Cirurgia preservadora de órgão no carcinoma do pénis

Organ preserving surgery in penile carcinoma

Autores:
Pedro Eufrásio[1], Belmiro Parada[1], Pedro Nunes[1], Neide Pereira[2], Ricardo Vieira[2], David Castelo[1], Sílvio Bollini[1], Frederico Furriel[1], Alfredo Mota[1]

Instituições:
[1]Serviço de Urologia e Transplantação Renal dos Hospitais da Universidade de Coimbra
[2]Serviço de Dermatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Correspondência:
Pedro Eufrásio Antunes
Rua Maria Vitória Bourbon Bobone,
Lote 20.1 - 2º A, 3030-481 Coimbra
E-mail: pedrocotovio26@hotmail.com

Data de Submissão: 06 de Dezembro de 2011 | Data de Aceitação: 13 de Março de 2012

Resumo

Introdução e Objetivos: O tratamento convencional do carcinoma do pénis consiste na sua amputação parcial ou total. Nos últimos anos, a realização de procedimentos cirúrgicos menos radicais têm tido uma aceitação crescente, de modo a diminuir a morbilidade associada. O objetivo deste estudo é analisar os resultados da cirurgia preservadora de órgão no carcinoma do pénis, em casos de tumores malignos superficiais e de lesões pré-malignas.

Materiais e Métodos: Estudámos retrospetivamente doentes submetidos a cirurgia preservadora de órgão, de Janeiro de 2005 a Dezembro de 2010, nos Hospitais da Universidade de Coimbra. Os doentes eram incluídos na análise se as lesões tivessem sido biopsadas, comprovando o seu carácter pré-maligno ou maligno superficial.

Resultados: Foram incluídos 28 doentes com uma idade média de 58, 25 anos, seguidos por um período médio de 33, 26 meses. A localização inicial dos tumores foi prepúcio (n=7; 25,0%), glande (n=10; 35,7%), sulco balanoprepucial (n=6; 21,4%), glande + sulco (n=1; 3,6%) e corpo do pénis (n=4; 14,3%). A histologia inicial foi eritroplasia de Queyrat (n=5; 17,9%), doença de Bowen (n=3; 10,7%), carcinoma *in situ* (CIS) em progressão (n=5; 17,9%), carcinoma espinho-celular (CEC) verrucoso (n=8; 28,6%), CEC T1 (n=6; 21,4%) e sarcoma de Kaposi (n=1; 3,6%). Como procedimento inicial, realizou-se laser CO_2 em 39,3% dos doentes, excisão local com encerramento primário em 28,6% dos casos, excisão local com retalho de deslizamento em 14,3%; circuncisão em 14,3% e glandectomia com retalho cutâneo num caso (3,6%). Houve recidiva em seis doentes, que corresponderam a CEC verrucoso em cinco casos e a CIS em progressão num doente. Estas recidivas foram tratadas eficazmente e de forma conservadora, com procedimentos preservadores de órgão, à exceção de um doente, que necessitou de amputação parcial do pénis por progressão da doença (3,6%). A sobrevivência específica de doença foi de 100% e a sobrevivência livre de progressão foi de 93,8% aos 5 anos.

Conclusões: Em casos selecionados de carcinoma do pénis superficial de baixo grau de malignidade e de lesões pré-malignas, a cirurgia preservadora de órgão é uma boa opção terapêutica, com preservação da função sexual e urinária, e com excelentes resultados oncológicos.

Palavras-chave: Tumor do pénis, lesões pré-malignas, cirurgia conservadora.

Abstract

Introduction: *The standard treatment of penile carcinoma consists of partial or total penectomy. Less radical surgical procedures have been popularized in the last years, including organ-preserving strategies. The purpose of this study is to analyze the results of organ preserving surgery in penile carcinoma, in case of superficial malignant neoplasia and pre-malignant lesions.*

Materials and Methods: *We retrospectively studied patients who underwent organ preserving surgery in penile cancer situations from January 2005 to December 2010. Patients were included in the analysis if they underwent biopsy of the*

lesions that proved its premalignant or superficial malignant character.

