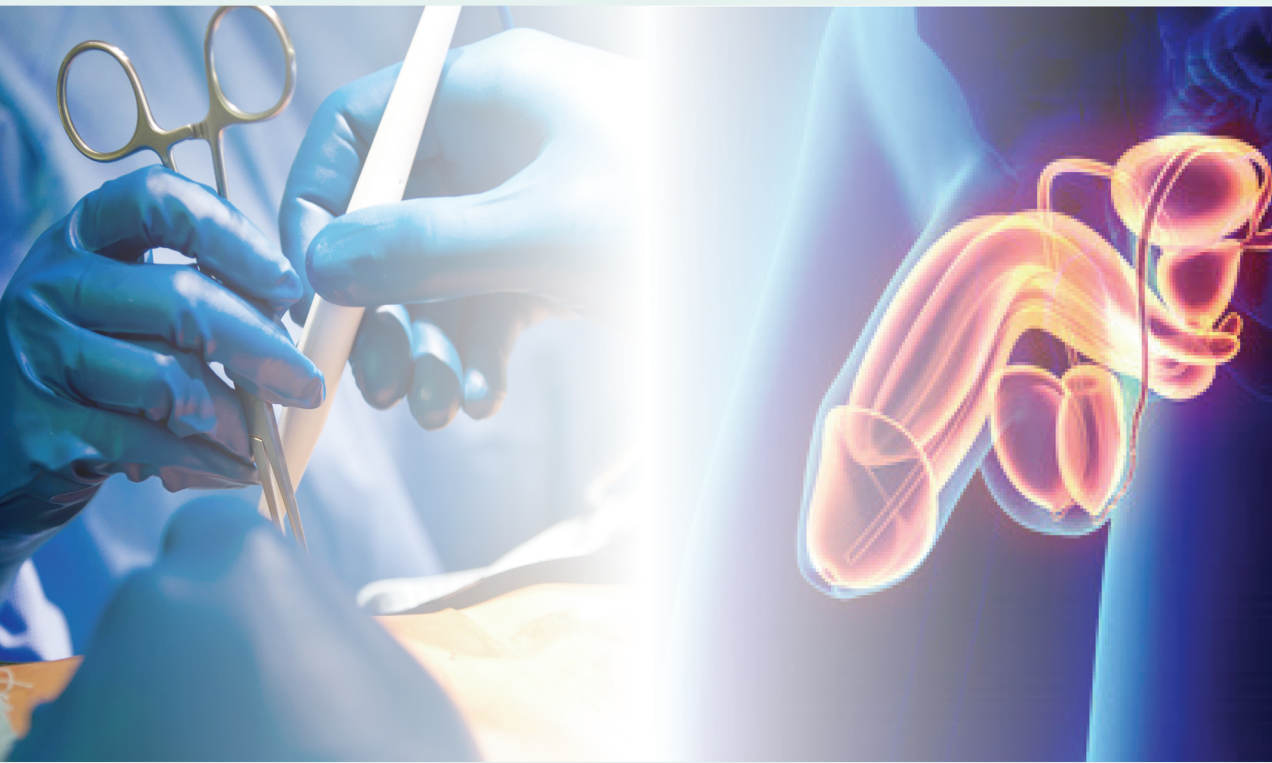


Buku Ajar

KANKER PENIS



Dr. dr. Eriawan Agung Nugroho, SpU, MH



Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Buku Ajar

KANKER PENIS

Oleh :

Dr. dr. Eriawan Agung Nugroho, SpU, MH

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO SEMARANG**

Buku Ajar

KANKER PENIS

Oleh : Dr. dr. Eriawan Agung Nugroho, SpU, MH

Pertama kali diterbitkan oleh:

Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Cetakan I, 2022

ISBN 978-623-417-036-8

Desain Cover: dr. Esti Widiasih, SpGK, MARS

Hak Cipta @2022 pada penulis,

Hak Cipta dilindungi undang-undang. Dilarang memperbanyak atau memindahkan sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun, secara elektronik maupun mekanis, termasuk memfotocopy, merekam, atau dengan teknis perekaman lainnya, tanpa ijin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, puji syukur senantiasa Penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas rahmat dan hidayah-Nya maka penyusunan Buku Ajar mengenai Kanker Penis ini dapat terselesaikan dengan baik dan tepat waktu. Buku ajar ini digunakan sebagai salah satu referensi untuk seluruh civitas/akademisi yang tergabung di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro berisi mulai konsep dasar, sistem staging, diagnosis, pemeriksaan hingga pilihan penatalaksanaan pada penderita kanker penis.

Kanker penis merupakan kanker yang jarang terjadi dimana insidensi keseluruhan hanya terjadi 1/100.000 laki-laki di Eropa dan Amerika. Insidensi kanker penis ini akan semakin meningkat seiring bertambahnya usia, dengan puncaknya pada dekade keenam tetapi dapat terjadi pada pria yang lebih muda. Kanker ini terjadi juga dipengaruhi oleh infeksi HPV. Kanker penis tidak terkait dengan HIV dan AIDS.

Buku ajar Kanker Penis ini merupakan buku ajar edisi pertama yang terbit di bulan Januari 2022. Penyusunan buku ini dibuat secara sistematis dan komprehensif sehingga buku ini diharapkan dapat mengupas tuntas segala hal mengenai kanker penis. Penulis berharap semoga buku ini dapat memberikan pengetahuan yang lebih dan digunakan sebaik-baiknya guna kemajuan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi. Buku ini disusun mengandung dari pendahuluan, sistem staging dan klasifikasi, evaluasi dan staging diagnostik, penanganan penyakit, hingga *follow-up*.

Ucapan terimakasih kami sampaikan kepada segenap supervisor yang memberi sumbang saran dalam penyusunan buku ajar, LP2MP Universitas

Diponegoro yang telah memberikan kompetensi penyusunan buku ajar, dan Fakultas Kedokteran UNDIP yang telah memfasilitasi terbitnya buku ajar ini.

Semoga buku ajar ini dapat bermanfaat bagi seluruh civitas/akademisi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan kalangan pembaca yang lebih luas terutama bagi mereka yang membutuhkan. Penulis menyadari akan masih banyak kekurangan dan kelemahan dalam penyusunan buku ajar ini, besar harapan dari penulis untuk menerima kritik dan saran yang membangun demi terciptanya kesempurnaan buku ajar ini di edisi selanjutnya.

Semarang, Januari 2022

Penulis,

Dr. dr. Eriawan Agung Nugroho, SpU, MH

DAFTAR ISI

Kata Pengantar	iii
Daftar Isi	v
1. Pendahuluan.....	1
1.1. Definisi Kanker Penis	1
1.2. Epidemiologi.....	2
1.3. Faktor Resiko dan Pencegahan	4
1.4. Patologi	6
1.4.1. Penanganan Spesimen Patologi secara Kasar	8
1.4.2. Laporan Patologi	8
1.5. Grading	9
1.6. Faktor Prognostik Patologi	10
1.7. Kanker Penis dan HPV	11
1.8. Biopsi Penis	12
1.8.1. <i>Frozen Section</i> intraoperatif dan Margin Bedah	12
2. Sistem Staging dan Klasifikasi	14
2.1. Klasifikasi TNM	14
3. Evaluasi dan Staging Diagnostik	17
3.1. Lesi Primer.....	17
3.2. Kelenjar Getah Bening Regional	17
3.2.1. Nodus Inguinalis Tidak Teraba.....	18
3.2.2. Nodus Inguinalis Teraba	18
3.3. Metastasis Jauh	19
4. Penanganan Penyakit	20
4.1. Pengobatan Tumor Primer	20
4.1.1. Pengobatan Penyakit Non-Invasif superfisial (PeIN)	21
4.1.2. Pengobatan Penyakit Invasif yang Terbatas pada Kelenjar (Kategori T1/T2)	21
4.1.2.1. Intra-Operatif <i>Frozen Section</i>	22
4.1.2.2. Lebar Margin Bedah Negatif	22
4.1.3. Hasil dari <i>Surgical Organ-Preserving Treatment</i> yang Berbeda	23

4.1.3.1. Terapi Laser	23
4.1.3.2. <i>Moh's Micrographic Surgery</i>	24
4.1.3.3. <i>Glans Resurfacing</i>	24
4.1.3.4. Glansektomi	24
4.1.3.5. Penektomi Parsial.....	25
4.1.3.6. Ringkasan Hasil Teknik Bedah.....	25
4.1.4. Ringkasan Hasil Radioterapi untuk Penyakit T1 dan T2	26
4.1.5. Rekomendasi Pengobatan untuk Kanker Penis Invasif (T2-T4)	29
4.1.5.1. Pengobatan Penyakit Invasif Terbatas pada Kelenjar dengan atau Tanpa Keterlibatan Uretra (T2)	29
4.1.5.2. Pengobatan Penyakit yang Menyerang Corpora Cavernosa dan / atau Uretra (T3).....	29
4.1.5.3. Pengobatan Penyakit Stadium Lanjut yang Menyerang Struktur yang Berdekatan (T4)	29
4.1.5.4. Rekurensi Lokal setelah <i>Organ-Conserving Surgery</i>	29
4.1.6. Panduan untuk Pengobatan Lokal Karsinoma Penis yang Bergantung Pada Stadium	30
4.2. Pengelolaan Kelenjar Getah Bening Regional.....	31
4.2.1. Penatalaksanaan Pasien dengan Kelenjar Getah Bening Inguinalis Normal Secara Klinis (Cn0).....	32
4.2.1.1. Surveillance	33
4.2.1.2. <i>Invasive Nodal Staging</i>	33
4.2.2. Penatalaksanaan Pasien dengan Nodus Inguinal Teraba (Cn1 / Cn2)	34
4.2.2.1. Limfadenektomi Inguinalis Radikal	35
4.2.2.2. Limfadenektomi Pelvis	36
4.2.2.3. Pengobatan Adjuvant	37
4.2.3. Penatalaksanaan Pasien dengan Nodus Inguinal Tetap (Cn3)	37
4.2.4. Penatalaksanaan Rekurensi Kelenjar Getah Bening	38

4.2.5. Peran Radioterapi pada Penyakit Kelenjar Getah Bening	38
4.2.6. Pedoman Strategi Pengobatan untuk Metastasis Nodal	39
4.3. Kemoterapi	40
4.3.1. Kemoterapi Adjuvan pada Pasien Node-Positif setelah Limfadenektomi Inguinalis Radikal.....	40
4.3.2. Kemoterapi Neoadjuvan pada Pasien dengan Nodus Inguinalis Terfiksasi atau Relaps	41
4.3.3. Kemoterapi Paliatif pada Penyakit Lanjut dan Kambuh.....	43
4.3.4. Kemoterapi Intra-Arteri	43
4.3.5. Terapi Bertarget	44
4.3.6. Rekomendasi Kemoterapi	44
5. Follow Up	45
5.1. Alasan Follow Up	45
5.2. Kapan dan Bagaimana Langkah Follow Up	45
5.2.1. Rekurensi Tumor Primer	46
5.2.2. Rekurensi Regional	46
5.3. Rekomendasi Follow Up Kanker Penis	48
5.4. Kualitas Hidup	49
5.4.1. Konsekuensi setelah Pengobatan Kanker Penis.....	49
5.4.2. Aktivitas Seksual dan Kualitas Hidup setelah Pemberian Laser.....	50
5.4.3. Aktivitas Seksual setelah Glans Resurfacing.....	50
5.4.4. Aktivitas Seksual setelah Glansektomi	50
5.4.5. Fungsi Seksual setelah Penektomi Parsial	51
5.4.6. Kualitas Hidup dan Fungsi Seksual setelah Penektomi Total ..	52
5.4.7. Kualitas Hidup setelah Penektomi Parsial	52
5.5. Rekonstruksi Falus Total	52
5.6. Perawatan Khusus	52
REFERENSI.....	53

1.1. Definisi kanker penis

Karsinoma penis biasanya merupakan SCC dan ada beberapa sub tipe SCC penis dikenal dengan gambaran klinis serta riwayat alami yang berbeda (lihat Tabel 1). SCC penis biasanya muncul dari epitel preputium bagian dalam atau kelenjar.

Tabel 1. Subtipe histologis karsinoma penis, frekuensi dan outcome

Subtipe	Frekuensi (% dari kasus)	Prognosis
Karsinoma sel skuamosa umum (SCC)	48 – 65	Berdasarkan lokasi, <i>stage</i> , dan <i>grade</i>
Karsinoma basaloid	4 – 10	Prognosis buruk, sering mengalami metastasis nodul inguinalis dini
Karsinoma berkulit	7 – 10	Prognosis baik, metastasis jarang
Karsinoma verukosa	3 – 8	Prognosis baik, tidak ada metastasis
Karsinoma papiler	5 – 15	Prognosis baik, metastasis jarang
Karsinoma sarkomatoid	1 – 3	Prognosis sangat buruk, metastasis vaskular dini
Karsinoma campuran	9 – 10	Kelompok heterogen
Karsinoma pseudohipertrofik	< 1	Kulup, berhubungan dengan lichen sclerosis, prognosis baik, tidak pernah ada laporan metastasis
Karsinoma cuniculatum	< 1	Varian karsinoma verukosa, prognosis baik, metastasi tidak dilaporkan
Karsinoma pseudoglandular	< 1	Karsinoma tingkat tinggi, metastasis dini, prognosis buruk

Karsinoma basaloid kutil	9 – 14	Buruk, potensi metastasis tinggi, (lebih tinggi daripada karsinoma berkulit, lebih rendah daripada SCC Basaloid)
Karsinoma adenosquamous	< 1	<i>Central</i> dan <i>Peri-meatal</i> kelenjar, Karsinoma tingkat tinggi, potensi tinggi terjadi metastasis, tetapi tingkat kematian rendah
Karsinoma mukoepidermoid	< 1	Sangat agresif, prognosis buruk
Karsinoma penis varian <i>clear cell</i>	1 - 2	Sangat jarang, terkait dengan virus papiloma manusia, agresif, metastasis dini, prognosis buruk, hasil tergantung lesi, sering metastasis limfatik

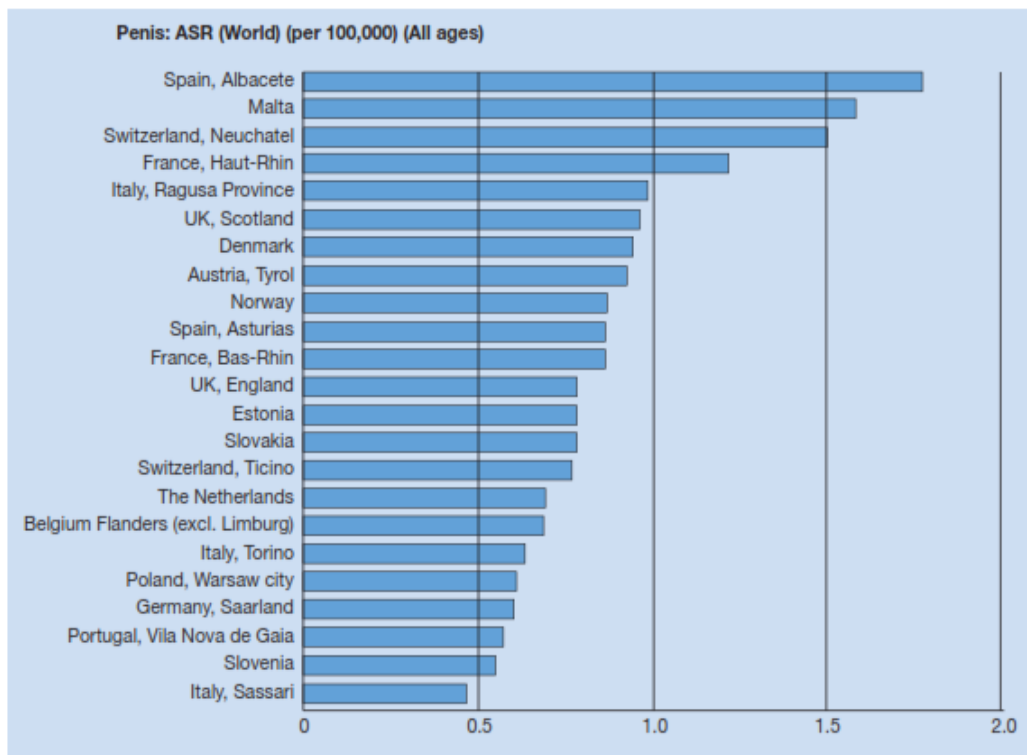
1.2. Epidemiologi

Di negara-negara industri, kanker penis jarang terjadi, dengan insiden keseluruhan sekitar 1 / 100.000 laki-laki di Eropa dan Amerika Serikat. Terdapat beberapa wilayah di Eropa dengan insiden yang lebih tinggi (Gambar 1). Data terbaru dari Skandinavia melaporkan insidensi sekitar 2 / 100.000 laki-laki. Di AS, kejadian kanker penis dipengaruhi oleh ras dan etnis, dengan insiden tertinggi pada ras kulit putih Hispanik (1,01), diikuti oleh Alaska dan Indian Amerika Asli (0,77), Afrika Amerika (0,62) dan kulit putih non-Hispanik (0,51), masing-masing per 100.000, laki-laki. Sebaliknya, di beberapa bagian dunia lain seperti Amerika Selatan, Asia Tenggara dan sebagian Afrika insidennya jauh lebih tinggi dan dapat menyebabkan 1-2% keganasan pada pria. Insiden tahunan yang berdasar usia adalah 0,7-3,0 di India, 8,3 di Brasil (masing-masing per 100.000, laki-laki) dan bahkan lebih tinggi di Uganda, yang mana kanker penis adalah kanker pria yang paling sering didiagnosis.

Di AS, angka kejadian berdasarkan usia secara keseluruhan menurun pada 1973-2002 dari 0,84 pada 1973-1982 menjadi 0,69 pada 1983-1992, dan menjadi

0,58 pada 1993-2002, masing-masing per 100.000 laki-laki. Di Eropa, insiden keseluruhan telah stabil dari 1980-an hingga 2013. Peningkatan insiden diamati di Denmark dan Inggris (21% antara 1979 dan 2009).

Insiden kanker penis meningkat seiring bertambahnya usia, dengan puncaknya pada dekade keenam tetapi terjadi pada pria yang lebih muda. Kanker penis umum terjadi di daerah dengan prevalensi HPV yang tinggi sehingga hal ini mungkin menjelaskan variasi insiden di seluruh dunia. Sekitar sepertiga kasus dikaitkan dengan karsinogenesis terkait HPV. Kanker penis tidak terkait dengan HIV atau AIDS.



**Adapted from [15].*

Gambar 1. Tingkat insiden tahunan (standar dunia) berdasarkan kawasan /negara Eropa*

1.3. Faktor Risiko dan Pencegahan

Beberapa faktor risiko kanker penis telah diidentifikasi (Tabel 2).

