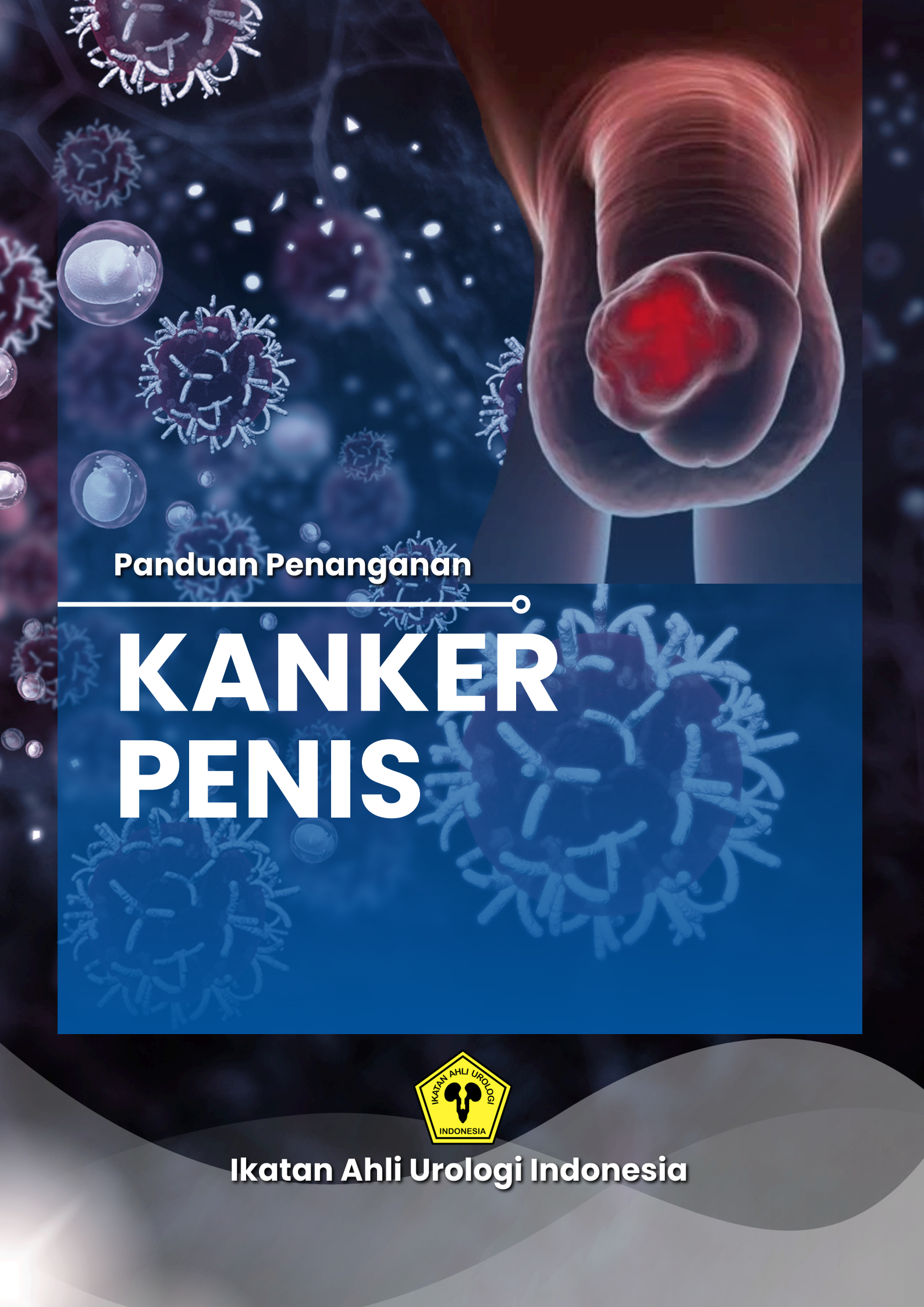




Panduan Penanganan

KANKER PENIS



Ikatan Ahli Urologi Indonesia

ISBN 978-623-88648-4-3 (PDF)



9

786238

864843

PANDUAN PENANGANAN KANKER PENIS

Penyusun:

Fauriski Febrian Prapiska
Syah Mirsya Warli
I Wayan Yudiana
Fakhri Rahman
Alvarino
Suharto Wijanarko
Taufiq Nur Budaya
Abdul Azis

Editor:

Agus Rizal Ardy Hariandy Hamid
Rainy Umbas

Guideline companion:

Harith Naufal Subrata

**Ikatan Ahli Urologi Indonesia
2025**



PANDUAN PENANGANAN KANKER PENIS 2025

Penerbit:

Ikatan Ahli Urologi Indonesia

Dokumen ini hanya memberikan panduan dan tidak menetapkan aturan/tidak menentukan standar hukum perawatan penderita. Panduan ini adalah pernyataan penyusun berdasarkan bukti atau konsensus tentang pandangan mereka terhadap panduan penanganan kanker penis yang diterima saat ini. Klinisi yang akan menggunakan panduan ini agar memperhatikan juga penilaian medis individu untuk penanganan penyakitnya.

