



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN 肿瘤临床实践指南（NCCN指南®）

阴茎癌

2024. V1—2023年10月25日

NCCN.org



***Thomas W. Flaig, MD †/Chair**

University of Colorado Cancer Center

***Philippe E. Spiess, MD, MS ¶ ☒/Vice Chair/
Lead**

Moffitt Cancer Center

Michael Abern, MD ¶ ☒

Duke Cancer Institute

Neeraj Agarwal, MD ‡ †

Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Rick Bangs, MBA

Patient Advocate

Mark K. Buyyounouski, MD, MS §

Stanford Cancer Institute

Kevin Chan, MD ☒

City of Hope National Medical Center

Sam S. Chang, MD, MBA ¶ ☒

Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Terence Friedlander, MD †

UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Richard E. Greenberg, MD ☒

Fox Chase Cancer Center

Khurshid A. Guru, MD ☒ ¶

Roswell Park Comprehensive Cancer Center

Harry W. Herr, MD ☒

Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Jean Hoffman-Censits, MD †

The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Hristos Kaimakliotis, MD ☒

Indiana University Melvin and Bren Simon
Comprehensive Cancer Center

Amar U. Kishan, MD §

UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center

Shilajit Kundu, MD ☒

Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Subodh M. Lele, MD ≠

Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Ronac Mamtani, MD †

Abramson Cancer Center

at the University of Pennsylvania

Vitaly Margulis, MD ☒

UT Southwestern Simmons

Comprehensive Cancer Center

Omar Y. Mian, MD, PhD §

Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer Center and
Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Jeff Michalski, MD, MBA §

Siteman Cancer Center at Barnes
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Jeffrey S. Montgomery, MD, MHSA ☒

University of Michigan Rogel Cancer Center

Mamta Parikh, MD, MS †

UC Davis Comprehensive Cancer Center

Anthony Patterson, MD ☒

St. Jude Children's Research Hospital/
The University of Tennessee
Health Science Center

Charles Peyton, MD ☒

O'Neal Comprehensive Cancer Center at UAB

Elizabeth R. Plimack, MD, MS † P

Fox Chase Cancer Center

Mark A. Preston, MD, MPH ☒

Dana-Farber/Brigham and
Women's Cancer Center

Kyle Richards, MD ☒

University of Wisconsin Carbone Cancer Center

Wade J. Sexton, MD ☒ ¶

Moffitt Cancer Center

Arlene O. Siefker-Radtke, MD †

The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Tyler Stewart, MD †

UC San Diego Moores Cancer Center

Sundi Debasish, MD ☒

The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center

Matthew Tollefson, MD ☒

Mayo Clinic Comprehensive Cancer Center

Jonathan Tward, MD, PhD §

Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Jonathan L. Wright, MD, MS ☒

Fred Hutchinson Cancer Center

NCCN

Lisa Gurski, PhD

Carly J. Cassara, MSc



‡血液学/血液学肿瘤学	§放疗/放射肿瘤学
P内科	¶手术/肿瘤外科
†肿瘤内科	☒泌尿科
≠病理学	*讨论撰写委员会成员



[NCCN阴茎癌小组成员 指南更新总结](#)

[主要评价，临床诊断 \(PN-1\)](#)

[主要治疗时间，Ta \(PN-1\)](#)

[主要治疗T1、T2或更高 \(PN-2\)](#)

[不可触及腹股沟淋巴结的管理 \(PN-3\)](#)

[可触及非巨大腹股沟淋巴结的管理 \(PN-4\)](#)

[可触及巨大腹股沟淋巴结的管理 \(PN-5\)](#)

[盆腔淋巴结增大的管理 \(PN-6\)](#)

[监测计划 \(PN-8\)](#)

[复发性疾病管理 \(PN-9\)](#)

[转移性疾病管理 \(PN-10\)](#)

[阴茎器官保留方法的原则 \(PN-A\)](#)

[手术原则 \(PN-B\)](#)

[放疗原则 \(PN-C\)](#)

[全身治疗原则 \(PN-D\)](#)

[影像学原则 \(PN-E\)](#)

[分期 \(ST-1\)](#)

[缩略语 \(ABBR-1\)](#)

临床试验： NCCN认为，任何癌症患者的最佳管理方法都是临床试验。

查找 NCCN 成员机构：
<https://www.nccn.org/home/member-机构>。

NCCN 证据和共识类别： 除非另有说明，否则所有建议均为 2A 类。

参见 [NCCN 证据类别和共识](#)。

NCCN 偏好类别： 认为所有建议均适当。

参见 [NCCN 首选类别](#)。

正在积极修改所有NCCN指南中的术语，以推进公平、包容和代表的目标。

NCCN阴茎癌指南2024. V1较2023. V1的更新内容包括：

[PN-1](#)

•主要评价

►第1项，第1子项：龟头炎、慢性炎症、阴茎创伤、缺乏新生儿包皮环切术、吸烟、硬化性苔藓、卫生差、性传播疾病（例如HIV筛查）

[PN-5](#)

•下部通路移至 PN-6

[PN-6](#)

•改良淋巴结状态：可触及的巨大腹股沟淋巴结：单侧淋巴结（固定）或双侧淋巴结（固定或活动）

•新辅助TIP化疗后的治疗、缓解和ILND/PLND/RT/Chemo RT增加：如果是结外扩散，考虑RT或化疗/RT（2B类）

•删除脚注：考虑术后RT或化疗/RT（2B类）。

[PN-7](#)

•适合手术者、稳定或临床缓解、巩固治疗后治疗增加：如果pN2-3或存在结外扩散，考虑术后RT或化疗/RT（2B类）

[PN-10](#)

•无缓解/疾病进展后的治疗修改：考虑后续全身治疗或考虑RT进行局部控制和/或临床试验和/或最佳支持治疗/临床试验（参见NCCN姑息治疗指南）

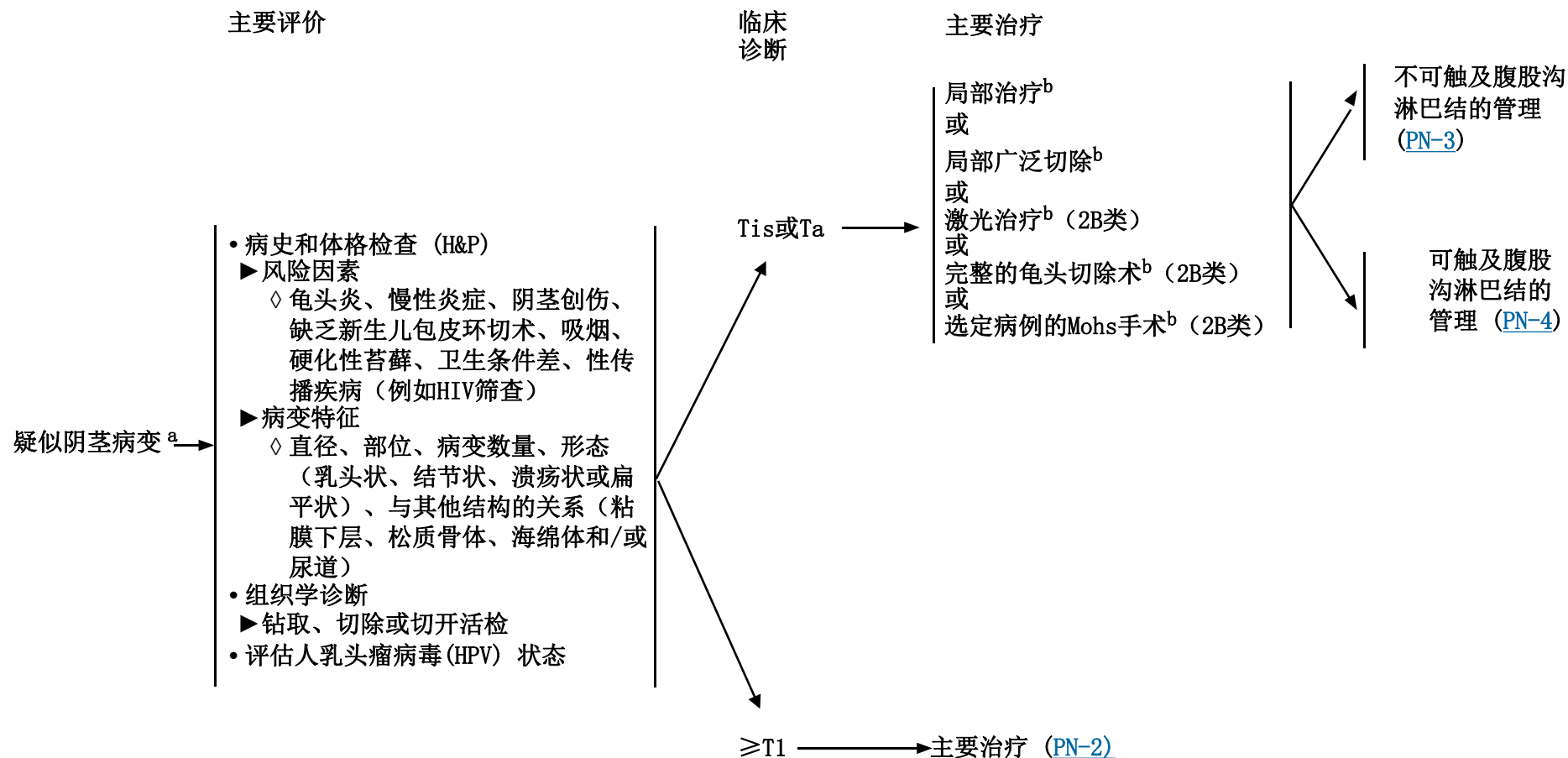
[MS-1](#)

•更新了讨论，以反映流程的变更。



引言

NCCN和NCCN阴茎癌专家组认为，任何癌症患者的最佳管理都是在临床试验中，尤其鼓励参加临床试验。



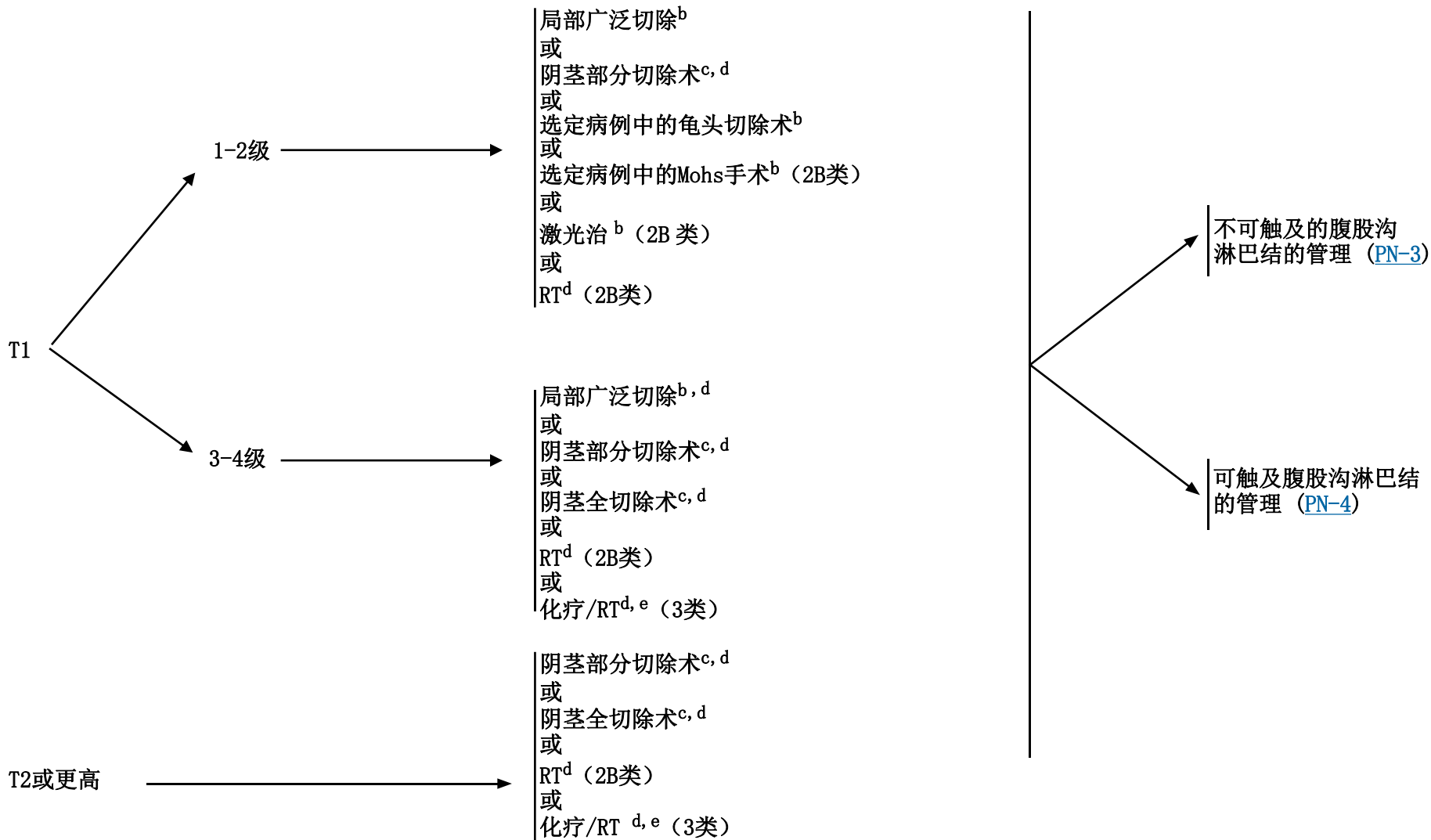
如果疾病复发, 参见PN-9 或
如果疾病转移, 参见PN-10

^a 这些指南适用于治疗阴茎鳞状细胞癌。

^b [阴茎器官保留的原则](#) (PN-A)。

病理诊断

主要治疗



b 阴茎器官保留方法的原则 (PN-A)。

c 手术原则 (PN-B)。

d 放疗原则 (PN-C)。

e 全身治疗原则 (PN-D)。

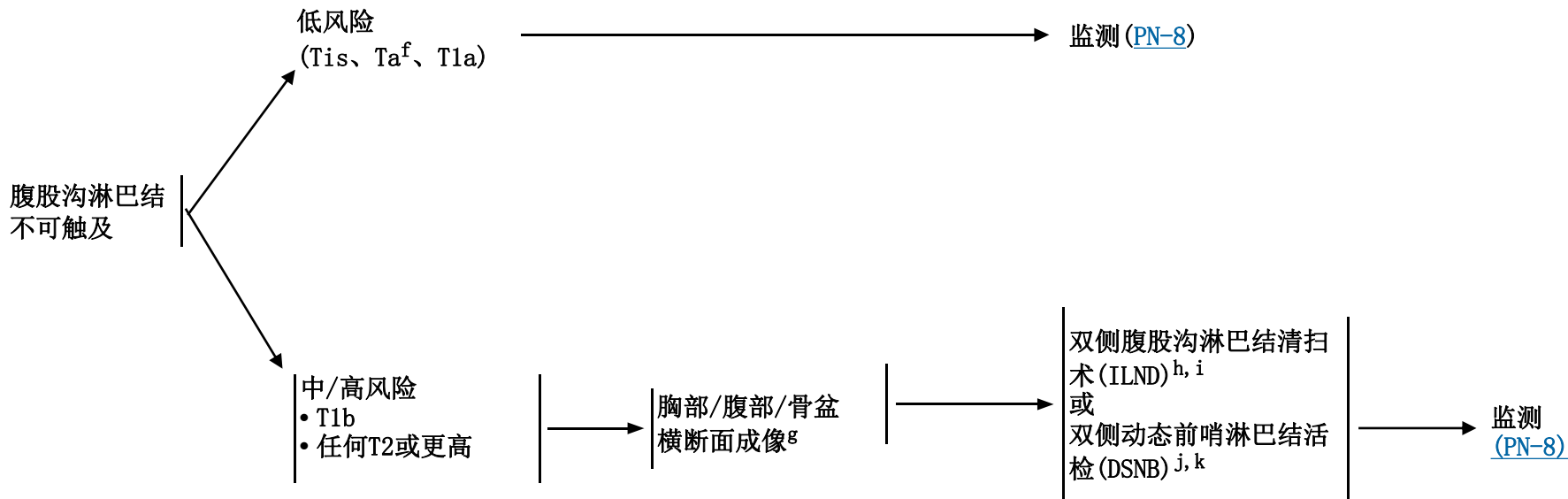
不可触及的腹股沟淋巴结的管理

淋巴结状态

基于原发病灶的风险分层

影像学

治疗^c



^c [手术原则](#) (PN-B)。

^f 根据定义，疣状癌是一种分化良好的肿瘤。因此，只需要监测腹股沟淋巴结。

^g 横断面成像可能包括CT、MRI、PET/CT和/或胸部x线检查。适当时，除非有禁忌症，否则应使用造影剂进行成像。参见[成像原则](#) (PN-E)。

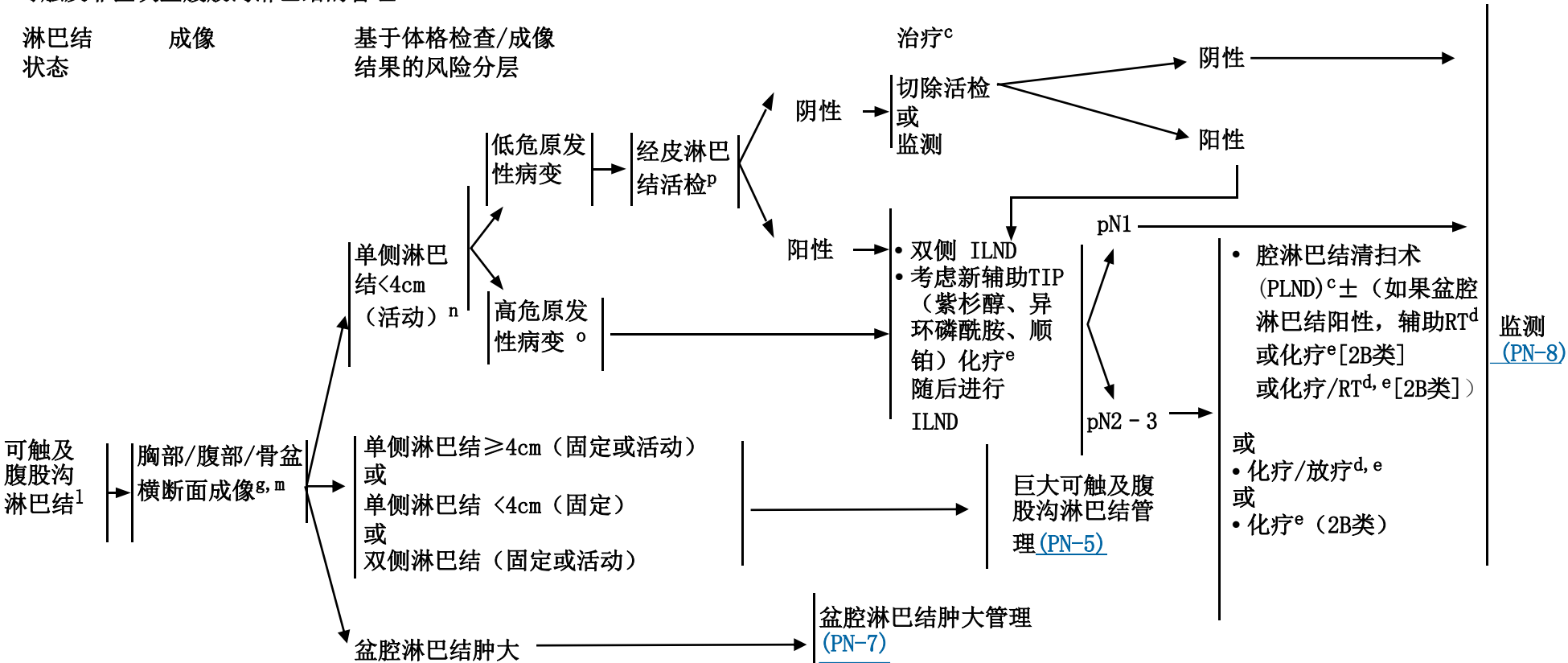
^h 改良/浅表腹股沟淋巴结清扫术联合术中冰冻切片是腹股沟淋巴结分期的可接受替代方法。

