande y presenta amplia base de implantación. No se halla relacionado por infección con HPV como el condiloma gigante. No da metástasis. No debe ser confundido con la variedad papilar.

I.e. Papilar

El más común de los verruciformes. Su patrón de crecimiento es exofítico. En general es bien diferenciado e hiperqueratósico y se halla compuesto por papilas compuestas. No presenta signos morfológicos vinculables a infección por HPV. Su base es irregular con nidos que infiltran el estroma subyacente. No suele dar metástasis.

I.f. Sarcomatoide

Sólo comprende el 1% de los carcinomas. Es poco frecuente y muy agresivo.

Puede aparecer de inicio o como evolución de algún tipo anterior. Está constituido por células fusiformes con marcadas atipias y alto índice mitótico que conforman grandes masas polipodeas con invasión profunda.

I.g. Adenoescamoso

Es extremadamente raro. Corresponde a un carcinoma escamoso con signos de diferenciación glandular.

I.h. Mixto

El 25% de los carcinomas peneanos se halla constituido por combinación de los distintos tipos anteriores.

II. Carcinomas de células Merkel

III. Carcinomas de células pequeñas (Neuroendócrino)

IV. Carcinoma sebáceo

V. Carcinoma de células claras

VI. Carcinoma basocelular

❖ CLASIFICACIÓN DE TNM (AJCC) PARA DEFINIR EL CÁNCER DE PENE

Cuadro 1. Tumor primario (T)

TX. No se puede evaluar el tumor primario.

T0. No hay prueba de tumor primario.

✓ Tis. Carcinoma in situ.

✓ Ta. Carcinoma verrugoso no invasor

- ✓ T1a. El tumor invade el tejido conjuntivo subepitelial sin invasión linfovascular y es bien diferenciado o moderadamente diferenciado (T1G1-G2)
- ✓ T1 b. El tumor invade el tejido conjuntivo subepitelial con invasión linfovascular y es pobremente diferenciado o indiferenciado (T1G3-4)
- ✓ T2. El tumor invade el cuerpo esponjoso o cavernoso.
- ✓ T3. El tumor invade la uretra.
- ✓ T4. El tumor invade otras estructuras adyacentes.

Cuadro 2. Ganglios linfáticos regionales (N)

Definición de estadio clínico

- ✓ cNX No se puede evaluar los ganglios linfáticos regionales.
- ✓ cN0 No hay ganglios inguinales palpables o visibles agrandados.
- ✓ cN1 Ganglio linfático inguinal unilateral móvil palpable.
- ✓ cN2 Ganglios linfáticos inguinales bilaterales o múltiples móviles palpables
- ✓ cN3 Masa nodular inguinal fija o adenopatías pélvica uni o bilaterales

Definición de estadio patológico

- ✓ pNX No se puede evaluar los ganglios linfáticos regionales.
- ✓ pN0 No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
- ✓ pN1 Metástasis intraganglionar en un solo ganglio linfático inguinal.
- ✓ pN2 Metástasis en ganglios linfáticos inguinales bilaterales o múltiples.
- ✓ pN3 Metástasis en ganglios linfáticos pélvicos, extensión uni o bilateral o extraganglionar de MTS ganglionares regionales.

Cuadro 3. Metástasis a distancia (M)

- ✓ M0 No hay metástasis a distancia
- ✓ M1 Hay metástasis a distancia.

Cuadro 4. Estadio anatómico/grupos pronóstico

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
	Ta	N0	M0
I	T1a	N0	M0
II	T1b	N0	M0
	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
III a	T1-3	N1	M0
III b	T1-3	N2	M0
	IV	T4	Cualquier N M0
	Cualquier T	N3	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

(Reproducido con permiso del AJCC: Pene. En: Edge SB, Byrd Dr. Compton CC, eds., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2012, p. 450)

Cuadro 5. Graduación histopatológica.

Gx	No se puede evaluar el grado de diferenciación.
G1	Bien diferenciado.
G2	Moderadamente diferenciado
G3/G4	Poco diferenciado/ indiferenciado.

❖ ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICA DE LA LESIÓN TUMORAL

Ante la sospecha clínica de cáncer de pene se realizará una biopsia (los patólogos recomiendan la biopsia diferida y no la intraoperatoria o por congelación para el diagnóstico que determina la decisión de una terapéutica dado los errores de interpretación por los procesos inflamatorios asociados).