Results: *A total of 28 patients were included with a mean age of 58.25 years and were on follow-up for a mean time of 33.26 months. Tumor initial location was foreskin (n=7; 25.0%), glans (n=10; 35.7%), balanopreputial sulcus (n=6; 21.4%), glans + sulcus (n=1; 3.6%) and penile shaft (n=4; 14.3%). Initial histology was Queyrat erythroplasia (n=5; 17.9%), Bowen's disease (n=3; 10.7%), carcinoma in situ (CIS) in progression (n=5; 17.9%), verrucous squamous cell carcinoma (SCC) (n=8; 28.6%) T1 SCC (n=6; 21.4%) and Kaposi sarcoma (n=1; 3.6%). As an initial procedure, CO_2 laser was held in 39.3% of patients, local excision with primary closure in 28.6% of cases, local excision with advancement flap in 14.3%, circumcision in 14.3% and glansectomy with flap in one case (3.6%). Recurrence occurred in 6 patients and accounted for 5 cases of verrucous SCC and CIS in progression in one patient. These relapses were effectively treated with organ-preserving procedures with the exception of one patient who required partial penectomy due to disease progression (3.6%). The disease specific survival was 100% and progression-free survival was 93.8% at 5 years.*

Conclusions: *In selected cases of low grade superficial penile carcinoma and pre-malignant lesions, organ preserving surgery is a good therapeutic option, with preservation of sexual and urinary functions and with excellent oncological results.*

Keywords: *Penile carcinoma, pre-malignant lesions, conservative surgery.*

Introdução

O carcinoma do pénis é uma doença rara nos países desenvolvidos. Nos EUA e na Europa, este tumor corresponde a menos de 1% de todas as neoplasias no homem, enquanto nos países em desenvolvimento, nomeadamente nalguns países da América do Sul, a prevalência ultrapassa os 10%[1,2]. Acredita-se que na base desta variação geográfica esteja o resultado das diferenças socioeconómicas, higiénicas e religiosas[2].

Devido à raridade da doença, não existem estudos aleatorizados nesta área e muitas linhas de orientação relativamente ao seu tratamento permanecem controversas, por se basearem em pequenos estudos retrospetivos unicêntricos. Tradicionalmente, a cirurgia radical tem sido o tratamento padrão nos carcinomas do pénis, o que permite um excelente controlo oncológico loco-regional. Está, no entanto, associada a uma morbilidade psicológica significativa, assim como a disfunção urinária e sexual e ainda a um compromisso importante da imagem corporal[3]. Por estas razões, têm-se desenvolvido, nos últimos anos, técnicas de preservação de órgão com o objetivo de obter um bom controlo oncológico mas associado a mínima disrupção anatómica e funcional[4,5]. Noventa e cinco por cento de todas as neoplasias penianas são carcinomas espinho-celulares (CEC), que, na maioria dos casos, têm origem no epitélio escamoso da glande, sulco coronal e prepúcio e, por isso, têm uma localização predominantemente distal, tornando-os mais susceptíveis a tratamento preservador de órgão. O fator mais importante para selecionar este tipo de terapêutica é o diagnóstico precoce. Na realidade, em certos países europeus, tal como a Inglaterra, a maioria dos casos é passível de cirurgia conservadora, enquanto noutros, como em Portugal, a maior parte das lesões invade os corpos cavernosos ou esponjoso na apresentação inicial, necessitando, por isso, de cirurgia radical.

O objetivo deste trabalho é analisar os resultados oncológicos da cirurgia preservadora de órgão realizada na nossa instituição, no carcinoma do pénis superficial e nas lesões pré-malignas com alta probabilidade de progressão para tumor invasivo, assim como verificar a sua segurança e aplicabilidade nesta doença.

Métodos

Foram analisados retrospetivamente todos os doentes que, entre Janeiro de 2005 e Dezembro de 2010, foram submetidos a cirurgia conservadora de órgão devido a carcinoma do pénis ou a lesões pré-malignas com alta probabilidade de progressão para tumor invasivo, nos Hospitais da Universidade de Coimbra. Foram analisados todos os doentes cujas lesões foram previamente biopsadas, tendo sido demonstrado o seu carácter maligno ou pré-maligno. Apenas foram considerados os tumores comprovadamente superficiais, quer clinicamente, quer pelo resultado da biópsia (Ta - carcinoma verrucoso não invasivo e T1 - tumores que invadem o tecido conjuntivo sub-epitelial), e bem ou moderadamente diferenciados (G1 e G2). Foram incluídas as lesões pré-malignas com probabilidade superior a 30% de desenvolverem um carcinoma (CEC) invasivo: carcinoma *in situ* (CIS), nomeadamente, eritroplasia de Queyrat e doença de Bowen. Consideraram-se, também, lesões de CIS já em

progressão para carcinoma invasivo. Não foram incluídos doentes submetidos a amputação parcial ou total do pénis.
A casuística deste estudo é o resultado dos tratamentos realizados em dois departamentos distintos da nossa instituição – Urologia e Dermatologia, onde existe uma estreita colaboração nestas situações.