ⁱ 对于不适合手术或拒绝手术的患者，考虑对腹股沟淋巴结进行预防性体外放射治疗 (EBRT) (2B类)。

^j 如果主治医生有相关的经验，建议使用DSNB。

^k 如果在 DSNB 上发现阳性淋巴结，建议进行ILND。

可触及非巨块型腹股沟淋巴结的管理



c 手术原则 (PN-B)。

d 放疗原则 (PN-C)。

e 全身治疗原则 (PN-D)。

g 横断面成像可能包括CT、MRI、PET/CT和/或胸部x线检查。适当时, 除非有禁忌症, 否则应使用造影剂进行成像。参见成像原则 (PN-E)。

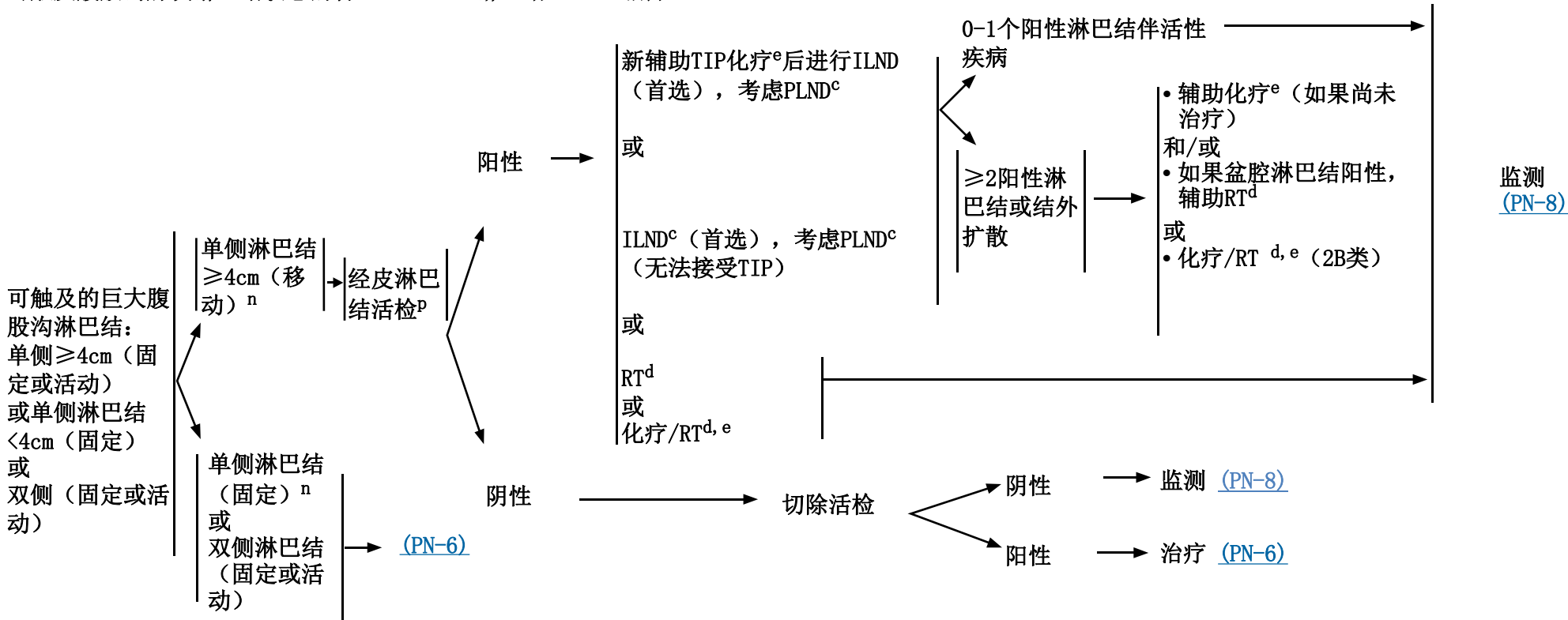
l 如果难以在体格检查中评估, 则使用盆腔CT/MRI和造影剂进行淋巴结评价。

m 如果发现M1疾病, 请参见转移性疾病管理 (PN-10)。

n 大小阈值4cm 代表体格检查和/或轴向成像 (CT或MRI) 测量的相邻腹股沟淋巴结组织的最大直径, 并怀疑存在转移性疾病。

o 高危原发性病变: T1, 高分级, 淋巴血管浸润, 神经周围浸润, > 50%低分化。

可触及腹股沟肿块淋巴结状态的管理



c 手术原则 (PN-B)。

d 放疗原则 (PN-C)。

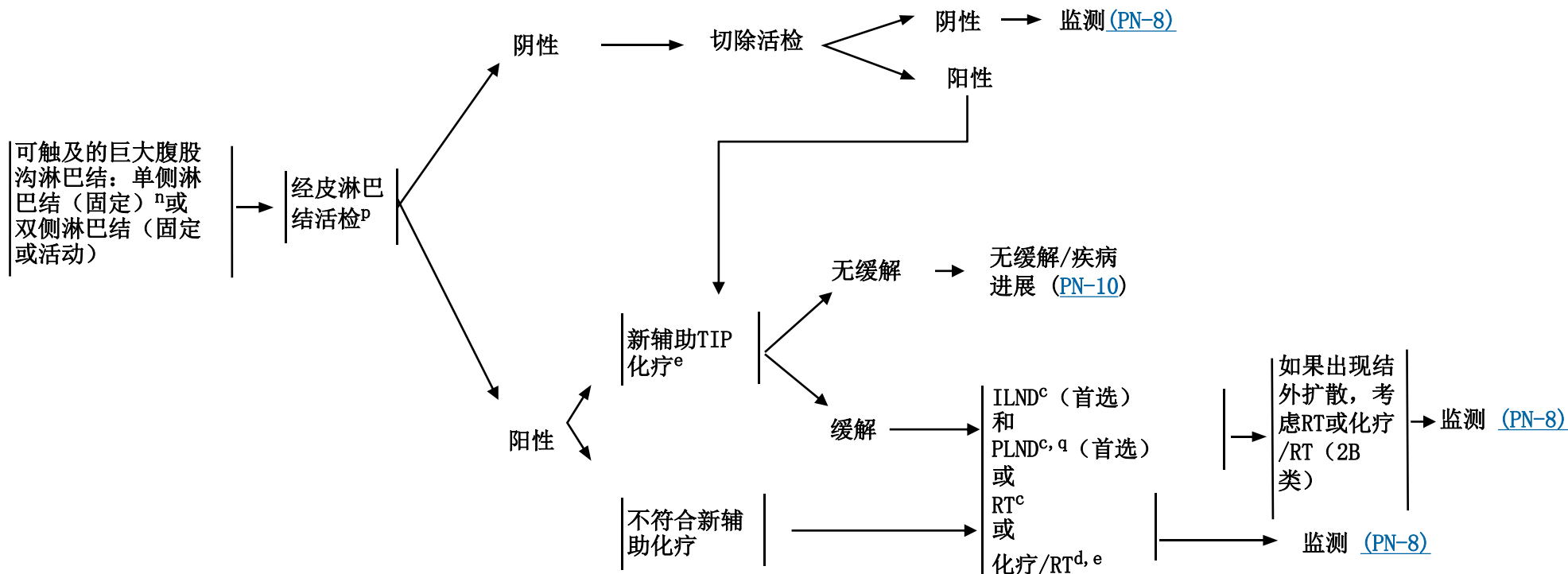
e 全身治疗原则 (PN-D)。

n 大小阈值4cm代表体格检查和/或轴向成像 (CT或MRI) 测量的相邻腹股沟淋巴结组织的最大直径, 怀疑存在转移性疾病。

可触及腹股沟肿块淋巴结状态的管理

淋巴结

治疗



c 参见手术原则 (PN-B).

d 参见放疗原则 (PN-C).

e 参见全身治疗原则 (PN-D).

n 大小阈值4cm代表体格检查和/或轴向成像（CT或MRI）测量的相邻腹股沟淋巴结组织的最大直径，怀疑存在转移性疾病。

p 最容易到达的淋巴结（腹股沟或盆腔）的超声或CT引导活检。

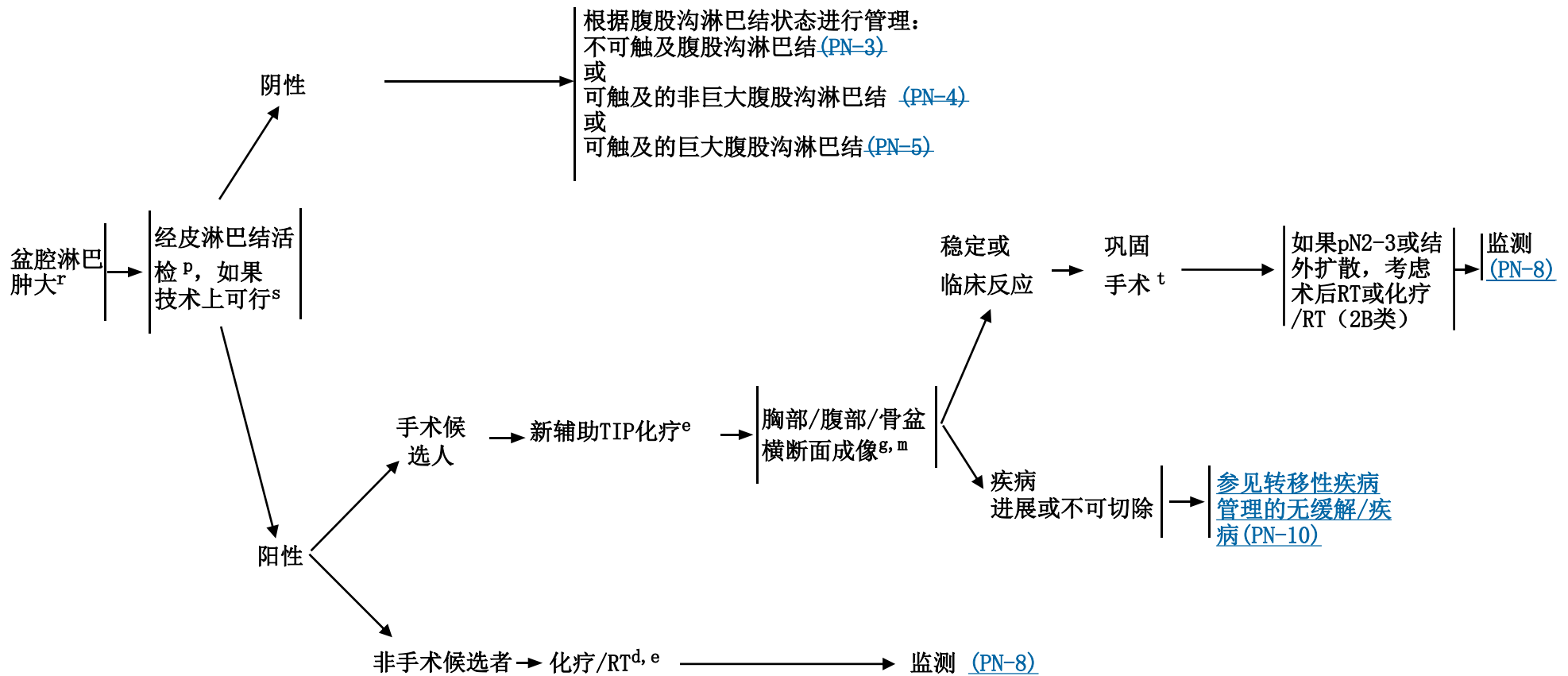
q 数据表明，在≥4个阳性腹股沟淋巴结的情况下，应进行双侧PLND。Zargar-Shoshtari K, et al. J Urol 2015;194:696-701.