Tabel 2. Faktor risiko etiologis dan epidemiologis yang diketahui untuk kanker penis

Faktor Risiko	Relevansi	Ref
Phimosis	Odds ratio 11-16 vs tidak phimosis	[22-24]
Inflamasi penis kronik (balanopositis terkait dengan phimosis), lichen sclerosus	Risiko	[25]
Sporalene dan fototerapi ultraviolet A untuk berbagai kondisi dermatologis seperti psoriasis	Rasio tingkat kejadian 9,51 dengan > 250 perawatan	[26]
Merokok	Peningkatan risiko lima kali lipat (Interval keyakinan 95% (CI): 2.0-10.1) dibandingkan bukan perokok	[22,23,27]
Infeksi HPV, Kondiloma akuminata	22,4% pada karsinoma sel skuamosa verukosa 36-66,3% pada kutil basaloid	[13,28]
Daerah pedesaan, status sosial ekonomi rendah, belum menikah		[29-32]
Banyak pasangan seksual, usia dini saat melakukan hubungan seksual pertama	Tiga sampai lima kali lipat peningkatan risiko kanker penis	[21,23,33]

Infeksi virus papiloma manusia merupakan faktor risiko kanker penis. DNA virus papiloma manusia telah diidentifikasi pada 70-100% neoplasia intra-epitel dan pada 30-40% sampel jaringan kanker penis invasif. Virus HPV berinteraksi dengan onkogen dan gen penekan tumor (p16, P53, gen Rb). Tingkat kepositifan HPV, berbeda antar subtype histologis SCC penis yang berbeda. Virus papiloma

manusia adalah kofaktor dalam karsinogenesis beberapa varian SCC penis, sementara yang lain tidak terkait dengan HPV. Subtipe HPV yang paling umum pada kanker penis adalah tipe 16 dan 18. Risiko kanker penis meningkat pada pasien dengan kondiloma akuminata.

Kelangsungan hidup khusus penyakit selama lima tahun telah dilaporkan secara signifikan lebih baik antara kasus HPV-positif vs. HPV negatif (93% vs. 78%) dalam satu penelitian, sementara tidak ada perbedaan dalam metastasis kelenjar getah bening dan kelangsungan hidup sepuluh tahun yang dilaporkan dalam penelitian lain (Tabel 3). Tidak ada hubungan antara kejadian kanker penis dan serviks, meskipun keduanya terkait dengan HPV. Pasangan seksual wanita dari pasien kanker penis tidak memiliki peningkatan insiden kanker serviks.

Tabel 3. *Outcomes* HPV dan non-HPV Karsinoma Penis

Tidak Terkait HPV	Prognosa	Terkait HPV	Prognosa
Tipe biasa SCC / NOS	30% DOD	SCC basaloid	
Pseudohiperplastik karsinoma	0%	Karsinoma basaloid papiler	> 50% DOD
Karsinoma pseudoglandular	>50%	Karsinoma berkulit	
Karsinoma verukosa	Baik	Karsinoma basaloid kutil	Kematian rendah
Karsinoma cuniculatum	Baik	Karsinoma sel bening	30% DOD
Karsinoma papiler NOS	Baik	Seperti limfoepiteloma	20%
Karsinoma adenosquamous	Baik		
Karsinoma sarkomatoid	75% DOD		

Saat ini, kecuali di beberapa negara, tidak ada rekomendasi umum untuk vaksinasi HPV pada pria karena pola risiko terkait HPV yang berbeda pada kanker penis dan serviks. Selain itu, efek epidemiologi vaksinasi HPV pada anak perempuan masih harus dilakukan pengkajian.

Phimosis sangat terkait dengan kanker penis invasif, karena berkaitan dengan infeksi kronis. Namun, smegma bukanlah zat karsinogenik. Insiden lichen sclerosus relatif tinggi pada kanker penis tetapi tidak berhubungan dengan gambaran histopatologi yang merugikan, termasuk neoplasia intraepitel penis (PeIN). Faktor risiko epidemiologi lainnya adalah merokok, status sosial ekonomi rendah dan tingkat pendidikan yang rendah.

Sunat neonatal mengurangi kejadian kanker penis; Namun, hal itu tampaknya tidak mengurangi risiko PeIN. Insiden kanker penis terendah dilaporkan pada orang Yahudi Israel (0,3 / 100.000 / tahun). Satu studi kasus kontrol berpasangan melaporkan bahwa efek perlindungan sunat neonatal terhadap kanker penis invasif (OR 0,41) jauh lebih lemah ketika data dibatasi pada pria tanpa riwayat phimosis (OR 0,79, 95% CI: 0,29-2). Sunat dalam kehidupan dewasa tidak memiliki efek perlindungan apa pun.

Diskusi kontroversial tentang sunat neonatal harus dipertimbangkan bahwa sunat menghilangkan sekitar setengah jaringan yang dapat berkembang menjadi kanker penis.

1.4. Patologi

Karsinoma sel skuamosa menyumbang lebih dari 95% keganasan penis (lihat Tabel 1). Tidak diketahui seberapa sering SCC didahului oleh lesi premaligna (lihat Tabel 4).

Jenis histologis SCC penis berbeda, dengan pola pertumbuhan yang berbeda, agresivitas klinis, dan hubungannya dengan HPV, telah diidentifikasi (lihat Tabel 5). Berbagai bentuk campuran seperti bentuk basaloid kutil, dengan 50-60% bentuk campuran paling umum, verrucous (hibrida), kutil, basaloid dan papiler pada umumnya, serta kombinasi langka lainnya.

Lesi ganas lain pada penis, yang jauh lebih jarang terjadi dibanding SCC penis, adalah lesi melanositik, tumor mesenkim, limfoma, dan metastasis. Metastasis penis sering kali berasal dari prostat atau kolorektal. Berbagai jenis sarkoma penis telah dilaporkan.

Tabel 4. Lesi penis premaligna (Lesi prekursor)

Lesi yang secara sporadis terkait dengan karsinoma sel skuamosa (SCC) pada penis:
• Papulosis bowenoid pada penis (terkait HPV) • Sklerosis lumut
Lesi premaligna (hingga sepertiga berubah menjadi SCC invasif):
• Lesi intraepitel penis • Kondilomata raksasa (Buschke-Löwenstein) • Penyakit Bowen • Penyakit Paget (ADK intradermal)

Tabel 5. Klasifikasi neoplasia intra-epitelial (PeIN)

• PeIN yang tidak terkait HPV ○ Differentiated PeIN • PeIN terkait HPV ○ PeIN basaloid • Warty PeIN • PeIN kutil basaloid • Pola PeIN langka lainnya (pleomorfik, spindel, sel bening, pagetoid)
--

1.4.1. Penanganan spesimen patologi secara kasar

Bagian jaringan menentukan keakuratan diagnosis histologis. Lesi kecil harus dimasukkan seluruhnya, lesi yang lebih besar harus diambil setidaknya 3-4 blok. Kelenjar getah bening harus dimasukkan secara keseluruhan setelah diberi tinta, untuk mendeteksi metastasis. Setelah diberi tinta, margin bedah harus benar-benar disertakan. *Second opinion* patologi sangat dibutuhkan untuk entitas tumor langka ini.

1.4.2. Laporan patologi

Laporan patologi harus mencakup lokasi anatomi tumor primer, tipe histologis SCC, derajat, invasi perineural, kedalaman invasi, invasi vaskular (vena/limfatik), pertumbuhan tidak teratur dan invasi bagian depan, invasi uretra, invasi korpus spongiosum / cavernosum, margin bedah dan p16 / Status HPV (Tabel 6).

Tabel 6. Hasil akhir untuk karsinoma penis HPV dan non-HPV

Informasi yang akan disertakan dalam laporan	Direkomendasikan	Wajib
Patologi Informasi klinis	X	
• Perawatan sebelumnya (topik, radioterapi, kemoterapi)		
Prosedur operasi		X
Lokalisasi tumor	X	
Dimensi tumor makroskopik		X
• Kedalaman invasi		
• Milimeter dari membran basal ke titik terdalam dari invasi		
• Ketebalan maksimum		

• Ukuran tumor		
Block identifikasi	X	
Histologis jenis tumor		X
Grade Histologis		X
Dimensi mikroskopis maksimal		X
Kombinasi tumor dan mikroskopis jika tumor besar		
Tingkat invasi		X
LVI		X
Invasi Perineural		X
Status margin dalam mm		X
Kelenjar getah bening (LN)		X
• Ukuran deposit tumor nodal terbesar (bukan ukuran LN)		
• Jumlah LN +, penyebaran ekstrakapsular (ECS), inguinal atau pelvis, harus dilaporkan di setiap tempat secara terpisah		
Stage TNM		X
P16/Status HPV	X	

1.5. Grading

Klasifikasi TNM untuk kanker penis mencakup derajat tumor, karena relevansi prognostiknya (Tabel 9). *Grading* tumor pada kanker penis telah terbukti sangat bergantung *observer* dan dapat menjadi masalah, terutama pada tumor heterogen. Penilaian harus menggunakan kategori yang ditentukan oleh WHO untuk kanker penis (Tabel 7).

Tabel 7. Kategori kanker penis berdasarkan kriteria WHO

Fitur	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Sarcomatoid
Atypia sitologis	Ringan	Moderate	Anaplasia	Sarcomatoid
Keratinisasi	Biasanya Banyak	Kurang Menonjol	Kemungkinan Ada	Tidak Ada
Jembatan antarsel	Terlihat	Jarang	Beberapa	Tidak Ada
Aktivitas mitosis	Jarang	Meningkat	Banyak	Banyak
Margin tumor	Baik	Infiltratif/ Tidak Jelas	Infiltratif/ Tidak Jelas	Infiltratif/ Tidak Jelas

1.6. Faktor Prognostik Patologi

Subtipe patologis, invasi perineural, invasi limfovaskular, kedalaman invasi dan derajat pada tumor primer merupakan prediktor kuat dari prognosis buruk dan mortalitas spesifik kanker yang tinggi. *Grade* tumor adalah prediktor penyebaran metastasis, dan invasi limfatik adalah prediktor metastasis. Emboli vena sering terlihat pada stadium lanjut. Luasnya metastasis kelenjar getah bening dan penyebaran ekstrakapsular juga merupakan prediktor kuat untuk memperkirakan prognosis.

Varian SCC penis dapat dibagi menjadi tiga kelompok yang berbeda secara prognosis (Tabel 8).

Terdapat diskusi mengenai apakah kasus yang menunjukkan invasi ke uretra distal memiliki prognosis yang lebih buruk; Akan tetapi, tidak ada bukti yang mendukung pernyataan ini. Namun demikian, invasi ke uretra yang lebih proksimal menandakan SCC yang sangat agresif dengan prognosis yang buruk (lihat Tabel 9). pT3 menunjukkan prognosis yang lebih buruk daripada pT2.

Ekstensi kapsular bahkan pada satu kelenjar getah bening membawa prognosis yang buruk dan ditandai sebagai pN3.

Tabel 8. Prognosis varian SCC penis

SCC Penis	Prognosis bagus	Prognosis moderate	Prognosis buruk
Pertumbuhan lokal	Destruktif	Destruktif	Destruktif
Metastasis	Langka	Menengah	Umum
Risiko kematian terkait kanker	Sangat rendah	Menengah	Tinggi
Varian SCC	• Verrucous • Papiler • Berkutil • Pseudo-hiperplastik • Karsinoma cuniculatum	• SCC biasa • Bentuk campuran • Bentuk pleomorfik • karsinoma berkutil	• Basaloid, • Sarkomatoid • Adenosquamous

Chaux dkk. menyarankan indeks prognostik yang menggabungkan *grade*, *grade* infiltrasi anatomi dan invasi perineural untuk memprediksi kemungkinan metastasis kelenjar getah bening inguinalis dan kelangsungan hidup selama 5 tahun.

1.7. Kanker penis dan HPV

Hubungan antara kanker penis dan HPV berbeda untuk berbagai varian SCC penis. Prevalensi infeksi HPV yang tinggi ditemukan pada SCC basaloid (76%), campuran kutil-basaloid (82%) dan kutil penis (39%). SCC verukosa dan papiler

penis merupakan HPV negatif. Jenis HPV yang paling umum pada SCC penis adalah HPV-16 (72%), HPV-6 (9%) dan HPV-18 (6%). Secara keseluruhan, hanya sepertiga dari SCC penis menunjukkan infeksi HPV, tetapi SCC yang menunjukkan infeksi HPV biasanya terinfeksi oleh beberapa jenis HPV.

1.8. Biopsi penis

Setiap lesi penis yang dicurigai harus dibiopsi dan bahkan dalam kasus yang jelas secara klinis, verifikasi histologis harus diperoleh sebelum pengobatan. Sebelum perawatan bedah definitif, biopsi eksisi *frozen section* dapat dilakukan. Konfirmasi histologis diperlukan untuk memandu manajemen bila:

- Ada keraguan tentang sifat pasti lesi (misalnya PeIN, metastasis, atau melanoma);
- Pengobatan direncanakan dengan agen topikal, radioterapi atau operasi laser.

Ukuran biopsi merupakan hal yang penting. Dalam sebuah penelitian, pada biopsi dengan ukuran rata-rata 0,1 cm, sulit untuk mengevaluasi kedalaman invasi pada 91% kasus. *Grade* pada biopsi dan dalam spesimen akhir, mungkin berbeda hingga 30% kasus, dengan kegagalan untuk mendeteksi kanker pada 3,5% kasus. Selanjutnya, emboli tumor vaskular dan limfatik terdeteksi hanya pada 9-11% kasus. Meskipun biopsi mungkin cukup untuk lesi superfisial, biopsi eksisi yang cukup dalam untuk menilai tingkat invasi dan stadium lebih diminati.

1.8.1. *Frozen section* intraoperatif dan margin bedah

Tatalaksana bedah harus benar-benar menghilangkan karsinoma penis dengan margin bedah negatif, yang dapat dikonfirmasi dengan *frozen section* intraoperatif. Lebar margin bedah negatif harus mengikuti strategi yang

disesuaikan dengan risiko berdasarkan derajat tumor. Hanya 3 mm jaringan bebas tumor yang cukup untuk mempertimbangkan margin pembedahan menjadi negatif.

Pedoman penilaian patologis spesimen tumor

Rekomendasi	Peringkat
Evaluasi patologis spesimen karsinoma penis harus mencakup penilaian status virus papiloma manusia.	Kuat
Evaluasi patologis spesimen karsinoma penis harus mencakup diagnosis subtype karsinoma sel skuamosa	Kuat
Evaluasi patologis spesimen bedah karsinoma penis harus mencakup penilaian margin bedah termasuk lebar margin bedah.	Kuat

2

SISTEM STAGING DAN KLASIFIKASI

2.1. Klasifikasi TNM

Klasifikasi TNM UICC 2016 untuk kanker penis memperkenalkan beberapa perubahan dibandingkan dengan edisi sebelumnya. Kategori T1 dikelompokkan menjadi dua kelompok risiko yang berbeda secara prognostik, tergantung pada ada atau tidaknya invasi dan penilaian limfovaskular (Tabel 9). Klasifikasi T2 menunjukkan invasi korpus spongiosum, sedangkan T3 didefinisikan sebagai invasi korpus kavernosum, karena prognosis yang berbeda dari kedua pola ini. Untuk kanker penis, tidak seperti pada neoplasma lain, *grade* tumor digunakan untuk klasifikasi TNM dalam subdivisi stadium T1 (Tabel 9).

Kelompok pN1 saat ini terdiri dari satu atau dua metastasis kelenjar getah bening inguinalis ipsilateral, pN2 didefinisikan lebih dari dua nodul metastasis uni-atau bilateral dan pN3 setiap nodul pelvis uni atau bilateral, atau ekstensi ekstranodal tanpa menghiraukan jumlah kelenjar getah bening yang mengalami metastasis. Metastasis kelenjar getah bening retroperitoneal diklasifikasikan sebagai nodus ekstra-regional dan oleh karena itu, disebut metastasis jauh.

Tabel 9. Klasifikasi klinis dan patologis TNM 2016 dari kanker penis

Klasifikasi Klinis	
T – Tumor Primer	
Tx	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak ada bukti tumor karsinoma
Tis	Primer <i>in situ</i>
Ta	Non-invasive karsinoma verukosa
T1	Tumor invasif jaringan ikat subepitelial
T1a	Tumor menginvasi jaringan ikat subepitel tanpa invasi limfovaskular dan tidak berdiferensiasi buruk
T1b	Tumor menginvasi jaringan ikat subepitel dengan invasi limfovaskular atau berdiferensiasi buruk
T2	Tumor menginvasi corpus spongiosum dengan atau tanpa invasi uretra
T3	Tumor menginvasi corpus cavernosum dengan atau tanpa invasi uretra
T4	Tumor menginvasi struktur organ yang lain
N – Limfonodi Regional	
Nx	Limfonodi regional tidak dapat dinilai
N0	Tidak ada kelenjar getah bening inguinalis yang teraba atau terlihat
N1	Kelenjar getah bening inguinal unilateral mobile teraba mobile
N2	Kelenjar getah bening inguinalis multipel atau bilateral teraba mobile
N3	Massa nodul inguinal terfiksir atau limfadenopati pelvis, unilateral atau bilateral
M– Jarak Metastasis	
M0	Tidak ada metastasis

M1	Metastasis Jauh
Klasifikasi Patologi	
Kategori pT sesuai dengan kategori T klinis.	
Kategori pN didasarkan pada biopsi atau eksisi bedah	
pN –	Kelenjar Getah Bening Regional
pNx	Kelenjar getah bening regional tidak dapat dinilai
pN0	Terdapat metastasis kelenjar getah bening regional
pN1	Metastasis di satu atau dua kelenjar getah bening inguinalis
pN2	Metastasis di lebih dari dua kelenjar getah bening unilateral atau kelenjar getah bening inguinal bilateral
pN3	Kelenjar getah bening pelvis, unilateral atau ektranodal bilateral atau perluasan metastasis kelenjar getah bening regional
pM	Metastasis Jauh
pM1	Metastasis jauh dikonfirmasi secara mikroskopis
G –	Penilaian histopatologi
Gx	Derajat differensiasi tidak dapat dinilai
G1	Diferensiasi baik
G2	Differensiasi sedang
G3	Differensiasi buruk
G4	Tidak dibedakan

2.2. Pedoman pementasan dan klasifikasi

Rekomendasi	Peringkat kekuatan
Evaluasi patologis spesimen karsinoma penis harus mencakup stadium pTNM dan penilaian kelas tumor	Kuat

3

EVALUASI DAN STAGING DIAGNOSTIK

Kanker penis dapat disembuhkan di lebih dari 80% kasus jika didiagnosis lebih awal, tetapi merupakan penyakit yang mengancam jiwa saat metastasis limfatik terjadi. Tatalaksana lokal dapat mempengaruhi kesehatan psikologis pasien.