Resultados

Foram incluídos no estudo 28 doentes com uma idade média (± desvio-padrão) de 58,7 ± 14,8 anos, tendo o doente mais jovem 33 e o mais idoso 86 anos. O tempo médio (± desvio-padrão) de seguimento foi de 33,26 ± 19,36 meses, registando-se um mínimo de 5 e um máximo de 60 meses.
A maioria das lesões localizava-se na glande (n=10; 35,7%), seguidamente no prepúcio (n=7; 25%) e no sulco balanoprepucial (n=6; 21,4%). Menos frequentemente tinham uma localização mais proximal, com 14,3% (n=4) dos doentes a terem lesões no corpo peniano e menos prevalente foi a presença simultânea das lesões na glande e sulco (n=1; 3,6%). Relativamente à histologia, observamos que a maior parte da amostra era portadora de CEC verrucoso (Ta), com uma prevalência de 28,6%, seis homens tinham CEC T1 (21,4%) e constatou-se a presença de CIS em progressão e de eritroplasia de Queyrat em cinco doentes, ambas com uma prevalência de 17,9% (figura 1).

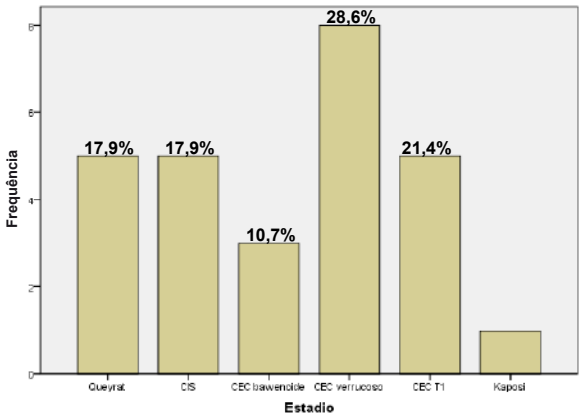

Figura 1) Histologia inicial

Por fim, observamos doença de Bowen em 10,7% da população e um caso (3,6%) de sarcoma de Kaposi, num doente imunodeprimido. Relativamente ao tratamento inicial realizado, a maioria dos doentes foi submetida a laser CO_2, em 39,3% dos casos, seguida de excisão local e encerramento primário, em 28,6% da amostra (figura 2).

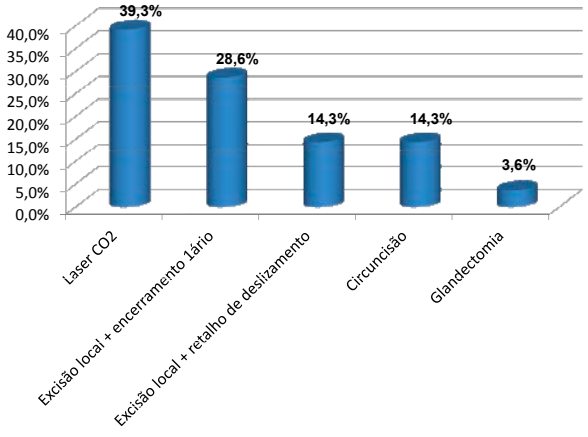

Figura 2) Tratamento inicial

Menos frequente foi o recurso a excisão local com reconstrução através de retalho de deslizamento e circuncisão, ambos em 4 doentes (14,3%). Registou-se apenas um caso de glandectomia por tumor localizado na glande, com retalho de deslizamento associado (3,6%).
Nesta série, obtivemos uma taxa de recidiva de 21,4%. Verificamos que um terço destes doentes teve apenas uma recidiva, enquanto metade teve duas e 16,7% teve três, totalizando uma média de 1,57 recidivas por doente. A maioria dos doentes que recidivaram era portadora de carcinoma verrucoso (83,3%) e os restantes tinham CIS em progressão. O tratamento prévio à primeira recidiva foi laser CO_2 num terço dos doentes, excisão local com encerramento primário em metade e circuncisão em 16,7%. Considerando a amostra total, 78,6% dos doentes foi submetida apenas a um tratamento. Dois homens (7,1%) necessitaram de dois tratamentos, enquanto 10,7% de três e, finalmente, um caso (3,6%) foi tratado quatro vezes. A média de tratamentos por doente foi, globalmente, de 1,41.
O tratamento das recidivas foi, à excepção de um caso, também conservador (figura 3).