Panduan ini bertujuan untuk membantu tenaga medis dalam hal penatalaksanaan kasus kanker penis di Indonesia berdasarkan data-data empiris. Panduan tatalaksana ini menyajikan bukti terbaik yang tersedia untuk para ahli. Namun panduan ini tidak serta merta dapat menggantikan keahlian klinis para ahli ketika mengambil keputusan terapi bagi pasien, tetapi dapat membantu untuk mengarahkan dan memfokuskan dalam mengambil keputusan berdasarkan keadaan dan preferensi pasien. Panduan tatalaksana ini bukan merupakan suatu kewajiban dan tidak juga untuk standar manajemen yang legal.

Hak cipta (*Disclaimer*)

Panduan ini tidak boleh diproduksi dalam bentuk apapun tanpa persetujuan tertulis dari Perhimpunan Dokter Spesialis Urologi Indonesia.

DAFTAR TIM PENYUSUN

PANDUAN PENANGANAN KANKER PENIS 2025

Ketua:

dr. Fauriski Febrian Prapiska, Sp.U(K)

Staf Pengajar Divisi Urologi Departemen Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara
RSUP Haji Adam Malik, Medan

Anggota:

Prof. Dr. dr. Agus Rizal Ardy Hariandy Hamid, Sp.U(K), FICRS, PhD

Staf Pengajar Divisi Urologi Departemen Medik Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Departemen Urologi RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. dr. Rainy Umbas, Sp.U(K), PhD

Staf Pengajar Divisi Urologi Departemen Medik Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Departemen Urologi RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. Dr. dr. Syah Mirsyah Warli, Sp.U(K)

Staf Pengajar Divisi Urologi Departemen Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara
RSUP Haji Adam Malik, Medan

dr. I Wayan Yudiana, Sp.U(K)

Staf Pengajar KSM/departemen Urologi Bagian Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana
RSUP Prof. dr. I.G.N.G. Ngoerah, Denpasar

dr. Fakhri Rahman, Sp.U(K), FICS

Staf Pengajar Divisi Urologi Departemen Medik Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
Departemen Urologi RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. dr. Alvarino, Sp.U, Sp.B

Staf Pengajar Sub Bagian Urologi Bagian Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
RSUP Dr. M Djamil, Padang

Dr. dr. Suharto Wijanarko, Sp.U(K)

Staf Pengajar Sub Bagian Urologi Bagian Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret
RSUD dr. Moewardi, Solo

Dr. dr. Taufiq Nur Budaya, Sp.U(K)

Staf Pengajar Sub Bagian Urologi Bagian Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang

Dr. dr. Abdul Azis, Sp.U(K)

Staf Pengajar Sub Bagian Urologi Bagian Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar

dr. Harith Naufal Subrata

RSUD Rantauprapat, Labuhanbatu

Kata Sambutan

Ketua Pengurus Pusat Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI)

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh,

Salam sejahtera bagi kita semua,

Puji dan syukur kita panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa karena atas rahmat dan karunia-Nya, Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI) dapat menerbitkan buku panduan terbaru mengenai “Kanker Penis”. Sebagai salah satu penyakit urologi yang relatif jarang, kanker penis seringkali terdiagnosis pada stadium lanjut akibat kurangnya kesadaran masyarakat maupun keterlambatan dalam deteksi dini. Hal ini menjadi tantangan serius, tidak hanya dalam aspek klinis, tetapi juga dalam memberikan edukasi yang komprehensif kepada masyarakat serta pelayanan yang bermutu bagi para pasien.

Penyusunan buku panduan ini merupakan bagian dari komitmen IAUI untuk terus mendukung peningkatan kompetensi para dokter urologi di Indonesia serta sebagai acuan klinis yang berbasis pada bukti ilmiah terkini. Panduan ini diharapkan dapat menjadi pedoman praktis yang aplikatif dalam diagnosis, tatalaksana, serta penatalaksanaan holistik pasien kanker penis.