盆腔淋巴结肿大的管理

淋巴结状态

淋巴结

治疗



d 参见放疗原则 (PN-C)。

e 参见全身治疗原则 (PN-D)。

g 横断面成像可能包括CT、MRI、PET/CT和/或胸部x线检查。适当时，除非有禁忌症，否则应使用造影剂进行成像。参见成像原则 (PN-E)。

m 如果发现M1疾病，参见转移性疾病的管理 (PN-10)。

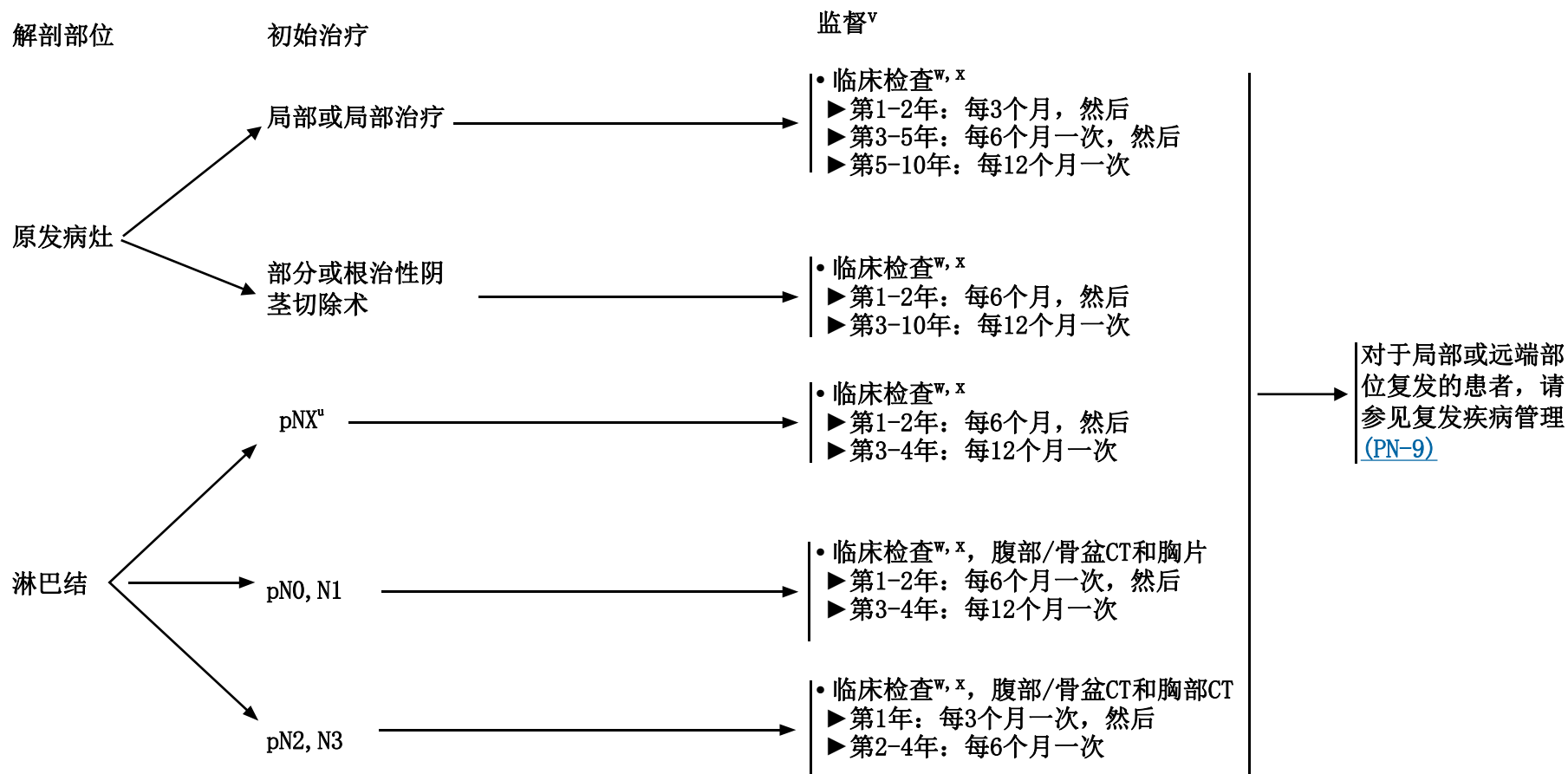
p 最容易到达的淋巴结（腹股沟或盆腔）的超声或CT引导活检。

r 在CT或MRI上，不是病理分期。

s 如果技术上不可行，可使用PET/CT扫描评价淋巴结。

t 巩固手术包括双侧浅表和深部ILND以及单侧/双侧PLND。

监督计划



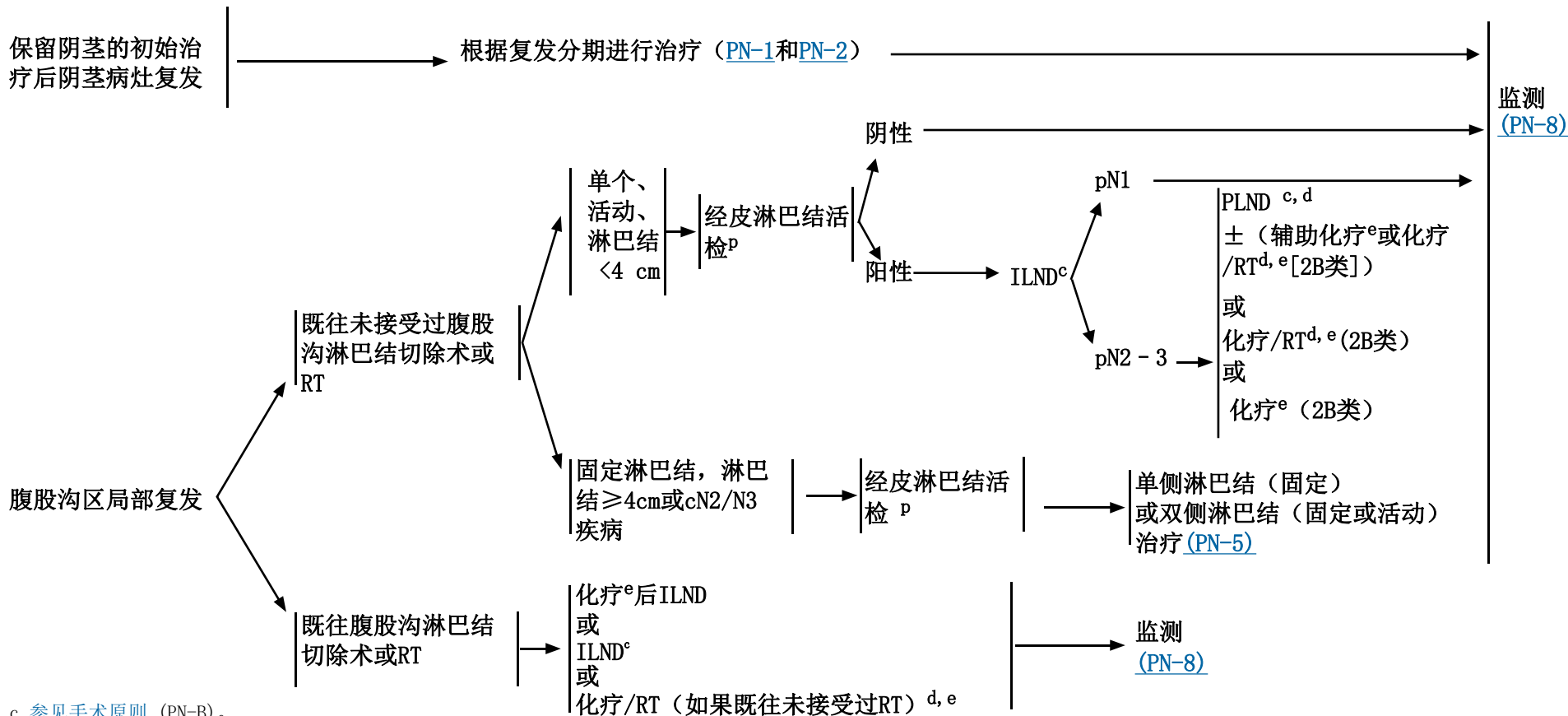
^u 主动监测临床阴性淋巴结且腹股沟转移风险较低的患者。

^v 参见NCCN 生存指南。

^w 临床检查包括阴茎和腹股沟区检查。

^x 如果临床检查异常、患者肥胖或既往接受过腹股沟手术, 则可考虑使用腹股沟区超声、增强CT或增强MRI。

复发性疾病的管理



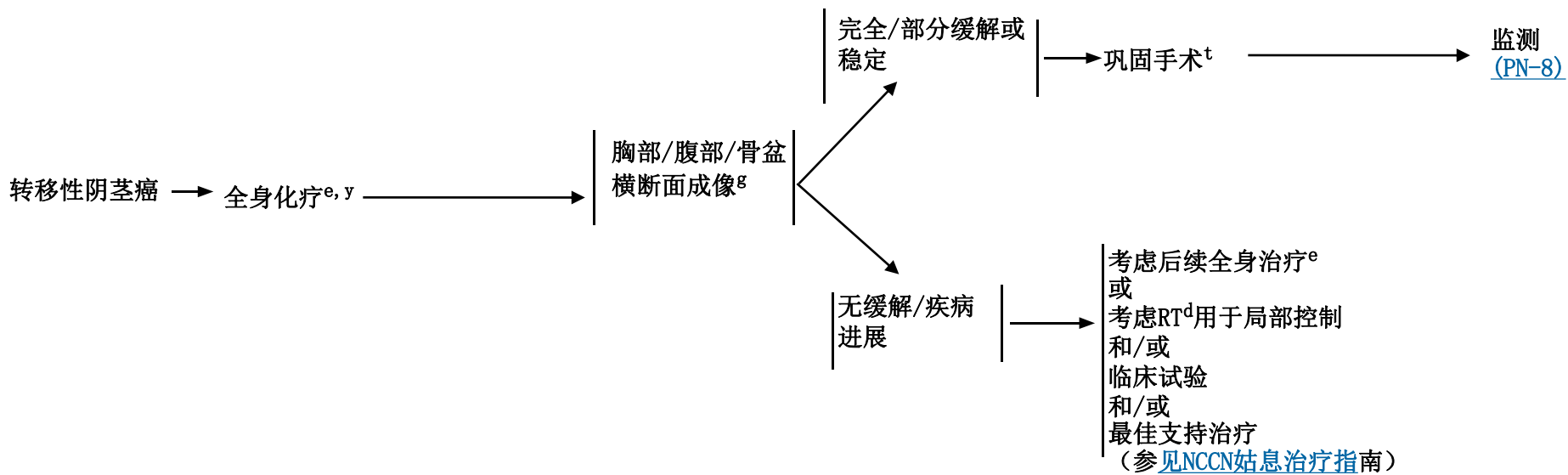
^c 参见手术原则 (PN-B)。

^d 放疗原则 (PN-C)。

^e 全身治疗原则 (PN-D)。

^P 最容易到达的淋巴结 (腹股沟或盆腔) 的超声或 CT 引导活检。

转移性疾病的管理



d [放疗原则](#) (PN-C)。

e [全身治疗原则](#) (PN-D)。

g 横断面成像可能包括CT、MRI、PET/CT和/或胸部 x 线检查。适当时，除非有禁忌症，否则应使用造影剂进行成像。[参见成像原则](#) (PN-E)。

t 巩固手术包括双侧浅表和深部 ILND 以及单侧/双侧PLND。

y 讨论姑息治疗和局部控制治疗。

阴茎组织保留的原则

Tis、Ta和T1阴茎癌病灶可能适合保守的保留阴茎器官的方法，包括局部治疗、局部广泛切除、激光治疗、龟头切除和Mohs手术。

局部治疗¹

- 对于Tis或Ta病患者：
 - ▶ 5%咪喹莫特：夜间治疗，每周3次，持续4-16周。
 - ▶ 5%5-FU 乳膏：每日两次，持续2-6周。

激光治疗（2B类）

- 使用治疗性激光（CO₂、Nd:YAG和KTP）治疗选择的（临床分期Tis、Ta和T1 1-2 级）原发性阴茎肿瘤有报告的可接受的结局。
- 围手术期对潜在受累的生殖器皮肤应用3%-5%乙酸可用于识别疑似受HPV感染的皮肤部位，这些皮肤在暴露后会变白，使这些区域成为激光消融的适当靶区。
- 在阴茎激光治疗过程中需要使用烟雾排出器，以尽量减少接触HPV和其他病毒颗粒以及燃烧相关致癌物。
- 下表是通常用于治疗阴茎癌激光治疗类型，包括设置的建议。

	CO ₂	Nd:YAG	KTP
类型	气体	固态	固态
波长	10,600 nm	1064 nm	532 nm
组织渗透性	0.1 mm	3 - 4 mm	1 - 2 mm
常用设置	光斑尺寸：1 - 5 mm 功率：5 - 10 W 脉冲：连续或 超脉冲100 - 200 Hz	光斑尺寸：1 - 5 mm 功率：40W 脉冲持续时间：1 ms 脉冲频率：10 - 40 Hz	光纤尺寸：400或600 μm 功率：5 - 10 W 脉冲持续时间：10 - 20 ms 重复频率：2 Hz

¹ McGillis ST, Fein H. Topical treatment strategies for non-melanoma skin cancer and precursor lesions. Semin Cutan Med Surg 2004;23:174-183.

阴茎组织保留的原则

局部广泛切除

- 仅限于为局限于皮肤且浸润很少或无浸润的早期阴茎癌（临床分期Tis、Ta、T1）。
- 局部广泛切除的手术切缘取决于阴茎肿瘤的位置。
 - ▶ 阴茎干肿瘤可采用局部广泛切除治疗，伴或不伴包皮环切术。
 - ▶ 对于包皮远端肿瘤，单纯包皮环切术可能是合理的。
- 需要完整切除阴性边界较宽的皮肤，可能需要使用断层皮肤移植（STSG）或全层皮肤移植（FTSG）（如果无法完成一期无张力重新对合）。
- 如果手术切缘阳性，可考虑再次切除。
- 在高度选择的患者中可考虑龟头表面置换。

龟头切除术

- 对于选择的龟头或包皮上有远端肿瘤（临床分期Ta、Tis、T1）的患者可考虑行龟头切除术。
 - ▶ 对于Ta或Tis病患者，完整的龟头切除术是2B类建议。
 - ▶ 对于T1 G1 - 2期患者，除非为了确保肿瘤完全根除且阴性切缘，否则不建议进行龟头切除术。
- 应根据海绵体床和尿道残端冰冻切片确定手术切缘阴性。
- 在某些情况下，使用STSG或FTSG进行治疗以创建新龟头。

Mohs 显微外科（2B类）

- 在选定的病例中，Mohs手术是局部广泛切除的替代方法。²
 - ▶ 切除薄层癌性皮肤并进行显微镜观察，直至组织层显示肿瘤阴性。
 - ▶ Mohs 手术可提高精确度，但成功率随着疾病分期的增加而下降。
- 这可能更适合近端骨干上的小浅表病变，以避免对其他相当低风险的病变进行全阴茎切除术。

2 Shindel AW, Mann MW, Lev RY, et al. Mohs micrographic surgery for penile cancer: management and long-term followup. J Urol 2007;178:1980-1985.

手术原则

阴茎切除术

- 阴茎部分切除术应被认为是高级别原发性阴茎肿瘤的标准，前提是可以保留功能性阴茎残端，并获得阴性切缘。如果无法进行阴茎部分切除术，应进行阴茎全切术。
- 当侵入阴茎海绵体时有必要进行阴茎部分或全切除术，以达到阴性切缘。
- 建议术中冰冻切片确定切缘阴性。

腹股沟及盆腔淋巴结的外科处理

- 标准或改良ILND或DSNB适用于无明显腹股沟腺病的阴茎癌患者，如果在原发性阴茎肿瘤中观察到淋巴结转移的高危特征：
 - ▶ 淋巴管浸润
 - ▶ $\geq pT1G3$ 或 $\geq T2$ ，任何级别
 - ▶ 低分化 $>50\%$
- 仅当治疗医生具有这种模式的经验时，才建议使用DSNB。
- 如果在DSNB上发现阳性淋巴结，建议进行ILND。
- 对于同侧ILND部位有 ≥ 2 个阳性腹股沟淋巴结或最终病理审查时存在结外扩散的患者，应在ILND时或ILND后考虑PLND。
- 对于有 ≥ 4 个阳性腹股沟淋巴结（双侧合计）的患者，应在ILND时或ILND后考虑双侧PLND¹。
- 有关ILND和PLND的更多详细信息，请参见[讨论](#)。

1 Zargar-Shoshtari K, Djajadiningrat R, Sharma P, et al. Establishing criteria for bilateral pelvic lymph node dissection in the management of penile cancer: lessons learned from an international multicenter collaboration. J Urol 2015;194:696-701.

放射治疗原则

初次放疗/放化疗（阴茎保留）

T1 - 2, N0

如果肿瘤 < 4 cm

• 包皮环切术后：

- ▶ 单纯近距离放疗^{1,2}（2B类）（应与间质植入一起进行）；

或

- ▶ EBRT（2B类）：总剂量为65-70 Gy，常规分割，对原发性阴茎病灶边缘2cm使用适当补偿膜。

- ▶ EBRT联合同步化疗（第3类）³：总剂量65-70 Gy，常规分割，对原发性阴茎病灶边缘2cm使用适当补偿膜。

- ▶ 对于不适合手术或拒绝手术治疗的患者，考虑使用预防性EBRT治疗腹股沟淋巴结。

如果肿瘤 ≥ 4 cm

• 包皮环切术后：

- ▶ EBRT 联合同步化疗（3类）³：对阴茎干的一部分或整个阴茎干进行45-50.4 Gy，具体取决于病灶的体积和范围以及盆腔/腹股沟淋巴结，然后对原发性病灶周围2cm进行推量（总剂量，65-70 Gy）；

或

- ▶ 部分患者可选择单独进行近距离放疗（2B类），并仔细进行治疗后监测。

T3-4 或N +（手术不可切除）

• 包皮环切术后：

- ▶ EBRT联合同步化疗（3类）³：整个阴茎干、盆腔淋巴结和双侧腹股沟淋巴结接受45-50.4 Gy，然后原发病灶周围2cm和大体淋巴结推量（总剂量，60-70 Gy）。

1 Crook J, Ma C, Grimard L. Radiation therapy in the management of the primary penile tumor: an update. World J Urol 2009;27:189-196.

2 de Crevoisier R, Slimane K, Sanfilippo, 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;74:1150-1156.

3 关于潜在的放射增敏剂和联合治疗，请参见[全身治疗原则（PN-D 2/4）](#)。阴茎切除术后原发部位边缘阳性

- 术后EBRT：如无肉眼病变：原发部位及瘢痕45-60 Gy。如果仍存在肉眼可见的疾病，则遵循T3-4或N+指南。
- 治疗双侧腹股沟淋巴结和盆腔淋巴结，如果无或淋巴结清扫不充分。
- 在部分患者中可考虑近距离放射治疗。

辅助化疗/RT

• 腹股沟和/或盆腔淋巴结阳性

- ▶ 建议用于可触及的巨大腹股沟淋巴结或盆腔淋巴结肿大³：考虑用于可触及的非巨大腹股沟淋巴结pN2 - 3疾病（2B类）或腹股沟区域局部复发（2B类）。

- ▶ 腹股沟和盆腔淋巴结EBRT至45 - 50.4Gy。

- ▶ 增加总剂量65-70 Gy的淋巴结和结外浸润区域。

- ▶ 如果切缘阳性，则治疗原发病灶。

姑息性 RT

- 考虑姑息剂量30 Gy，分10次。

全身治疗的原则

ILND或PLND之前的新辅助化疗

首选方案

- TIP (紫杉醇、异环磷酰胺和顺铂)

- 如果转移性阴茎癌的细针穿刺 (FNA) 结果为阳性, 腹股沟淋巴结 ≥ 4 cm (固定或可移动) 的患者首选TIP新辅助化疗 (在ILND之前)¹。
 - ▶ 最初不可切除 (T4) 的原发性肿瘤患者可能会因化疗反应而降期。
 - ▶ 不适合接受TIP的手术候选者应在无新辅助化疗的情况下接受手术。
- TX、N2—3、M0阴茎癌可接受4个疗程的新辅助TIP。疾病稳定或缓解后应接受以治愈为目的的巩固手术。新辅助治疗的II期缓解率为50%。意向治疗的长期无进展生存率估计值为36.7%。无进展生存期和总生存期的改善与化疗的客观缓解相关²。

ILND或PLND后的辅助化疗

首选方案

- TIP

其他推荐方案

- 5-FU + 顺铂^{3,4}

- 没有足够的数据来得出关于使用辅助化疗的结论。通过从新辅助治疗数据外推, 如果术前未给予 TIP 且病理学显示高风险特征, 则在辅助治疗背景下给予4个疗程TIP是合理的。5-FU+顺铂可作为TIP辅助治疗的替代方案 (参见[腹股沟可触及大块型淋巴结的管理, PN-5](#))。对于具有高风险特征的患者, 也可考虑辅助EBRT或化疗/RT。
- 高风险特征包括以下任何一种:
 - ▶ 盆腔淋巴结转移
 - ▶ 结外浸润
 - ▶ 累及双侧腹股沟淋巴结
 - ▶ 淋巴结中有4cm肿瘤

全身治疗的原则

转移性/复发性疾病的一线全身治疗
首选方案
• TIP
其他推荐方案
• 5-FU+顺铂

- 不推荐：含博来霉素的治疗方案，主要是与不可接受的毒性相关⁵。
- TIP是转移性阴茎癌患者合理的一线治疗方案，包括对远处转移²。
- 5-FU+顺铂历来用于治疗转移性阴茎癌，可以考虑作为TIP的替代方案⁴。对一些患者有效，但受毒性限制，可能需要降低剂量^{3, 4}。
- 由于阴茎癌在工业化国家罕见，目前尚无随机临床试验。

转移性/复发性疾病的后续全身治疗
首选方案
• 临床试验
• 帕博丽珠单抗，如果不可切除或转移，微卫星高度不稳定 (MSI-H) 或错配修复缺陷 (dMMR) 肿瘤在既往治疗后进展且没有令人满意的替代治疗选择， ^{6, 7, 8} 或者如果肿瘤突变负荷高 (TMB-H)，TMB ≥ 10 mut/Mb的患者在既往批准的治疗线中出现进展 ⁹
在某些情况下有用
• 紫杉醇
• 西妥昔单抗

- 不存在标准的后续全身治疗。
- 首选临床试验。支持二线治疗姑息治疗的证据有限¹⁰。
- 在部分患者中可考虑使用紫杉醇¹¹或西妥昔单抗¹²，尤其是既往未接受过同类药物治疗的患者。

放射增敏剂和联合治疗¹³ (化疗/RT)
首选方案
• 顺铂单药或与5-FU联合 ^{3, 4, 14}
• 丝裂霉素C联合5-FU ¹⁵
其他推荐方案
• 卡培他滨 ^{16, 17}

全身治疗的原则

联合化疗方案

TIP² (首选)

第1天紫杉醇175mg/m² IV治疗3小时

第1-3天异环磷酰胺1200mg/m² IV输注2小时

第1-3天顺铂25mg/m² IV 输注2小时

每3-4周重复一次

5-FU+顺铂^{3,4} (不推荐用于新辅助治疗)

在1-4天或第2-5天连续输注5-FU 800 - 1000 mg/m²/天 IV

第1天顺铂 70-80 mg/m²IV

每3-4周重复一次

全身治疗参考文献的原则

- 1 Pettaway CA, Pagliaro L, Theodore C, Haas G. Treatment of visceral, unresectable, or bulky/unresectable regional metastases of penile cancer. *Urology* 2010;76:S58-S65.
- 2 Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D, et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 2010;28:3851-3857.
- 3 Shamma FV, Ous S, Fossa SD. Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. *J Urol* 1992;147:630-632.
- 4 Di Lorenzo G, Buonerba C, Federico P, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil in inoperable, stage IV squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* 2012;110(11 Pt B):E661-E666.
- 5 Hakenberg OW, Compérat EM, Minhas S, et al. EAU guidelines on penile cancer: 2014 update. *Eur Urol* 2015;67:142-150.
- 6 Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413.
- 7 Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-2520.
- 8 Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase 2 KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10.
- 9 Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;10:1353-1365.
- 10 Wang J, Pettaway CA, Pagliaro LC. Treatment for metastatic penile cancer after first-line chemotherapy failure: analysis of response and survival outcomes. *Urology* 2015;85:1104-1110.
- 11 Di Lorenzo G, Federico P, Buonerba C, et al. Paclitaxel in pretreated metastatic penile cancer: final results of a phase 2 study. *Eur Urol* 2011;60:1280-1284.
- 12 Carthon BC, Ng CS, Pettaway CA, Pagliaro LC. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy in locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* 2014;113:871-877.
- 13 Pagliaro LC, Crook J. Multimodality therapy in penile cancer: when and which treatments? *World J Urol* 2009;27:221-225.
- 14 Taylor SG, Murthy AK, Vannetzel JM, et al. Randomized comparison of neoadjuvant cisplatin and fluorouracil infusion followed by radiation versus concomitant treatment in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:385-395.
- 15 Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;299:1914-1921.
- 16 O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project trial R-04. *J Clin Oncol* 2014;32:1927-1934.
- 17 Glynne-Jones R, Meadows H, Wan S, et al. EXTRA--a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:119-126.