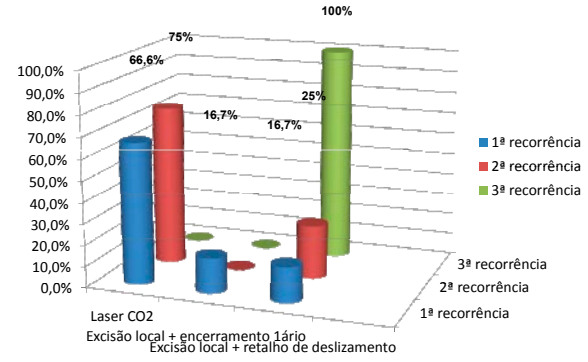

Figura 3) Tratamento das recorrências

Em caso de primeira recidiva, constatamos que dois terços dos homens foram tratados com laser CO_2 e 16,7% submeteram-se a excisão com encerramento primário e outros 16,7% a excisão com retalho de deslizamento. Em caso de segunda recidiva, 75% dos doentes foram novamente submetidos a laser CO_2 e os restantes a excisão com retalho de deslizamento. Finalmente, o único caso de terceira recidiva foi tratado com excisão local e retalho de deslizamento. Houve apenas um caso de progressão da doença que necessitou de cirurgia radical (amputação parcial do pénis).

Não observamos complicações cirúrgicas nesta amostra. A sobrevivência específica de doença foi de 100% e a sobrevivência livre de progressão foi de 93,8%, ambas aos 5 anos.

Discussão

Devido à raridade da doença, os estudos que comparam a eficácia das técnicas preservadoras de órgão e a amputação parcial ou total do pénis são escassos, apesar de nos últimos anos terem sido conduzidas múltiplas análises retrospetivas que demonstraram resultados oncológicos aceitáveis, com melhor preservação da função sexual, da micção na posição ortostática e da qualidade de vida[4,5]. Várias técnicas têm sido investigadas, incluindo a excisão local, a cirurgia de Mohs, a ablação por laser e a glandectomia.

A seleção dos doentes elegíveis para tratamento preservador de órgão depende de vários fatores, incluindo o estádio da doença, o grau de diferenciação tumoral e o cumprimento terapêutico para um seguimento regular. Em termos práticos, lesões com estadiamento baixo e com células neoplásicas bem diferenciadas são candidatas a este tipo de tratamento. Por outro lado, tumores que infiltrem os corpos cavernosos e esponjoso, além dos de alto grau de malignidade, têm indicação para amputação parcial ou total do pénis[6]. Uma exceção a esta regra parece ser a presença de lesões T3 do meato uretral. Um tumor superficial que cresce na uretra é correntemente estadiado como T3, mesmo que não haja infiltração do tecido eréctil. Contudo, este grupo de doentes pode ser tratado com técnicas de preservação de órgão, com bom prognóstico.

Outra indicação para este tipo de procedimento é a presença de CIS (eritroplasia de Queyrat e doença de Bowen). Estas lesões pré-malignas requerem biópsia para o seu diagnóstico, já que são difíceis de distinguir, clinicamente, de outras dermatoses benignas. Além disto, a sua história natural e comportamento biológico ainda não estão bem definidos, existindo uma tendência para a apresentação tardia destas lesões, com uma história típica de tratamentos mal sucedidos com agentes tópicos. O resultado, muitas vezes, é a transformação de uma lesão pré-maligna tratável para um carcinoma invasivo, que requer uma cirurgia agressiva e com resultados oncológicos menos satisfatórios. Ou seja, a natureza pré-maligna destas lesões torna-as acessíveis a terapêutica curativa preservadora de órgão[7].