Si la biopsia es positiva según el resultado de la patología y la localización de la lesión se implementarán las siguientes alternativas terapéuticas:

➤ TIS (in situ)

- 1) En prepucio se realizará postectomía amplia.
- 2) En glande puede optarse por:
 - I. Cirugía conservadora con técnica de MOHS.
 - II. Terapéutica conservadora: aplicación tópica con crema de Imiquimod 5% ó 5-FU (con mayores tasas de recidivas).

➤ Ta- T1a

Depende del tamaño de la lesión se puede optar por:

- I. Cirugía conservadora con técnica MOHS o glandectomía con o sin glandeplastia.
- II. Terapéutica conservadora: aplicación tópica con crema Imiquimod 5% ó 5-Fluorouracilo.

➤ T1b

Glandectomía con o sin glandeplastía.

➤ T2

Está indicada la amputación parcial con márgenes libres de 5-10 mm.y con biopsia por congelación de los bordes libres

➤ **T3**

Está indicada la amputación parcial con margen libre de 5-10 mm y con biopsia por congelación de los bordes libres o amputación total según el tamaño y ubicación.

➤ **T4**

Amputación total con o sin emasculación.

❖ **ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICA DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS**

Se realiza el examen físico de los ganglios inguinales y según los hallazgos de ausencia de los mismos o en rango de adenomegalia o de ganglios tumorales, se tomarán las siguientes conductas:

Ante la presencia de ganglios móviles y no adherentes o en rango de adenomegalia, se realizará previamente tratamiento antibiótico y antiinflamatorio hasta el momento quirúrgico.

1) GANGLIOS INGUINALES NEGATIVOS o con ganglios móviles en rango de adenomegalia (IOAR en caso de T1-T3)

Se realizará la investigación del ganglio centinela (GC) la cual es detallada posteriormente.

Si el ganglio centinela es negativo, el paciente pasará a control.

Si el ganglio o los ganglios centinela es positivo o bilateral se realizará vaciamiento inguinal superficial y profundo.

En caso de que no se identifiquen MTS en los ganglios del VAC, el paciente pasará a control.

La linfadenectomía pélvica se realizará en caso de metástasis extra ganglionar o ganglio de Cloquet afectado o MTS de más de dos ganglios inguinales.

2) GANGLIOS INGUINALES PALPABLES

Pueden seguirse los siguientes pasos:

- I) Administración de ATB.
- II) BAAF guiada por ecografía. Si es negativo, se realizará vigilancia o repetición de BAAF. Si es positivo, se efectuará linfadenectomía inguinal en el lado positivo.

Una opción es obviar la realización del BAAF y efectuar directamente la linfadenectomía inguinal si hubiese alta sospecha de la presencia de MTS.

La BDGC puede emplearse en el lado sin afectación clínica (Ganglio palpable), si fuese positivo se prosigue a VAC inguinal, y si no va a control.

El VAC pélvico se realizará en caso de lo ya citado en las prenotas anteriores.

3) GANGLIOS INGUINALES FIJOS O RECIDIVANTES

La quimioterapia neoadyudante seguida de cirugía radical es aconsejable en aquellos pacientes con MTS ganglionares o recidivantes.

En caso de presencia de ganglios irreseccables, ulcerados y supurados, se efectuará toilette (si fuera factible), radioterapia en forma opcional y quimioterapia.

No hay tratamiento quimioterapéutico que sea curativo para los pacientes con cáncer de pene Estadios III o IV. La terapia se dirige hacia la paliación. La quimioterapia ha demostrado disminuir la lesión tanto localmente como en las metástasis. La combinación de Vincristina, Bleomicina y Metotrexato ha sido efectiva tanto como terapia neoadyuvante como adyuvante.

El Cisplatino más la infusión continua de 5-fluorouracilo también ha demostrado ser efectiva como terapia neoadyuvante e igualmente el Cisplatino, Metotrexate y Bleomicina.

➤ MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA

Introducción

El término de ganglio centinela (CG) fue introducido en cáncer de pene por el Dr. Cabañas en 1977 y se define como el primer ganglio en recibir la linfa que drena desde el tumor primario. En 1992 el Dr. Morton aplica el término de GC en Melanoma Maligno, inyectando en la zona perilesional de un colorante vital (linfocromía). En 1993 Alex y Krag utilizan radioisótopos para su detección y posteriormente Albertini combinó ambas técnicas.

La técnica radioisotópica está constituida por la Linfografía Radioisotópica (LR) y por la detección de la radiación proveniente del GC mediante un equipo portátil sensible a los rayos gamma conocidos como Gamma Probe. Esta última se realiza en el quirófano en conjunto con la linfocromía.