成像原则

初步检查

- 胸部/腹部/骨盆横断面成像^a:
 - ▶ 增强腹部/骨盆CT或MRI
 - ▶ 胸部x线或增强CT
 - ▶ 如果难以进行临床评估，则进行盆腔CT/MRI造影，以进行淋巴结评价。

分期

- 胸部/腹部/骨盆横断面成像^a:
 - ▶ 增强腹部/骨盆CT或MRI
 - ▶ 胸部x线或增强CT
 - ▶ 考虑：FDG-PET/CT（疑似腹股沟淋巴结阳性疾病患者的颅底至大腿中部）

治疗反应评估

- 胸部/腹部/骨盆横断面成像^a:
 - ▶ 增强腹部/骨盆CT或MRI
 - ▶ 胸部X线或增强CT
 - ▶ 考虑因素：FDG-PET/CT（颅底至大腿中部）
 - ◇ 影像学评估疑似腹股沟淋巴结阳性疾病患者的治疗反应和疾病进展。

监测（分期系统AJCC，第8版）

- 考虑腹股沟区域成像^a:
 - ▶ 增强CT或
 - ▶ 增强MRI或
 - ▶ 超声——如果临床检查异常、患者肥胖或既往腹股沟手术，则在临床检查时进行成像。

^a 除非有禁忌症，否则应在适当时使用造影剂进行成像。

美国癌症联合委员会 (AJCC)
阴茎癌 TNM 分期系统 (2017年第8版)

表1. T、N、M的定义

T	原发性肿瘤
TX	无法评估原发性肿瘤
T0	无原发性肿瘤证据
Tis	原位癌 (阴茎上皮内瘤变 [PeIN])
Ta	非侵袭性局部鳞状细胞癌
T1	龟头: 肿瘤侵犯固有层 包皮: 肿瘤侵犯真皮、固有层或 dartos 筋膜 轴: 肿瘤侵犯表皮和体之间的结缔组织, 无论位置 所有部位有或无淋巴血管浸润或神经周围浸润, 是或不是高级别
T1a	肿瘤无淋巴血管浸润或神经周围浸润, 无高级别 (即, 3级或肉瘤样)
T1b	肿瘤表现为淋巴血管浸润和/或神经周围浸润或高级别 (即3级或肉瘤样)
T2	肿瘤侵入尿道海绵体 (龟头或腹侧干), 伴或不伴尿道浸润
T3	肿瘤侵入阴茎海绵体 (包括白膜), 伴或不伴尿道浸润
T4	肿瘤侵入邻近结构 (即阴囊、前列腺、耻骨)
cN	局部淋巴结 (临床分期定义)
cNX	无法评估局部淋巴结
cN0	腹股沟淋巴结无可触及或明显肿大
cN1	可触及的活动单侧腹股沟淋巴结
cN2	可触及的移动 ≥2个单侧腹股沟淋巴结或双侧腹股沟淋巴结
cN3	可触及的固定腹股沟淋巴结肿块或盆腔淋巴结病单侧或双侧

pN	局部淋巴结 (病理分期) 定义
pNX	无法确定淋巴结转移
pN0	无淋巴结转移
pN1	≤2个单侧腹股沟转移灶, 无ENE
pN2	单侧或双侧腹股沟转移 ≥3处转移
pN3	淋巴结转移或盆腔淋巴结转移ENE, 无ENE
M	远处转移
M0	无远处转移
M1	存在远处转移

表2.

AJCC解剖分期/预后组	N	M
0is 期	Tis	N0
0a 期	Ta	N0
I 期	T1a	N0
IIA 期	T1b	N0
	T2	N0
IIB 期	T3	N0
IIIA 期	T1-3	N1
IIIB 期	T1-3	N2
IV 期	T4	任何N
	任何T	N3
	任何T	任何N

经美国外科医师学会 (芝加哥, 伊利诺伊州) 许可使用。该信息的原始和主要来源是 Springer International Publishing 出版的 AJCC 癌症分期手册第8版 (2017)。



缩略语

HPV 人类乳头瘤病毒

ILND 腹股沟淋巴结 切除

dMMR 错配修复缺陷

DSNB 动态前哨节点活检

EBRT 体外放射治疗

FNA 细针穿刺

FTSG 全厚皮片移植

H&P 病史和体格检查

PLND 盆腔淋巴结清扫术

MSI-H 微卫星不稳定性高

STSG 分层厚皮移植

TMB-H 肿瘤突变负荷-高

NCCN 证据分类和共识	
1 类	基于高水平证据，NCCN一致认为干预是适当的。
2A 类	基于较低水平的证据，NCCN一致认为干预是适当的。
2B 类	基于较低水平的证据，NCCN一致认为干预是适当的。
3 类	基于任何证据等级，NCCN小组关于是否干预存在分歧。

除非另有说明，否则所有建议均为 2A 类。

NCCN 偏好分类	
首选干预	基于优越的疗效、安全性和证据以及适当时的可负担性进行的干预。
其他推荐干预	其他干预措施可能疗效稍差、毒性更大或基于不太成熟的数据；或相似结局的可负担性显著较低。
在某些情况下有用情况	可能用于选定患者人群的其他干预措施（根据建议定义）。

认为所有建议均适当。



讨论

该讨论与NCCN 指南对应
用于阴茎癌。最后更新日期：2023年10月25日

目录

- 概述..... MS-2
- 指南更新方法..... MS-2
- 文献检索标准..... MS-2
- 敏感/包含性语言使用..... MS-2
- 风险因素..... MS-2
- 临床表现..... MS-3
- 表征和临床分期..... MS-3
- 原发病灶的管理..... MS-3
 - 诊断..... MS-3
 - 阴茎器官保留方法..... MS-4
 - NCCN 建议..... MS-5
- 区域淋巴结的管理..... MS-6
 - 评价和风险分层..... MS-6
 - 动态前哨淋巴结活检..... MS-7
 - 腹股沟淋巴结清扫术..... MS-8
 - 盆腔淋巴结切除术..... MS-8

- 淋巴结清扫围手术期治疗..... MS-9
- NCCN建议..... MS-10
- 监测..... MS-11
- 复发..... MS-11
- 转移性疾病..... MS-11
- 总结..... MS-12
- 参考文献..... MS-13

概述

阴茎鳞状细胞癌（SCC）是一种罕见疾病，占美国和欧洲男性恶性肿瘤的0.4%-0.6%¹。2023年，美国阴茎癌和其他男性生殖器癌的新发病例估计为2050例，预计有470例癌症特异性死亡²。亚洲、非洲和南美发展中国家的发病率更高³。最常见的就诊年龄为50-70岁⁴。早期诊断至关重要，因为这是一种可导致破坏性毁容的疾病，5年生存率约为50%（淋巴结阴性患者 > 85%，淋巴结阳性患者29%-40%，盆腔淋巴结 [PLN] 受累患者的生存率最低，为0%）⁵。由于这种疾病的罕见性使得难以进行前瞻性随机试验，NCCN专家组依靠阴茎癌专家的经验 and 目前可用的最佳循证数据共同奠定基础，以帮助标准化这种恶性肿瘤的管理。

指南更新方法

NCCN 指南制定和更新的完整详细信息可参见www.NCCN.org。

文献检索标准

在更新本版 NCCN 阴茎癌指南之前，对 PubMed 数据库进行电子检索，以获得自上次指南更新以来发表的关键文献，检索词为：阴茎癌。之所以选择 PubMed 数据库，是因为它仍然是医学文献和索引同行评议生物医学文献中使用最广泛的资源⁶。

通过选择以英文发表的人体研究缩小检索结果范围。结果局限于以下文章类型：临床试验；指南；荟萃分析；随机对照试验；系统综述；和确认研究。本版本的讨论部分纳入了关键PubMed文章的数据以及指南更新期间小组讨论的认为与这些指南相关的其他来源的文章。缺乏高水平证据的建议是基于小组对低水平证据和专家意见的审查。

敏感/包含语言的使用

NCCN指南力求使用促进公平、包容和体现目标的语言⁷。NCCN指南努力使用以人为本、不污名化、反对种族主义、反对分类主义、反对种族主义、对

年龄歧视、反对绝对主义和反对偏重的语言；包括所有性取向和性别身份的个人。NCCN指南纳入了非性别语言，而不是侧重于针对器官的建议。这种语言既更准确，又更具包容性，可以帮助充分满足所有性取向和性别身份的个人需要。NCCN指南在引用未使用包容性术语的组织或来源的统计数据、建议或数据时，将继续使用术语男性、女性、女性和男性。

大多数研究未报告如何收集性别和性别数据，并交替或不一致地使用这些术语。如果来源未区分性别与出生时分配的性别或存在的器官，则假定信息主要代表顺式性别个体。NCCN鼓励研究人员在未来的研究和组织中收集更具体的数据，在他们未来的分析中使用更包容和准确的语言。

风险因素

在美国，诊断时的中位年龄为68岁，50岁以上个体的风险增加⁸。进行良好体格检查的能力有助于早期检测。包茎可能阻碍正确检查发病率最高的区域——龟头、包皮内层、冠状沟和骨干的能力。包茎患者发生阴茎癌的风险增加25%-60%^{4,9,10}。美国阴茎SCC的审查结果显示，34.5%的患者的原发病灶位于龟头，13.2%位于包皮，5.3%位于阴茎干，4.5%重叠，42.5%未详细说明⁸。其他风险因素包括龟头炎、慢性炎症、阴茎创伤、缺乏新生儿包皮环切术、吸烟、硬化性苔藓、卫生条件差以及性传播疾病史，尤其是HIV和人乳头瘤病毒（HPV）⁴。总体而言，约45%-80%的阴茎癌与HPV有关，虽然HPV感染是阴茎癌的风险因素，但据报告，在疾病特异性生存期（DSS）改善方面，HPV或p16阳性也是有利的预后因素^{4,9,11-13}。HPV感染和相关疾病风险增加¹⁴⁻¹⁶。HIV患者中HPV感染和相关疾病的风险增加。一项研究报告，与HIV阴性的女性相比，HIV阳性的女性感染HPV的风险更高（相对风险，2.64；95%CI，2.04-3.42），HPV清除率更低（风险比 [HR]，0.72；95%CI，0.62-0.84）¹⁷。据报告，口腔HPV也常见于HIV 阳性的男性（17.6%；95%CI，13.5-22.8%）¹⁸。

新生儿包皮环切术与较低的阴茎癌发生率相关，尽管这种保护作用在切除包皮的成人中并不明显。在婴儿期接受包皮环切术的患者中阴茎癌的发生率降低可能反映了其他已知风险因素包括包茎消除以及HPV感染的发生率和持续时间较低（Morris等人¹⁹综述）。然而，由于该疾病罕见，需要进行新生儿包皮环切

术以预防1例阴茎癌的数量相对较高。一项小型研究表明，包皮环切术的益处可能会降低浸润性阴茎癌，但不会降低原位癌（CIS，也称为TIS）²⁰。吸烟人群发生阴茎癌的可能性是一般人群的3至4.5倍^{11,21}。硬化性苔藓患者发生阴茎癌的风险为2%至9%²²⁻²⁴。接受补骨脂素加紫外线A（PUVA）治疗的银屑病患者阴茎癌发病率比一般人群高286倍。因此，在治疗期间应将其屏蔽，并应密切监测任何阴茎病变²⁵。一项针对接受全身治疗的晚期阴茎SCC患者的研究发现内脏转移和美国东部肿瘤协作组（ECOG）体能状态评分大于或等于1是总生存期（OS）和无进展生存期（PFS）的不良预后因素²⁶。然而，研究仍然局限于该患者人群预后的预测因素。

临床表现

最常见的是阴茎SCC表现为阴茎上可触及、可见的病变，如果患者延误就医，可能与阴茎疼痛、分泌物、出血或恶臭有关。皮损可表现为结节性、溃疡性或真菌性，并可被包茎所掩盖。患者可能表现出更晚期疾病的体征，包括可触及的淋巴结和/或全身症状（例如疲乏、体重减轻）。

表征和临床分期

大约95%的阴茎癌起源于鳞状上皮细胞，并被进一步分类为SCC或阴茎上皮内瘤变（PIN）²⁷。PIN是一种癌前疾病，具有较高的发展为阴茎SCC风险，包括鲍恩样丘疹病、Queyrat红系增生和Bowen病²⁷。AJCC可识别四种SCC亚型：疣状、乳头状鳞状、湿疣和基底样²⁸。疣状亚型的恶性潜能较低，而报告的其他变体（腺鳞状和肉瘤样变体）的预后较差^{29,30}。原发病变的进一步特征为生长模式伴浅表扩散、结节或垂直生长和疣状。除阴茎病变外，淋巴结评价也很关键，因为腹股沟淋巴结（ILN）受累、阳性淋巴结的数量和部位以及包膜外淋巴结受累是生存期的最强预后因素^{5,31}。

已使用AJCC阴茎癌TNM（肿瘤、淋巴结和转移）分期系统进行分期，最新更新（第8版）于2017年发布。最初于1968年引入，随后于1978年、1987年、2002年和2010年进行了修订³²⁻³⁶。2010年，AJCC区分了临床和病理分期，同时消除了浅表和深部腹股沟转移淋巴结之间的差异³²。第八版AJCC分期系统

包含²⁸对原发性肿瘤（T）定义的变更，包括：1）扩大Ta定义以包括非侵袭性局部鳞状细胞癌；2）根据肿瘤在阴茎上的位置（例如龟头、包皮、干）描述T1，并定义每个位置的浸润；3）增加神经周围浸润作为从T1a到T1b定义预后指标；4）包括T2定义内的尿道海绵体浸润；和5）包括T3定义内的阴茎海绵体侵犯。此外，第八版包括了区域淋巴结定义的变更，最值得注意的是pN1定义为≤2个单侧腹股沟转移灶，无结外扩散，pN2定义为≥3个单侧腹股沟转移灶或双侧转移灶。最后，II期已分为IIA期和IIB期，T1b或T2、N0、M0定义IIA期，T3、N0、M0定义IIB期²⁸（见算法中的分期）。

AJCC推荐基于世界卫生组织（WHO）/国际泌尿病理学会（ISUP）3级分级系统的阴茎SCC分级系统，定义如下：1级，高分化；2级，中分化；3级，低分化/未分化。任何比例的间变性细胞均将肿瘤归类为3级²⁸。总体细胞分化程度为高危、低分化型肿瘤是转移淋巴结受累的重要预测因素³⁷。AJCC还建议收集部位特异性因素，包括：低分化肿瘤的百分比、疣状癌的浸润深度、是否存在淋巴血管或神经周围浸润、最大淋巴结转移的大小和切除的淋巴结总数²⁸。

原发病灶的管理

诊断

原发病灶、局部淋巴结和远处转移的评价将决定阴茎SCC的适当和充分管理，从就诊时的首次评价开始，然后在整个随访期间。初始治疗的关键是对阴茎病变进行良好的体格检查，检查病变直径或可疑区域；阴茎上的位置；病变数量；病变形态；病变是乳头状、结节状、溃疡状还是扁平状；以及与其他结构（包括粘膜下、尿道、松质骨体和/或阴茎海绵体）的关系。与侵犯尿道海绵体相比，侵犯阴茎海绵体与癌症特异性生存率更低和淋巴结转移率更高相关³⁸。

为了完成初步评估，在确定基于病理诊断的治疗方案时，组织学诊断（包括钳取活检、切除活检或切开活检）至关重要^{28,39}。这将提供肿瘤分级信息，并有助于对患者的局部淋巴结受累情况进行风险分层³⁹。还应评估HPV和HIV状态，因为HPV或HIV阳性具有预后意义，可及时筛查性伴侣，并可在治疗决策中予以

考虑^{13, 14, 16, 40}。MRI或超声可用于评价肿瘤浸润深度⁴¹。成像也可用于评价难以评估的ILN。淋巴结评价请参见*局部淋巴结的管理*。

阴茎器官保留方法

Tis、Ta和T1阴茎癌病灶可能适合保守的保留阴茎器官的方法，包括局部治疗、激光治疗、局部广泛切除、龟头切除和Mohs手术。一项国家癌症数据库分析报告，与阴茎部分切除术或全切除术相比，采用保留器官手术治疗的pT1 - T2期阴茎癌患者的OS率相当⁴²。本研究中患者生存率预测因素的多变量模型发现，保留器官手术并不能预测患者的低生存率（HR，0.88；95%CI，0.64-1.21）。对88项研究（包括9578例阴茎癌患者）进行的系统性综述得出了类似的结论，指出保留阴茎和切除都是阴茎癌的有效治疗选择，其中切除手术对性功能和生活质量的负面影响更大⁴³。然而，该综述还指出，与回顾性比较研究报告的保留阴茎手术（76.6%）相比，切除手术的5年无复发生存率更高（93.3%），这可能是由于保留阴茎方法的局部复发风险更高。如果患者愿意并能够接受密切随访，应慎重考虑阴茎保留技术。

局部治疗

局部治疗由于易于治疗，是一种有价值的门诊治疗；但是，应监测患者的治疗依从性和毒性或不良事件（AE）。可能发生局部皮肤和用药部位反应，通常为轻度至中度，但使用频率较高时可能发生重度反应。改变使用频率可以解决这些并发症。尽管有显著的缓解率，但局部治疗后的复发率高于其他更积极的治疗。因此，适合局部治疗的患者应常规监测复发情况。