Kami menyampaikan apresiasi dan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada tim penyusun yang telah mencurahkan waktu, tenaga, dan pemikiran dalam menyusun buku ini. Semoga panduan ini dapat memberikan manfaat yang sebesar-besarnya bagi para sejawat urologi, institusi kesehatan, serta tentunya bagi pasien yang membutuhkan penanganan yang tepat.

Akhir kata, semoga buku ini menjadi salah satu kontribusi nyata IAUI dalam meningkatkan kualitas pelayanan urologi di tanah air dan mendorong kemajuan ilmu urologi Indonesia di kancah global.

Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Salam hormat,

Dr. dr. Ferry Safriadi, SpU(K), FICS

Ketua Pengurus Pusat

Ikatan Ahli Urologi Indonesia (IAUI)

Kata Pengantar

Puji syukur kami panjatkan kehadiran Allah SWT atas segala rahmat dan hidayah-Nya sehingga penerbitan Panduan Penanganan Kanker Penis 2025 ini dapat terselesaikan dengan baik. Buku Panduan Penanganan Kanker Penis ini diharapkan dapat menjadi acuan dan pedoman dalam penanganan pasien kanker penis.

Penyusunan buku panduan ini tidak lepas dari bantuan seluruh Tim penyusun serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, kami mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada seluruh tim penyusun dan berbagai pihak yang terlibat di dalam terbitnya buku panduan ini. Kami mengharapkan buku panduan ini dapat membawa manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan dan pelayanan kesehatan khususnya dalam penanganan pasien kanker penis.

Kami sebagai tim penyusun menyadari keterbatasan kami di dalam penulisan panduan ini. Maka dari itu, kami mengharapkan segala kritik dan saran dari semua pihak, terutama pembaca, untuk perkembangan dan perbaikan panduan ini ke depannya.

Terima kasih

Jakarta, 27 Juli 2025

Ketua Tim penyusun
Panduan Penanganan Kanker Penis 2025

Daftar Isi

Kata Sambutan	i
Kata Pengantar	ii
Daftar Isi	iii
Daftar Tabel	v
Daftar Gambar	vi
Daftar Singkatan	vii
BAB 1 Pendahuluan	1
1.1 Definisi	1
1.2 Epidemiologi	1
1.3 Lesi Kulit Premalignan	3
1.3.1 Penyakit Bowen	4
1.3.2 <i>Erythroplasia of Queyrat</i>	4
1.3.3 Bowenoid Papulosis	5
1.3.4 <i>Balanitis Xerotica Obliterans</i>	5
1.3.5 Kondiloma Akuminata	6
1.4 Faktor Risiko	7
1.4.1 Tidak Sirkumsisi dan Higiene yang Buruk	7
1.4.2 Fimosis	7
1.4.3 Inflamasi Kronis	7
1.4.4 Obesitas	8
1.4.5 Status Sosial	8
1.4.6 Merokok	8
1.4.7 HPV	9
BAB 2 Klasifikasi dan Stadium	10
2.1 Sistem Klasifikasi	10
2.1.1 Klasifikasi TNM	10
2.1.2 Klasifikasi Stadium Kanker	12
2.1.3 Klasifikasi berdasarkan gambaran histopatologi	13
BAB 3 Evaluasi Diagnostik	14
3.1 Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik	14
3.2 Pemeriksaan Penunjang	15
3.2.1 Tumor Primer	16
3.2.2 Lesi Metastasis KGB Regional	18
BAB 4 Tatalaksana	21
4.1 Tatalaksana Tumor Primer	21
4.1.1 Penile Intraepithelial Neoplasia (PeIN)	22
4.1.2 Stadium Invasif Terbatas pada Glans (cT1/T2)	23
4.1.3 Stadium <i>Locally Advanced</i> (T3-T4)	26
4.1.4 Rekurensi Setelah Bedah <i>Organ-sparing</i>	28
4.2 Tatalaksana KGB Regional	30
4.2.1 Pendahuluan	30