3.1. Lesi primer

Karsinoma penis biasanya merupakan lesi yang jelas secara klinis tetapi mungkin tersembunyi di bawah phimosis. Pemeriksaan fisik harus mencakup palpasi penis untuk menilai sejauh mana invasi lokal dan palpasi kedua selangkangan untuk menilai status kelenjar getah bening.

Ultrasonografi (US) dapat memberikan informasi tentang infiltrasi corpora. Pencitraan resonansi magnetik (MRI) dengan ereksi yang diinduksi secara artifisial dapat digunakan untuk menyingkirkan invasi koprak tetapi sangat tidak nyaman bagi pasien. Sensitivitas dan spesifisitas MRI dalam memprediksi invasi koprak atau uretra dilaporkan masing-masing sebesar 82,1% dan 73,6%, dan 62,5% dan 82,1%. Penile Doppler US telah dilaporkan memiliki akurasi staging yang lebih tinggi daripada MRI dalam mendeteksi infiltrasi koprak.

3.2. Kelenjar getah bening regional

Palpasi yang hati-hati pada kedua pangkal paha untuk menilai pembesaran kelenjar getah bening inguinalis harus menjadi bagian dari pemeriksaan fisik awal pada pasien yang diduga menderita kanker penis.

3.2.1. Nodus inguinalis tidak teraba

Jika tidak ada kelenjar getah bening yang teraba, kemungkinan penyakit mengalami metastasis mikro sekitar 25%. Studi pencitraan tidak membantu dalam menentukan stadium daerah inguinal yang normal secara klinis, meskipun dapat digunakan pada pasien obesitas yang palpasinya meragukan:

- Inguinal US (7,5 MHz) dapat mendeteksi nodul yang abnormal dan membesar. Rasio diameter longitudinal / transversal dan tidak adanya hilus kelenjar getah bening merupakan temuan dengan spesifisitas yang relatif tinggi.
- Computed tomography (CT) konvensional atau MRI tidak dapat mendeteksi mikro-metastasis dengan baik.
- ¹⁸FDG-positron emission tomography (PET / CT) tidak mendeteksi metastasis kelenjar getah bening <10 mm.

Penatalaksanaan lebih lanjut pada pasien dengan nodul inguinalis normal harus memperhatikan faktor risiko patologis tumor primer. Invasi limfovaskular, stadium dan derajat lokal merupakan prediksi adanya metastasis limfatik. Nomogram yang ada saat ini tidak akurat. *Staging* kelenjar getah bening invasif diperlukan pada pasien dengan risiko menengah atau tinggi penyebaran limfatik.

3.2.2. Nodus inguinalis teraba

Pembesaran kelenjar getah bening yang teraba sangat menunjukkan metastasis kelenjar getah bening. Pemeriksaan fisik harus mencatat jumlah nodus yang teraba di setiap sisi dan apakah nodus tersebut tetap atau bergerak. Pencitraan tambahan tidak mengubah manajemen dan tidak diperlukan.

CT scan pelvis dapat digunakan untuk menilai kelenjar getah bening pelvis. Pencitraan dengan ¹⁸FDG-PET / CT telah menunjukkan sensitivitas tinggi

(88-100%) dan spesifisitas (98-100%) untuk mengkonfirmasi nodul metastasis pada pasien dengan kelenjar getah bening inguinal yang teraba.

3.3. Metastasis jauh

Stadium untuk metastasis sistemik harus dilakukan pada pasien dengan nodul inguinalis positif. CT abdomen dan panggul harus dilakukan dan rontgen dada, meskipun CT toraks lebih sensitif. PET / CT merupakan sebuah opsi.

Tidak ada penanda tumor untuk kanker penis. Antigen SCC (SCC Ag) meningkat kurang dari 25% pada pasien kanker penis. Satu studi melaporkan bahwa SCC Ag tidak memprediksi metastasis penyakit yang tersembunyi, tetapi merupakan indikator kelangsungan hidup bebas penyakit (DFS) pada pasien positif kelenjar getah bening

4

PENANGANAN PENYAKIT

4.1. Pengobatan tumor primer

Tujuan pengobatan tumor primer adalah pengangkatan tumor lengkap dengan pengawetan organ sebanyak mungkin, tanpa mengorbankan kontrol onkologis. Kekambuhan lokal memiliki pengaruh kecil pada kelangsungan hidup jangka panjang, sehingga strategi pengawetan organ dapat dibenarkan .

Tidak ada uji coba terkontrol secara acak (RCT) atau studi perbandingan observasional untuk salah satu pilihan pengobatan untuk kanker penis lokal. Pengawetan penis tampaknya lebih unggul dalam hasil fungsional dan kosmetik dibandingkan penektomi parsial atau total, dan dianggap sebagai metode pengobatan utama untuk kanker penis lokal. Namun, tidak ada RCT yang membandingkan strategi pengawetan organ dengan pengobatan ablatif.

Diagnosis histologis dengan stadium lokal harus diperoleh sebelum menggunakan perawatan non-bedah. Dengan perawatan bedah, margin bedah negatif harus diperoleh. Pengobatan tumor primer dan nodus regional dapat dilakukan.

Modalitas pengobatan lokal untuk kanker penis kecil dan terlokalisasi termasuk operasi eksisi, radioterapi sinar eksternal (EBRT), brachytherapy dan ablasi laser. Pasien harus diberi konseling tentang semua pilihan pengobatan yang relevan.

4.1.1. Pengobatan penyakit non-invasif superfisial (PeIN)

Kemoterapi topikal dengan imiquimod atau 5-fluorouracil (5-FU) adalah pengobatan lini pertama yang efektif. Sunat dianjurkan sebelum penggunaan agen topikal. Karena tingkat persistensi / kekambuhan yang tinggi, pengobatan harus dinilai dengan biopsi dan diperlukan pengawasan jangka panjang. Respons yang tidak memadai mungkin menandakan penyakit invasif yang mendasarinya. Respons inflamasi yang signifikan dapat terjadi. Respons secara keseluruhan telah dilaporkan pada 57% kasus PeIN dan dalam 74% kasus yang diobati dengan sunat dan 5-FU tanpa kekambuhan. Jika pengobatan topikal gagal, sebaiknya tidak dilakukan pengulangan.

Perawatan laser dengan neodimium: yttrium-aluminium-garnet (Nd: YAG) atau laser Karbondioksida (CO₂) adalah pilihan pengobatan yang efektif. Visualisasi dapat ditingkatkan dengan diagnosis fotodinamik menggunakan laser CO₂. Rebiopsi wajib dilakukan untuk kontrol pengobatan.

Pelapisan ulang *glans*, total atau parsial, dapat menjadi perawatan utama untuk PeIN atau opsi sekunder pada kasus kegagalan kemoterapi topikal atau terapi laser. Pelapisan glans terdiri dari pengangkatan lengkap epitel kelenjar diikuti dengan rekonstruksi dengan graft (kulit *split* atau mukosa bukal). Namun, dalam satu studi kasus glans resurfacing karena dugaan PeIN, hingga 20% pasien ditemukan memiliki penyakit invasif pada pemeriksaan histopatologi.

4.1.2. Pengobatan penyakit invasif yang terbatas pada kelenjar (kategori T1/T2)

Lesi invasif yang kecil dan terlokalisasi harus menerima pengobatan organ-sparing. Sirkumsisi tambahan dianjurkan untuk dilakukan pada tumor kelenjar. Tumor *foreskin* dilakukan tatalaksana dengan 'sirkumsisi radikal'. Eksisi lokal,

glansektomi parsial atau glansektomi total dengan rekonstruksi merupakan pilihan dalam pembedahan. Radioterapi sinar eksternal atau brachytherapy merupakan pilihan dalam radioterapi. Lesi kecil juga dapat ditatalaksana dengan terapi laser tetapi resiko penyakit yang lebih invasif harus dikenali.

Pilihan pengobatan tergantung pada ukuran tumor, histologi, stadium dan grade, lokalisasi (khususnya relatif terhadap meatus) dan preferensi pasien.

4.1.2.1. Intra-operatif frozen section

Banyak penulis merekomendasikan *intraoperative frozen section* untuk menilai margin pembedahan. Beberapa juga menyarankan bahwa *frozen section* hanya diperlukan jika ada kekhawatiran yang pasti. Untuk *glans resurfacing*, beberapa menganjurkan penggunaan pewarnaan asam asetat untuk menggambarkan area abnormal. Data dari studi multi-centre menunjukkan bahwa hal tersebut neoplasia *differentiated penile intraepithelial neoplasia*, hiperplasia skuamosa dan sklerosis lichen yang ada pada margin operasi sering ditemukan dan tidak relevan untuk kelangsungan hidup spesifik kanker.

4.1.2.2. Lebar margin bedah negatif

Tidak ada bukti yang jelas mengenai lebar margin bedah negatif yang dibutuhkan. Dengan *organ-sparing*, dapat diminimalkan. Untuk rekomendasi umum, 3-5 mm dapat dianggap sebagai maksimum yang aman. Pendekatan diferensiasi berbasis grade juga dapat digunakan, dengan 3 mm untuk grade satu, 5 mm untuk grade dua dan 8 mm untuk grade tiga. Pendekatan ini memiliki keterbatasan karena kesulitan dalam penilaian kanker penis.

4.1.3. Hasil dari *surgical organ-preserving treatment* yang berbeda

4.1.3.1. Terapi laser

Hasil dari pengobatan menggunakan laser CO₂ telah dilaporkan oleh tiga studi retrospektif dari institusi yang sama dengan median *follow up* selama lima tahun dan total 195 pasien. Pengobatan laser diberikan kombinasi dengan radioterapi atau kemoterapi untuk kanker penis PeIN atau T1. Tidak ada kematian khusus yang disebabkan kanker yang dilaporkan. Rekurensi lokal terjadi berkisar dari 14% untuk tumor PeIN hingga 23% untuk T1, dengan perkiraan risiko kumulatif rekurensi lokal pada lima tahun sebesar 10% untuk tumor PeIN (n=106) dan 16% untuk T1 (n=78). Tingkat rekurensi nodal inguinalis yang dilaporkan adalah antara 0% dan 4%. Tingkat penektomi parsial sekunder pada sepuluh tahun adalah 3% untuk PeIN dan 10% untuk T1.

Empat studi, tiga dari institusi yang sama, melaporkan hasil pengobatan laser Nd: YAG secara total dari 150 pasien dengan *follow up* setidaknya empat tahun. Tingkat rekurensi lokal berkisar dari 10% sampai 48%. Satu studi melaporkan tingkat kelangsungan hidup *recurrence-free survival* 100%, 95% dan 89% pada satu, dua dan lima tahun, pada masing-masing. Rekurensi nodus inguinalis dilaporkan pada 21% pasien dan cancer-specific mortality dilaporkan sebagai 2% dan 9%. Tiga studi dari institusi yang sama melaporkan tingkat *overall survival* (OS) 100% pada empat tahun dan 85-95% pada tujuh tahun. Tingkat penektomi partial sekunder sangat berbeda, dengan 4% dalam satu penelitian dan 45% di penelitian lain. Satu studi melaporkan bahwa tidak ada komplikasi dan tidak ada efek samping pada fungsi kemih ataupun seksual.

Penelitian lain telah menyajikan data tentang berbagai pengobatan laser dengan CO₂ atau Nd: YAG laser, kombinasi keduanya, atau laser kalium titanyl

fosfat (KTP), dengan rata-rata *follow up* 32-60 bulan dengan stage PeIN hingga T3 disertakan. Studi ini melaporkan total 138 pasien, dengan lokal tingkat rekurensi 11%, 19% dan 26%. Dalam satu penelitian, *recurrence-free survival* pada lima tahun sebesar 88%. Probabilitas cancer-specific survival (CSS) pada lima tahun adalah 95% dalam satu penelitian, dan 2% pada lima tahun lagi.

4.1.3.2. Moh's micrographic surgery

Bedah mikrografik Moh adalah teknik historis dengan margin histologis diambil dalam bentuk geometris di sekitar konus eksisi. Deskripsi asli terdiri dari 33 pasien berturut-turut yang dirawat antara 1936 dan 1986 dengan 79% sembuh dalam lima tahun. Studi kedua melaporkan 68% *recurrence-free survival* pada tiga tahun, 32% rekurensi lokal dan 8% rekurensi nodus inguinal. Dalam kedua studi tersebut, satu amputasi parsial dan satu kematian spesifik kanker terjadi. Dalam rangkaian 48 kasus kontemporer, tidak ada rekurensi di antara 10 SCC invasif primer dengan angka kesembuhan 100% (rata-rata *follow up*, 161 bulan, median *follow up*, 177 bulan), tetapi satu rekurensi pada 19 kasus neoplasia intraepitel penis (angka kesembuhan 94,7%).

4.1.3.3. Glans resurfacing

Tiga penelitian telah melaporkan hasil *glans resurfacing* pada 71 pasien dengan PeIN atau T1 dengan median *follow up* selama 21-30 bulan. Tidak ada kematian khusus karena kanker yang dilaporkan, tingkat rekurensi lokal adalah 0% dan 6%, tanpa laporan rekurensi atau komplikasi nodal.

4.1.3.4. Glansektomi

Hasil glansektomi dilaporkan dalam tiga studi, sementara studi keempat juga dilaporkan pada glanspreserving surgery. Satu studi melaporkan 87 pasien

dengan enam lokal (6,9%), sebelas regional (12,6%) dan dua rekurensi sistemik (2,3%) dengan mean *follow up* 42 bulan. Dua penelitian lainnya melaporkan total 68 pasien dengan *follow up* 63 dan 114 bulan, dengan satu pasien (8%) mengalami rekurensi lokal, enam (9%) dengan rekurensi nodal inguinalis, dan tidak ada kematian khusus karena kanker.

4.1.3.5. Penektomi parsial

Hasil penektomi parsial dilaporkan dalam penelitian yang heterogen dengan total 184 pasien dengan tumor T1-T3 dan *follow up* selama 40-194 bulan. Tingkat rekurensi lokal berkisar antara 4-50% dan kematian spesifik karena kanker dari 0-27%. OS lima tahun yang dilaporkan berkisar antara 59-89%.

4.1.3.6. Ringkasan hasil teknik bedah

Meskipun konservatif, *organ-sparing surgery* dapat meningkatkan kualitas hidup (QoL), rekurensi lokal lebih mungkin terjadi dibandingkan setelah operasi amputasi untuk kanker penis. Dalam satu studi tingkat rekurensi lokal setelah *organ-sparing surgery* adalah 18%, sebagian besar terjadi dalam 36 bulan, dan amputasi diperlukan pada 17% rekurensi. Dibandingkan dengan ini, tingkat rekurensi lokal setelah operasi amputasi (parsial atau radikal) lebih rendah (4%). Glansektomi dengan sirkumsisi untuk pengobatan lesi penis yang kecil memiliki tingkat rekurensi lokal yang sangat rendah (2%).

Dalam satu kohort besar, pasien yang menjalani *organ-sparing surgery*, rekurensi lokal yang terisolasi adalah 8,9% dan disease-specific survival (DSS) lima tahun sebesar 91,7%. Grade tumor, stadium dan invasi limfovaskular merupakan prediktor rekurensi lokal. Dalam kohort terbesar dari operasi penis, insidensi kumulatif selama 5 tahun dari rekurensi lokal setelah *organ-sparing*

(termasuk pengobatan laser) adalah 27% sementara itu hanya 3,8% pada kelompok amputasi. Dari 451 pasien yang menjalani *organ-sparing surgery*, 16% akhirnya menjalani amputasi. Namun, tidak ada perbedaan yang signifikan dalam kelangsungan hidup antara kelompok *organ-sparing* dan kelompok amputasi. Hasil ini menunjukkan bahwa tingkat rekurensi lokal setelah operasi lebih tinggi dibandingkan dengan penektomi parsial, meskipun tingkat kelangsungan hidup tampaknya tidak terpengaruh.

4.1.4. Ringkasan hasil radioterapi untuk penyakit T1 dan T2

Radioterapi adalah *organ-preserving approach* dengan hasil yang baik pada pasien tertentu dengan lesi T1-2 dengan diameter <4 cm (LE: 2b). Ini dapat diberikan sebagai radioterapi eksternal dengan dosis minimum 60 Gy dikombinasikan dengan brachytherapy boost atau sebagai brachytherapy saja. Dilaporkan hasil yang baik dengan brakiterapi dengan tingkat control lokal berkisar antara 70-90%. Pernyataan konsensus American Brachytherapy Society dan Groupe Européen de Curiethérapie-European Society of Therapeutic Radiation Oncology untuk brachytherapy penis juga melaporkan tingkat pengendalian tumor yang baik, morbiditas yang dapat diterima dan preservasi organ fungsional untuk brachytherapy penis untuk tahap T1 dan T2. Tingkat preservasi penis 70-88% telah dilaporkan, dengan tingkat konservasi penis keseluruhan 87% dan 70% pada lima dan sepuluh tahun. *Pulsed-dose-rate brachytherapy* diperkenalkan sebagai modalitas baru dan 15% rekurensi lokal dilaporkan dalam satu series.

Dalam beberapa perbandingan pengobatan dengan bedah dan radioterapi, hasil operasi sedikit lebih baik. Dalam meta-analisis yang membandingkan pembedahan dan brachytherapy, OS 5 tahun dan tingkat kontrol lokal dengan pembedahan adalah 76%/84% untuk pembedahan dan 73% / 79% untuk

brachytherapy. Tingkat preservasi organ untuk brakiterapi adalah 74% dan tidak ada perbedaan dalam kelangsungan hidup. Rekurensi lokal setelah radioterapi dapat diselamatkan dengan operasi.

Komplikasi khusus radioterapi pada kanker penis adalah stenosis uretra (20-35%), nekrosis kelenjar (10-20%) dan *late* fibrosis dari corpora cavernosa (LE: 3). Dengan brachytherapy, meatal stenosis telah dilaporkan terjadi pada 40% kasus, tetapi jauh lebih rendah pada seri kontemporer di 73 pasien dengan hanya 6,6%. Dalam seri tersebut, 2,6% melaporkan nyeri saat berhubungan seksual dan 5,3% mengalami disuria selama 5 tahun. Amputasi penis untuk nekrosis diperlukan pada 6,8% pasien.

Hasil fungsional setelah radioterapi jarang dilaporkan. Dalam satu laporan, 17/18 pasien dengan ereksi normal sebelum pengobatan mempertahankan hal ini setelah pengobatan.