虽然在许多病例研究和病例报告中报告了局部治疗PIN，但数据受到样本量较小和治疗方案差异的限制。对诊断为PIN的10年患者的前瞻性数据库进行回顾性审查，确定了接受5-氟尿嘧啶（5-FU）作为一线治疗或咪喹莫特作为二线外用药物的患者⁴⁴。45名患者接受了局部化疗，平均随访时间为34个月。治疗标准化为每48小时一次，维持12小时，持续28天。25例患者（57%）报告完全缓解（CR），而6例患者（13.6%）观察到部分缓解；其余13例患者

（29.5%）未观察到缓解。使用5-FU后，分别有10%和12%的患者发生局部毒性和AE⁴⁴。在另一项研究中，5-FU治疗持续时间为3-7周，根据临床反应确定⁴⁵。在19例患者中，14例（73.7%）达到CR，在中位随访时间（3.5年）时无患者复发⁴⁵。也有外用5-FU达6周的报告，5年时的缓解率较好^{46, 47}。一项针对PIN治疗选择的系统性审查报告，咪喹莫特和局部5-FU的缓解率分别为40%-100%和48%-74%⁴⁸。研究中12%的患者因副作用而停止局部治疗。另一项使用局部5-FU或咪喹莫特治疗阴茎CIS的观察性研究报告了相似的结果，65%的患者达到CR，25%部分缓解，10%无缓解⁴⁹。50%的患者报告1-2级AE，仅65%完成了整个疗程。止治疗与CR率降低28.6%相关，强调了监测患者急性毒性的重要性，因此可以及时解决。

咪喹莫特已被研究作为PIN的二线治疗。由于其产生显著炎症的能力，在增加使用频率前以较低的频率（例如，每周2次）开始咪喹莫特治疗可能有利于评价毒性或AE。早期研究表明咪喹莫特的应答率为100%（n = 47；70%CR）⁵⁰，但随后的审查发现对治疗的反应较低，63%的患者显示CR，29%的患者显示无反应⁵¹。该研究强调，反应的差异可能与应用的频率和持续时间以及PIN亚型有关。在这项研究中，鲍恩样丘疹病和Bowen病亚型对咪喹莫特的反应优于Queyrat亚型的红细胞增生。使用时间较长、次数较少（即每周使用小于4次，平均113天）比使用时间较短、较频繁的使用（即每周使用次数≥4次，平均使用53天）相比，效果更好。使用次数较多（即每周≥4次，平均使用53天）的反应要好一些（分别为81%对68%）。

激光治疗

激光治疗选定的Tis、Ta或T1 G1-2 阴茎癌患者报告了可接受的结局（见流程中的阴茎保留原则）。已经使用了四种类型的治疗性激光，包括二氧化碳、Nd:YAG、氩和磷酸钛氧钾（KTP）激光。Nd:YAG和二氧化碳激光是最常用的，尽管也可以考虑使用KTP激光。Nd:YAG激光的穿透能力最深，为3至4mm，而二氧化碳激光穿透深度为0.1mm，KTP激光穿透深度为1至2mm。

激光治疗的回顾性研究报告局部复发率约为18%，与手术相当，具有良好的美容和功能结果^{52, 53}。224例TIS或T1阴茎癌患者的阴茎内镜控制激光切除比较了

基于CIS或最初侵袭性扁平肿瘤切除手术初步治疗的结局⁵²。外生性病变手术前给予还原型化疗，以扩大激光切除的适应症。在221例患者中实现了具有足够侧缘的完全切除，在217例患者中实现了具有足够深缘的完全切除。10年复发率为17.5% (95%CI, 16.4%-18.6%)，10年截肢率为5.5% (范围, 5.2%-5.7%)⁵²。在该组的后续研究中，56例pT1期患者接受二氧化碳激光治疗。在中位随访66个月时，有53例患者存活且无疾病⁵⁴。研究中的3例死亡是不相关和并发症的结果。在随访时评价的53例患者中，13例局部复发，2例ILN阳性。局部复发与切缘阳性相关⁵⁴。另一项研究评价了Nd:YAG激光治疗T1、T2或CIS疾病患者的情况。48%的患者报告局部复发，20%的病例出现阴茎头其他部位复发⁵⁵。有10例淋巴结转移，其中8例为T2期患者⁵⁵。这些数据强调了激光治疗CIS或T1期疾病的获益更大。对使用激光和光照疗法治疗Queyrat红细胞增生的研究进行了系统综述，报告了完整的接受二氧化碳激光、甲基氨基酮戊酸光动力疗法或氨基酮戊酸光动力疗法治疗的患者中缓解率分别为81.4%、62.5%和58.3%⁵⁶。另一项系统性综述报告，激光治疗PIN的缓解率为52%-100%，但7%-48%的患者复发，50%的患者阴茎敏感发生变化⁴⁸。

龟头切除术

对于龟头或包皮上有远端肿瘤（临床分期Ta、Tis、T1）的患者可考虑行龟头切除。应根据海绵体床和尿道残端冰冻切片确定手术切缘阴性。在某些情况下，治疗可能包括刃厚层或全层皮肤移植。

一项回顾性研究纳入了177例接受龟头切除术和刃厚层皮肤移植的龟头SCC患者，局部复发率为9.3%（中位随访时间为41.4个月）⁵⁷。总计13例患者接受了手术并发症治疗，18例患者（10.7%）死于阴茎癌。一项纳入25例患者的早期回顾性研究表明，DSS为92%⁵⁸。一项对20项龟头切除术研究的系统综述报告局部复发率为2.6%-16.7%，因切缘阳性和/或复发而进行挽救性阴茎切除术的发生率为1.2%-8.3%⁵⁹。本研究的DSS为89%-96.6%。总之，研究表明复发率较低^{48,58,60-62}。大多数病例在龟头切除术后报告良好的美容效果和正常勃起（分别为95%-100%和50%-100%）⁵⁹。

局部广泛切除

对于局部广泛切除，需要完整切除边缘较宽阴性的皮肤，并进行植皮。手术切缘取决于肿瘤的位置。阴茎干肿瘤可采用局部广泛切除，加或不加包皮环切术治疗。包皮环切术单独用于包皮远端肿瘤可能是合理的。可以考虑中厚皮片或全厚皮片移植。再次强调患者选择和密切随访，因为2年复发率可能高达50%⁶³。一项系统性综述报道，广泛局部切除治疗PIN的复发率为25%⁴⁸。研究表明，5-10mm的手术切缘与2cm的手术切缘一样安全，10-20mm的切缘可提供充分的肿瘤控制⁶⁴。

Mohs手术

Mohs手术是选择患者广泛局部切除的替代方法⁶⁵。该技术可去除薄层癌性皮肤，在显微镜下进行评估，直至组织呈肿瘤阴性。一项包括33例从Tis到T3疾病的阴茎SCC患者的回顾性研究报告了接受Mohs术治疗的患者的结局⁶⁶。25例患者的随访数据可用，其中8例为局部复发。7例患者接受了重复Mohs手术，1例患者接受了阴茎切除术。本研究中1例患者死于转移性疾病。一项系统性综述报告称，Mohs手术治疗的PIN复发率为4%⁴⁸。尽管Mohs手术的精确度更高，但随着疾病分期的升高，成功率下降。因此，Mohs手术可能对近端轴浅表病变较小的患者获益最大，以避免对其他相当低风险病变进行阴茎切除术。

NCCN 建议

Tis或Ta

对于阴茎CIS或非侵袭性疣状癌患者，可采用保留阴茎的技术，包括外用咪喹莫特(5%)或5-FU乳膏、包皮环切术和局部广泛切除、激光治疗(2B类)、完整龟头切除术(2B类)或选择病例Mohs手术(2B类)。其中，局部治疗⁶⁷⁻⁶⁹和保留器官的切除手术⁷⁰应用最广泛。

对于局部治疗，NCCN建议在夜间应用5%咪喹莫特乳膏，每周3次，持续4~16周。外用5% 5-FU 乳膏，每日2次，疗程2~6周。激光治疗原发性阴茎肿瘤已证实围手术期应用3%-5%乙酸的结局可接受。对受累生殖器皮肤应用乙酸后，HPV感染皮肤的疑似部位将变白，可靶向激光消融。可以考虑气体和固态激光

（参见算法中的手术原则）。

T1 G1 - 2

如果患者愿意并能够接受密切随访，应仔细考虑阴茎保留技术。这些技术包括局部广泛切除⁶⁵、选择性病例的龟头切除术、选定病例的Mohs手术（2B类）、激光治疗（2B类）⁷¹和放射治疗（RT）（2B类）如间质植入近距离放射治疗（首选）或体外放射治疗（EBRT）⁷²⁻⁷⁶。包皮环切术应始终先于RT进行，以防止放射相关并发症。根据肿瘤的大小或位置，在阴茎保留技术不可行的情况下，阴茎部分切除术可能是适当的。

T1 G3 - 4或T≥2

这些病变通常需要更广泛的手术干预，根据肿瘤的特征和浸润深度进行部分或全部阴茎切除术⁷⁷。建议进行术中冰冻切片，以获得阴性手术切缘。如果肿瘤包绕龟头的一半以下，患者同意非常密切的观察，那么对于有T1G3 - 4诊断。患者应了解，如果局部复发且阴茎海绵体未受侵犯，则复发风险增加，并可能需要重复进行广泛局部切除^{53,62}。如果存在较大或侵袭性更强的病变，应与可能需要进行部分或全阴茎切除术的患者进行明确和坦率的讨论。

在选择放疗作为治疗时，肿瘤大小是一个重要因素。由于龟头的平均长度约为4cm，这作为降低海绵体病变治疗不足风险的临界点。在一项144例接受近距离放射治疗的仅限于龟头的阴茎癌患者的研究中，较大的肿瘤，尤其是大于4cm的肿瘤，与较高的复发风险相关⁷⁸。在该系列中达到了92%的10年癌症特异性生存率。

由于数据较少，NCCN小组成员对使用RT作为主要治疗达成了不一致的共识。对于小于4cm且淋巴结阴性的T1 G3 - 4或T2肿瘤，组织间植入近距离放射治疗、单纯EBRT（2B类）或EBRT联合化疗（3类）是包皮环切术后的治疗选择。如果选择EBRT，考虑预防性ILN照射。

对于4cm或更大的肿瘤或有淋巴结阳性病变而手术无法切除者，应行包皮环切术后行EBRT联合化疗。包皮环切术后的近距离放射治疗可能适用于

4cm或更大的选定肿瘤病例，但随着并发症和疾病进展的风险增加，必须仔细监测⁷⁹。Crook及其同事报告，在接受初次近距离放射治疗的67例T1 - 2（选定T3病例）阴茎癌患者中，10年原因特异性生存率为84%⁷⁶。一项比较近距离放射治疗和阴茎切除术疗效的荟萃分析报告称，这两种治疗的5年OS率相似（阴茎切除术为76%，近距离放射治疗为74%；比值比 [or]，0.79；95%CI，0.64-0.98），尽管接受阴茎切除术的患者具有较高的5年局部控制率（85%vs. 80%；OR，0.72；95%CI，0.58-0.90）和5年无病生存率（77%vs. 72%；OR，0.77；95%CI，0.63-0.93）。⁸⁰但是，必须谨慎解释近距离放射治疗和阴茎切除术提供了同样有效的肿瘤学结局，因为选择标准可能影响这些初级治疗选择对个体患者的疗效和适用性。

阴茎切除术或阴茎部分切除术后不建议进行近距离放射治疗，但在小病灶局部广泛切除或切除活检后可考虑进行近距离放射治疗。近距离放射治疗应仅为在具有使用该治疗方式丰富经验的中心进行。切缘阳性可考虑对原发肿瘤部位进行术后放疗。

局部淋巴结的管理

评价和风险分层

局部ILN转移的存在和程度已被确定为确定侵袭性阴茎SCC患者长期生存的唯一最重要预后指标³¹。腹股沟和骨盆评估是患者转移检查的重要组成部分。ILN的参与可能是临床明显（即可触及与不可触及），增加了治疗难度。ILN受累的临床检查应尝试评估和评估可触及性、腹股沟肿块的数量、单侧或双侧定位、尺寸、淋巴结或肿块的移动性或固定、与其他结构（例如皮肤、Cooper韧带）的关系以及阴茎、阴囊和/或腿部水肿^{39,81}。从左到右发生交叉引流，反之亦然，淋巴闪烁照相可重现^{5,82}。体格检查应描述淋巴结或肿块的直径、单侧或双侧定位、每个腹股沟区域识别的淋巴结数量以及与其他结构的关系，尤其是淋巴结或肿块与邻近结构的移动性或固定和/或覆盖皮肤的受累。

通过CT或MRI进行的胸部、腹部和骨盆横断面成像可用于评估ILN附近的大小、范围、位置和结构，以及是否存在盆腔和腹膜后淋巴结以及远处转移^{83,84}。成

像是双侧触诊的重要补充，因为13%–16%的未触及淋巴结的患者仍有隐匿性转移，20%–40%的可触及淋巴结的患者被发现无转移^{83,85}。当考虑一种成像模式来评估原发病灶的分期和淋巴结状态时，MRI似乎是在腹股沟区域难以评估的患者中增强体格检查的最佳选择（例如，发病率、既往化疗/RT）^{86–88}。氟脱氧葡萄糖（FDG）-PET/CT 最好用作cN+阴茎癌患者的诊断模式，而其他成像研究显示对更广泛的转移性疾病负担有担忧^{89–94}。一项评价FDG-PET/CT诊断阴茎癌累及ILN准确性的系统综述和荟萃分析发现，PET/CT检测cN0疾病患者ILN转移的汇总灵敏度相对较低（56.5%），但cN+疾病患者的汇总灵敏度较高（96.4%），支持PET/CT仅用作临床淋巴结阳性疾病患者的成像模式⁹⁵。

需要考虑原发病灶是否表现出任何不良预后因素。如果存在其中一个或多个高危特征，则病理学ILN分期必须进行。高达25%的不可触及淋巴结患者存在微转移⁹⁶。因此，有几个预测因素评价其识别是否存在隐匿性淋巴结转移的能力^{63,97}。Slaton等人⁹⁶得出结论，病理分期为T2或以上的患者如果表现出超过50%的低分化癌和/或血管浸润，则存在显著的淋巴结转移风险（42%–80%），因此应建议进行腹股沟淋巴结清扫术（ILND）^{5,96}。然后，这些因素可以进一步将患者分为淋巴结转移的低、中和高风险组^{29,98,99}。欧洲泌尿外科协会确定了不可触及ILN患者的风险分层组，并在预后因素的单因素和多因素分析中验证了这一点。根据隐匿性淋巴结阳性疾病的可能性，可根据分期和/或分级将患者分层为风险组，低风险组定义为Tis、Ta或 T1a 疾病患者；中间组为T1b疾病患者（淋巴血管浸润）；高风险组为T2或G3/G4疾病患者^{98,100}。其他系统和回顾性综述确定，淋巴血管浸润、高级别肿瘤、高分期肿瘤（临床和病理学）、浸润性和网状浸润、浸润深度增加、神经周围浸润和诊断时年龄较小是预测阴茎SCC腹股沟淋巴结转移的临床风险因素^{101,102}。在这些风险因素中，淋巴血管浸润和肿瘤分级与淋巴结转移的相关性最强¹⁰¹。

关于淋巴结切除的预测价值的证据很少。一项单一研究表明，根治性淋巴结切除术后的DSS可以通过淋巴结计数和淋巴结密度来预测¹⁰³。在病理淋巴

结阴性的患者中，去除大于或等于16个淋巴结与DSS率显著延长相关（ $P < 0.05$ ）。此外，病理阳性淋巴结患者的5年无病生存率在淋巴结密度（定义为阳性淋巴结除以切除的淋巴结总数）大于16%，而淋巴结密度小于16%的患者为24.4%（ $P < 0.001$ ）¹⁰³。尽管本研究表明淋巴结计数和密度可能有助于预测DSS，但仍需要更大规模的验证研究来支持这些初步数据。

动态前哨淋巴结活检

Cabanas 的工作使用淋巴管造影和解剖解剖来评估伴有不可触及ILN的阴茎癌的前哨淋巴结引流。¹⁰⁴该技术已被证明具有假阴性率高达25%；因此，不再建议这样做^{39,105}。荷兰癌症研究所开发的使用铟-99m 标记的纳米胶体和专利染料进行阴茎癌动态前哨节点活检（DSNB）技术取得了进展^{106,107}。最初，该技术的灵敏度较低，假阴性率较高（16%–43%）^{108–111}。对该技术进行了改进，包括对病理标本进行连续切片和免疫组织化学染色，术前超声检查联合或不联合细针抽吸（FNA）细胞学检查，并在术中评估时未见前哨淋巴结的腹股沟探查，将假阴性率从19%降至仅5%^{106,112,113}。使用FNA联合超声可提高直径大于2mm的转移灶的诊断率^{85,114}。Crashaw等人¹¹⁵使用超声联合DSNB，并指出可提高识别隐匿性淋巴结转移患者的准确性。

根据美国国家癌症研究所（NCI）方案的修改，Hadway等人¹¹⁶在11个月的随访中获得了相似的假阴性率（5%）。在1956年至2012年间接治疗的1000例患者的观察性队列研究表明，DSNB可以改善临床淋巴结阴性腹股沟患者的5年生存率¹¹⁷。本研究的数据显示，患者在1994年之前接受治疗（DSNB纳入治疗的年份）的5年生存率为82%，而1994年至2012年间接治疗的患者的5年生存率为91%（ $P = .021$ ）。但是，本研究存在一些局限性，包括分期改善可能导致更多患者被分组为高风险组。此外，对2000年至2022年间发表的DSNB用于临床不可触及淋巴结的研究进行的系统综述得出结论，由于DSNB阳性患者中有很高比例进行了不必要的根治性淋巴结清扫，因此DSNB的诊断准确性需要进一步改善¹¹⁸。因此，将DSNB纳入治疗中应仅限于有经验的中心。继发于与DSNB相关的技术挑战，为了准确和可靠，建议在三级护理转诊中心进行DSNB，每年至少进行20次程序^{106,119}。应该注意的是，不建议对可触及ILN的患者进行DSNB⁸¹。