Uma questão fundamental, para se falar de radicalidade oncológica, é o conceito de margens cirúrgicas. Especificamente no carcinoma do pénis, vários estudos publicados têm questionado a necessidade dos convencionais 2 cm de margem livre de tumor. Agrawal e colaboradores[8] examinaram 62 peças de amputação parcial e total do pénis. Dos 52 doentes com tumores bem e moderadamente diferenciados, apenas 7 tinham margens positivas a 5 mm do tumor e 25% das lesões pouco diferenciadas ultrapassavam os 10 mm. Já Hoffman[9], observou as peças operatórias de 14 doentes após cirurgia convencional. Metade dos doentes tinha margens cirúrgicas inferiores a 10 mm e, aos 33 meses de seguimento, nenhum doente apresentou recidiva. Alguns autores sugerem, inclusivamente, que apenas alguns milímetros de margens operatórias livres de tumor serão suficientes, dependendo do estádio e grau da lesão[8,10].

As alternativas terapêuticas preservadoras de órgão passam pela exérese da lesão (circuncisão, excisão local, glandectomia, *glans resurfacing* e cirurgia de Mohs), com diversos tipos de reconstrução caso seja necessário, pelo laser e radioterapia. De referir, ainda, que estes casos são geralmente abordados pelas duas especialidades, Urologia e Dermatologia, como sucede no nosso hospital.

A circuncisão é, segundo alguns autores, a intervenção mais comum no tratamento do carcinoma do pénis, estando indicada como terapêutica primária curativa em casos de doença prepucial de baixo estádio[11]. É sempre recomendada antes da radioterapia, caso seja a preferência, e têm sido reportadas taxas de recorrência superiores a 30%, a maioria das quais ocorre durante os dois primeiros anos após a cirurgia[12]. Uma vigilância rigorosa é essencial e a cirurgia de salvação tem uma elevada taxa de sucesso, não parecendo comprometer a sobrevivência específica de doença[13].

O princípio da excisão local é evidente, remove-se a lesão tumoral com margens operatórias macroscopicamente negativas. A reconstrução do defeito induzido pode ser por cicatrização secundária, encerramento primário (figura 4) ou recorrendo a retalhos de deslizamento (figura 5), com pele peniana ou escrotal, ou a enxertos cutâneos livres, tradicionalmente

provenientes da coxa. Em 2003, Bissada e colaboradores[14] publicaram uma série multicêntrica com 30 doentes submetidos a excisão local de lesões tumorais e preservação das estruturas penianas não envolvidas.

Figura 4) Doença de Bowen. Antes e após excisão local e encerramento primário

Vinte e um doentes (70%) não tiveram evidência de recorrência no final do seguimento e, dos restantes, 10% teve uma ou mais recorrências locais e um doente faleceu devido à doença (3,3%). Já Pietrzak e colaboradores[15] tiveram um caso de recorrência num total de 39 casos, tendo o doente sido submetido a *glans resurfacing*. Finalmente, Suks Minhas *et al.*[10] avaliaram os resultados de um grupo de 51 doentes submetidos a cirurgia conservadora, com um tempo de seguimento médio de 26 meses. Apenas 4% desenvolveram recorrência local, que foi tratada com amputação parcial.

A glandectomia é uma técnica que permite um excelente controlo oncológico e tem uma baixa taxa de recorrência. Morelli e colaboradores[16], em 2009, confirmaram-no numa amostra de 15 doentes submetidos a este procedimento com reconstrução da neo-glande através de enxerto cutâneo. Não foram observadas recorrências locais e nenhum doente faleceu com doença sistémica.