Tabel 10. Ringkasan komplikasi yang dilaporkan dan hasil onkologis dari pengobatan lokal *

Treatment	Complications	Local recurrence	Nodal recurrence	Cancer-specific deaths	References
ND: YAG laser	n.r.	10-48%	21%	2-9%	[94-96, 102]
CO ₂ laser	Bleeding, meatal stenosis, both <1%	14-23%	2-4%	n.r.	[91-93]
Lasers (unspecified)	Bleeding 8%, local infection 2%	11-26%	2%	2-3%	[104-107]
Moh's micrographic surgery	Local infection 3%, Meatal stenosis 6%	32%	8%	3-4%	[108-110]
Glans resurfacing	n.r.	4-6%	n.r.	n.r.	[88, 111,112,135]
Glansectomy	n.r.	8%	9%	n.r.	[113, 114)
Partial penectomy	n.r.	4-13%	14-19%	11-27%	[93, 117, 119, 120]
Brachytherapy	Meatal stenosis >40%	10-30%	n.r.	n.r.	[122, 123, 125]
External beam radiotherapy	Urethral stenosis 20-35%, Glans necrosis 10-20%	n.r.	n.r.	n.r.	[123, 127, 128, 132, 133]

* The ranges are the lowest and highest number of occurrences reported in different series

4.1.5. Rekomendasi pengobatan untuk kanker penis invasif (T2-T4)

4.1.5.1. Pengobatan penyakit invasif terbatas pada kelenjar dengan atau tanpa keterlibatan uretra (T2)

Glansektomi total, dengan atau tanpa *resurfacing* caput korporeal, direkomendasikan (LE: 3). Radioterapi adalah salah satu pilihan (lihat Bagian 6.1.6). Amputasi parsial harus dipertimbangkan pada pasien yang tidak layak untuk operasi rekonstruktif.

4.1.5.2. Pengobatan penyakit yang menyerang corpora cavernosa dan / atau uretra (T3)

Glansektomi dengan corporectomy distal dan rekonstruksi atau amputasi parsial dengan rekonstruksi adalah standar. Terapi radiasi adalah salah satu pilihan.

4.1.5.3. Pengobatan penyakit stadium lanjut yang menyerang struktur yang berdekatan (T4)

Amputasi parsial ekstensif atau penektomi total dengan uretrotomi perineum adalah pengobatan standar yang disarankan. Untuk kasus lokal lanjut dan kasus ulserasi, kemoterapi neoadjuvan dapat menjadi pilihan. Jika tidak, pilihan kemoterapi adjuvan atau radioterapi paliatif merupakan pilihan.

4.1.5.4. Rekurensi lokal setelah *organ-conserving surgery*

Prosedur organ-conserving kedua dapat dilakukan jika tidak ada invasi pada korpus kavernosum. Untuk rekurensi stadium besar atau tinggi, diperlukan amputasi partial atau total. Rekonstruksi falus total dapat ditawarkan kepada pasien yang menjalani amputasi total / subtotal.

4.1.6. Panduan untuk pengobatan lokal karsinoma penis yang bergantung pada stadium

Tumor primer	Penggunaan pengobatan preservasi organ bila memungkinkan	Strength rating
Tis	Pengobatan topikal dengan 5-fluorouracil (5-FU) atau imiquimod untuk lesi superfisial yang kuat dengan atau tanpa kontrol fotodinamik. Ablasi laser dengan karbon dioksida (CO₂) atau neodmium: laser yttrium-aluminium-garnet (Nd: YAG). <i>Glans resurfacing</i>	Kuat
Ta, T1a (G1,G2)	Eksisi lokal luas dengan sirkumsisi, CO₂ atau laser Nd: YAG dengan sirkumsisi. Ablasi laser dengan CO₂ atau Nd: laser YAG <i>Glans resurfacing</i> Glansektomi dengan rekonstruksi. Radioterapi untuk lesi <4 cm	Kuat
T1b (G3) and T2	Eksisi lokal yang luas ditambah rekonstruksi. Glansektomi dengan sirkumsisi dan rekonstruksi. Radioterapi untuk lesi dengan diameter <4 cm.	Kuat
T3	Amputasi parsial dengan rekonstruksi atau radioterapi untuk lesi dengan diameter <4 cm.	Kuat
T3 dengan invasi uretra	Penektomi parsial atau penektomi total dengan uretrotomi perineum.	Kuat
T4	Kemoterapi neoadjuvan diikuti dengan pembedahan pada responden atau radioterapi paliatif.	Lemah
Rekurensi lokal	<i>Salvage surgery</i> dengan penis-sparing pada rekurensi kecil atau amputasi parsial. Rekurensi stadium besar atau tinggi: amputasi sebagian atau total.	Lemah

4.2. Pengelolaan kelenjar getah bening regional

Perkembangan metastasis limfatik pada kanker penis mengikuti jalur drainase anatomis. Kelenjar getah bening inguinalis, diikuti oleh kelenjar getah bening pelvis, menyediakan sistem drainase regional penis. Kelenjar getah bening inguinalis superfisial dan dalam adalah kelompok nodus regional pertama yang terkena, yang dapat terjadi uni atau bilateral.

Nodus inguinalis 'sentinel', yaitu yang pertama kali dipengaruhi oleh penyebaran limfatik, tampaknya terletak di zona superior medial diikuti oleh zona inguinal sentral. Tidak ada penyebaran limfatik soliter yang telah diamati dari penis ke dua daerah inguinal inferior dan tidak ada drainase langsung ke kelenjar pelvis. Temuan ini mengkonfirmasi penelitian sebelumnya.

Penyakit nodus pelvis tidak terjadi tanpa metastasis kelenjar getah bening inguinalis ipsilateral. Juga, penyebaran metastasis crossover, dari satu inguinal ke pelvis kontralateral, tidak pernah dilaporkan. Penyebaran limfatik lebih lanjut dari nodus pelvis ke nodus retroperitoneal (para-aorta, para-kaval) diklasifikasikan sebagai penyakit metastasis sistemik.

Penatalaksanaan kelenjar getah bening regional sangat menentukan untuk kelangsungan hidup pasien. Penyembuhan dapat dicapai pada penyakit kelenjar getah bening terbatas yang terbatas pada kelenjar getah bening regional. Limfadenektomi radikal adalah pengobatan pilihan. Pengobatan multimodal yang menggabungkan operasi dan kemoterapi sering diindikasikan.

Penatalaksanaan kelenjar getah bening regional tergantung pada status klinis kelenjar getah bening inguinalis. Terdapat tiga kemungkinan skenario. Pertama, kelenjar getah bening klinis tampak normal pada palpasi dan tidak membesar. Kedua, kelenjar getah bening inguinalis membesar dan teraba secara uni maupun

bilateral. Ketiga, kelenjar getah bening inguinalis yang membesar dan terkadang mengalami ulserasi secara uni atau bilateral.

Pada pasien node-negatif secara klinis (cN0), penyakit mikro-metastasis terjadi hingga 25% kasus dan staging kelenjar getah bening invasif diperlukan karena tidak ada teknik pencitraan yang dapat diandalkan untuk mendeteksi atau menyingkirkan penyakit mikrometastasis. Pada kelenjar getah bening yang positif secara klinis (cN1 / cN2), penyakit metastasis sangat mungkin terjadi dan operasi kelenjar getah bening dengan histologi perlu dilakukan. Kelenjar getah bening inguinalis yang membesar (cN3) membutuhkan perawatan multimodal dengan kemoterapi dan pembedahan (neoadjuvan). Meskipun hanya terdapat pada satu nodus, penetrasi kapsuler / ekstensi ekstra nodal pada metastasis kelenjar getah bening memiliki risiko perkembangan yang tinggi dan diklasifikasikan sebagai pN3, yang juga memerlukan pengobatan multimodal.

4.2.1. Penatalaksanaan pasien dengan kelenjar getah bening inguinalis normal secara klinis (cN0)

Stratifikasi risiko untuk penyakit kelenjar getah bening inguinalis mikro-metastasis tergantung pada stadium, derajat dan ada / tidaknya invasi limfovaskular pada tumor primer. Tumor pTa / pTis dan tumor dengan *low grade* memiliki risiko penyebaran limfatik yang relatif rendah. Tumor well-differentiated G1 pT1 dianggap berisiko rendah, risiko menengah pT1G2 dan pT1G3 serta semua tumor stadium tinggi dianggap berisiko tinggi untuk penyebaran secara limfatik.

Untuk pasien ini, tiga strategi manajemen yang mungkin dilakukan: surveillance, staging nodal invasif atau limfadenektomi radikal. Limfadenektomi inguinalis dini pada pasien node-negatif secara klinis lebih baik untuk

kelangsungan hidup pasien secara jangka panjang dibandingkan dengan limfadenektomi dengan rekurensi nodal regional. Suatu studi prospektif yang membandingkan limfadenektomi bilateral, radioterapi dan surveillance pada pasien melaporkan limfadenektomi OS lima tahun secara signifikan lebih baik dibandingkan dengan radioterapi atau surveillance inguinal (74% vs. 66% dan 63%).

4.2.1.1. Surveillance

Surveilans kelenjar getah bening regional membawa risiko rekurensi regional yang timbul kemudian dari penyakit mikro-metastasis yang ada. Kelangsungan hidup pasien lebih dari 90% dengan limfadenektomi dini dan di bawah 40% dengan limfadenektomi untuk rekurensi regional. Pasien yang mempertimbangkan surveilans harus diberitahu tentang risiko ini. Surveilans hanya direkomendasikan pada pasien dengan tumor pTis / pTa dan dengan peringatan yang sesuai pada tumor G1 pT1 yang memiliki risiko rendah. Kepatuhan diperlukan dalam surveillance.

4.2.1.2. Invasive nodal staging

Karena tidak ada teknik pencitraan yang dapat mendeteksi penyakit mikro-metastasis, penentuan staging kelenjar getah bening invasif direkomendasikan untuk tumor pT1 dengan risiko menengah dan tinggi, serta untuk tumor T2-T4 (LE: 2b). Sitologi aspirasi fine-needle juga tidak dapat diandalkan untuk menyingkirkan penyakit mikro-metastasis dan tidak direkomendasikan.

Staging nodal invasif dapat dilakukan dengan dynamic sentinel-node biopsy (DSNB) atau dengan modified inguinal lymphadenectomy (mILND), keduanya merupakan teknik standar. Biopsi node sentinel dinamis bertujuan untuk

mendeteksi node sentinel yang terkena di kedua inguinal. Technetium-99m (^{99m}Tc) nano colloid yang diinjeksikan di sekitar lokasi kanker penis pada hari sebelum operasi sering dikombinasikan dengan patent blue. Probe sinar gamma yang digunakan secara intra-operatif untuk mendeteksi node sentinel, mungkin terjadi pada 97% kasus. Protokol telah distandarisasi untuk penggunaan rutin. Biopsi sentinel-node dinamis dilaporkan memiliki sensitivitas tinggi di beberapa pusat (90-94%) (LE: 2b). Dalam meta-analisis dari delapan belas studi, sensitivitas yang didapatkan adalah 88%, yang meningkat menjadi 90% dengan penambahan patent blue.

Modified ILND merupakan pilihan alternatif, tempat kelenjar getah bening inguinalis superfisial medial dan dari zona sentral diangkat secara bilateral (LE: 3), meninggalkan vena safena magna.

Kedua metode staging kelenjar getah bening invasif mungkin melewatkan penyakit mikro-metastasis yang menyebabkan rekurensi regional. Tingkat negatif palsu mungkin sebesar 12-15% untuk DSNB, bahkan di pusat yang berpengalaman. Tingkat negatif palsu mILND tidak diketahui. Tingkat negatif palsu pada mLND tidak diketahui. Jika metastasis kelenjar getah bening ditemukan, limfadenektomi inguinal radikal ipsilateral diindikasikan untuk dilakukan.

4.2.2. Penatalaksanaan pasien dengan nodus inguinal teraba (cN1 / cN2)

Dengan kelenjar getah bening inguinalis uni atau bilateral yang palpable (cN1 / cN2), penyakit kelenjar getah bening metastasis sangat mungkin terjadi. Gagasan bahwa ini mungkin peradangan dan pengobatan antibiotik harus digunakan pertama kali tidak berdasar dan berbahaya karena menunda pengobatan kuratif.

Pembesaran kelenjar getah bening inguinal yang teraba secara nyata harus diangkat dengan pembedahan, dinilai secara patologi (*frozen section*) dan, jika positif, limfadenektomi inguinal radikal harus dilakukan. Dalam kasus yang meragukan secara klinis, sitologi aspirasi *fine needle* dengan US-guided adalah pilihan.

Dalam kasus seperti itu, CT atau MRI dapat memberikan informasi staging tentang status nodus pelvis dan ¹⁸F-FDGPET/CT dapat mengidentifikasi metastasis tambahan. Biopsi sentinel-node dinamis tidak diindikasikan pada pasien dengan pembesaran kelenjar getah bening yang teraba (LE: 3).

4.2.2.1. Limfadenektomi inguinalis radikal

Limfadenektomi inguinalis radikal membawa morbiditas yang signifikan karena gangguan drainase getah bening dari kaki dan skrotum. Morbiditas bisa mencapai 50% dengan adanya faktor risiko yang signifikan seperti peningkatan indeks massa tubuh (BMI). Seri terbaru telah melaporkan morbiditas yang lebih rendah pada sekitar 25% kasus (LE: 2b). Limfadenektomi inguinalis radikal terapeutik dapat menyelamatkan hidup dan tidak boleh disepelekan terkait dengan morbiditas.

Penanganan jaringan harus cermat untuk meminimalkan morbiditas pasca operasi. Dinding pembuluh limfatik tidak mengandung otot polos dan oleh karena itu tidak dapat ditutup dengan elektrokauter. Banyaknya metal clip juga dapat menyebabkan masalah pasca operasi sehingga ligasi semua pembuluh limfatik disarankan. Morbiditas pasca operasi dapat dikurangi dengan mempertahankan vena safena dan tindakan pasca operasi untuk meningkatkan drainase, seperti stoking, perban, dressing tekanan inguinal atau vakum suction dan antibiotik profilaksis. Transposisi otot Sartorius tidak dianjurkan. Tidak ada manfaat

menggunakan perekat fibrin selama operasi. Pada kasus lanjutan mungkin memerlukan pembedahan rekonstruktif untuk menutup luka. Komplikasi yang paling sering dilaporkan adalah infeksi luka (1,2-1,4%), nekrosis kulit (0,6-47%), lymphoedema (5-13.9%) dan lymphocele formation (2.1-4%).

Teknik bedah invasif minimal (laparoscopi, bantuan robot) untuk limfadenektomi inguinalis secara teknis layak dan, dalam rangkaian kecil, telah dilaporkan secara signifikan mengurangi morbiditas pasca operasi kecuali untuk limfokel.

4.2.2.2. Limfadenektomi pelvis

Pasien dengan dua atau lebih metastasis kelenjar getah bening inguinalis di satu sisi dan / atau ekstensi kelenjar getah bening ekstrakapsular perlu menjalani limfadenektomi pelvis ipsilateral. Rekomendasi ini didasarkan pada studi dengan tingkat nodus pelvis positif yang ditemukan sebesar 23% pada kasus dengan lebih dari dua nodus inguinalis positif dan 56% pada kasus dengan lebih dari tiga nodus inguinal positif atau ekstensi ekstrakapsular (LE: 2b).

Nodus pelvis positif membawa prognosis yang lebih buruk daripada hanya metastasis nodus inguinalis (CSS selama lima tahun 71,0% vs. 33,2%). Dalam sebuah penelitian terhadap 142 pasien dengan nodus-positif inguinal, faktor risiko yang signifikan untuk metastasis nodus pelvis adalah jumlah nodus inguinalis positif (*cuttloff three*), diameter nodus metastasis inguinalis (*cut-off* 30 mm) dan ekstensi ekstra nodal. Persentase metastasis nodus pelvis adalah 0% tanpa faktor risiko ini dan 57,1% dengan ketiga faktor risiko tersebut.

Limfadenektomi pelvis dapat dilakukan bersamaan dengan limfadenektomi inguinalis atau sebagai prosedur sekunder. Jika diindikasikan diseksi pelvis bilateral, tindakan ini dapat dilakukan melalui insisi midline ekstrapéritoneal

suprapubik. Penting untuk menghindari penundaan yang tidak perlu jika prosedur ini diindikasikan.

4.2.2.3. Pengobatan Adjuvant

Pada pasien dengan penyakit pN2/pN3, kemoterapi adjuvant direkomendasikan setelah limfadenektomi (lihat Bagian 6.3.1). Satu studi retrospektif melaporkan DFS jangka panjang pada 84% pada pasien node-positif dengan kemoterapi adjuvan setelah operasi kelenjar getah bening radikal vs. 39% pada kontrol historis tanpa kemoterapi adjuvan setelah limfadenektomi. Studi yang lebih baru telah mengkonfirmasi manfaat kelangsungan hidup dari kemoterapi adjuvan setelah limfadenektomi inguinalis radikal.

Meskipun radioterapi adjuvan telah digunakan setelah limfadenektomi inguinalis, tidak ada data yang menunjukkan manfaat pasti bagi pasien. Radioterapi adjuvan setelah limfadenektomi inguinalis tidak boleh diberikan di luar studi klinis.

4.2.3. Penatalaksanaan pasien dengan nodus inguinal tetap (cN3)

Pasien dengan kelenjar getah bening inguinalis yang besar, kadang-kadang mengalami ulserasi, kelenjar getah bening inguinal memerlukan staging dengan CT thoraks, abdomen, dan pelvis untuk mengetahui kelenjar getah bening pelvis dan penyakit sistemik. Dalam kasus yang jelas secara klinis, verifikasi histologis dengan biopsi tidak diperlukan.

Pasien-pasien ini memiliki prognosis yang buruk. Pengobatan multimodal dengan kemoterapi neoadjuvan yang diikuti dengan limfadenektomi radikal dianjurkan. Responden kemoterapi neoadjuvan dengan operasi pasca-kemoterapi

telah dilaporkan mencapai kelangsungan hidup jangka panjang pada 37% kasus. Studi kontemporer telah mengkonfirmasi manfaat pasien ini.

4.2.4. Penatalaksanaan rekurensi kelenjar getah bening

Pasien dengan rekurensi regional harus dirawat dengan cara yang sama seperti pasien dengan penyakit cN1 / cN2 primer. Namun, pasien dengan rekurensi kelenjar getah bening regional setelah DSNB atau limfadenektomi inguinal yang dimodifikasi telah mengalami gangguan drainase limfatik inguinalis dan berisiko tinggi mengalami perkembangan metastasis yang ireguler. Nodus inguinal rekuren setelah limfadenektomi inguinalis radikal memiliki angka CSS selama lima tahun sebesar 16%. Tidak ada bukti manajemen terbaik dalam kasus seperti itu. Perawatan multimodal dengan neoadjuvan dan / atau kemoterapi adjuvan setelah operasi kelenjar getah bening radikal dianjurkan.

4.2.5. Peran radioterapi pada penyakit kelenjar getah bening

Radioterapi digunakan di beberapa institusi untuk pengobatan kelenjar getah bening inguinalis. Namun, ini tidak berdasarkan bukti. Salah satu percobaan prospektif pada kanker penis menemukan bahwa limfadenektomi radikal inguinalis lebih baik daripada radioterapi inguinalis untuk pasien kanker penis lymph-node positive.