4.2.2	Stadium cN0	32
4.2.3	Stadium cN1-N2	33
4.2.4	Stadium Klinis N3 (cN3).....	35
4.2.5	Teknik Pembedahan	36
4.3	Kemoterapi/Radioterapi Multimodal pada Tatalaksana KGB (Regional)	39
4.3.1	Tatalaksana Sistemik	39
4.3.2	Radioterapi.....	42
4.4	Terapi Sistemik dan Paliatif untuk Stadium Lanjut.....	43
4.4.1	Kemoterapi.....	43
4.4.2	Peran Radioterapi Paliatif.....	45
BAB 5	<i>Follow-up</i>.....	47
5.1	<i>Follow-up</i>	47
5.1.1	Kapan <i>Follow-up</i> Dilakukan	47
5.1.2	Rekurensi Tumor Primer	48
5.1.3	Rekurensi Regional.....	48
Daftar pustaka		50
Lampiran		59

Daftar Tabel

Tabel 1.1: Crude Rate Incidence (CRI) untuk kanker penis di Indonesia.....	2
Tabel 2.1: Klasifikasi klinis TNM dan patologis kanker penis berdasarkan UICC/AJCC edisi 8.	11
Tabel 2.2: Pembagian stadium TNM/prognostik	12
Tabel 2.3: Klasifikasi risiko pasien dengan kanker penis.....	12
Tabel 2.4: Subtipe histologi dari karsinoma penis berdasarkan klasifikasi WHO 2020, frekuensi dan mortalitas.....	13
Tabel 3.1: Diagnosis banding lesi kanker penis.....	15
Tabel 5.1: Regimen Follow-Up untuk Kanker Penis.....	48

Daftar Gambar

Gambar 1.1: ASR insidensi dan mortalitas pasien kanker penis pada negara di dunia	2
Gambar 1.2: ASR di 11 provinsi Indonesia dalam periode 2004-2013	3
Gambar 1.3: A, pewarnaan HE (Hematoxylin-eosin) pada differentiated PeIN menunjukkan sel skuamosa atipikal dengan hipergranulosis. B, Immunostain p16 negatif. C, pewarnaan HE pada undifferentiated PeIN dengan beberapa sel menunjukkan gambaran mengarah ke perubahan koilositik. D, Immunostain p16 positif	4
Gambar 1.4: Gambaran lesi premalignan erythroplasia of queyrat dan leukoplakia	5
Gambar 1.5: Gambaran lesi klasik pada pasien BXO dan gambaran histopatologis BXO (hiperkeratosis dengan subepidermal hialinasi. Infiltrasi limfosit dalam lapisan dermis	6
Gambar 1.6: Kondiloma akuminata. Gambaran klinis dan histopatologis berupa lesi skuamaproliferatif hiperkeratosis disertai koilositosis dengan susunan sel “ <i>arborescent</i> ”	6
Gambar 3.1: Gambar lesi primer kanker penis stadium (A) cT1, (B) cT2-3, (C) cT4.....	14
Gambar 3.2: Gambaran lesi metastasis kanker penis pada KGB inguinal dan pelvis (A) cN0-1, (B) cN2, (C) cN3.....	15
Gambar 3.3: laki-laki 51 tahun dengan diagnosis kanker penis pada glans dilakukan MRI untuk menilai kedalaman invasi dan perencanaan bedah. Gambar potongan sagital T2 (A) dan T1 postkontras (B) menunjukkan massa pada glans penis dengan intensitas T2 sedang dan gambaran hypoenhancement menunjukkan invasi ke korpus sekitar. Derajat kedalaman invasi korpus lebih jelas pada gambar postkontras.....	17
Gambar 3.4: Anatomi penyebaran KGB pelvis dan inguinal.....	18
Gambar 3.5: Laki-laki 55 tahun dengan diagnosis kanker penis pada pemeriksaan CT awal abdomen dan pelvis. Gambaran aksial CT setentang pelvis menunjukkan adanya massa bulat abnormal pada KGB inguinal kanan (panah) yang mengkonformasi metastasis pada waktu pembedahan	20
Gambar 4.1: (A-E) laki-laki 82 tahun dengan massa di sisi kiri glans penis. Dilakukan bedah sirkumsisi, glansektomi parsial kiri, dan reseksi en-bloc pada massa prepusium. (F) spesimen dan (G) post bedah hari-4 dan (H) hari-30 menunjukkan penyembuhan yang baik.....	28
Gambar 4.2: Prosedur DSNB dan pengangkatan <i>sentinel node (SN)</i> dengan injeksi <i>methylene-blue</i> (A), investigasi residu radioaktif dan konfirmasi radioaktif pada SN yang di reseksi (B), gambar klinis 2 minggu post operasi (C)	33
Gambar 4.3: Beberapa contoh teknik pembedahan limfadenektomi pada kanker penis. (A) Modified ILND dengan Curvilinear skin incision, (B) Extended ILND dengan S-shaped curvilinear skin incision atau elliptical-shaped incision, dan (C) Radical ILND dengan Elliptical-shaped incision atau wide-excision	37
Gambar 4.4: Salvage ILND dan diseksi ileo-inguinal pada pasien kanker penis dengan keterlibatan KGB inguinal dan pelvis	38