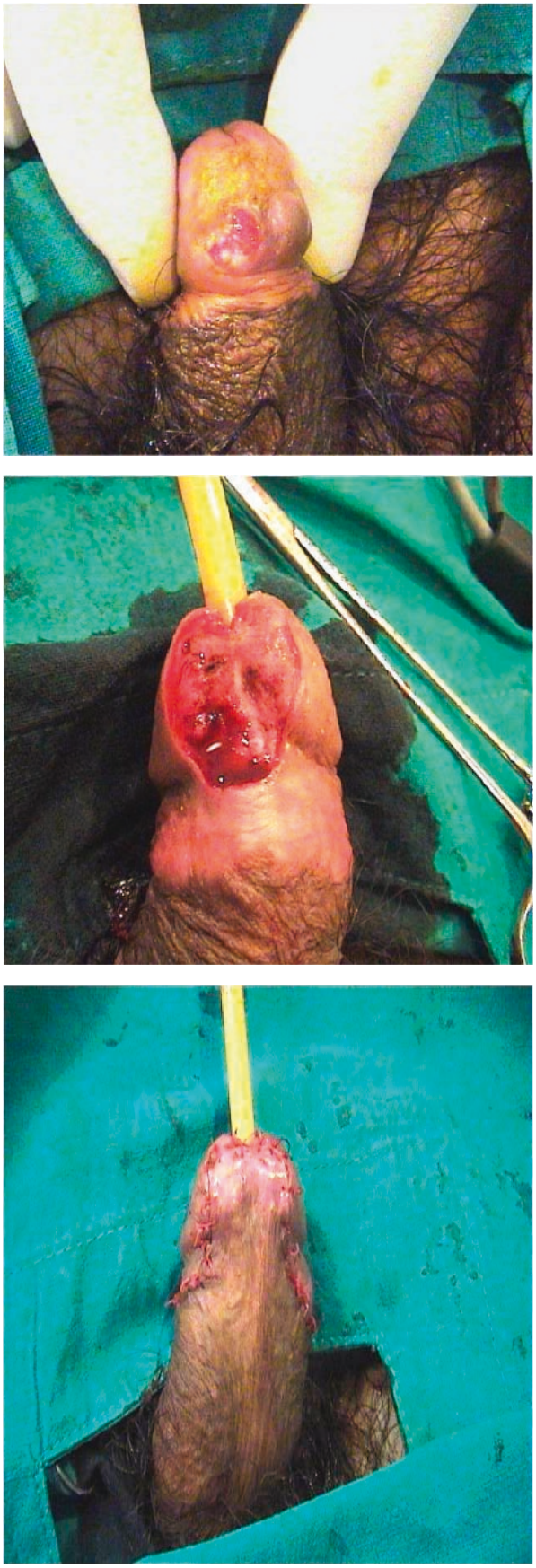

Figura 5) Eritroplasia de Queyrat em progressão. Antes e após excisão local e reconstrução com retalho de deslizamento prepucial

Todos mantiveram função erétil satisfatória para penetração vaginal, além de orgasmo e ejaculação preservados. No entanto, foi reportada uma sensibilidade reduzida da neo-glande em todos os casos.

Outra opção consiste na ressecção do epitélio glandular, total ou parcialmente, e utilizar um enxerto cutâneo como revestimento. Esta técnica, designada *glans resurfacing*, foi inicialmente descrita por Depasquale[17] para o tratamento da balanite xerótica obliterante grave e resulta num excelente resultado cosmético e funcional, estando indicada como tratamento de lesões malignas superficiais e pré-malignas. Recentemente, o grupo andrológico do University College Hospital, em Londres, publicou a sua experiência de 10 anos desta técnica no CIS do pénis[7]. Foram incluídos vinte e cinco doentes submetidos a *glans resurfacing* total ou parcial, com uma taxa de margens positivas de 48%. Apenas 28% dos casos necessitou de cirurgia adicional, incluindo nova *glans resurfacing* em 16% e glandectomia nos restantes 12%. A taxa de recorrência foi de 4% e não se registaram casos de progressão da doença.

Relativamente à cirurgia de Mohs, mais utilizada por dermatologistas do que por urologistas, e pouco frequente em Portugal, foi descrita em 1941 por Frederick Mohs[18]. Consiste na excisão da lesão tumoral por camadas sucessivas, utilizando secções horizontais e avaliação concomitante das margens por microscopia. Deste modo, consegue-se um mapeamento micrográfico tumoral preciso e é considerado o tipo de cirurgia que mais tecido peniano saudável consegue preservar. Na sua série inicial de 29 doentes com carcinoma do pénis, Mohs observou uma taxa de cura aos 5 anos de 68%[19]. A mais recente série desta cirurgia, neste contexto, foi publicada por Shindel em 2007[20]. Foram realizados 41 procedimentos em 31 doentes, a maioria com CIS e lesões T1, mas também foram incluídos estádios mais elevados (T2 e T3). Após um seguimento médio de 36 meses, a taxa de recorrência global foi de 32% (21% em caso de CIS), apenas necessitaram de amputação parcial metade dos casos T3 e a sobrevivência específica de doença foi de 96%.

Quanto ao laser, é uma opção que tem vindo a ser adotada de forma crescente no tratamento de lesões malignas e pré-malignas do pénis. É utilizada, maioritariamente, por dermatologistas e o mesmo acontece na nossa instituição, onde todos os casos foram realizados por esta especialidade. São usados, correntemente, dois tipos de laser: o *neodymium:yttricum-aluminium-garnet* (Nd:YAG) e o dióxido de carbono (CO_2). O primeiro tem um comprimento de onda que permite uma penetração mais profunda nos tecidos e uma coagulação uniforme a 3-4 mm da superfície. Já o laser CO^2, que é o utilizado no nosso hospital, tem uma penetração tecidual mínima. Não excede os 2-2,5 mm, espessura a partir da qual perde eficácia. No entanto, a capacidade de atuação na superfície cutânea é ilimitada, permitindo uma correta avaliação das margens de ressecção e tornando este tipo de laser numa excelente opção (figura 6).