Tidak ada bukti bahwa radioterapi adjuvan setelah limfadenektomi inguinalis radikal meningkatkan hasil onkologis. Satu studi melaporkan kelangsungan hidup jangka panjang yang buruk pada pasien dengan radioterapi inguinal dan pelvis adjuvan. Penelitian lain juga tidak menunjukkan manfaat bagi pasien.

Dalam satu studi retrospektif komparatif, kemoterapi adjuvan jauh lebih unggul daripada radioterapi adjuvant setelah limfadenektomi inguinal radikal pada pasien node-positif. Sebuah analisis retrospektif dari SEER database (National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results Program) dari 2.458 pasien kanker penis yang dirawat dengan baik dengan pembedahan saja atau pembedahan ditambah EBRT menyimpulkan bahwa penambahan adjuvan EBRT 'tidak memiliki efek berbahaya atau menguntungkan, pada CSS'.

4.2.6. Pedoman strategi pengobatan untuk metastasis nodal

Limfonodi regional	Manajemen limfonodi regional dasar dari tatalaksana kanker penis	Rating
Tidak ada limfonodi inguinal yang teraba (cN0)	Tis, TaG1, T1G1: pengawasan >T1G2: Staging limfonodi invasive dengan <i>bilateral modified inguinal lymphadenectomy</i> atau <i>dynamic sentinel node biopsy</i>	Kuat Kuat
Limfonodi inguinal teraba (cN1/cN2)	Radical inguinal lymphadenectomy	Kuat
Limfonodi inguinal terfiksir	Neoadjuvant kemoterapi diikuti radical inguinal limfadenektomi	Lemah
Limfonodi pelvis	Ipsilateral limfadenektomi pelvis jika dua atau lebih nodus inguinal yang terkena pada satu sisi (pN2) atau jika ekstrakapsuler nodus metastasis (pN3) ditemukan.	Kuat
Adjuvant kemoterapi	Pada pasien pN2/pN3 setelah radikal limfadenektomi	Kuat
Radioterapi	Tidak direkomendasikan pada penyakit limfonodi kecuali sebagai pilihan paliatif	Kuat

Karena kurangnya bukti positif ini, radioterapi tidak dapat direkomendasikan di luar uji coba terkontrol untuk pengobatan penyakit kelenjar getah bening pada kanker penis. Radioterapi profilaksis untuk penyakit cN0 tidak diindikasikan. Radioterapi untuk penyakit kelenjar getah bening lanjut tetap menjadi pilihan paliatif.

4.3. Kemoterapi

4.3.1. Kemoterapi adjuvan pada pasien node-positif setelah limfadenektomi inguinalis radikal

Perawatan multimodal dapat meningkatkan hasil akhir pasien. Kemoterapi adjuvan setelah limfadenektomi radikal pada pasien node-positif telah dilaporkan dalam beberapa seri kecil dan heterogen. Membandingkan studi klinis skala kecil yang berbeda sangatlah sulit.

Nilai kemoterapi adjuvan setelah limfadenektomi inguinalis radikal pada kanker penis nodus positif pertama kali ditunjukkan oleh sebuah penelitian yang melaporkan jangka panjang (DFS) 84% pada 25 pasien berturut-turut yang diobati dengan dua belas adjuvant mingguan dari vincristine, bleomycin, dan methotrexate (VBM) selama 1979-1990 dan dibandingkan dengan kelompok kontrol historis dari 38 pasien node-positif berturut-turut dengan limfadenektomi radikal (dengan atau tanpa radioterapi inguinal adjuvan) yang telah mencapai tingkat DFS yang hanya 39%.

Kelompok yang sama juga mempublikasikan hasil rejimen kemoterapi adjuvan dengan tiga rangkaian cisplatin dan 5-FU dengan toksisitas lebih rendah dan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan VBM (LE: 2b). Kelompok yang sama telah mempublikasikan hasil kemoterapi adjuvan dengan cisplatin, 5-FU

plus paclitaxel atau docetaxel (TPF), dengan tiga sampai empat siklus setelah reseksi penyakit pN2-3. Dari 19 pasien, 52,6% bebas penyakit setelah median *follow up* selama 42 bulan dan tolerabilitasnya baik. Hasil pengobatan adjuvan dengan paclitaxel dan cisplatin juga meningkatkan hasil.

Oleh karena itu, penggunaan kemoterapi adjuvan dianjurkan, khususnya bila pemberian kemoterapi kombinasi triple memungkinkan dan ada niat kuratif (LE: 2b). Tidak ada data mengenai kemoterapi adjuvan pada pasien stadium pN1. Oleh karena itu, kemoterapi adjuvan pada penyakit pN1 hanya direkomendasikan dalam uji klinis.

4.3.2. Kemoterapi neoadjuvan pada pasien dengan nodus inguinalis terfiksasi atau relaps

Pembesaran kelenjar getah bening inguinalis yang besar (cN3) menunjukkan penyakit metastasis limfatik yang luas. Operasi kelenjar getah bening primer umumnya tidak direkomendasikan karena reseksi bedah lengkap tidak mungkin dilakukan dan hanya beberapa pasien yang akan mendapat manfaat dari operasi saja.

Data yang terbatas tersedia tentang kemoterapi neoadjuvan sebelum operasi kelenjar getah bening inguinalis. Namun, hal ini memungkinkan untuk pengobatan dini penyakit sistemik dan pengurangan ukuran metastasis kelenjar getah bening inguinalis. Pada responden, pengobatan bedah lengkap dimungkinkan dengan respons klinis yang baik.

Hasil kemoterapi neoadjuvan untuk metastasis kelenjar getah bening inguinalis yang besar cukup sederhana dalam penelitian retrospektif termasuk lima sampai dua puluh pasien yang diobati dengan regimen bleomycin-vincristine-methotrexate (BVM) atau bleomycin-methotrexate-cisplatin (BMP), juga seperti dalam uji coba BMP dari Southwest Oncology Group. Namun,

toksisitas terkait pengobatan tidak dapat diterima karena kematian terkait bleomycin.

Kemoterapi Cisplatin / 5-FU (PF) mencapai tingkat respons 25-50% dengan toksisitas yang lebih dapat diterima. Selama periode 30 tahun, lima rejimen kemoterapi neoadjuvan yang berbeda digunakan pada dua puluh pasien, dengan kelangsungan hidup jangka panjang pada 37% responden yang menjalani operasi kelenjar getah bening radikal setelah kemoterapi neoadjuvan. Dalam studi kanker EORTC 30992, 26 pasien dengan penyakit stadium lanjut atau metastasis lokal menerima kemoterapi irinotecan dan cisplatin. Meskipun penelitian tidak memenuhi *primary endpoint* (tingkat respons), ada tiga kasus remisi lengkap secara patologis.

Percobaan fase II mengevaluasi pengobatan dengan empat siklus neoadjuvan paclitaxel, cisplatin, dan ifosfamide (TIP). Respon obyektif dilaporkan pada 15/30 pasien, termasuk tiga remisi lengkap secara patologis (pCR). Perkiraan waktu median untuk perkembangan (TTP) adalah 8,1 bulan dan median OS adalah 17,1 bulan (LE: 2a).

Kesamaan hipotetis antara SCC penis dan SCC kepala dan leher mengarah pada evaluasi, pada kanker penis, rejimen kemoterapi dengan efisiensi pada SCC kepala dan leher, termasuk taxanes. Kombinasi cisplatin dan 5-FU ditambah taksa telah digunakan dalam neoadjuvan dan adjuvan. Tingkat respons obyektif keseluruhan 44% yang dilaporkan pada 28 pasien yang diobati dengan neoadjuvantly, termasuk 14% pCR (LE: 2b). Demikian pula, uji coba fase II dengan TPF menggunakan docetaxel daripada paclitaxel melaporkan respons obyektif sebesar 38,5% pada 29 pasien metastasis atau stadium lanjut secara lokal, meskipun penelitian tidak memenuhi *primary endpoint*. Namun, ada toksisitas yang signifikan (LE: 2a). Bukti lebih lanjut dari manfaat kemoterapi neoadjuvant diterbitkan baru-baru ini.

Secara keseluruhan, hasil ini mendukung rekomendasi bahwa kemoterapi neoadjuvan yang menggunakan kombinasi triple berbasis cisplatin dan taksa harus digunakan pada pasien dengan penyakit nodal yang fixed, tidak dapat dioperasi (LE: 2a). Hampir tidak ada data mengenai potensi manfaat radiokemoterapi bersama dengan operasi kelenjar getah bening pada kanker penis. Oleh karena itu sebaiknya hanya digunakan dalam uji klinis terkontrol.

4.3.3. Kemoterapi paliatif pada penyakit lanjut dan kambuh

Sebuah penelitian retrospektif baru-baru ini terhadap 140 pasien dengan SCC penis lanjut melaporkan bahwa metastasis visceral dan status kinerja ECOG>1 adalah faktor prognostik independen, dan bahwa rejimen berbasis cisplatin memiliki hasil yang lebih baik daripada rejimen berbasis non-cisplatin setelah disesuaikan dengan faktor prognostik (LE: 3).

Sebelum taxanes diperkenalkan, data kemoterapi pada kanker penis dibatasi oleh jumlah kecil, heterogenitas pasien dan desain retrospektif (kecuali untuk percobaan EORTC). Tingkat respon awal berkisar antara 25% sampai 100%, dengan sangat sedikit respon yang bertahan dan sangat sedikit yang selamat dalam jangka panjang. Pengenalan taxanes ke dalam kemoterapi kanker penis telah meningkatkan aktivitas dan kemanjuran dari rejimen yang digunakan.

Hampir tidak ada data tentang kemoterapi lini kedua pada kanker penis. Satu laporan yang menggunakan monoterapi paclitaxel lini kedua melaporkan tingkat respons <30% dan tidak ada pasien yang selamat (LE: 2a). Secara anekdot, manfaat cisplatin lini kedua dengan gemcitabine telah diamati (LE: 4).

4.3.4. Kemoterapi intra-arteri

Kemoterapi intra-arteri yang mengacu pada aplikasi intra-aorta telah diujicobakan pada kasus-kasus lokal lanjut, terutama cisplatin dan gemcitabine

dalam seri kasus kecil. Terlepas dari respons klinis yang terbatas, hasilnya tidak meningkat secara signifikan.

4.3.5. Terapi bertarget

Obat yang ditargetkan telah digunakan sebagai pengobatan lini kedua dan dapat dianggap sebagai pengobatan agen tunggal dalam kasus yang sulit disembuhkan. Monoterapi yang ditargetkan Anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) telah diujicobakan, karena EGFR diekspresikan dalam SCC penis dan ada kesamaan yang diasumsikan dengan SCC kepala dan leher. Ada penelitian lain, terutama dengan antibodi monoclonal anti-EGFR panitumumab dan cetuximab, tanpa respon jangka panjang. Beberapa aktivitas inhibitor tirosin kinase telah dilaporkan juga. Diperlukan studi klinis lebih lanjut (LE: 4).

4.3.6. Rekomendasi kemoterapi

Rekomendasi	Kekuatan
Menawarkan pasien dengan tumor pN2-3 adjuvant kemoterapi setelah radikal limfadenektomi (tiga hingga empat siklus cisplatin, taxan dan 5-fluorouracil atau ifosfamide)	Kuat
Menawarkan pasien dengan non-reseksi atau rekuren metastasis limfonodi neoadjuvant kemoterapi (empat siklus cisplatin dan taxan regimen) diikuti pembedahan radikal	Lemah
Kemoterapi paliatif lain kepada pasien dengan penyakit sistemik	Lemah

5.1. Alasan follow up

Deteksi dini rekurensi meningkatkan kemungkinan pengobatan kuratif karena rekurensi lokal tidak secara signifikan mengurangi kelangsungan hidup jangka panjang jika berhasil diobati. Sebaliknya, penyakit yang telah menyebar ke kelenjar getah bening inguinalis sangat mengurangi laju DSS jangka panjang. *Follow up* juga penting dalam mendeteksi dan menangani komplikasi terkait pengobatan.

Rekurensi nodal lokal atau regional biasanya terjadi dalam dua tahun pengobatan primer. Setelah lima tahun, semua rekurensi merupakan lesi primer lokal atau baru. Ini mendukung rejimen *follow up* yang intensif selama dua tahun pertama, dengan *follow up* yang kurang intensif di kemudian hari selama total setidaknya lima tahun. *Follow up* setelah lima tahun dapat dihilangkan pada pasien yang akan melakukan pemeriksaan diri secara teratur.

5.2. Kapan dan bagaimana langkah *follow up*

Setelah pengobatan lokal dengan nodus inguinalis negatif, *follow up* harus mencakup pemeriksaan fisik penis dan inguinal untuk rekurensi lokal dan / atau regional. Pencitraan tambahan tidak terbukti bermanfaat. *Follow up* juga tergantung pada modalitas pengobatan utama. Histologi dari kelenjar harus diperoleh untuk memastikan status bebas penyakit setelah ablasi laser atau kemoterapi topikal.

Setelah pengobatan yang berpotensi kuratif untuk metastasis nodus inguinalis, pencitraan CT atau MRI untuk mendeteksi penyakit sistemik harus dilakukan dengan interval tiga bulanan selama dua tahun pertama.

Meskipun jarang, late local recurrence dapat terjadi, dengan metastasis yang mengancam jiwa menjadi sangat tidak biasa setelah lima tahun. Oleh karena itu, *follow up* rutin dapat dihentikan setelah lima tahun, asalkan pasien memahami kebutuhan untuk segera melaporkan setiap terjadi perubahan lokal. Pada pasien yang tidak mungkin untuk memeriksa sendiri, *follow up* jangka panjang mungkin diperlukan.

5.2.1. Rekurensi tumor primer

Rekurensi lokal lebih mungkin terjadi dengan semua jenis pengobatan hemat organ lokal tetapi tidak mempengaruhi tingkat kelangsungan hidup khusus kanker yang berbeda dengan rekurensi kelenjar getah bening regional. Rekurensi lokal terjadi selama dua tahun pertama pada hingga 27% pasien yang diobati dengan penis-preserving modalities. Setelah penektomi parsial, risiko rekurensi lokal sekitar 4-5%. Rekurensi lokal mudah dideteksi dengan pemeriksaan fisik, oleh pasien sendiri atau dokternya. Edukasi pasien merupakan bagian penting dari *follow up* dan pasien harus didorong untuk mengunjungi spesialis jika ada perubahan yang terlihat.

5.2.2. Rekurensi regional

Sebagian besar rekurensi regional terjadi selama dua tahun pertama setelah pengobatan, terlepas dari apakah surveilans atau stadium nodal invasif digunakan. Meskipun tidak mungkin, rekurensi regional dapat terjadi lebih dari dua tahun setelah pengobatan. Oleh karena itu disarankan untuk melanjutkan *follow up* pada

pasien ini. Tingkat rekurensi regional tertinggi (9%) terjadi pada pasien yang ditangani dengan surveilans, sedangkan terendah pada pasien yang telah menjalani stadium nodal invasif dengan limfadenektomi inguinalis yang dimodifikasi atau DSNB dan yang kelenjar getah beningnya negative (2,3%).

Penggunaan US dan *fine needle aspiration cytology* (FNAC) dalam kasus yang mencurigakan telah meningkatkan tingkat deteksi dini rekurensi regional. Tidak ada data yang mendukung penggunaan CT atau MRI secara rutin untuk *follow up* dari nodus inguinalis. Pasien yang telah menjalani operasi untuk metastasis kelenjar getah bening tanpa pengobatan adjuvan memiliki peningkatan risiko rekurensi regional sebesar 19%. Rekurensi regional membutuhkan pengobatan tepat waktu dengan limfadenektomi inguinalis radikal dan kemoterapi adjuvan.

5.3. Rekomendasi *follow up* kanker penis

	Interval <i>follow up</i>		Pemeriksaan dan investigasi	Minimal durasi <i>follow up</i>	Kekuatan
	Tahun pertama dan kedua	Tahun ketiga dan keempat			
Rekomendasi untuk <i>follow up</i> tumor primer					
Terapi preservasi-penis	Tiga bulan	Enam bulan	Pemeriksaan regular atau self-examination. Biopsi ulang setelah terapi laser atau topical untuk penile intraepithelialneoplasia	Lima tahun	Kuat
Amputasi	Tiga bulan	Satu tahun	Pemeriksaan regular atau self-examination.	Lima tahun	Kuat
Rekomendasi untuk <i>follow up</i> limfonodi inguinal					
Pengawasan	Tiga bulan	Enam bulan	Pemeriksaan regular atau self-examination.	Lima tahun	Kuat
pN0 pada awal terapi	Tiga bulan	Satu tahun	Pemeriksaan regular atau self-examination. Ultrasound dengan opsional FNAB	Lima tahun	Kuat
pN+ pada terapi awal	Tiga bulan	Enam bulan	Pemeriksaan regular atau self-examination. Ultrasound dengan opsional FNAB, CT/MRI	Lima tahun	Kuat

5.4. Kualitas hidup

5.4.1. Konsekuensi setelah pengobatan kanker penis

Pada pasien dengan kelangsungan hidup jangka panjang setelah pengobatan kanker penis, disfungsi seksual, masalah berkemih dan penampilan kosmetik penis dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien. Namun, hanya ada sedikit data tentang fungsi seksual dan kualitas hidup setelah pengobatan untuk kanker penis. Secara khusus, ada heterogenitas alat psikometri yang digunakan untuk menilai hasil kualitas hidup dan penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengembangkan ukuran hasil yang dilaporkan pasien khusus penyakit untuk kanker penis.

Studi banding

Hanya ada dua studi komparatif dalam literatur yang melaporkan hasil kualitas hidup terkait kesehatan (HRQoL) setelah operasi untuk kanker penis lokal. Satu studi membandingkan eksisi lokal yang luas dengan glansektomi. Di antara 41 pasien ada penurunan Indeks Fungsi Ereksi (IIEF) pasca operasi dan penulis menyimpulkan bahwa eksisi lokal menyebabkan hasil seksual yang lebih baik daripada glansektomi. Dalam studi lain dari 147 pasien, digunakan IIEF-15, Survei Kesehatan SF36 dan kuesioner Dampak Kanker. Dibandingkan dengan sampel populasi yang sesuai dengan usia, pria setelah penektomi parsial melaporkan lebih banyak masalah secara signifikan dengan orgasme, kosmesis, gangguan hidup dan fungsi kemih daripada mereka yang telah menjalani operasi hemat penis (83% vs. 43%, $p < 0,0001$). Menariknya, tidak ada perbedaan fungsi ereksi, hasrat seksual, kepuasan senggama atau kepuasan seksual secara keseluruhan.