Daftar Singkatan

SCC	: Squamous cell carcinoma
ASR	: Age standardized rates
HPV	: Human papillomavirus
PeIN	: Penile intraepithelial neoplasia
BXO	: Balanitis xerotica obliterans
LS	: Liken sklerosus
HIV	: Human immunodeficiency virus
ENE	: Extranodal extension
WHO	: World health organization
CT	: Computed tomography
PET-CT	: Positron emission tomography-computed tomography
FNAC	: Fine needle aspiration cytology
USG	: Ultrasonography
MRI	: Magnetic resonance imaging
KGB	: Kelenjar Getah Bening
PD-L1	: Programmed death ligand-1
NLR	: Neutrophil/lymphocyte ratio
CRP	: C-reactive protein
CIN	: Carcinoma in situ
EBRT	: External beam radiotherapy
Nd:YAG	: Neodymium:yttrium-aluminium-garnet
CO ₂	: Karbon dioksida
PTP	: Potassium-titanyl-phosphate
pILND	: Prophylactic inguinal lymphadenectomy
DSNB	: Dynamic sentinel node biopsy
VEILND	: Video endoscopic inguinal lymph node dissection
rILND	: Radical inguinal lymph node dissection
RAVEIL	: robot-assisted inguinal lymph node dissection
pPLND	: Prophylactic pelvic lymph node dissection
NAC	: Neo-adjuvant chemotherapy
ILND	: inguinal lymph node dissection
PLND	: Pelvic lymph node dissection
TIP	: Paclitaxel, ifosfamide dan cisplatin
TPF	: Docetaxel, cisplatin, dan fluorouracil

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Definisi

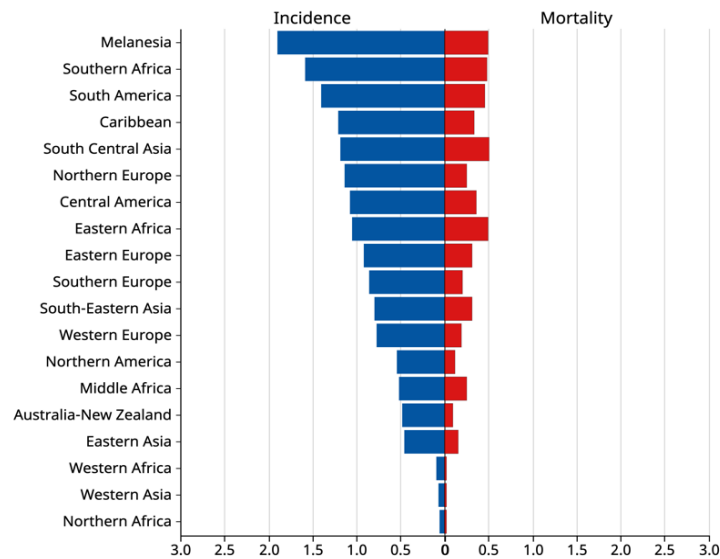
Kanker penis adalah pertumbuhan yang tidak terkontrol dari sel-sel yang membentuk organ penis. Pada awal penyakit biasanya dijumpai lesi yang asimtomatik pada bagian glans penis atau kulit prepusium penis. 95% dari kanker penis adalah jenis *Squamous Cell Carcinoma* (SCC), sedangkan sisanya adalah kanker penis tipe non-SCC.¹ Berdasarkan penelitian Wenzel *et al.* 2022, melanoma (41%), basalioma (34%) dan adenokarsinoma (8%) adalah tipe non-SCC yang paling sering ditemukan.²

1.2 Epidemiologi

Insidensi kanker penis bervariasi pada populasi yang berbeda, di mana insidensi lebih banyak dijumpai di negara berkembang. Berdasarkan data GLOBOCAN 2022, sebenarnya kanker penis adalah penyakit yang jarang dijumpai. Data tersebut menunjukkan kanker penis menduduki peringkat ke-30 dari semua keganasan dengan insidensi sebesar 37.700 kasus. Per tahun.³ Kanker penis memiliki morbiditas tinggi, serta memengaruhi aspek fungsional dan emosional seseorang.^{4,5} Kanker penis lebih umum dijumpai di negara berkembang seperti di Asia Tenggara, Amerika Selatan, dan Afrika dengan tingkat insidensi dan mortalitas 2 kali lebih tinggi dibandingkan dengan negara maju.^{6,7} Usia rata-rata seseorang saat didiagnosis kanker penis adalah 55 – 60 tahun, namun dapat juga dijumpai di usia yang lebih muda.⁸