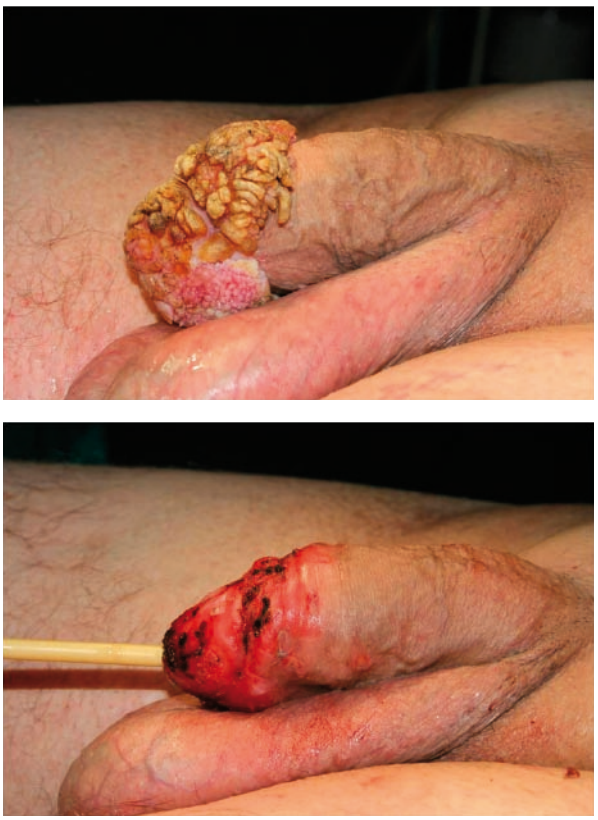

Figura 6) Carcinoma verrucoso. Antes e após laser CO_2

Existem várias publicações na literatura que demonstram a eficácia de ambos os tipos de laser[21-23], com resultados cosméticos e funcionais excecionais, no entanto com taxas de recidiva que podem atingir os 48%[23]. Contudo, na maioria deles, a sobrevivência específica de doença é de 100%.

Finalmente, é de referir que o seguimento destes doentes é fundamental para o sucesso da intervenção. Só é possível propor este tipo de tratamento a doentes que tenham noção da sua doença e respetiva história natural, da possibilidade de recidiva e da necessidade de mais tratamentos, além de um seguimento regular. As recorrências locais são facilmente reconhecidas pelo doente e companheira e têm um pequeno impacto na sobrevivência, tal como demonstrado neste estudo. Por isso, o auto-exame é fundamental para o diagnóstico precoce desta situação e, consequentemente, o doente possa ser tratado com nova cirurgia preservadora de órgão, sem influenciar na sobrevivência.

Os resultados desta série são globalmente satisfatórios. Consideramos que a nossa taxa de recidiva de 21,4% é aceitável neste contexto, com a maioria das

situações a serem submetidas também a tratamento conservador. A taxa de progressão de doença foi extremamente baixa, apenas um caso, com necessidade de cirurgia mutiladora. Estes resultados são concordantes com os dados da escassa literatura existente nesta área, sendo de destacar a excelente sobrevivência específica de doença e livre de progressão aos cinco anos, respetivamente de 100% e 93,8%. Concordamos que existe um benefício importante para os doentes, relativamente à morbilidade associada, e que é um tipo de tratamento eficaz e seguro, no entanto subvalorizado e pouco utilizado na maioria das instituições. Um dos fatores implicados é o facto da maioria da cirurgia urológica ser radical e mutiladora, inerente à patologia oncológica, pelo que o conceito de cirurgia reconstrutiva é descurado pela maioria dos urologistas. Daí a necessidade de uma estreita colaboração com a Dermatologia, especialidade para onde são inicialmente referenciados uma parte relevante de doentes, assim como de estabelecer protocolos de actuação e de seguimento eficazes e semelhantes.
Uma das limitações deste estudo, inerente ao seu carácter retrospetivo, é a ausência de avaliação objetiva da qualidade de vida dos doentes, porventura um fator preponderante para a escolha deste tipo de intervenção e sem dúvida uma vantagem teórica que lhe está associada.