5.4.2. Aktivitas seksual dan kualitas hidup setelah pemberian laser

Sebuah studi Swedia berbasis wawancara retrospektif setelah perawatan laser untuk penis PeIN di 58 dari 67 pasien yang bertahan dengan usia rata-rata 63 tahun, di antaranya 46 berpartisipasi, melaporkan penurunan yang nyata dalam beberapa praktik seksual, seperti stimulasi manual, belaian dan fellatio, tetapi tingkat kepuasan umum dengan kehidupan secara keseluruhan dan seksualitas yang serupa dengan populasi Swedia pada umumnya. Sebuah studi besar tentang CO₂ pengobatan laser kanker penis pada 224 pasien melaporkan tidak ada masalah dengan fungsi ereksi atau seksual setelah pengobatan. Dalam studi lain, tidak ada disfungsi seksual yang terjadi sembilan belas pasien dirawat.

5.4.3. Aktivitas seksual setelah glans resurfacing

Dalam satu studi dengan sepuluh pasien, 7/10 menyelesaikan kuesioner (IIEF-5 dan 9 item kuesioner yang tidak divalidasi) pada enam bulan. Skor rata-rata IIEF-5 adalah 24 (tidak ada disfungsi ereksi). Semua pasien yang aktif secara seksual sebelum pengobatan aktif setelah tiga sampai lima bulan, 7/7 menyatakan bahwa sensasi di ujung penis mereka tidak berbeda atau lebih baik setelah operasi, dan 5/7 pasien merasa bahwa kehidupan seks mereka telah membaik. Kepuasan pasien secara keseluruhan dengan pelapisan kembali kelenjar tinggi.

5.4.4. Aktivitas seksual setelah glansektomi

Dua penelitian melaporkan fungsi seksual setelah glansektomi. Dalam satu (n=68) dengan metodologi yang tidak jelas, 79% tidak melaporkan adanya penurunan ereksi spontan, kekakuan atau kapasitas penetrasi setelah operasi, dan 75% melaporkan pemulihan orgasme. Dalam studi lain, semua dua belas pasien telah kembali ke aktivitas seksual 'normal' satu bulan setelah operasi.

5.4.5. Fungsi seksual setelah penektomi parsial

Fungsi seksual setelah penektomi parsial dilaporkan oleh tiga penelitian. Dalam satu dengan 18 pasien dengan usia rata-rata 52 tahun, skor IIEF secara signifikan lebih buruk untuk semua domain fungsi seksual setelah operasi dan 55,6% pasien memiliki fungsi ereksi yang memungkinkan hubungan seksual. Pada pasien yang tidak melanjutkan aktivitas seksual, 50% merasa malu dengan penis kecil dan kelenjar yang hilang, sementara sepertiga lainnya menyalahkan komplikasi bedah. Dari mereka yang telah melanjutkan hubungan seksual, 66,7% melaporkan frekuensi dan tingkat aktivitas seksual yang sama seperti sebelum operasi, sedangkan 72,2% terus mengalami ejakulasi dan orgasme setiap kali melakukan aktivitas seksual. Secara keseluruhan, hanya 33,3% yang mempertahankan frekuensi hubungan seksual sebelum operasi dan merasa puas dengan kehidupan seks mereka.

Dalam penelitian lain, 'Kuesioner Fungsi Seksual Keseluruhan' digunakan pada 14 pasien dengan waktu rata-rata 11,5 bulan setelah operasi (kisaran 6-72). Sebelum operasi, semua pasien memiliki fungsi ereksi yang normal dan melakukan hubungan seksual minimal sebulan sekali. Pada 9/14 pasien, fungsi seksual 'normal' atau 'sedikit menurun', sedangkan 3/14 tidak melakukan hubungan seksual sejak operasi. Alei dkk. melaporkan peningkatan fungsi ereksi dari waktu ke waktu. Dalam laporan dari 25 pasien setelah penectomy parsial dan pembentukan neoglan, IIEF-5, Quality of Erection Questionnaire (QE), Erectile Dysfunction Inventory of Treatment Satisfaction (EDITS) dan Self-Esteem and Relationship (SEAR) digunakan. Studi ini melaporkan persentase kepuasan pasien dan pasangan yang tinggi dengan perawatan bedah dan pemulihan fungsi seksual, harga diri, dan kepuasan hubungan secara keseluruhan.

5.4.6. Kualitas hidup dan fungsi seksual setelah penektomi total

Pada sepuluh pasien dengan kanker penis yang dievaluasi setelah amputasi total penis, terdapat efek yang signifikan pada kehidupan seksual dan kualitas hidup secara keseluruhan, meskipun tidak ada implikasi negatif dalam hal hubungan pasangan, penilaian diri atau evaluasi maskulinitas.

5.4.7. Kualitas hidup setelah penektomi parsial

Beberapa instrumen kualitatif dan kuantitatif telah digunakan untuk menilai ‘perilaku dan penyesuaian psikologis’ dan ‘aktivitas sosial’ sebagai indikator kualitas hidup. Ketakutan yang dilaporkan pasien adalah mutilasi, kehilangan kenikmatan seksual dan kematian akibat kanker dan apa artinya ini bagi keluarga mereka. Studi tersebut melaporkan tidak ada tingkat kecemasan dan depresi yang signifikan pada General Health Questionnaire-12 dan Hospital Anxiety and Depression Scale. ‘Aktivitas sosial’ tetap sama setelah operasi dalam hal kondisi kehidupan, kehidupan keluarga, dan interaksi sosial.

5.5. Rekonstruksi falus total

Ada data yang sangat terbatas tentang rekonstruksi falus total setelah amputasi penis penuh atau hampir total. Meskipun tidak mungkin memulihkan fungsi tanpa protesis penis, hasil yang dapat diterima secara kosmetik dapat diperoleh.

5.6. Perawatan khusus

Karena kanker penis jarang terjadi, pasien harus dirujuk ke pusat dengan pengalaman dan keahlian dalam pengobatan lokal, diagnosis patologis, kemoterapi dan dukungan psikologis untuk pasien kanker penis. Beberapa negara telah memusatkan perawatan pasien kanker penis (Swedia, Denmark, Belanda, Inggris).

Referensi

1. Radmayr, C., et al., EAU Guidelines on Paediatric Urology. In: EAU Guidelines, edition presented at the annual EAU Congress Barcelona 2019. ISBN 978-94-92671-04-2. <https://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/>
2. Martinez-Pineiro, L., et al. EAU Guidelines on Urethral Trauma. EurUrol, 2010. 57: 791. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20122789>
3. Summerton, D.J., et al. EAU guidelines on iatrogenic trauma. EurUrol, 2012. 62: 628. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22717550>
4. Lumen, N., et al. Review of the current management of lower urinary tract injuries by the EAU Trauma Guidelines Panel. EurUrol, 2015. 67: 925. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25576009>
5. Serafetinides, E., et al. Review of the current management of upper urinary tract injuries by the EAU Trauma Guidelines Panel. Eur Urol, 2015. 67: 930. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25578621>
6. Guyatt, G.H., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ, 2008. 336: 924. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18436948>
7. Guyatt, G.H., et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? BMJ, 2008. 336: 995. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456631>
8. Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998. <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidencemarch-2009/>
9. Guyatt, G.H., et al. Going from evidence to recommendations. BMJ, 2008. 336: 1049. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18467413>

10. Soreide, K. Epidemiology of major trauma. *Br J Surg*, 2009. 96: 697.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19526611>
11. Middleton, P., The trauma epidemic. In: *Major Trauma*. Smith, J., Greaves, I., Porter, K. (2010) OxfordUniversityPress: Oxford.
12. Thornley, S., et al. Alcohol intake, marijuana use, and sleep deprivation on the risk of falls occurring at home among young and middle-aged adults: a case-cross over study. *N Z Med J*, 2014. 127: 32.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25447247>
13. Moore, E.E., et al. Organ injury scaling: spleen, liver, and kidney. *J Trauma*, 1989. 29: 1664. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2593197>
14. Monstrey, S.J., et al. Urological trauma and severe associated injuries. *Br J Urol*, 1987. 60: 393. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3427315>
15. MacKenzie, E.J., et al. A national evaluation of the effect of trauma-center care on mortality. *N Engl J Med*, 2006. 354: 366.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16436768>
16. Caterson, E.J., et al. Boston bombings: a surgical view of lessons learned from combat casualty care and the applicability to Boston's terrorist attack. *J Craniofac Surg*, 2013. 24: 1061.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23851738>
17. Feliciano DV, M.E., Mattox KL. , Trauma damage control, In: *Trauma*, F.D. Mattox KL, Moore EE, Editors. 2000, McGraw-Hill: New York.
18. Hirshberg, A., et al. 'Damage control' in trauma surgery. *Br J Surg*, 1993. 80: 1501. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8298911>
19. Rignault, D.P. Recent progress in surgery for the victims of disaster, terrorism, and war-Introduction. *World J Surg*, 1992. 16: 885.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1462624>

20. Rotondo, M.F., et al. 'Damage control': an approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. *J Trauma*, 1993. 35: 375. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8371295>
21. Slater, M.S., et al. Terrorism in America. An evolving threat. *Arch Surg*, 1997. 132: 1059. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9336502>
22. Frykberg, E.R. Medical management of disasters and mass casualties from terrorist bombings: how can we cope? *J Trauma*, 2002. 53: 201. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12169923>
23. Jacobs, L.M., Jr., et al. An emergency medical system approach to disaster planning. *J Trauma*, 1979. 19: 157. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/458880>
24. Eberle, B.M., et al. Thromboembolic prophylaxis with low-molecular-weight heparin in patients with blunt solid abdominal organ injuries undergoing non operative management: current practice and outcomes. *J Trauma*, 2011. 70: 141. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21217492>
25. Barrera, L.M., et al. Thromboprophylaxis for trauma patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013: CD008303. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23543562>
26. Meng, M.V., et al. Renal trauma: indications and techniques for surgical exploration. *World J Urol*, 1999. 17: 71. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10367364>
27. Wessells, H., et al. Renal injury and operative management in the United States: results of a population-based study. *J Trauma*, 2003. 54: 423. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12634519>
28. Santucci, R.A., et al. The literature increasingly supports expectant (conservative) management of renal trauma-a systematic review. *J Trauma*, 2005. 59: 493. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16294101>

29. Sujenthiran, A., et al. Is Nonoperative Management the Best First-line Option for High-grade Renal trauma? A Systematic Review. Eur Urol Focus, 2017. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753890>
30. Mingoli, A., et al. Operative and non operative management for renal trauma: comparison of outcomes. A systematic review and meta-analysis. Ther Clin Risk Manag, 2017. 13: 1127. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28894376>
31. Bjurlin, M.A., et al. Comparison of non operative management with renorrhaphy and nephrectomy in penetrating renal injuries. J Trauma, 2011. 71: 554. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21610541>
32. Santucci, R.A., et al. Evaluation and management of renal injuries: consensus statement of the renal trauma subcommittee. BJU Int, 2004. 93: 937. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142141>
33. Kansas, B.T., et al. Incidence and management of penetrating renal trauma in patients with multiorgan injury: extended experience at an inner city trauma center. J Urol, 2004. 172: 1355. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15371841>
34. Najibi, S., et al. Civilian gun shot wounds to the genitourinary tract: incidence, anatomic distribution, associated injuries, and outcomes. Urology, 2010. 76: 977. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20605196>
35. Shariat, S.F., et al. Evidence-based validation of the predictive value of the American Association for the Surgery of Trauma kidney injury scale. J Trauma, 2007. 62: 933. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17426551>
36. Santucci, R.A., et al. Validation of the American Association for the Surgery of Trauma organ injury severity scale for the kidney. J Trauma, 2001. 50: 195. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11242281>

37. Malaeb, B., et al. Should blunt segmental vascular renal injuries be considered an American Association for the Surgery of Trauma Grade 4 renal injury? *J Trauma Acute Care Surg*, 2014. 76: 484.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24458054>
38. Sierink, J.C., et al. Systematic review and meta-analysis of immediate total-body computed tomography compared with selective radiological imaging of injured patients. *Br J Surg*, 2012. 99 Suppl 1: 52.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22441856>
39. Huber-Wagner, S., et al. Effect of whole-body CT during trauma resuscitation on survival: a retrospective, multicentre study. *Lancet*, 2009. 373: 1455. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19321199>
40. Cachecho, R., et al. Management of the trauma patient with pre-existing renal disease. *Crit Care Clin*, 1994. 10: 523.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7922736>
41. Cozar, J.M., et al. [Management of injury of the solitary kidney]. *Arch Esp Urol*, 1990. 43: 15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2331159>
42. Sebastia, M.C., et al. Renal trauma in occult ureteropelvic junction obstruction: CT findings. *Eur Radiol*, 1999. 9: 611.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10354870>
43. Buchberger, W., et al. [Diagnosis and staging of blunt kidney trauma. A comparison of urinalysis, i.v. urography, sonography and computed tomography]. *Rofo*, 1993. 158: 507.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8507839>
44. Carroll, P.R., et al. Renovascular trauma: risk assessment, surgical management, and outcome. *J Trauma*, 1990. 30: 547.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2342137>
45. Eastham, J.A., et al. Radiographic evaluation of adult patients with blunt renal trauma. *J Urol*, 1992. 148: 266.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1635113>

46. Schmidlin, F.R., et al. The higher injury risk of abnormal kidneys in blunt renal trauma. *Scand J Urol Nephrol*, 1998. 32: 388.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9925001>
47. Chandhoke, P.S., et al. Detection and significance of microscopic hematuria in patients with blunt renal trauma. *J Urol*, 1988. 140: 16.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3379684>
48. Heyns, C.F. Renal trauma: indications for imaging and surgical exploration. *BJU Int*, 2004. 93: 1165. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15142132>
49. Sheth, S. et al. ACR Appropriateness Criteria® Renal trauma. 2012.
<https://acsearch.acr.org/docs/69373/Narrative/>
50. Morey, A.F., et al. Urotrauma: AUA guideline. *J Urol*, 2014. 192: 327.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24857651>
51. McCombie, S.P., et al. The conservative management of renal trauma: a literature review and practical clinical guideline from Australia and New Zealand. *BJU Int*, 2014. 114 Suppl 1: 13.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25124459>
52. Heller, M.T., et al. MDCT of renal trauma: correlation to AAST organ injury scale. *Clin Imaging*, 2014. 38: 410.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24667041>
53. Fischer, W., et al. JOURNAL CLUB: Incidence of Urinary Leak and Diagnostic Yield of Excretory Phase CT in the Setting of Renal Trauma. *AJR Am J Roentgenol*, 2015. 204: 1168.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26001225>
54. Colling, K.P., et al. Computed tomography scans with intravenous contrast: low incidence of contrast-induced nephropathy in blunt trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014. 77: 226.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25058246>

55. Valentino, M., et al. Contrast-enhanced US evaluation in patients with blunt abdominal trauma(). J Ultrasound, 2010. 13: 22.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23396012>
56. Mihalik, J.E., et al. The use of contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of solid abdominal organ injury in patients with blunt abdominal trauma. J Trauma AcuteCareSurg, 2012. 73: 1100.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22832765>
57. Cagini, L., et al. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) in blunt abdominal trauma. Crit Ultrasound J, 2013. 5 Suppl 1: S9.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23902930>
58. Morey, A.F., et al. Single shot intraoperative excretory urography for the immediate evaluation of renal trauma. J Urol, 1999. 161: 1088.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10081844>
59. Ku, J.H., et al. Is there a role for magnetic resonance imaging in renal trauma? Int J Urol, 2001. 8: 261.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11389740>
60. Leppaniemi, A., et al. MRI and CT in blunt renal trauma: anupdate. Semin Ultrasound CT MR, 1997. 18: 129.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9163832>
61. Wessells, H., et al. Preservation of renal function after reconstruction for trauma: quantitative assessment with radionuclide scintigraphy. J Urol, 1997. 157: 1583. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9112481>
62. Schmidlin, F.R., et al. [The conservative treatment of major kidney injuries]. Ann Urol (Paris), 1997. 31: 246.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9480627>
63. Thall, E.H., et al. Conservative management of penetrating and blunt Type III renal injuries. Br J Urol, 1996. 77: 512.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8777609>

64. Alsikafi, N.F., et al. Non operative management outcomes of isolated urinary extravasation following renal lacerations due to external trauma. *J Urol*, 2006. 176: 2494. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085140>
65. Buckley, J.C., et al. Selective management of isolated and non isolated grade IV renal injuries. *J Urol*, 2006. 176: 2498. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085141>
66. Haas, C.A., et al. Use of ureteral stents in the management of major renal trauma with urinary extravasation: is there a role? *J Endourol*, 1998. 12: 545. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9895260>
67. Moudouni, S.M., et al. Management of major blunt renal lacerations: is a non operative approach indicated? *Eur Urol*, 2001. 40: 409. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11713395>
68. Keihani, S., et al. Contemporary management of high-grade renal trauma: Results from the American Association for the Surgery of Trauma Genitourinary Trauma study. *J Trauma Acute Care Surg*, 2018. 84: 418. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29298242>
69. Elliott, S.P., et al. Renal arterial injuries: a single center analysis of management strategies and outcomes. *J Urol*, 2007. 178: 2451. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17937955>
70. Sartorelli, K.H., et al. Nonoperative management of hepatic, splenic, and renal injuries in adults with multiple injuries. *J Trauma*, 2000. 49: 56. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10912858>
71. Toutouzas, K.G., et al. Nonoperative management of blunt renal trauma: a prospective study. *Am Surg*, 2002. 68: 1097. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12516817>
72. Dugi, D.D., 3rd, et al. American Association for the Surgery of Trauma grade 4 renal injury substratification into grades 4a (low risk) and 4b (high risk). *J Urol*, 2010. 183: 592.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20018329>

73. Hammer, C.C., et al. Effect of an institutional policy of non operative treatment of grades I to IV renal injuries. J Urol, 2003. 169: 1751.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12686825>
74. Jawas, A., et al. Management algorithm for complete blunt renal artery occlusion in multiple trauma patients: case series. Int J Surg, 2008. 6: 317.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18590988>
75. Armenakas, N.A., et al. Indications for non operative management of renal stabwounds. J Urol, 1999. 161: 768.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10022681>
76. Jansen, J.O., et al. Selective non-operative management of abdominal gunshot wounds: survey of practise. Injury, 2013. 44: 639.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22341771>
77. Bernath, A.S., et al. Stab wounds of the kidney: conservative management in flank penetration. J Urol, 1983. 129: 468.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6834529>
78. Wessells, H., et al. Criteria for non operative treatment of significant penetrating renal lacerations. J Urol, 1997. 157: 24.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8976207>
79. DuBose, J., et al. Selective non-operative management of solid organ injury following abdominal gunshot wounds. Injury, 2007. 38: 1084.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17544428>
80. Shefler, A., et al. [The role of non operative management of penetrating renal trauma]. Harefuah, 2007. 146: 345.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17674549>
81. Hope, W.W., et al. Non-operative management in penetrating abdominal trauma: is it feasible at a Level II trauma center? J Emerg Med, 2012. 43: 190. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22051843>