Se recomienda la realización de ambas técnicas para aumentar la sensibilidad del método.

ETAPA PREOPERATORIA

Técnica radioisotópica (24 horas antes de la cirugía)

Isótopo radioactivo: Tecnecio 99 metaestable (99mTc).

Coloide: El ideal debería poseer un tamaño de partículas de un rango entre 100 y 200 nanómetros (nm).

Inyección peritumoral de 4 habones de coloide marcado con 99mTc en hora 3, 6, 9 y 12.

La actividad que administrar sugerida es de 2 milicurios (mCi) en el volumen comprendido entre 0.4 y 0.8 milímetros repartidos en 4 habones de 500 microcuries (uCi) cada uno, que se inyectan intradérmicos. Inmediatamente después se coloca al

paciente debajo del detector de gamma cámara y se adquieren imágenes centellográficas mediante linfografía dinámica y estática. Se adquiere una imagen cada 15 segundos durante 15 minutos (total= 60) y permite la observación de la progresión del radiocoloide a través de los canalículos eferentes del tumor y aferentes al o los ganglios centinela (captación del radioisótopo en la primera instancia de los ganglios inguinales uni-bilaterales). A los 30 minutos permite objetivar el incremento en la concentración del radiocoloide en los ganglios centinela. Sobre la piel del paciente se marca la ubicación topográfica con informe de a profundidad de los mismos.

Se recomienda que el método sea explicado previamente al paciente e incorporado en el texto del consentimiento informado, escrito y detallado. El informe de la linfografía radioisotópica y las imágenes con la constancia del procedimiento realizado deben incorporarse en la historia clínica del paciente.

- **ETAPA INTRAOPERATORIA**

Inyección de 3 ml azul patente peritumoral con masaje peneano durante 15 minutos. Rastreo de radioactividad en áreas ganglionares con sonda probe (gamma probe). La sonda de la piel del ganglio centinela marcada en etapa preoperatoria coincide con una mayor actividad radioactiva captada por el scanner.

Se efectúa una incisión mínima sobre la región de máxima captación de la radioactividad. Se busca el o los ganglios centinela con gamma probe. Se identifican el o los ganglios centinela teñidos de azul con sus canalículos aferentes. Disección y extirpación de los mismos. Una vez extirpado el ganglio centinela, la radioactividad del lecho recae cercana a cero.

Esta técnica es mínimamente invasiva y el permite al patólogo tener de esta manera una menor pieza para analizar con mayor posibilidad de observar células neoplásicas. La biopsia del GC ofrece una alternativa a la linfadenectomía convencional del cáncer de pene.

- **ESTADIO CLÍNICO IV (sin metástasis a distancia)**

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

El cáncer de pene es generalmente un tumor de estirpe epidermoide, caracterizándose por lo tanto por su sensibilidad tanto a quimioterapia con cisplatino como a radioterapia.

En aquellos pacientes con enfermedad localmente avanzada voluminosa, o irresecable y que mantienen un buen PS, la quimioterapia neoadyuvante previa a cirugía o a radioterapia es una opción terapéutica.

El paciente ideal, sería aquel que no presentara infección asociada ni tampoco ulceración, dado que ambas limitan el tratamiento antineoplásico sistémico.

Se sugieren esquemas que combinen el Cisplatino con drogas como FU, taxanos, e ifosfamida. A continuación, se detallan esquemas recomendados, la elección del mismo deberá ser en función de la condición clínica del paciente y comorbilidades.

- **TIP:** Paclitaxel, 175 mg/m² iv d1+ Cisplatino 25 mg/m² IV, d1-3 + Ifosfamida, 1200 mg/m² iv, d1-3 + Mesna, 400 mg/m² iv cada 21 días.
- **TPF:** Cisplatino, 75 mg/m² iv d1+ 5-FU, 750 mg/m²/día iv, infusión continua d1-4 + Docetaxel, 75 mg/m² iv d1, o Paclitaxel, 120 mg/m² iv, d1, cada 21 días.

Pacientes que presentan compromiso del PS podrían ser candidatos a combinaciones de Vincristina, Bleomicina y Metotrexato, con menor expectativa de respuesta.

- **ESTADIO CLÍNICO IV (con metástasis a distancia)**

Estos pacientes son tratados con intención exclusivamente paliativa, en este contexto debe evaluarse cuidadosamente su PS, comorbilidades e infecciones asociadas. Los esquemas que considerar son los ya mencionados en el apartado previo.