Conclusões

Em casos selecionados de carcinoma do pénis superficial e de baixo grau de malignidade e na presença de lesões pré-malignas com elevada probabilidade de progressão para carcinoma invasivo, a cirurgia preservadora de órgão é uma boa opção terapêutica, evitando uma morbilidade psicológica e funcional acentuada e com excelentes resultados oncológicos, como o comprovam os resultados da nossa série.

Bibliografia

1. Bleeker MC, Heideman DA, Snijders PJ, et al. Organ-preserving surgery for penile cancer. World J Urol 2009;27:141-50.
2. Hernandez BY, Barnholtz-Sloan J, German RR, et al. Burden of penile cancer in the United States. Cancer 2008;113: 2883-91.
3. Hadzi-Djokic J, Dzamic Z, Tulic C, et al. Surgical treatment and quality of life in patients with carcinoma of the penis. Acta Chir Iugosl 1999;46(1 Suppl):7-10.
4. Caso JR, Rodriguez AR, Correa J, et al. Update in the management of penile cancer. Int Braz J Urol 2009;35:406-15.
5. Hegarty PK, Rees RW, Borley NC, et al. Contemporary management of penile cancer. BJU Int 2008;102:928-32.
6. Pizzocaro G, Algaba S, Horenblas S, et al. EAU penile cancer guidelines 2009. Eur Urol 2010;57(6):1002-12.
7. Shabbir M, Muneer A, Kalsi J, et al. Glans resurfacing for the treatment of carcinoma in situ of the penis: surgical technique and outcomes. Eur Urol 2011;59:142-7.
8. Agrawal A, Pai D. The histological extent of the local spread of carcinoma of the penis and its therapeutic implications. BJU Int 2000;85:299-301.
9. Hoffman M, RRenshaw A, Loughlin KR. Squamous cell carcinoma of the penis and microscopic pathologic margins. How much margin is needed for local cure? Cancer 1999;85:1565-8.
10. Minhas S, Kayes O, Hegarty P, et al. What surgical resection margins are required to achieve oncological control in men with primary penile cancer? BJU Int 2005;96:1040-3.
11. Bissada NK. Conservative extirpative treatment of cancer of the penis. Urol Clin North Am 1992;19:283-92.
12. Pizzocaro G, Piva L, Tana S. Up-to-date management of carcinoma of the penis. Eur Urol 1997;32:5-15.
13. Lindegaard JC, Nielsen OS, et al. A retrospective analysis of 82 cases of cancer of the penis. Br J Urol 1996;77:883-90.
14. Bissada NK, Yakout HH, Fahmy WE, et al. Multiinstitutional long-term experience with conservative surgery for invasive penile carcinoma. J Urol 2003;169:500-2.
15. Pietrzak P, Corbishley C, Watkin NA. Organsparing surgery for invasive penile cancer. Early follow-up data. BJU Int 2004;94:1253-7.
16. Morelli G, Pagni R, Mariani C, et al. Glansectomy with split-thickness skin graft for the treatment of penile carcinoma. Int J Impot Res 2009;21:311-4.
17. Depasquale I, Park AJ, Bracka A. The treatment of balanitis xerotica obliterans. BJU Int 2000;86:459-65.
18. Mohs FE. Chemosurgery, a microscopically controlled method of cancer excision. Arch Surg 1941;42:279-95.
19. Mohs FE, Snow SN, Messing EM, et al. Microscopically controlled surgery in the treatment of carcinoma of the penis. J Urol 1985;133:961-6.
20. Shindel AW, Mann MW, Lev RY, et al. Mohs Micrographic Surgery for Penile Cancer: Management and Long-Term Follow-up. J Urol 2007;30:126-30.
21. Tewari M, Kumar M, Shukla HS, et al. Nd:YAG laser treatment of early stage carcinoma of the penis preserves form and function of penis. Asian J Surg 2007;30:126-30.
22. Bandieramonte G, Colecchia M, Mariani L, et al. Peniscopically controlled CO2 laser excision for conservative treatment of in situ and T1 penile carcinoma: report on 224 patients. Eur Urol 2008;54: 875-82.
23. Meijer RP, Boon TA, van Venrooij GE, et al. Long-term follow-up after laser therapy for penile carcinoma. Urology 2007;69:759-62.