82. Raza, S.J., et al. Outcomes of renal salvage for penetrating renal trauma: a single institution experience. *Can J Urol*, 2018. 25: 9323.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29900820>
83. Lanchon, C., et al. High Grade Blunt Renal Trauma: Predictors of Surgery and Long-Term Outcomes of Conservative Management. A Prospective Single Center Study. *J Urol*, 2016. 195: 106.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26254724>
84. Shoobridge, J.J., et al. A 9-year experience of renal injury at an Australian level 1 trauma centre. *BJU Int*, 2013. 112 Suppl 2: 53.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23418742>
85. Vander Wilden, G.M., et al. Successful non operative management of the most severe blunt renal injuries: a multi center study of the search consortium of New England Centers for Trauma. *JAMA Surg*, 2013. 148: 924. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23945834>
86. Charbit, J., et al. What are the specific computed tomography scan criteria that can predict or exclude the need for renal angioembolization after high-grade renal trauma in a conservative management strategy? *J Trauma*, 2011. 70: 1219. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23945834>
87. Lin, W.C., et al. Computed tomographic imaging in determining the need of embolization for high grade blunt renal injury. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013. 74: 230. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23271099>
88. Huber, J., et al. Selective transarterial embolization for post traumatic renal hemorrhage: a second try is worth while. *J Urol*, 2011. 185: 1751.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21420122>
89. Hotaling, J.M., et al. Analysis of diagnostic angiography and angioembolization in the acute management of renal trauma using a national data set. *J Urol*, 2011. 185: 1316.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21334643>

90. Saour, M., et al. Effect of renal angioembolization on post-traumatic acute kidney injury after high grade renal trauma: a comparative study of 52 consecutive cases. *Injury*, 2014. 45: 894.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24456608>
91. Moolman, C., et al. Non operative management of penetrating kidney injuries: a prospective audit. *J Urol*, 2012. 188: 169.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22591960>
92. Davis, P., et al. Assessing the usefulness of delayed imaging in routine follow up for renal trauma. *J Urol*, 2010. 184: 973.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643462>
93. Hadjipavlou, M., et al. Managing penetrating renal trauma: experience from two major trauma centres in the UK. *BJU Int*, 2018. 121: 928.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29438587>
94. Husmann, D.A., et al. Major renal lacerations with a devitalized fragment following blunt abdominal trauma: a comparison between non operative (expectant) versus surgical management. *J Urol*, 1993. 150: 1774.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24072011>
95. McAninch, J.W., et al. Renal reconstruction after injury. *J Urol*, 1991. 145: 932. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2016804>
96. Robert, M., et al. Management of major blunt renal lacerations: surgical or non operative approach? *Eur Urol*, 1996. 30: 335.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8931966>
97. Nash, P.A., et al. Nephrectomy for traumatic renal injuries. *J Urol*, 1995. 153: 609. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7861494>
98. Gonzalez, R.P., et al. Surgical management of renal trauma: is vascular control necessary? *J Trauma*, 1999. 47: 1039.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10608530>

99. Rostas, J., et al. Intraoperative management of renal gun shot injuries: is mandatory exploration of Gerota's fascianecessary? Am J Surg, 2016. 211: 783. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26867480>
100. Davis, K.A., et al. Predictors of the need for nephrectomy after renal trauma. J Trauma, 2006. 60: 164.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16456451>
101. Wright, J.L., et al. Renal and extrarenal predictors of nephrectomy from the national trauma data bank. J Urol, 2006. 175: 970.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469594>
102. DiGiacomo, J.C., et al. The role of nephrectomy in the acutely injured. Arch Surg, 2001. 136: 1045.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11529828>
103. Brandes, S.B., et al. Reconstructive surgery for trauma of the upper urinary tract. UrolClinNorth Am, 1999. 26: 183.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10086060>
104. Shekarriz, B., et al. The use of fibrin sealant in urology. J Urol, 2002. 167: 1218. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832701>
105. Knudson, M.M., et al. Outcome after major renovascular injuries: a Western trauma association multi center report. J Trauma, 2000. 49: 1116.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11130498>
106. Tillou, A., et al. Renal vascular injuries. Surg Clin North Am, 2001. 81: 1417. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11766183>
107. Tasian, G.E., et al. Evaluation of renal function after major renal injury: correlation with the American Association for the Surgery of Trauma Injury Scale. J Urol, 2010. 183: 196.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19913819>

108. Fiard, G., et al. Long-term renal function assessment with dimercapto-succinic acid scintigraphy after conservative treatment of major renal trauma. *J Urol*, 2012. 187: 1306.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22341289>
109. Montgomery, R.C., et al. Post traumatic renovascular hypertension after occult renal injury. *J Trauma*, 1998. 45: 106.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9680021>
110. Heyns, C.F., et al. Increasing role of angiography and segmental artery embolization in the management of renal stabwounds. *J Urol*, 1992. 147: 1231. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1569655>
111. Monstrey, S.J., et al. Renal trauma and hypertension. *J Trauma*, 1989. 29: 65. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2911106>
112. Lebech, A., et al. [Hypertension following blunt kidney injury]. *Ugeskr Laeger*, 1990. 152: 994. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2183457>
113. Wang, K.T., et al. Late development of renal arteriovenous fistula following gun shot trauma-a case report. *Angiology*, 1998. 49: 415.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9591535>
114. Elliott, S.P., et al. Ureteral injuries: external and iatrogenic. *Urol Clin North Am*, 2006. 33: 55. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16488280>
115. Blackwell, R.H., et al. Complications of Recognized and Unrecognized Iatrogenic Ureteral Injury at Time of Hysterectomy: A Population Based Analysis. *J Urol*, 2018. 199: 1540.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29408429>
116. Pereira, B.M., et al. A review of ureteral injuries after external trauma. *Scand J Trauma Resusc EmergMed*, 2010. 18: 6.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20128905>
117. Mc Geady, J.B., et al. Current epidemiology of genitourinary trauma. *Urol Clin North Am*, 2013. 40: 323.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23905930>

118. Siram, S.M., et al. Ureteral trauma: pattern and mechanisms of injury of an uncommon condition. *Am J Surg*, 2010. 199: 566.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20359576>
119. Serkin, F.B., et al. Combaturologic trauma in US military overseas contingency operations. *J Trauma*, 2010. 69 Suppl 1: S175.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20622614>
120. Brandes, S., et al. Diagnosis and management of ureteric injury: an evidence-based analysis. *BJU Int*, 2004. 94: 277.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15291852>
121. Chou, M.T., et al. Prophylactic ureteral catheterization in gynecologic surgery: a 12-year randomized trial in a community hospital. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2009. 20: 689.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19165412>
122. Delacroix, S.E., Jr., et al. Urinary tract injuries: recognition and management. *Clin Colon Rectal Surg*, 2010. 23: 104.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21629628>
123. Visco, A.G., et al. Cost-effectiveness of universal cystoscopy to identify ureteral injury at hysterectomy. *Obstet Gynecol*, 2001. 97: 685.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11339916>
124. Halabi, W.J., et al. Ureteral injuries in colorectal surgery: an analysis of trends, outcomes, and risk factors over a 10-year period in the United States. *Dis Colon Rectum*, 2014. 57: 179.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24401879>
125. Johnson, D.B., et al. Complications of ureteroscopy. *Urol Clin North Am*, 2004. 31: 157. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15040412>
126. Petersen, S.S., et al. Rate of Urologic Injury with Robotic Hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol*, 2018. 25: 867.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29337210>

127. Schimpf, M.O., et al. Universal ureteral stent placement at hysterectomy to identify ureteral injury: a decisionanalysis. *BJOG*, 2008. 115: 1151.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18518875>
128. Hesselman, S., et al. Effect of remote cesarean delivery on complications during hysterectomy: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol*, 2017. 217: 564 e1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28735704>
129. Gilmour, D.T., et al. Rates of urinary tract injury from gynecologic surgery and the role of intraoperative cystoscopy. *Obstet Gynecol*, 2006. 107: 1366.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16738165>
130. Wu, H.H., et al. The detection of ureteral injuries after hysterectomy. *J Minim InvasiveGynecol*, 2006. 13: 403.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16962522>
131. Pokala, N., et al. A randomized controlled trial comparing simultaneous intra-operative vs sequential prophylactic ureteric catheterin section in re-operative and complicated colorectal surgery. *Int J Colorectal Dis*, 2007. 22: 683. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17031654>
132. Jhaveri, J.K., et al. Ureteral injuries sustained during robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol*, 2014. 28: 318.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24147874>
133. Kunkle, D.A., et al. Delayed diagnosis of traumatic ureteral injuries. *J Urol*, 2006. 176: 2503. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085143>
134. Parpala-Sparman, T., et al. Increasing numbers of ureteric injuries after the introduction of laparoscopic surgery. *Scand J Urol Nephrol*, 2008. 42: 422.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18609278>
135. Medina, D., et al. Ureteral trauma: preoperative studies neither predict injury norprevent missed injuries. *J Am Coll Surg*, 1998. 186: 641.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9632150>

136. Lucarelli, G., et al. Delayed relief of ureteral obstruction is implicated in the long-term development of renal damage and arterial hypertension in patients with unilateral ureteral injury. *J Urol*, 2013. 189: 960.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23017525>
137. Alabousi, A., et al. Multi-modality imaging of the leaking ureter: why does detection of traumatic and iatrogenic ureteral injuries remain a challenge? *Emerg Radiol*, 2017. 24: 417.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28451770>
138. Speicher, P.J., et al. Ureteral stenting in laparoscopic colorectal surgery. *J Surg Res*, 2014. 190: 98. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24656474>
139. Coakley, K.M., et al. Prophylactic Ureteral Catheters for Colectomy: A National Surgical Quality Improvement Program-Based Analysis. *Dis Colon Rectum*, 2018. 61: 84.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29215477>
140. Hassinger, T.E., et al. Ureteral stents increase risk of post operative acute kidney injury following colorectal surgery. *Surg Endosc*, 2018. 32: 3342.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29340810>
141. Smith, T.G., 3rd, et al. Damage control maneuvers for urologic trauma. *Urol Clin North Am*, 2013. 40: 343.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23905932>
142. Koukouras, D., et al. Percutaneous minimally invasive management of iatrogenic ureteral injuries. *J Endourol*, 2010. 24: 1921.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20964484>
143. El Abd, A.S., et al. Immediate and late management of iatrogenic ureteric injuries: 28 years of experience. *Arab J Urol*, 2015. 13: 250.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26609443>
144. Png, J.C., et al. Principles of ureteric reconstruction. *Curr Opin Urol*, 2000. 10: 207. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10858898>

145. Khan, F., et al. Management of uretero pelvic junction obstruction in adults. *Nat Rev Urol*, 2014. 11: 629.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25287785>
146. Burks, F.N., et al. Management of iatrogenic ureteral injury. *TherAdvUrol*, 2014. 6: 115. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24883109>
147. Wenske, S., et al. Outcomes of distal ureteral reconstruction through reimplantation with psoas hitch, Boari flap, or ureteroneocystostomy for benign or malignant ureteral obstruction or injury. *Urology*, 2013. 82: 231.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23642933>
148. Chung, B.I., et al. The use of bowel for ureteral replacement for complex ureteral reconstruction: long-term results. *J Urol*, 2006. 175: 179.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16406903>
149. Armatys, S.A., et al. Use of ileum as ureteral replacement in urological reconstruction. *J Urol*, 2009. 181: 177.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19013597>
150. Meng, M.V., et al. Expanded experience with laparoscopic nephrectomy and auto transplantation for severe ureteral injury. *J Urol*, 2003. 169: 1363.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12629362>
151. Decaestecker, K., et al. Robot-assisted Kidney Autotransplantation: A Minimally Invasive Way to Salvage Kidneys. *Eur Urol Focus*, 2018. 4: 198.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30093358>
152. Zhao, L.C., et al. Robotic Ureteral Reconstruction Using Buccal Mucosa Grafts: A Multi-institutional Experience. *EurUrol*, 2017.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29239749>
153. Pereira, B.M., et al. Bladder injuries after external trauma: 20 years experience report in a population-based cross-sectional view. *World J Urol*, 2013. 31: 913. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22544337>

154. Figler, B.D., et al. Multi-disciplinary update on pelvic fracture associated bladder and urethral injuries. *Injury*, 2012. 43: 1242.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22592152>
155. Wirth, G.J., et al. Advances in the management of blunt traumatic bladder rupture: experience with 36 cases. *BJU Int*, 2010. 106: 1344.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20438556>
156. Deibert, C.M., et al. The association between operative repair of bladder injury and improved survival: results from the National Trauma Data Bank. *J Urol*, 2011. 186: 151. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21575961>
157. Matlock, K.A., et al. Blunt traumatic bladder rupture: a 10-year perspective. *Am Surg*, 2013. 79: 589. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23711268>
158. Johnsen, N.V., et al. Epidemiology of Blunt Lower Urinary Tract Trauma With and Without Pelvic Fracture. *Urology*, 2017. 102: 234.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28043650>
159. Johnsen, N.V., et al. Evaluating the Role of Operative Repair of Extraperitoneal Bladder Rupture Following Blunt Pelvic Trauma. *J Urol*, 2016. 195: 661. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26318983>
160. Urry, R.J., et al. The incidence, spectrum and outcomes of traumatic bladder injuries within the Pietermaritzburg Metropolitan Trauma Service. *Injury*, 2016. 47: 1057. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26854075>
161. Cinman, N.M., et al. Gunshot wounds to the lower urinary tract: a single-institution experience. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013. 74: 725.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425728>
162. Al-Azzawi, I.S., et al. Lower genitourinary trauma in modern warfare: the experience from civil violence in Iraq. *Injury*, 2014. 45: 885.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24485550>
163. Williams, M., et al. Management of combat-related urological trauma in the modern era. *Nat Rev Urol*, 2013. 10: 504.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23877722>

164. Cordon, B.H., et al. Iatrogenic non endoscopic bladder injuries over 24 years: 127 cases at a single institution. *Urology*, 2014. 84: 222.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24857278>
165. Ford, A.A., et al. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 7: CD006375.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28756647>
166. Golan, S., et al. Transurethral resection of bladder tumour complicated by perforation requiring open surgical repair-clinical characteristics and oncological outcomes. *BJU Int*, 2011. 107: 1065.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20860654>
167. El Hayek, O.R., et al. Evaluation of the incidence of bladder perforation after transurethral bladder tumor resection in a residency setting. *J Endourol*, 2009. 23: 1183. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19530900>
168. Sugihara, T., et al. Comparison of perioperative outcomes including severe bladder injury between monopolar and bipolar transurethral resection of bladder tumors: a population based comparison. *J Urol*, 2014. 192: 1355.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24893311>
169. Venkatramani, V., et al. Monopolar versus bipolar transurethral resection of bladder tumors: a single center, parallelarm, randomized, controlledtrial. *J Urol*, 2014. 191: 1703. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24333244>
170. Collado, A., et al. Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors. *J Urol*, 2000. 164: 1529.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11025697>
171. Shazly, S.A., et al. Robotic radical hysterectomy in early stage cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*, 2015. 138: 457. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26056752>

172. Brummer, T.H., et al. FINHYST, a prospective study of 5279 hysterectomies: complications and their risk factors. Hum Reprod, 2011. 26: 1741. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21540244>
173. Billfeldt, N.K., et al. A Swedish population-based evaluation of benign hysterectomy, comparing minimally invasive and abdominal surgery. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2018. 222: 113. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29408741>
174. Tarney, C.M. Bladder Injury During Cesarean Delivery. Curr Womens Health Rev, 2013. 9: 70. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24876830>
175. Honore, C., et al. HIPEC for peritoneal carcinomatosis: does an associated urologic procedure increase morbidity? Ann SurgOncol, 2012. 19: 104. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21638092>
176. Sawkar, H.P., et al. Frequency of lower urinarytract injury after gastrointestinal surgery in the nation wide in patient sample database. Am Surg, 2014. 80: 1216. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25513920>
177. Kockerling, F., et al. TEP versus TAPP: comparison of the perioperative outcome in 17,587 patientswith a primary unilateral inguinal hernia. Surg Endosc, 2015. 29: 3750. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25805239>
178. Balbay, M.D., et al. The actual incidence of bladder perforation following transurethral bladder surgery. J Urol, 2005. 174: 2260. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280794>
179. Nieder, A.M., et al. Transurethral bladder tumor resection: intraoperative and post operative complications in a residency setting. J Urol, 2005. 174: 2307. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16280830>
180. Welk, B.K., et al. Are male slings for post-prostatectomy incontinence a valid option?Curr Opin Urol, 2010. 20: 465. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20838219>

181. Novara, G., et al. Updated systematic review and meta-analysis of the comparative data on colposuspensions, pubovaginal slings, and midurethral tapes in the surgical treatment of female stress urinary incontinence. *EurUrol*, 2010. 58: 218. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20434257>
182. Maher, C., et al. Transvaginal mesh or grafts compared with native tissue repair for vaginal prolapse. *Cochrane Database SystRev*, 2016. 2: CD012079. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26858090>
183. Maher, C.F., et al. Laparoscopic sacral colpopexy versus total vaginal mesh for vaginal vaultprolapse: a randomizedtrial. *Am J ObstetGynecol*, 2011. 204: 360 e1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21306698>
184. Ogah, J., et al. Minimally invasive synthetic suburethral sling operations for stress urinary incontinence in women: a short version Cochrane review. *Neurourol Urodyn*, 2011. 30: 284. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21412819>
185. Pereira, B.M., et al. Penetrating bladder trauma: a high risk factor for associated rectal injury. *Adv Urol*, 2014. 2014: 386280. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24527030>
186. Clarke-Pearson, D.L., et al. Complications of hysterectomy. *Obstet Gynecol*, 2013. 121: 654. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23635631>
187. Manikandan, R., et al. Percutaneous peritoneal drainage for intraperitoneal bladder perforations during transurethral resection of bladder tumors. *J Endourol*, 2003. 17: 945. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14744369>
188. Patel, B.N., et al. Imaging of iatrogenic complications of the urinarytract: kidneys, ureters, and bladder. *Radiol Clin North Am*, 2014. 52: 1101. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25173661>
189. Lehnert, B.E., et al. Lower male genitourinary trauma: a pictorial review. *Emerg Radiol*, 2014. 21: 67. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24052083>

190. Quagliano, P.V., et al. Diagnosis of blunt bladder injury: A prospective comparative study of computed tomography cystography and conventional retrograde cystography. *J Trauma*, 2006. 61: 410.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16917459>
191. Ramchandani, P., et al. Imaging of genitourinary trauma. *AJR Am J Roentgenol*, 2009. 192: 1514.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19457813>
192. Alperin, M., et al. Conservative management of post operatively diagnosed cystotomy. *Urology*, 2009. 73: 1163 e17.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18514295>
193. Teeluckdharry, B., et al. Urinary Tract Injury at Benign Gynecologic Surgery and the Role of Cystoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 2015. 126: 1161.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26551173>
194. Stember, D.S., et al. Outcomes of abdominal wall reservoir placement in inflatable penile prosthesis implantation: a safe and efficacious alternative to the space of Retzius. *J Sex Med*, 2014. 11: 605.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24286533>
195. Oh, J.S., et al. Effectiveness of the combat pelvic protection system in the prevention of genital and urinary tract injuries: An observational study. *J Trauma Acute Care Surg*, 2015. 79: S193.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406430>
196. Pansadoro, A., et al. Conservative treatment of intraperitoneal bladder perforation during transurethral resection of bladder tumor. *Urology*, 2002. 60: 682. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12385934>
197. Inaba, K., et al. Selective nonoperative management of torso gun shot wounds: when is it safe to discharge? *J Trauma*, 2010. 68: 1301.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22341771>