腹股沟淋巴结清扫术

阴茎癌最常见的转移部位是ILN，通常表现为可触及的腹股沟淋巴结肿大。ILND对ILN的管理一直备受手术发病率的担忧^{39,120}。淋巴结受累的早期治疗已被证明对生存率有积极影响，除非患者有巨大的淋巴结扩散或其他部位转移¹²¹⁻¹²³。诊断时可触及的淋巴结肿大不需要立即进行ILND。在可触及及疾病的患者中，30%–50%将继续发于炎性淋巴结肿胀，而不是转移性疾病⁹⁷。尽管反应性淋巴结和转移性疾病之间的区别传统上是使用6周疗程的抗生素，但对于可触及淋巴结的患者，经皮淋巴结活检是阴茎癌专家的首选方法^{5,81}。抗生素疗程仍然可以使用，但仅限于覆盖感染^{5,81,124}。关于机器人ILND的数据有限，但一项系统性综述报告称，当仔细选择腹股沟淋巴结不可触及或非巨大的患者时，机器人方法安全有效，发病率低于开放性手术¹²⁵。

标准全模板ILND（即Daseler四边形区域）的边界为：上方为腹股沟韧带；下方为卵圆窝；外侧为缝匠肌的医学边界；内侧为长收肌的外侧缘¹²⁴。历史上，建议患者卧床休息48–72小时，尤其是在肌皮瓣或大皮肤修复后，尽管对此的必要性值得商榷，也没有用严格的科学数据来证实。在手术中放置封闭的吸引引流管，通常在引流液少于每天50–100mL时拔除^{124,126}。应考虑在术后数天至数周内让患者口服抑制剂量的头孢菌素（或其他革兰氏阳性广谱抗生素），以降低伤口相关问题的风险并将总体并发症的风险降至最低。然而，支持这种治疗方法的数据非常有限¹²⁴。

改良淋巴结切除术

为了降低与标准ILND相关的发病率，提出了使用较短皮肤切口的改良模板淋巴结清扫术，通过排除股动脉外侧和卵圆窝尾侧区域限制了腹股沟清扫术野，保留了隐静脉，并消除了提供充分治疗效果的同时转位缝匠肌的需要。该技术通常适用于原发性肿瘤使其腹股沟转移风险增加但检查时腹股沟临床阴性的患者^{124,127}。改良技术显示并发症减少。当代改良ILND应包括腹股沟区域的中央和上部区域，因为这些切片不包括在解剖中，导致假阴性率为15%^{128,129}。值得注意的是，如果在冷冻切片上检测到淋巴结受累，则应将手术转换为标准的全模板淋巴结切除术。所有可切除腹股沟淋巴结

肿大的患者均应考虑标准全模板淋巴结清扫术。然而，研究倾向于在手术前进行新辅助化疗，特别是在大体积ILN转移的患者中（即，固定淋巴结或淋巴结直径 $\geq 3\text{cm}$ ）¹³⁰⁻¹³²。通常，ILND在全身化疗完成后4–6周内进行，以使患者恢复，同时将化疗后癌症进展的风险降至最低。

延迟腹股沟淋巴结切除术

由于有数据表明临床阴性腹股沟患者接受即刻ILND的生存结局优于接受延迟ILND的患者，一旦其腹股沟临床阳性，建议在大多数情况下，高危阴茎肿瘤患者应接受即刻ILND。然而，正在接受主动监测的低风险肿瘤患者或拒绝立即ILND的高风险肿瘤患者可能在随访期间的某个时间点出现腹股沟淋巴结复发。原发性阴茎肿瘤治疗后至腹股沟复发的中位时间约为6个月，90%发生在第3年，100%发生在第5年¹³³⁻¹³⁵。

单侧与双侧淋巴结切除术

在具有中高危特征的患者中，未触及淋巴结，一般行双侧淋巴结清扫术，因为无法根据肿瘤在阴茎上的位置预测腹股沟淋巴结转移的偏侧性。同样，在单侧可触及淋巴结的患者中，约30%的患者将存在不可触及的对侧阳性淋巴结¹³⁶。因此，对于因高风险阴茎肿瘤立即接受ILND或可触及淋巴结的患者，建议进行双侧淋巴结切除术。当癌症腹股沟复发延迟时（原发性阴茎肿瘤治疗后 >1 年），通常为单侧，一些作者认为同侧ILND是充分的，而另一些作者则主张在这种情况下进行双侧ILND⁵。

盆腔淋巴结切除术

大约20%–30%的ILN阳性患者PLN内也会有癌症。有趣的是，阴茎肿瘤似乎不会转移至PLN而首先影响腹股沟淋巴结回声（即，无跳跃性病灶）^{104,135}。根据荷兰癌症研究所的报告，仅有一个阳性腹股沟淋巴结的患者发生盆腔淋巴结受累的风险低于5%¹³⁷。PLN内癌症的存在与5年生存率极低相关，通常低于10%。基于这些先前的报告，在ILN病理标本中有3个或更多阳性ILN和高级别癌症临床背景的患者中，建议进行盆腔淋巴结切除术（切除髂外、髂内和闭孔淋巴结）。如果术中冰冻切片在3个或更多的腹股沟淋巴结中呈阳性（提高了术中

获得淋巴结计数的重要性），或者基于ILND标本的病理学特征延迟分期，则可以在与ILND相同的手术期间进行盆腔淋巴结清扫术（PLND）^{138, 139}。

一个有争议的领域是在单侧ILN阳性的患者中是否应同侧或双侧进行PLND。数据表明，解剖时发现的ILN阳性数量可指导临床医生进行单侧或双侧解剖。在一项回顾性研究中，4个或更多阳性ILN的存在支持双侧PLND¹⁰⁶。如果发现3个或更少的ILN转移，并且术前成像或术中未怀疑对侧盆腔淋巴结肿大，则建议进行单侧PLND。腹股沟淋巴结与盆腔淋巴结的交叉（从右到左或从左到右）尚未得到充分研究；因此，两种方法均可行，并由外科医生根据病例特异性特征酌情决定。

淋巴结清扫的围手术期治疗

已转移至淋巴结的阴茎癌患者通常预后不良，淋巴结清扫后的5年生存率为70%或更低，具体取决于是否存在不良特征¹⁴⁰⁻¹⁴²。虽然很明显单独的淋巴结清扫不足以治疗许多淋巴结阳性的阴茎癌患者，但缺乏前瞻性数据来告知这种情况下围手术期治疗的最佳策略。III期国际阴茎晚期癌症试验（InPACT）旨在通过纳入两个序贯随机分组，提供围手术期治疗的潜在策略数据¹⁴³。InPACT-新辅助随机分组将患者随机分配至ILND（无新辅助治疗）、新辅助化疗后行ILND或新辅助放疗后行ILND。InPACT-Pelvic 随机化将病理高风险疾病患者从ILND随机分配至预防性PLND或无预防性手术，如果患者未接受新辅助放化疗，两组均接受辅助放化疗。

化疗

出现可切除大肿块的患者很少通过单一治疗方式治愈；因此，在ILND前应考虑新辅助化疗。可能从手术巩固治疗中获益的是那些在全身化疗后达到稳定、部分或CR的患者，从而增加了其无病生存期的可能性^{130, 131}。Pagliaro等人¹⁴⁴在30例无远处转移的N2或N3期（III期或IV期）阴茎癌患者中进行了一项II期临床试验，这些患者接受了紫杉醇、异环磷酰胺和顺铂的新辅助化疗。在该系列中，观察到50%的患者有临床意义的反应，22例患者（73.3%）随后接受了手术。至进展时间和OS改善与化疗反应性（分别为

$P < 0.001$ 和 $P = 0.001$ ）、无双侧残留肿瘤（分别为 $P = 0.002$ 和 $P = 0.017$ ）和无结外扩散（ $P = 0.001$ 和 $P = 0.004$ ）或皮肤受累（分别为 $P = 0.009$ 和 $P = 0.012$ ）。对10项接受新辅助化疗治疗局部晚期阴茎SCC患者的研究进行的系统评价和荟萃分析报告了相似的结果，客观缓解率（ORR）为53%（95%CI，42-64），16%显示病理学CR¹³²。由于分层亚组分析中铂类药物化疗的缓解率更高且3级或3级以上AE的发生率更低，故支持铂类药物新辅助化疗优于紫杉烷类药物。

一项回顾性分析评价了辅助化疗对淋巴结清扫后PLN阳性患者OS的获益。这项多机构研究中不到一半的患者接受了辅助化疗（84例中的36例）。这些患者更年轻，病理侵袭性更低，更不倾向于接受辅助放疗，并表现出更少的双侧腹股沟疾病和更多的腹股沟结外扩散。这些患者的中位OS比未接受辅助化疗的患者更长（21.7 vs. 10.1个月； $P = .021$ ）。基于多变量分析，辅助化疗进一步被证明是OS改善的独立因素分析（HR，0.40；95%CI，0.19 - 0.87； $P = .021$ ）¹⁴⁵。因此，手术切除后PLN阳性的患者可能从辅助RT或全身化疗中获益。一项在淋巴结阳性阴茎癌患者中比较辅助化疗与新辅助化疗有效性的系统综述和荟萃分析未发现支持一种方案优于另一种方案的明确证据¹⁴⁶。虽然在比较辅助化疗与新辅助化疗或辅助化疗与无干预时未发现差异，但新辅助化疗的OS高于无干预，辅助化疗的PFS高于新辅助化疗。

放射疗法

一项多中心、回顾性分析评价了辅助盆腔放疗对92例PLND后PLN阳性患者OS和疾病复发的益处。接受盆腔辅助RT的患者（n=40）的中位DSS长于未接受RT的患者（14.4 vs. 8个月； $P = .023$ ）。此外，未接受辅助RT的患者的OS（HR，1.7；95%CI，1.01-2.92； $P = 0.04$ ）和DSS（HR，1.9；95%CI，1.09-3.36， $P = 0.02$ ）更差¹⁴⁷。

研究ILND后辅助RT对阳性淋巴结作用的研究好坏参半。对国家癌症数据库记录的回顾性分析显示，III期阴茎癌ILND后辅助RT改善了OS（HR，0.58；95%CI，0.39-0.86）。淋巴结疾病负荷较高的患者从辅助RT中获益更大¹⁴⁸。然而，欧洲泌尿外科协会阴茎癌指南小组的一项系统性综述报告称，在ILND后接受或未接受辅助RT的淋巴结阳性疾病患者之间比较复发和生存期的少数研究

未从辅助RT中获得显著获益¹⁴⁹。因此，建议在ILND结果阳性后进行PLND后进行辅助RT。

放化疗

放化疗已证明可改善其他SCC患者的缓解，尤其是外阴癌和肛门癌患者¹⁵⁰⁻¹⁵³。在阴茎癌患者中使用放化疗的轶事数据报告结果不一¹⁵⁴⁻¹⁵⁷。基于有限的的数据，放化疗是选定患者的治疗选择。

对于T1或T2期患者，可考虑EBRT同步化疗，尽管对于小于4cm的肿瘤首选近距离放疗。同样，EBRT联合同步化疗可用于T3或T4疾病或淋巴结受累患者。ILN阳性患者建议术后辅助化疗。对高危患者可考虑放化疗，特征包括PLN转移、结外扩散、双侧ILN受累和淋巴结大于4cm的肿瘤。

放化疗是耐药患者的推荐策略。使用放化疗作为主要治疗是3类建议，因为研究其治疗阴茎癌作用的研究有限。对于可触及、非巨大pN2或pN3疾病的患者，治疗可能需要ILND或PLND后的辅助RT、放化疗或化疗。放化疗推荐用于非手术候选者增大的PLN的处理或腹股沟区局部复发或转移性阴茎癌。

NCCN 建议

不可触及淋巴结

大多数低风险疾病患者（Tis、Ta、T1a）遵循监测方案，因为ILN中隐匿性微转移的概率低于17%^{98,134}。对于中度（T1b、G1-2）或高（T1b、G3-4；T2或更高）风险，强烈建议进行改良或根治性双侧腹股沟淋巴结切除术，因为隐匿性转移性疾病的范围为68%-73%^{63,98,134}。如果冷冻切片上存在阳性淋巴结，则应进行浅表和深部腹股沟淋巴结切除术（考虑PLND）。在无法或不愿意接受手术治疗的患者中，应考虑对ILN进行预防性EBRT（2B类）。

同时，如果主治医师具有这种方式的经验，则可以对中度或高风险病变进行双侧DSNB。由于DSNB目前在美国尚未广泛实践，该技术应在具有丰富经

验的三级医疗转诊中心进行。DSNB不推荐用于低风险（Tis、Ta或T1a）肿瘤，因为在没有可触及的腺病的情况下，仅观察就足够了。

单侧可触及淋巴结 < 4 cm（活动）

如果原发病灶不存在风险特征，则认为经皮淋巴结活检是这些患者的标准。危险特征包括T1期肿瘤；高级别；淋巴血管或神经周围浸润；半数以上肿瘤细胞分化差。NCCN小组建议对具有高风险原发性病变的患者省略该手术，以避免延迟淋巴结切除术。淋巴结活检阴性可通过切除活检证实。或者，在淋巴结活检阴性后可考虑仔细监测。两种手术的阳性结果均保证立即进行双侧ILND或考虑在ILND后进行新辅助化疗。此外，在pN2-3疾病病例中，建议进行PLND联合或不联合辅助RT、化疗（2B类）或放化疗（2B类）。或者，可单独给予放化疗或化疗（均为2B类建议）。治疗后，所有患者均应进入主动监测。

单侧可触及淋巴结 ≥ 4 cm（活动）

较大、单侧、可移动的淋巴结应首先经皮淋巴结活检证实。活检阴性应通过切除活检证实。如果结果再次为阴性，应对患者进行密切随访。首选确认淋巴结的患者接受标准或改良的ILND，考虑PLND。建议在术前进行以顺铂为基础的新辅助化疗，尽管对于不适合以顺铂为基础的化疗的患者，ILND和（或）PLND可以在没有新辅助治疗的情况下进行。或者，可在经皮淋巴结活检阳性后给予RT或放化疗。

如果在手术标本中未检测到存活的肿瘤成分或如果仅一个淋巴结为阳性，则无需进一步治疗。如果检测到两个或多个阳性淋巴结或结外扩散，建议进行辅助化疗（如果尚未给予）和/或辅助RT（如果PLN为阳性）。或者，可以给予辅助放化疗（2B类）。数据表明，在4个或更多阳性ILN的情况下，如果尚未进行，则应进行双侧PLND¹⁵⁸。对于PLND后的患者，特别是在手术切缘阳性的情况下，如果多个ILN或PLN中存在存活的癌症，和/或如果最终病理标本中存在结外扩散，则可以考虑术后RT或放化疗。

单侧固定淋巴结或双侧可触及淋巴结（固定或活动）

对于大的、单侧、固定的淋巴结或双侧ILN，患者应接受淋巴结的经皮淋巴结

活检。阴性结果应通过切除活检证实。如果结果为再次阴性，应密切随访患者。抽吸或活检阳性的患者应接受新辅助全身化疗，如果化疗有反应，则接受ILND和PLND。如果存在结外扩散（2B类），可考虑术后RT或放化疗。如前所述，在4个或更多阳性ILN的情况下，应进行双侧PLND¹⁵⁸。或者，可以进行放疗或放化疗代替ILND/PLND，但这不是大多数患者的首选。如果患者的疾病对新辅助化疗无反应，治疗可遵循进展性转移性疾病的选择。如果患者不适合新辅助化疗（例如，不适合顺铂），可以在没有新辅助化疗的情况下进行推荐的手术（首选）或放疗。

盆腔淋巴结肿大

如果技术上可行，成像（CT或MRI）显示PLN异常的患者应接受经皮淋巴结活检。如果为阳性，则根据可切除性对患者进行分层。非手术候选者应接受放化疗。手术候选者应接受新辅助全身化疗，随后进行胸部、腹部和盆腔横断面成像，以评估缓解情况。对治疗有反应或病情稳定的患者，如果认为可切除，应接受双侧浅表和深部ILND以及单侧/双侧PLND。如果存在晚期病理性淋巴结分期（pN2-3）或结外扩散（2B类），可考虑术后RT或放化疗。疾病进展的患者可接受额外的全身化疗，同时考虑局部野RT或参加临床试验。

监测

原发肿瘤和淋巴结的初始治疗决定了随访计划（参见算法中的监测计划）。一项对700例患者的大型回顾性审查发现，保留阴茎的治疗的局部复发风险（28%）显著高于部分或全部阴茎切除术（5%），因此需要更密切的监测¹³⁵。无淋巴结受累的患者区域复发率为2%，而淋巴结阳性疾病患者的区域复发率为19%。在所有复发中，92%在初次治疗的5年内检测到。

对接受ILND治疗的551例阴茎癌患者进行回顾性分析，发现31.9%的患者复发¹⁵⁹。远处复发的中位复发时间为10个月，腹股沟复发为12个月，盆腔复发为10.5个月，局部复发为44.5个月。超过95%的远处、腹股沟和盆腔复发发生在ILND后48个月内，而局部复发为127个月，支持检测区域或远处复发

的成像监测计划更短。然而，95%的局部复发需要127个月才能被发现，支持通过临床检查对原发部位进行长期监测。

所有患者的随访包括阴茎和腹股沟区的临床检查。影像学检查通常不适用于早期疾病（肥胖或由于体格检查可能具有挑战性而接受腹股沟手术的患者除外），但可用于异常结果。对于N2或N3疾病患者，建议进行胸部、腹部和骨盆区域成像。

复发

侵袭性疾病是初次保留器官治疗后的不良发现^{160,161}，对于非侵袭性原发性肿瘤复发，也应根据复发分期进行治疗。

腹股沟区复发的预后较差（中位生存期，< 6个月），最佳治疗仍不明确。如果既往未进行腹股沟淋巴结切除术或RT，则可遵循ILN管理的主要治疗。如果患者既往接受过淋巴结切除术或RT，后续治疗包括先化疗再ILND、ILND单药或放化疗（如果既往未接受RT）^{81,162}。一项研究表明，ILND可能对伴有局部复发性ILN转移的阴茎癌患者有益¹⁶³。虽然可能治愈，但必须告知患者术后并发症的高发生率¹⁶³。

转移性疾病

当怀疑转移时应获得胸部、腹部和盆腔的影像学检查结果，以评价盆腔和/或腹膜后淋巴结以及更多的远处转移。PLN转移是一个不祥的发现，所有病例的5年生存率为0%–66%，仅镜下浸润的5年生存率为17%–54%，平均5年生存率约为10%^{5,164–168}。在ILN转移患者中，20%–30%将有PLN转移⁵。这可以进一步表征，如果累及2–3个ILN，PLN受累的概率为23%。当有3个或更多ILN受累时，该概率增加至56%¹⁶⁹。