El paciente excepcional que califique para una segunda línea de quimioterapia podría ser candidato a monoterapia con Paclitaxel, de no haber sido utilizada previamente esta droga.

➤ **Opciones de Tratamiento**

- 1) QT s base de Cisplatino, como se describió anteriormente.
- 2) Cisplatino y 5-Fluoruracilo.

BIBLIOGRAFIA

1. Barnholtz-Sloan JS, Maldonado JL, Pow-sang J, Giuliano AR. cancer. Urol Oncol 2007 Sep-Oct;25(5):361-7.
2. Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, Meijer CJ. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. Scand J Urol Nephrol Suppl 2000;(205):189-93
3. . Bezerra AL, Lopes A, Santiago GH, Ribeiro KC, Latorre MR, Villa LL. Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients reated with amputation and bilateral lymphadenectomy. Cancer 2001 Jun;15;91(12):521.
4. Sobin LH, Gospodariwics M, Wittekind C (eds). TNM Classification of Malignant Tumors. UICC International Union Against Cancer 7th edition, Willy-Blackwell, 2009 Dec; 239-42.
5. Velazquez EF, Cubilla AL: Lichen sclerosis in 68 patients with squamCubilla AL, Reuter V, Velazquez E, Piris A, Saito S, Young RH. Histologic classification of penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primary resection. Int J Surg Pathol 2001 Apr;9(2):111-20ous cell carcinoma of the penis: frequent atypias and correlation with special carcinoma variants suggests a precancerous role. Am Surg Pathol 2003 Nov; 27:1448-53

6. Minhas S, Kayes O, Hegarty P. What surgical resection margins are required to achieve oncologic control in man with primary penile cancer? *BJU Int* 2005 Nov;96(7):1040-4
7. Shindel AW, Mann MW, Lev RY, et al. Mohs micrographic surgery for penile cancer: management and long-term followup. *J Urol* 2007 Nov;178(5):1980-5.
8. . Ornellas AA, Kinchin EW, No' brega BL, Wisnescky A, Koifman N, Quirino R. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. *J Surg Oncol* 2008 May;97(6):487-95.
9. . Ornellas AA, Kinchin EW, No' brega BL, Wisnescky A, Koifman N, Quirino R. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. *J Surg Oncol* 2008 May;97(6):487-95.
10. . Hughes BE, Leijte JAP, Kroon BK, et al. Lymph node metastasis in intermediate-risk penile squamous cell cancer a two-centre experience. *Eur Urol* 2009 Jul.
11. Leijte JA, Hughes B, Graafland NM, et al. Two-center evaluation of dynamic sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the penis. *J Clin Oncol* 2009 Jul;27(20):3325-9.
12. . Saisorn I, Lawrentschut N, Leewansangtong S, Bolton DM. Fineneedle aspiration cytology predicts inguinal lymph node metastases without antibiotic pretreatment in penile carcinoma. *BJU Int* 2006 Jun;97(6):1125-8.
13. Horenblas S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 1: diagnosis of lymph node metastasis. *BJU Int* 2001 ;88:467-72.
14. Horenblas S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 2: the role and technique of lymph node dissection. *BJU Int* 2001 Sep;88(5):473-83.
15. Pizzocaro G, Piva L. Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. *Acta Oncol* 1988;27(6b):823-4.
16. . Dexeus F, Logothetis C, Sella A, et al. Combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin and cisplatin for advanced squamous cell carcinoma of the male genital tract. *J Urol* 1991 Nov;146(5): 1284-7.
17. . Haas G, Blumenstein B, Gagliano R, et al. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group study. *J Urol* 1999 Jun;161(6):1823-5.
18. Pizzocaro G, Nicolai N, Milani A. Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer preliminary results. *Eur Urol* 2009 Mar;55(3):546-51.
19. Malagrino H , Tsou Ch.L, Minniti L,Zarlenga A.C, Casabé A. Técnica del ganglio centinela dinámico en pacientes con cáncer de pene. **Premio Presidente de la Sociedad Argentina de Urología.** *Rev Arg de Urol.*Vol 71(2) 2006.
20. Tsou Ch.L, Nardone R, Pasik L, Malagrino H, Brzezinski M, Zarlenga A.C. Técnica del ganglio centinela dinámico en pacientes con cáncer de pene. Evaluación de experiencia 10 años del IOAR.