198. Lee, J.S., et al. Urologic complications following obstetric and gynecologic surgery. *Korean J Urol*, 2012. 53: 795.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23185673>
199. Traxer, O., et al. Technique and complications of transurethral surgery for bladder tumours. *BJU Int*, 2004. 94: 492.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15329099>
200. MacDonald, S., et al. Complications of Transvaginal Mesh for Pelvic Organ Prolapse and Stress Urinary Incontinence: Tips for Prevention, Recognition, and Management. *Eur Urol Focus*, 2016. 2: 260.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28723371>
201. Inaba, K., et al. Prospective evaluation of the utility of routine post operative cystogram after traumatic bladder injury. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013. 75: 1019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24256676>
202. Latini, J.M., et al. SIU/ICUD Consultation On Urethral Strictures: Epidemiology, etiology, anatomy, and nomenclature of urethral stenoses, strictures, and pelvic fracture urethral disruption injuries. *Urology*, 2014. 83: S1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210733>
203. Falcone, M., et al. Current Management of Penile Fracture: An Up-to-Date Systematic Review. *Sex Med Rev*, 2017.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28874325>
204. Barros, R., et al. Primary urethral reconstruction results in penile fracture. *Ann R Coll Surg Engl*, 2018. 100: 21.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29022780>
205. Bjurlin, M.A., et al. Clinical characteristics and surgical outcomes of penetrating external genital injuries. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013. 74: 839. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425745>
206. Phonsombat, S., et al. Penetrating external genital trauma: a 30-year single institution experience. *J Urol*, 2008. 180: 192.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18499189>

207. Ratkal, J.M., et al. Electric Wire as Foreign Body in the Bladder and Urethra-a Case Report and Review of Literature. *Indian J Surg*, 2015. 77: 1323. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27011559>
208. Lumen, N., et al. Etiology of urethral stricture disease in the 21st century. *J Urol*, 2009. 182: 983. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616805>
209. Palminteri, E., et al. Contemporary urethral stricture characteristics in the developed world. *Urology*, 2013. 81: 191. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23153951>
210. Davis, N.F., et al. Incidence, Cost, Complications and Clinical Outcomes of Iatrogenic Urethral Catheterization Injuries: A Prospective Multi-Institutional Study. *J Urol*, 2016. 196: 1473. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27317985>
211. Bhatt, N.R., et al. A prospective audit on the effect of training and educational workshops on the incidence of urethral catheterization injuries. *Can Urol Assoc J*, 2017. 11: E302. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28761592>
212. Kashefi, C., et al. Incidence and prevention of iatrogenic urethral injuries. *J Urol*, 2008. 179: 2254. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423712>
213. Gomez, R.G., et al. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Pelvic fracture urethral injuries. *Urology*, 2014. 83: S48. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24210734>
214. Barratt, R.C., et al. Pelvic fracture urethral injury in males-mechanisms of injury, management options and outcomes. *Transl Androl Urol*, 2018. 7: S29. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29644168>
215. Mundy, A.R., et al. Urethral trauma. Part I: introduction, history, anatomy, pathology, assessment and emergency management. *BJU Int*, 2011. 108: 310. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19874306>

216. Mundy, A.R., et al. Pelvic fracture-related injuries of the bladder neck and prostate: their nature, cause and management. *BJU Int*, 2010. 105: 1302.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19874306>
217. Tausch, T.J., et al. Gun shot wound injuries of the prostate and posterior urethra: reconstructive armamentarium. *J Urol*, 2007. 178: 1346.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17706720>
218. Mundy, A.R., et al. Urethral trauma. Part II: Types of injury and their management. *BJU Int*, 2011. 108: 630.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19874306>
219. Benson, C.R., et al. Sexual Dysfunction in Urethral Reconstruction: A Review of the Literature. *Sex Med Rev*, 2017.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29108977>
220. Patel, D.N., et al. Female urethral injuries associated with pelvic fracture: a systematic review of the literature. *BJU Int*, 2017. 120: 766.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28805298>
221. Gomes, C.M., et al. Update on complications of synthetic suburethral slings. *Int Braz J Urol*, 2017. 43: 822.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28266818>
222. Brandes, S. Initial management of anterior and posterior urethral injuries. *UrolClinNorth Am*, 2006. 33: 87.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16488283>
223. Black, P.C., et al. Urethral and bladder neck injury associated with pelvic fracture in 25 female patients. *J Urol*, 2006. 175: 2140.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697821>
224. Mazaris, E.M., et al. Penile fractures: immediate surgical approach with a midline ventral incision. *BJU Int*, 2009. 104: 520.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16488283>

225. Kamdar, C., et al. Penile fracture: preoperative evaluation and surgical technique for optimal patient outcome. *BJU Int*, 2008. 102: 1640.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18710448>
226. Horiguchi, A., et al. Pubourethral Stump Angle Measured on Preoperative Magnetic Resonance Imaging Predicts Urethroplasty Type for Pelvic Fracture Urethral Injury Repair. *Urology*, 2018. 112: 198.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29158171>
227. Kunkle, D.A., et al. Evaluation and management of gun shot wounds of the penis: 20-year experience at an urban trauma center. *J Trauma*, 2008. 64: 1038. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18404072>
228. Gong, I.H., et al. Comparison of immediate primary repair and delayed urethroplasty in men with bulbous urethral disruption after blunt straddle injury. *Korean J Urol*, 2012. 53: 569.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22950003>
229. Elgammal, M.A. Straddle injuries to the bulbar urethra: management and outcome in 53 patients. *Int Braz J Urol*, 2009. 35: 450.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19719861>
230. Maheshwari, P.N., et al. Immediate endoscopic management of complete iatrogenic anterior urethral injuries: a case series with long-term results. *BMC Urol*, 2005. 5: 13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16281970>
231. Lumen, N., et al. Perineal anastomotic urethroplasty for post traumatic urethral stricture with or without previous urethral manipulations: a review of 61 cases with long-term followup. *J Urol*, 2009. 181: 1196.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19152939>
232. Scarberry, K., et al. Delayed Posterior Urethroplasty Following Pelvic Fracture Urethral Injury: Do We Have to Wait 3 Months? *Urology*, 2018.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29545047>

233. Aboutaieb, R., et al. [Surgical treatment of traumatic ruptures of the posterior urethra]. *ProgUrol*, 2000. 10: 58.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10785920>
234. Sfaxi, M., et al. [Surgical treatment of post-traumatic complete urethral rupture: deferred urgent urethral suture or delayed repair?]. *ProgUrol*, 2006. 16: 464. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17069041>
235. Leddy, L.S., et al. Outcomes of endoscopic realignment of pelvic fracture associated urethral injuries at a level 1 trauma center. *J Urol*, 2012. 188: 174. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22591965>
236. Elshout, P.J., et al. Outcomes of Early Endoscopic Realignment Versus Suprapubic Cystostomy and Delayed Urethroplasty for Pelvic Fracture-related Posterior Urethral Injuries: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 2017. 3: 545. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28753868>
237. Warner, J.N., et al. The management of the acute setting of pelvic fracture urethral injury (realignment vs. Suprapubic cystostomy alone). *Arab J Urol*, 2015. 13: 7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26019971>
238. Barrett, K., et al. Primary realignment vs suprapubic cystostomy for the management of pelvic fracture-associated urethral injuries: a systematic review and meta-analysis. *Urology*, 2014. 83: 924.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24680459>
239. Tausch, T.J., et al. Unintended negative consequences of primary endoscopic realignment for men with pelvic fracture urethral injuries. *J Urol*, 2014. 192: 1720. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24972309>
240. Horiguchi, A., et al. Primary Realignment for Pelvic Fracture Urethral Injury Is Associated With Prolonged Time to Urethroplasty and Increased Stenosis Complexity. *Urology*, 2017. 108: 184.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28606774>

241. Koraitim, M.M. Effect of early realignment on length and delayed repair of post pelvic fracture urethral injury. *Urology*, 2012. 79: 912.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22342415>
242. Mundy, A.R. Anastomotic urethroplasty. *BJU Int*, 2005. 96: 921.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16153236>
243. Hosseini, J., et al. Effects of Anastomotic Posterior Urethroplasty (Simple or Complex) on Erectile Function: a Prospective Study. *Urol J*, 2018. 15: 33. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29299889>
244. Koraitim, M.M. Predictors of erectiledys function postpelvic fracture urethral injuries: a multivariate analysis. *Urology*, 2013. 81: 1081.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23465164>
245. Brandes, S.B., et al. External genitalia gun shot wounds: a ten-year experience with fifty-six cases. *J Trauma*, 1995. 39: 266.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7674395>
246. Monga, M., et al. Testicular Trauma. *Adolesc Med*, 1996. 7: 141.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10359963>
247. Frauscher, F., et al. US findings in the scrotum of extreme mountain bikers. *Radiology*, 2001. 219: 427.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11323467>
248. DePeretti, F., et al. [Fuel tanks of motorcycles. Role in severe trauma of the pelvis]. *PresseMed*, 1993. 22: 61.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8493205>
249. Herrmann, B., et al. Genital injuries in prepubertal girls from inline skating accidents. *Pediatrics*, 2002. 110: e16.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12165615>
250. Lawson, J.S., et al. Catastrophic injuries to the eyes and testicles in footballers. *Med J Aust*, 1995. 163: 242.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7565208>

251. Gaspar, S.S., et al. Sexual Urological Emergencies. *Sexual Medicine Reviews*, 2015. 3: 93. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784550>
252. Amer, T., et al. Penile Fracture: A Meta-Analysis. *Urol Int*, 2016. 96: 315. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26953932>
253. Haas, C.A., et al. Penile fracture and testicular rupture. *World J Urol*, 1999. 17: 101. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10367369>
254. Nicolaisen, G.S., et al. Rupture of the corpus cavernosum: surgical management. *J Urol*, 1983. 130: 917. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6632099>
255. Tsang, T., et al. Penile fracture with urethral injury. *J Urol*, 1992. 147: 466. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1732623>
256. DeLuca, F., et al. Functional outcomes following immediate repair of penile fracture: a tertiary referral centre experience with 76 consecutive patients. *Scand J Urol*, 2017. 51: 170. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28125311>
257. McGregor, M.J., et al. Sexual assault forensic medical examination: is evidence related to successful prosecution? *Ann EmergMed*, 2002. 39: 639. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12023707>
258. Donovan, J.F., et al. The therapy of genital trauma by dog bite. *J Urol*, 1989. 141: 1163. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2651716>
259. McAninch, J.W., et al. Major traumatic and septic genital injuries. *J Trauma*, 1984. 24: 291. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6368854>
260. Presutti, R.J. Prevention and treatment of dog bites. *Am Fam Physician*, 2001. 63: 1567. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11327433>
261. Selikowitz, S.M. Penetrating high-velocity genitor urinary injuries. Part I. Statistics mechanisms, and renal wounds. *Urology*, 1977. 9: 371. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/855062>

262. Hudak, S.J., et al. Operative management of wartime genitourinary injuries at Balad Air Force Theater Hospital, 2005 to 2008. J Urol, 2009. 182: 180. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19450817>
263. Cass, A.S., et al. Bilateral testicular injury from external trauma. J Urol, 1988. 140: 1435. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3193512>
264. Michielsen, D., et al. Burns to the genitalia and the perineum. J Urol, 1998. 159: 418. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9649253>
265. Nelius, T., et al. Genital piercings: diagnostic and therapeutic implications for urologists. Urology, 2011. 78: 998. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22054364>
266. Lee, J.Y., et al. Traumatic dislocation of testes and bladder rupture. Urology, 1992. 40: 506. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1466102>
267. Nagarajan, V.P., et al. Traumatic dislocation of testis. Urology, 1983. 22: 521. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6649208>
268. Pollen, J.J., et al. Traumatic dislocation of the testes. J Trauma, 1982. 22: 247. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7069812>
269. Shefi, S., et al. Traumatic testicular dislocation: a case report and review of published reports. Urology, 1999. 54: 744. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10754145>
270. Cass, A.S., et al. Testicular injuries. Urology, 1991. 37: 528. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2038785>
271. Wang, Z., et al. Diagnosis and management of testicular rupture after blunt scrotal trauma: a literature review. Int Urol Nephrol, 2016. 48: 1967. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27567912>
272. Wasko, R., et al. Traumatic rupture of the testicle. J Urol, 1966. 95: 721. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5935538>
273. Tchounzou, R., et al. Retrospective Analysis of Clinical Features, Treatment and Outcome of Coital Injuries of the Female Genital Tract Consecutive to

- Consensual Sexual Intercourse in the Limbe Regional Hospital. *Sex Med*, 2015. 3: 256. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26797059>
274. Sotto, L.S., et al. Perigenital hematomas; analysis of forty-seven consecutive cases. *ObstetGynecol*, 1958. 12: 259.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13578292>
275. Husmann, D.A. Editorial Comment. *J Urol* 1998. 159: 959.
<https://www.jurology.com/doi/full/10.1016/S0022-5347%2801%2963782-0>
276. Okur, H., et al. Genitourinary tract injuries in girls. *Br J Urol*, 1996. 78: 446.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8881959>
277. Goldman, H.B., et al. Traumatic injuries of the female external genitalia and their association with urological injuries. *J Urol*, 1998. 159: 956.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9474191>
278. Karadeniz, T., et al. Penile fracture: differential diagnosis, management and outcome. *Br J Urol*, 1996. 77: 279.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8800899>
279. Fedel, M., et al. The value of magnetic resonance imaging in the diagnosis of suspected penile fracture with atypical clinical findings. *J Urol*, 1996. 155: 1924. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8618289>
280. Pretorius, E.S., et al. MR imaging of the penis. *Radiographics*, 2001. 21 SpecNo: S283. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11598264>
281. Uder, M., et al. MRI of penile fracture: diagnosis and therapeutic follow-up. *EurRadiol*, 2002. 12: 113. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11868085>
282. Buckley, J.C., et al. Diagnosis and management of testicular ruptures. *UrolClinNorth Am*, 2006. 33: 111.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16488285>
283. Andipa, E., et al. Magnetic resonance imaging and ultrasound evaluation of penile and testicular masses. *World J Urol*, 2004. 22: 382.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15300391>

284. Corrales, J.G., et al. Accuracy of ultrasound diagnosis after blunt testicular trauma. *J Urol*, 1993. 150: 1834.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8080482>
285. Fournier, G.R., Jr., et al. Scrotal ultrasonography and the management of testicular trauma. *UrolClinNorth Am*, 1989. 16: 377.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2652862>
286. Kratzik, C., et al. Has ultrasound influenced the therapy concept of blunt scrotal trauma? *J Urol*, 1989. 142: 1243.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2681835>
287. Martinez-Pineiro, L., Jr., et al. Value of testicular ultrasound in the evaluation of blunt scrotal trauma without haematocele. *Br J Urol*, 1992. 69: 286. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1568102>
288. Micallef, M., et al. Ultrasound features of blunt testicular injury. *Injury*, 2001. 32: 23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11164397>
289. Mulhall, J.P., et al. Emergency management of blunt testicular trauma. *Acad EmergMed*, 1995. 2: 639. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8521212>
290. Patil, M.G., et al. The value of ultrasound in the evaluation of patients with blunt scrotal trauma. *Injury*, 1994. 25: 177.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8168890>
291. Churukanti, G.R., et al. Role of Ultrasonography for Testicular Injuries in Penetrating Scrotal Trauma. *Urology*, 2016. 95: 208.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27132505>
292. Lee, S.H., et al. Trauma to male genital organs: a 10-year review of 156 patients, including 118 treated by surgery. *BJU Int*, 2008. 101: 211.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17922859>
293. Muglia, V., et al. Magnetic resonance imaging of scrotal diseases: when it makes the difference. *Urology*, 2002. 59: 419.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11880084>

294. Talan, D.A., et al. Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. Emergency Medicine Animal Bite Infection Study Group. N Engl J Med, 1999. 340: 85. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11880084>
295. Presutti, R.J. Bitewounds. Early treatment and prophylaxis against infectious complications. PostgradMed, 1997. 101: 243. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9126216>
296. Lewis, K.T., et al. Management of cat and dog bites. Am Fam Physician, 1995. 52: 479. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7625323>
297. Dreesen, D.W., et al. Current recommendations for the prophylaxis and treatment of rabies. Drugs, 1998. 56: 801. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9829154>
298. Anderson, C.R. Animal bites. Guide lines to current management. PostgradMed, 1992. 92: 134. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1614928>
299. Gee, S., et al. On be half of the NorthWestPolicy Group. Guidance for the Management of Human Bite Injuries. 2010. https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20140714113432/http://www.ha.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947350692
300. Summerton, D.J., et al. Reconstructive surgery in penile trauma and cancer. NatClinPractUrol, 2005. 2: 391. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16474736>
301. Mydlo, J.H., et al. Urethrography and cavernosography imaging in a small series of penile fractures: a comparison with surgical findings. Urology, 1998. 51: 616. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9586616>
302. Penbegul, N., et al. No evidence of depression, anxiety, and sexual dysfunction following penile fracture. Int J ImpotRes, 2012. 24: 26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21918532>

303. Virasoro, R., et al. Penile Amputation: Cosmetic and Functional Results. *Sexual Medicine Reviews*, 2015. 3: 214.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27784611>
304. Babaei, A.R., et al. Penile replantation, science or myth? A systematic review. *Urol J*, 2007. 4: 62.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17701923>
305. Tiguert, R., et al. Management of shot gun injuries to the pelvis and lower genitourinary system. *Urology*, 2000. 55: 193.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10688077>
306. Altarac, S. Management of 53 cases of testicular trauma. *EurUrol*, 1994. 25: 119. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8137851>
307. Cass, A.S., et al. Value of early operation in blunt testicular contusion with hematocele. *J Urol*, 1988. 139: 746.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3352037>
308. Altarac, S. A case of testicle replantation. *J Urol*, 1993. 150: 1507.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8411440>
309. Orvis, B.R., et al. Penile rupture. *Urol Clin North Am*, 1989. 16: 369.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2652861>
310. Etabbal, A.M., et al. War-related penile injuries in Libya: Single-institution experience. *Arab J Urol*, 2018. 16: 250.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29892491>
311. Starmer, B.Z., et al. Considerations in fertility preservation in cases of testicular trauma. *BJU Int*, 2018. 121: 466.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29164757>

ISBN 978-623-417-036-8