Lughezzani等人¹³⁸确定了PLN转移的三个独立预测因素，包括腹股沟转移灶的数量（OR，1.92； $P < 0.001$ ）、转移灶的直径（OR，1.03； $P = 0.001$ ）和结外扩散（OR，8.01； $P < 0.001$ ）。与以往的研究相似，有3个或3个以上ILN转移的患者发生PLN转移的风险高4.77倍。ILN转移灶直径 ≥ 30 mm与PLN转移风险

升高2.53倍相关。无风险因素的患者发生转移的风险为0%，表明该组患者可能不需要PLND¹³⁸。

Pettaway等人¹⁷⁰评价了IV期阴茎癌的治疗选择-临床分期N3（腹股沟深淋巴结或盆腔淋巴结）或M1（远处转移）-包括化疗、RT和腹股沟淋巴结切除术，并得出结论，应考虑以顺铂为基础的化疗，可能有助于根治性切除。RT的作用被认为主要是姑息性的。

以顺铂为基础的治疗方案（紫杉醇、异环磷酰胺和顺铂 [TIP] 或5-FU + 顺铂）是最有效的一线全身化疗方案^{39,144,171}。因此，NCCN专家组建议使用TIP或5-FU+顺铂作为转移性阴茎癌的一线化疗方案。在25例不能手术的局部晚期或转移性阴茎鳞状细胞癌患者的II期临床试验中，长春氟宁也显示出作为一线治疗的活性，尽管该治疗目前在指南中未被推荐¹⁷²。专家组不推荐含有博来霉素的治疗方案，因为肺相关毒性高¹⁷³。对30例接受以顺铂为基础的新辅助化疗作为一线治疗的非转移性N2或N3阴茎癌患者的回顾性分析显示，当疾病进展时（中位OS，< 6个月）对治疗的反应较差¹⁷⁴。已证实对全身化疗有客观缓解的患者适合接受具有治愈潜力或缓解的巩固性ILND。但对全身化疗期间疾病进展的患者除局部症状控制外，不应进行手术巩固治疗。对于淋巴结大于或等于4cm 而无皮肤固定的患者也可给予术前放疗，以提高手术可切除性，减少局部复发。

如果一线化疗后无缓解或疾病进展，后续治疗选择包括后续一线全身治疗、局部控制RT和/或最佳支持治疗。对于不能切除的腹股沟或骨转移患者，放疗可能提供化疗后的姑息性获益。NCCN小组强烈建议考虑参加临床试验，因为二线治疗的数据有限。

免疫检查点抑制剂帕博利珠单抗已接受两种肿瘤不可知适应症，一种用于不可切除或转移性微卫星高度不稳定（MSI-H）或错配修复缺陷（dMMR）实体瘤；另一种用于不可切除或转移性肿瘤突变高负荷（TMB-H）实体瘤¹⁷⁵。这两种适应症均适用于既往治疗后疾病进展且无满意替代治疗选择的患者。II期KEYNOTE-158研究在既往接受过治疗的MSI-H/dMMR晚期非结直肠癌患者中评价了帕博利珠单抗的疗效¹⁷⁶。中位随访13.4个月后，ORR为

34.3%，中位PFS为4.1个月，中位OS为23.5个月。14.6%的患者发生3级或以上AE，其中1例治疗相关死亡由肺炎引起。一项早期的II期试验也研究了使用帕博利珠单抗治疗几种肿瘤类型的dMMR疾病，报告了相似的结果¹⁷⁷。II期KEYNOTE-158研究根据晚期实体瘤的TMB状态评价了帕博利珠单抗的使用¹⁷⁸。TMB-H组的ORR为29%，非TMB-H组仅为6%。15%的患者发生3级或以上AE，其中结肠炎最常见。报告了1例由肺炎引起的治疗相关死亡。除这些试验结果外，小病例报告也表明，帕博利珠单抗作为转移性阴茎癌的后续治疗有效且耐受性良好^{179,180}。一项在92例晚期或转移性阴茎癌患者中开展的多中心回顾性研究接受免疫检查点抑制剂治疗的癌症报告中位OS为9.8个月（95%CI，7.7-12.8个月），中位PFS为3.2个月（95%CI，2.5-4.2个月）¹⁸¹。对于研究的整个患者人群，ORR为13%，但在20例仅有淋巴结转移的患者中升高至35%。作者得出结论，虽然该研究表明检查点抑制剂在晚期阴茎癌患者亚组中具有活性，但还需要进一步的研究来确定哪些患者获益最大。

由于缺乏转移性阴茎癌后续全身治疗的数据，NCCN专家组建议将临床试验或帕博利珠单抗（如果肿瘤为dMMR/MSI-H或TMB-H）作为该背景下的首选治疗选择。紫杉醇¹⁸²或西妥昔单抗¹⁸³也可视为后续治疗，特别是在既往治疗不包括同类药物的情况下。对转移性阴茎癌分子特征的新认识也可能促进靶向全身治疗的未来发展¹⁸⁴。最佳支持治疗仍然是晚期病例或全身治疗、RT或放疗化疗难治病例的选择。

总结

阴茎SCC是一种要求立即进行药物/手术干预的疾病，并要求患者坚持治疗以获得有利结局。全面的病史和体格检查是这一过程的第一步，然后对原发病灶进行活检以确立病理诊断。准确的临床分期允许设计综合治疗方法，从而优化治疗效果并将治疗相关发病率降至最低。

预后因素有助于预测在没有任何可触及的腹股沟淋巴结肿大的情况下是否怀疑淋巴结转移。当有临床指征时，ILND具有治愈潜力，尤其是当早期进行，当代手术系列显示其发病率降低。



参考文献

1. Pettaway CA, Lynch D, Jr, Davis D. Tumors of the Penis. In: Wein AJ, Kavoussi L, Novick AC, et al., eds. Campbell-Walsh Urology (ed 9). Philadelphia: Saunders; 2007:959-992.
2. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023;73:17-48. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36633525>.
3. Bray F, Colombet M, Mery L, et al. Cancer Incidence in Five Continents. Vol. XI. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017. Available at: <https://ci5.iarc.fr>. Accessed July 13, 2023.
4. Pow-Sang MR, Ferreira U, Pow-Sang JM, et al. Epidemiology and natural history of penile cancer. *Urology* 2010;76:S2-6. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20691882>.
5. Horenblas S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 2: the role and technique of lymph node dissection. *BJU Int* 2001;88:473-483. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11589660>.
6. PubMed Overview. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>. Accessed July 7, 2023.
7. Freedman-Cass DA, Fischer T, Alpert AB, et al. The value and process of inclusion: Using sensitive, respectful, and inclusive language and images in NCCN content. *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21:434-441. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37156485>.
8. Hernandez BY, Barnholtz-Sloan J, German RR, et al. Burden of invasive squamous cell carcinoma of the penis in the United States, 1998-2003. *Cancer* 2008;113:2883-2891. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18980292>.
9. Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, Meijer CJ. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000:189-193. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11144896>.
10. Sufrin G, Huben R. Benign and malignant lesions of the penis. In: JY G, ed. *Adult and Pediatric Urology* (ed 2). Chicago: Year Book Medical Publisher; 1991:1643.
11. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in situ and invasive disease. *Int J Cancer* 2005;116:606-616. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825185>.
12. Sarkar FH, Miles BJ, Plieth DH, Crissman JD. Detection of human papillomavirus in squamous neoplasm of the penis. *J Urol* 1992;147:389-392. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1310122>.
13. Olesen TB, Sand FL, Rasmussen CL, 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;20:145-158. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30573285>.
14. Sand FL, Rasmussen CL, Frederiksen MH, 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;27:1123-1132. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29987099>.
15. Zhang J, Zhang H, Xiu Y, 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. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30105253>.
16. Parza K, Mustasam A, Ionescu F, et al. The prognostic role of human papillomavirus and p16 status in penile squamous cell carcinoma-A systematic review. *Cancers (Basel)* 2023;15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37509374>.
17. Liu G, Sharma M, Tan N, Barnabas RV. HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer. *AIDS* 2018;32:795-808. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29369827>.
18. Goncalves HM, Silva J, Pintado Maury I, et al. The prevalence and risk-factors of oral HPV DNA detection among HIV-infected men between men who have sex with men and heterosexual men. *Infect Dis (Lond)* 2021;53:19-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32915107>.
19. Morris BJ, Gray RH, Castellsague X, et al. The strong protective effect of circumcision against cancer of the penis. *Adv Urol* 2011;2011:812368. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21687572>.
20. Tsen HF, Morgenstern H, Mack T, Peters RK. Risk factors for penile cancer: results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States). *Cancer Causes Control* 2001;12:267-277. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11405332>.
21. Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, et al. History of



circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:19-24. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8380060>.

22. Depasquale I, Park AJ, Bracka A. The treatment of balanitis xerotica obliterans. *BJU Int* 2000;86:459-465. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10971272>.

23. Micali G, Nasca MR, Innocenzi D, Schwartz RA. Penile cancer. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:369-391; quiz 391-364. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16488287>.

24. Barbagli G, Palminteri E, Mirri F, et al. Penile carcinoma in patients with genital lichen sclerosus: a multicenter survey. *J Urol* 2006;175:1359-1363. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16515998>.

25. Stern RS. Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralens and ultraviolet A radiation (PUVA) and ultraviolet B radiation. The Photochemotherapy Follow-up Study. *N Engl J Med* 1990;322:1093-1097. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2320078>.

26. Pond GR, Di Lorenzo G, Necchi A, et al. Prognostic risk stratification derived from individual patient level data for men with advanced penile squamous cell carcinoma receiving first-line systemic therapy. *Urol Oncol* 2014;32:501-508. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24332646>.

27. Bleeker MC, Heideman DA, Snijders PJ, et al. Penile cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. *World J Urol* 2009;27:141-150. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18607597>.

28. Amin MB, Edge SB, Greene F, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017.

29. Cubilla AL, Reuter V, Velazquez E, et al. Histologic classification of penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primary resection. *Int J Surg Pathol* 2001;9:111-120. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11484498>.

30. Guimaraes GC, Cunha IW, Soares FA, et al. Penile squamous cell carcinoma clinicopathological features, nodal metastasis and outcome in 333 cases. *J Urol* 2009;182:528-534; discussion 534. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524964>.

31. Ficarra V, Akduman B, Bouchot O, et al. Prognostic factors in penile cancer. *Urology* 2010;76:S66-73. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20691887>.

32. Penis. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. *AJCC*

Cancer Staging Manual (ed 7). New York: Springer; 2010:447.

33. Barocas DA, Chang SS. Penile cancer: clinical presentation, diagnosis, and staging. *Urol Clin North Am* 2010;37:343-352. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674691>.

34. Leijte JA, Gallee M, Antonini N, Horenblas S. Evaluation of current TNM classification of penile carcinoma. *J Urol* 2008;180:933-938; discussion 938. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18635216>.

35. Leijte JA, Horenblas S. Shortcomings of the current TNM classification for penile carcinoma: time for a change? *World J Urol* 2009;27:151-154. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18690458>.

36. Sobin LH, Wittekind C, International Union against Cancer. *TNM Classification of Malignant Tumours* (ed 6). New York: Wiley-Liss; 2002.

37. Velazquez EF, Ayala G, Liu H, 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;32:974-979. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18460979>.

38. Li Z, Li X, Lam W, et al. Corpora cavernosa invasion vs. corpus spongiosum invasion in penile cancer: A systematic review and meta analysis. *J Cancer* 2021;12:1960-1966. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33753994>.

39. European Association of Urology. *EAU-ASCO Collaborative Guidelines on Penile Cancer*. 2023. Available at:

<https://uroweb.org/guidelines/penile-cancer>. Accessed July 13, 2023.

40. Amini AP, Brookes TS, Shah H, et al. The association between penile cancer and HIV infection: A literature review. *Int J STD AIDS* 2023;34:214-228. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36630307>.

41. Lont AP, Besnard AP, Gallee MP, et al. A comparison of physical examination and imaging in determining the extent of primary penile carcinoma. *BJU Int* 2003;91:493-495. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12656901>.

42. Kamel MH, Tao J, Su J, et al. Survival outcomes of organ sparing surgery, partial penectomy, and total penectomy in pathological T1/T2 penile cancer: Report from the National Cancer Data Base. *Urol Oncol* 2018;36:82 e87-82 e15. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29153943>.

43. Sakalis VI, Campi R, Barreto L, 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;40:58-94. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35540709>.

44. Alnajjar HM, Lam W, Bolgeri M, et al. Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. *Eur Urol* 2012;62:923-928. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22421082>.

45. Lucky M, Murthy KV, Rogers B, et al. The treatment of penile carcinoma in situ (CIS) within a UK supra-regional network. *BJU Int* 2015;115:595-598. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25060513>.

46. Goette DK, Elgart M, DeVillez RL. Erythroplasia of Queyrat. Treatment with topically applied fluorouracil. *JAMA* 1975;232:934-937. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1173631>.

47. Goette DK, Carson TE. Erythroplasia of Queyrat: treatment with topical 5-fluorouracil. *Cancer* 1976;38:1498-1502. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/991073>.

48. Issa A, Sebro K, Kwok A, et al. Treatment options and outcomes for men with penile intraepithelial neoplasia: A systematic review. *Eur Urol Focus* 2022;8:829-832. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33994168>.

49. Hajiran A, Zemp L, Aydin AM, et al. Topical chemotherapy for penile carcinoma in situ: Contemporary outcomes and reported toxicity. *Urol Oncol* 2021;39:72 e71-72 e75. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33036902>.

50. Mahto M, Nathan M, O'Mahony C. More than a decade on: review of the use of imiquimod in lower anogenital intraepithelial neoplasia. *Int J STD AIDS* 2010;21:8-16. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20029061>.

51. Deen K, Burdon-Jones D. Imiquimod in the treatment of penile intraepithelial neoplasia: An update. *Australas J Dermatol* 2017;58:86-92. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26952903>.

52. Bandieramonte G, Colecchia M, Mariani L, et al. Peniscopically controlled CO2 laser excision for conservative treatment of in situ and T1 penile carcinoma: report on 224 patients. *Eur Urol* 2008;54:875-882. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243513>.

53. Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JF, et al. Squamous cell carcinoma of the penis. II. Treatment of the primary tumor. *J Urol* 1992;147:1533-1538. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1593683>.

54. Colecchia M, Nicolai N, Secchi P, et al. pT1 penile squamous cell carcinoma: a clinicopathologic study of 56 cases treated by CO2 laser therapy. *Anal Quant Cytol Histol* 2009;31:153-160. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19639702>.

55. Meijer RP, Boon TA, van Venrooij GE, Wijburg CJ. Long-term follow-up after laser therapy for penile carcinoma. *Urology* 2007;69:759-762. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445665>.

56. Maranda EL, Nguyen AH, Lim VM, et al. Erythroplasia of Queyrat treated by laser and light modalities: a systematic review. *Lasers Med Sci* 2016;31:1971-1976. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27324019>.

57. Parnham AS, Albersen M, Sahdev V, et al. Glansectomy and split thickness skin graft for penile cancer. *Eur Urol* 2018;73:284-289. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27746062>.

58. O'Kane HF, Pahuja A, Ho KJ, et al. Outcome of glansectomy and skin grafting in the management of penile cancer. *Adv Urol* 2011;2011:240824. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21603193>.

59. Pang KH, Muneer A, Alnajjar HM. Glansectomy and reconstruction for penile cancer: A systematic review. *Eur Urol Focus* 2022;8:1318-1322. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34903488>.

60. Morelli G, Pagni R, Mariani C, et al. Glansectomy with split thickness skin graft for the treatment of penile carcinoma. *Int J Impot Res* 2009;21:311-314. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19458620>.

61. Pietrzak P, Corbishley C, Watkin N. Organ-sparing surgery for invasive penile cancer: early follow-up data. *BJU Int* 2004;94:1253-1257. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15610100>.

62. Hatzichristou DG, Apostolidis A, Tzortzis V, et al. Glansectomy: an alternative surgical treatment for Buschke-Lowenstein tumors of the penis. *Urology* 2001;57:966-969. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11337304>.

63. Horenblas S, van Tinteren H. Squamous cell carcinoma of the penis. IV. Prognostic factors of survival: analysis of tumor, nodes and metastasis classification system. *J Urol* 1994;151:1239-1243. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8158767>.

64. Minhas S, Kayes O, Hegarty P, et al. What surgical resection margins are required to achieve oncological control in men with primary penile cancer? *BJU Int* 2005;96:1040-1043. Available at:



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225525>.

65. Bissada NK, Yakout HH, Fahmy WE, et al. Multi-institutional long term experience with conservative surgery for invasive penile carcinoma. *J Urol* 2003;169:500-502. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12544296>.

66. Shindel AW, Mann MW, Lev RY, et al. Mohs micrographic surgery for penile cancer: management and long-term followup. *J Urol* 2007;178:1980-1985. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17869306>.

67. Choi JW, Choi M, Cho KH. A case of erythroplasia of queyrat treated with imiquimod 5% cream and excision. *Ann Dermatol* 2009;21:419-422. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20523838>.

68. Schroeder TL, Sengelmann RD. Squamous cell carcinoma in situ of the penis successfully treated with imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:545-548. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11907505>.

69. Taliaferro SJ, Cohen GF. Bowen's disease of the penis treated with topical imiquimod 5% cream. *J Drugs Dermatol* 2008;7:483-485. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18505144>.

70. Feldman AS, McDougal WS. Long-term outcome of excisional organ sparing surgery for carcinoma of the penis. *J Urol* 2011;186:1303-1307. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21862071>.

71. Frimberger D, Hungerhuber E, Zaak D, et al. Penile carcinoma. Is Nd:YAG laser therapy radical enough? *J Urol* 2002;168:2418-2421. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441930>.

72. Azrif M, Logue JP, Swindell R, et al. External-beam radiotherapy in T1-2 N0 penile carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:320-325. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16703750>.

73. Crook J, Grimard L, Tsihlias J, et al. Interstitial brachytherapy for penile cancer: an alternative to amputation. *J Urol* 2002;167:506-511. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792907>.

74. Rozan R, Albuissou E, Giraud B, et al. Interstitial brachytherapy for penile carcinoma: a multicentric survey (259 patients). *Radiother Oncol* 1995;36:83-93. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7501816>.

75. Zouhair A, Coucke PA, Jeanneret W, et al. Radiation therapy alone or combined surgery and radiation therapy in squamous-cell carcinoma of the penis? *Eur J Cancer* 2001;37:198-203. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11166146>.

76. Crook J, Ma C, Grimard L. Radiation therapy in the management of the primary penile tumor: an update. *World J Urol* 2009;27:189-196. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18636264>.

77. Hegarty PK, Eardley I, Heidenreich A, et al. Penile cancer: organ sparing techniques. *BJU Int* 2014;114:799-805. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053403>.

78. de Crevoisier R, Slimane K, Sanfilippo N, 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;74:1150-1156. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19395183>.

79. Crook J, Jezioranski J, Cygler JE. Penile brachytherapy: technical aspects and postimplant issues. *Brachytherapy* 2010;9:151-158. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19854685>.

80. Hu X, Huang J, Wen S, et al. Comparison of efficacy between brachytherapy and penectomy in patients with penile cancer: a meta analysis. *Oncotarget* 2017;8:100469-100477. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29245993>.

81. Heyns CF, Fleshner N, Sangar V, et al. Management of the lymph nodes in penile cancer. *Urology* 2010;76:S43-57. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20691885>.

82. Kroon BK, Valdes Olmos RA, van Tinteren H, et al. Reproducibility of lymphoscintigraphy for lymphatic mapping in patients with penile carcinoma. *J Urol* 2005;174:2214-2217. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280766>.

83. de Vries HM, Brouwer OR, Heijmink S, et al. Recent developments in penile cancer imaging. *Curr Opin Urol* 2019;29:150-155. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30601182>.

84. Ottenhof SR, Leone AR, Horenblas S, et al. Advancements in staging and imaging for penile cancer. *Curr Opin Urol* 2017;27:612-620. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28937510>.

85. Hughes B, Leijte J, Shabbir M, et al. Non-invasive and minimally invasive staging of regional lymph nodes in penile cancer. *World J Urol* 2009;27:197-203. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18594830>.

86. Caso JR, Rodriguez AR, Correa J, Spiess PE. Update in the management of penile cancer. *Int Braz J Urol* 2009;35:406-415. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19719855>.

87. Mueller-Lisse UG, Scher B, Scherr MK, Seitz M. Functional imaging in penile cancer: PET/computed tomography, MRI, and sentinel lymph



node biopsy. *Curr Opin Urol* 2008;18:105-110. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090498>.

88. Hedgire SS, Pargaonkar VK, Elmi A, et al. Pelvic nodal imaging.

Radiol Clin North Am 2012;50:1111-1125. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23122041>.

89. Scher B, Seitz M, Reiser M, et al. 18F-FDG PET/CT for staging of penile cancer. *J Nucl Med* 2005;46:1460-1465. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16157528>.

90. Scher B, Seitz M, Albinger W, et al. Value of PET and PET/CT in the diagnostics of prostate and penile cancer. *Recent Results Cancer Res* 2008;170:159-179. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18019625>.

91. Salazar A, Junior EP, Salles PGO, et al. (18)F-FDG PET/CT as a prognostic factor in penile cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*

2019;46:855-863. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30143840>.

92. Ottenhof SR, Vegt E. The role of PET/CT imaging in penile cancer.

Transl Androl Urol 2017;6:833-838. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29184780>.

93. Graafland NM, Leijte JA, Valdes Olmos RA, et al. Scanning with 18F-FDG-PET/CT for detection of pelvic nodal involvement in inguinal node-positive penile carcinoma. *Eur Urol* 2009;56:339-345. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19477581>.

94. Drager DL, Heuschkel M, Protzel C, et al. [18F]FDG PET/CT for assessing inguinal lymph nodes in patients with penile cancer - correlation with histopathology after inguinal lymphadenectomy.

Nuklearmedizin 2018;57:26-30. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29536497>.

95. Sadeghi R, Gholami H, Zakavi SR, 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;37:436-441. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22475891>.

96. Slaton JW, Morgenstern N, Levy DA, et al. Tumor stage, vascular invasion and the percentage of poorly differentiated cancer: independent prognosticators for inguinal lymph node metastasis in penile squamous cancer. *J Urol* 2001;165:1138-1142. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11257655>.

97. Pizzocaro G, Piva L, Bandieramonte G, Tana S. Up-to-date management of carcinoma of the penis. *Eur Urol* 1997;32:5-15.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9266225>.

98. Solsona E, Iborra I, Rubio J, et al. Prospective validation of the association of local tumor stage and grade as a predictive factor for occult lymph node micrometastasis in patients with penile carcinoma and clinically negative inguinal lymph nodes. *J Urol* 2001;165:1506-1509. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342906>.

99. Villavicencio H, Rubio-Briones J, Regalado R, et al. Grade, local stage and growth pattern as prognostic factors in carcinoma of the penis. *Eur Urol* 1997;32:442

-447. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9412803>

100. European Association of Urology. EAU Guidelines Penile Cancer.

2018. Available at: <https://uroweb.org/guideline/penile-cancer/>.

Accessed January 4, 2022.

101. Zekan DS, Dahman A, Hajiran AJ, et al. Prognostic predictors of lymph node metastasis in penile cancer: a systematic review. *Int Braz J Urol* 2021;47:943-956. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33650835>.

102. Fankhauser CD, de Vries HM, Roussel E, 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;148:2231-2234. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35411405>.

103. Li ZS, Yao K, Chen P, et al. Disease-specific survival after radical lymphadenectomy for penile cancer: prediction by lymph node count and density. *Urol Oncol* 2014;32:893-900. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24994488>.

104. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977;39:456-466. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/837331>.

105. Pettaway CA, Pisters LL, Dinney CP, et al. Sentinel lymph node dissection for penile carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol* 1995;154:1999-2003. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7500444>.

106. Leijte JA, Kroon BK, Valdes Olmos RA, et al. Reliability and safety of current dynamic sentinel node biopsy for penile carcinoma. *Eur Urol* 2007;52:170-177. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17316967>.

107. Valdes Olmos RA, Tanis PJ, Hoefnagel CA, et al. Penile lymphoscintigraphy for sentinel node identification. *Eur J Nucl Med*



2001;28:581-585. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11383862>.

108. Gonzaga-Silva LF, Tavares JM, Freitas FC, et al. The isolated gamma probe technique for sentinel node penile carcinoma detection is unreliable. *Int Braz J Urol* 2007;33:58-63. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17335599>.

109. Kroon BK, Horenblas S, Meinhardt W, et al. Dynamic sentinel node biopsy in penile carcinoma: evaluation of 10 years experience. *Eur Urol* 2005;47:601-606; discussion 606. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15826750>.

110. Spiess PE, Izawa JJ, Bassett R, et al. Preoperative lymphoscintigraphy and dynamic sentinel node biopsy for staging penile cancer: results with pathological correlation. *J Urol* 2007;177:2157-2161. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17509308>.

111. Tanis PJ, Lont AP, Meinhardt W, et al. Dynamic sentinel node biopsy for penile cancer: reliability of a staging technique. *J Urol* 2002;168:76-80. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12050496>.

112. Kroon BK, Horenblas S, Estourgie SH, et al. How to avoid false negative dynamic sentinel node procedures in penile carcinoma. *J Urol* 2004;171:2191-2194. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126783>.

113. Zou ZJ, Liu ZH, Tang LY, 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;48:2001-2013. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27577753>.

114. Kroon BK, Horenblas S, Deurloo EE, et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration cytology before sentinel node biopsy in patients with penile carcinoma. *BJU Int* 2005;95:517-521. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705071>.

115. Crawshaw JW, Hadway P, Hoffland D, et al. Sentinel lymph node biopsy using dynamic lymphoscintigraphy combined with ultrasound guided fine needle aspiration in penile carcinoma. *Br J Radiol* 2009;82:41-48. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19095815>.

116. Hadway P, Smith Y, Corbishley C, et al. Evaluation of dynamic lymphoscintigraphy and sentinel lymph-node biopsy for detecting occult metastases in patients with penile squamous cell carcinoma. *BJU Int* 2007;100:561-565. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17578518>.

117. Djajadiningrat RS, Graafland NM, van Werkhoven E, et al. Contemporary management of regional nodes in penile cancer improvement of survival? *J Urol* 2014;191:68-73. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23917166>.

118. Fallara G, Pozzi E, Onur Cakir O, et al. Diagnostic accuracy of dynamic sentinel lymph node biopsy for penile cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol Focus* 2023;9:500-512. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36470729>.

119. Ficarra V, Galfano A. Should the dynamic sentinel node biopsy (DSNB) be considered the gold standard in the evaluation of lymph node status in patients with penile carcinoma? *Eur Urol* 2007;52:17-19. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17376585>.

120. Stancik I, Holtl W. Penile cancer: review of the recent literature. *Curr Opin Urol* 2003;13:467-472. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14560140>.

121. Kroon BK, Horenblas S, Lont AP, et al. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. *J Urol* 2005;173:816-819. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711276>.

122. McDougal WS. Preemptive lymphadenectomy markedly improves survival in patients with cancer of the penis who harbor occult metastases. *J Urol* 2005;173:681. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711242>.

123. Sachdeva A, McGuinness L, Zapala L, et al. Management of lymph node-positive penile cancer: A systematic review. *Eur Urol* 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37208237>.

124. Sharp DS, Angermeier KW. Surgery of penile and urethral carcinoma. In: Wein AJ, Kavoussi L, Novick AC, et al., eds. *Campbell Walsh Urology* (ed 9). Philadelphia: Saunders; 2007:993-1022.

125. Gkegkes ID, Minis EE, Iavazzo C. Robotic-assisted inguinal lymphadenectomy: a systematic review. *J Robot Surg* 2019;13:1-8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29730734>.

126. Spiess PE, Hernandez MS, Pettaway CA. Contemporary inguinal lymph node dissection: minimizing complications. *World J Urol* 2009;27:205-212. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18762945>.

127. Catalona WJ. Re: Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous veins: technique and preliminary results. *J Urol* 1988;140:836. Available at:



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3418818>.

128. Lopes A, Rossi BM, Fonseca FP, Morini S. Unreliability of modified inguinal lymphadenectomy for clinical staging of penile carcinoma. *Cancer* 1996;77:2099-2102. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8640676>.

129. Protzel C, Alcaraz A, Horenblas S, et al. Lymphadenectomy in the surgical management of penile cancer. *Eur Urol* 2009;55:1075-1088.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19264390>.

130. Bermejo C, Busby JE, Spiess PE, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma. *J Urol* 2007;177:1335-1338. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382727>.

131. Pagliaro LC, Crook J. Multimodality therapy in penile cancer: when and which treatments? *World J Urol* 2009;27:221-225. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18682961>.

132. Azizi M, Aydin AM, Hajiran A, 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;203:1147-1155. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31928407>.

133. Soria JC, Fizazi K, Piron D, et al. Squamous cell carcinoma of the penis: multivariate analysis of prognostic factors and natural history in monocentric study with a conservative policy. *Ann Oncol* 1997;8:1089-1098. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9426328>.

134. Theodorescu D, Russo P, Zhang ZF, et al. Outcomes of initial surveillance of invasive squamous cell carcinoma of the penis and negative nodes. *J Urol* 1996;155:1626-1631. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8627839>.

135. Leijte JA, Kirrander P, Antonini N, 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;54:161-168. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440124>.

136. Grabstald H. Controversies concerning lymph node dissection for cancer of the penis. *Urol Clin North Am* 1980;7:793-799. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7456188>.

137. Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JF, et al. Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. *J Urol* 1993;149:492-497. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8437253>.

138. Lughezzani G, Catanzaro M, Torelli T, 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;191:977-982. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24262497>.

139. Lont AP, Kroon BK, Gallee MP, 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;177:947-952; discussion 952. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296384>.

140. Reddy JP, Pettaway CA, Levy LB, et al. Factors associated with regional recurrence after lymph node dissection for penile squamous cell carcinoma. *BJU Int* 2017;119:591-597. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27753187>.

141. Pandey D, Mahajan V, Kannan RR. Prognostic factors in node positive carcinoma of the penis. *J Surg Oncol* 2006;93:133-138.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16425300>.

142. Graafland NM, van Boven HH, van Werkhoven E, et al. Prognostic significance of extranodal extension in patients with pathological node positive penile carcinoma. *J Urol* 2010;184:1347-1353. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20723934>.

143. Canter DJ, Nicholson S, Watkin N, et al. The International Penile Advanced Cancer Trial (InPACT): Rationale and current status. *Eur Urol Focus* 2019;5:706-709. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31160252>.

144. Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D, et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 2010;28:3851-3857. Available at:

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

145. Sharma P, Djajadiningrat R, Zargar-Shoshtari K, 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 e417-423. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26072110>.

146. Paz Rojas JF, Ballestas Almario CA, Garcia-Perdomo HA. 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 e211-200 e218. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35307290>.

147. Tang DH, Djajadiningrat R, Diorio G, 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 multi-institutional study. *Urol Oncol* 2017;35:605 e617-605 e623. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28666722>.

148. Winters BR, Kearns JT, Holt SK, 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 e11-92 e16. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29174944>.

149. Robinson R, Marconi L, MacPepple E, 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;74:76-83. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29703686>.

150. Moore DH, Ali S, Koh WJ, et al. A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2012;124:529-533. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079361>.

151. Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997;15:2040-2049. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9164216>.

152. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Coordinating Committee on Cancer Research. *Lancet* 1996;348:1049-1054. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8874455>.

153. van Doorn HC, Ansink A, Verhaar-Langereis M, Stalpers L. Neoadjuvant chemoradiation for advanced primary vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003752. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16856018>.

154. Pedrick TJ, Wheeler W, Riemenschneider H. Combined modality therapy for locally advanced penile squamous cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1993;16:501-505. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8256766>.

155. Eliason M, Bowen G, Bowen A, et al. Primary treatment of

verrucous carcinoma of the penis with fluorouracil, cis-diamino-dichloro platinum, and radiation therapy. *Arch Dermatol* 2009;145:950-952. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19687438>.

156. Chhabra A, Schwartz D, Leaf A, et al. Neoadjuvant concurrent chemoradiation for curative treatment of penile squamous cell carcinoma. *Case Rep Oncol Med* 2014;2014:479376. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25400960>.

157. Pond GR, Milowsky MI, Kolinsky MP, et al. Concurrent chemoradiotherapy for men with locally advanced penile squamous cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12:440-446. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24787971>.

158. Zargar-Shoshtari K, Djajadiningrat R, Sharma P, et al. Establishing criteria for bilateral pelvic lymph node dissection in the management of penile cancer: Lessons learned from an international multicenter collaboration. *J Urol* 2015;194:696-701. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25801766>.

159. Chakiryan NH, Dahmen A, Bandini M, et al. Patterns of recurrence following inguinal lymph node dissection for penile cancer: Optimizing surveillance strategies. *J Urol* 2021;206:960-969. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34032492>.

160. Chaux A, Reuter V, Lezcano C, et al. Comparison of morphologic features and outcome of resected recurrent and nonrecurrent squamous cell carcinoma of the penis: a study of 81 cases. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1299-1306. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19471153>.

161. Ornellas AA, Nobrega BL, Wei Kin Chin E, et al. Prognostic factors in invasive squamous cell carcinoma of the penis: analysis of 196 patients treated at the Brazilian National Cancer Institute. *J Urol* 2008;180:1354-1359. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18707720>.

162. Graafland NM, Moonen LM, van Boven HH, et al. Inguinal recurrence following therapeutic lymphadenectomy for node positive penile carcinoma: outcome and implications for management. *J Urol* 2011;185:888-893. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21239009>.

163. Baumgarten AS, Alhammali E, Hakky TS, et al. Salvage surgical resection for isolated locally recurrent inguinal lymph node metastasis of penile cancer: international study collaboration. *J Urol* 2014;192:760-764. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24603104>.

164. Lopes A, Bezerra AL, Serrano SV, Hidalgo GS. Iliac nodal



metastases from carcinoma of the penis treated surgically. *BJU Int* 2000;86:690-693. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11069378>.

165. Pow-Sang JE, Benavente V, Pow-Sang JM, Pow-Sang M. Bilateral ilioinguinal lymph node dissection in the management of cancer of the penis. *Semin Surg Oncol* 1990;6:241-242. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2389105>.

166. Ravi R. Morbidity following groin dissection for penile carcinoma. *Br J Urol* 1993;72:941-945. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8306161>.

167. Sanchez-Ortiz RF, Pettaway CA. The role of lymphadenectomy in penile cancer. *Urol Oncol* 2004;22:236-244; discussion 244-235.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15271324>.

168. Srinivas V, Morse MJ, Herr HW, et al. Penile cancer: relation of extent of nodal metastasis to survival. *J Urol* 1987;137:880-882.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3573181>.

169. Culkin DJ, Beer TM. Advanced penile carcinoma. *J Urol* 2003;170:359-365. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12853775>.

170. Pettaway CA, Pagliaro L, Theodore C, Haas G. Treatment of visceral, unresectable, or bulky/unresectable regional metastases of penile cancer. *Urology* 2010;76:S58-65. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20691886>.

171. Di Lorenzo G, Buonerba C, Federico P, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil in inoperable, stage IV squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* 2012;110:E661-666. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22958571>.

172. Nicholson S, Tovey H, Elliott T, et al. VinCaP: a phase II trial of vinflunine in locally advanced and metastatic squamous carcinoma of the penis. *Br J Cancer* 2022;126:34-41. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34671131>.

173. Haas GP, Blumenstein BA, Gagliano RG, et al. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group study. *J Urol* 1999;161:1823-1825.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10332445>.

174. Wang J, Pettaway CA, Pagliaro LC. Treatment for metastatic penile cancer after first-line chemotherapy failure: Analysis of response and survival outcomes. *Urology* 2015;85:1104-1110. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25819619>.

175. U. S. Food & Drug Administration. Prescribing Information.

Pembrolizumab injection, for intravenous use. 2023. Available at:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/125514s1361bl.pdf. Accessed July 13, 2023.

176. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31682550>.

177. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28596308>.

178. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1353-1365. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32919526>.

179. Chahoud J, Skelton WPT, Spiess PE, et al. Case report: Two cases of chemotherapy refractory metastatic penile squamous cell carcinoma with extreme durable response to pembrolizumab. *Front Oncol* 2020;10:615298. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33425770>.

180. Hahn AW, Chahoud J, Campbell MT, et al. Pembrolizumab for advanced penile cancer: a case series from a phase II basket trial. *Invest New Drugs* 2021;39:1405-1410. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33770291>.

181. El Zarif T, Nassar AH, Pond GR, et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced penile cancer: report from the Global Society of Rare Genitourinary Tumors. *J Natl Cancer Inst* 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37563779>.

182. Di Lorenzo G, Federico P, Buonerba C, et al. Paclitaxel in pretreated metastatic penile cancer: final results of a phase 2 study. *Eur Urol* 2011;60:1280-1284. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21871710>.

183. Carthon BC, Ng CS, Pettaway CA, Pagliaro LC. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy in locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* 2014;113:871-877. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053151>.

184. Ribera-Cortada I, Guerrero-Pineda J, Trias I, et al. Pathogenesis of



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2024

阴茎癌

Penile Squamous Cell Carcinoma: Molecular Update and Systematic Review. Int J Mol Sci 2021;23. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35008677>.