Terdapat variasi yang luas mengenai insidensi kanker penis di seluruh dunia, hal ini disebabkan oleh perbedaan status sosioekonomi, higiene, agama dan kebudayaan. Sebagai contoh angka insidensi kanker penis di populasi yahudi Israel hanya 0,004 per 100.000 penduduk, sedangkan di negara seperti Brazil, India dan Afrika Selatan, angka insidensinya 3-4 per 100.000 penduduk.⁹

Insidensi tinggi dijumpai di Amerika Tengah dan Selatan dengan *age-standardized incidence rates* (ASR) 1-1,5 per 100.000 penduduk. Sedangkan insidensi yang lebih rendah dijumpai di Amerika Serikat dan Australia dengan ASR 0.3-1 per 100.000 penduduk.⁸



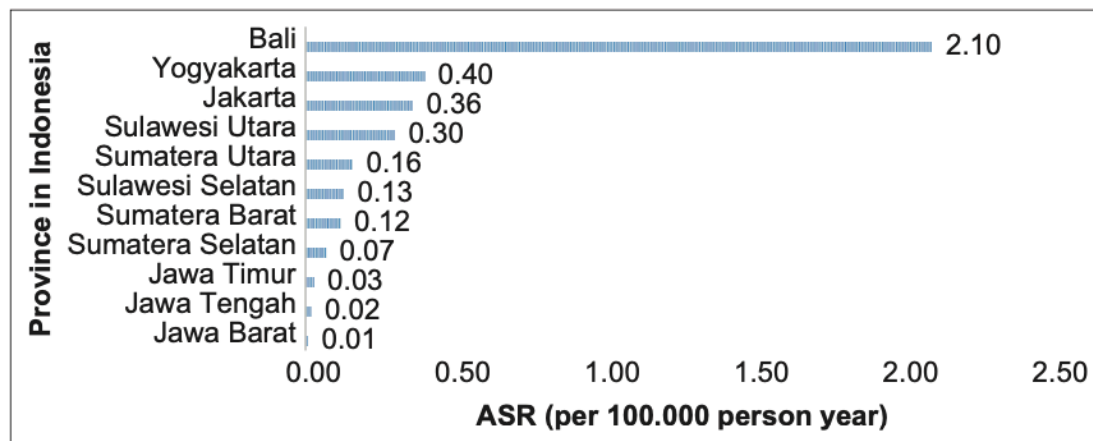
Gambar 1.1: ASR insidensi dan mortalitas pasien kanker penis pada negara di dunia. (GLOBOCAN 2022)³

Indonesia yang merupakan negara mayoritas muslim di mana sirkumsisi rutin dilakukan, kasus kanker penis cukup jarang di jumpai dan tidak termasuk dalam 10 jenis kanker terbanyak. Pada penelitian Lestari *et al.* 2021 tercatat jumlah kasus kanker penis di Indonesia berjumlah 1.143 kasus di tahun 2004 – 2013.¹⁰ Kasus kanker penis di Indonesia cukup sering dijumpai di Provinsi Bali.⁸ Menurut Lestari *et al.* 2021, dalam periode tahun 2004 - 2013 Provinsi Bali menunjukkan insidensi tertinggi dengan jumlah kasus kanker penis 543 (40%), diikuti Provinsi Daerah Khusus Ibukota (DKI) Jakarta, Daerah Istimewa Yogyakarta dan Sumatera Utara. Bandung merupakan kota yang menduduki peringkat terendah kasus kanker penis.⁸ Bali mencatatkan *Age-standardized incidence rate* (ASR) tertinggi di Indonesia yaitu 2,1 per 100.000 pria, sedangkan untuk ASR di provinsi lainnya hanya <1 per 100.000 penduduk.

No	Year	Cases	Male population	CRI
1	2004	78	108418600	0.07
2	2005	99	109769300	0.09
3	2006	117	111008800	0.11
4	2007	149	112262300	0.13
5	2008	122	113530000	0.11
6	2009	120	114811900	0.10
7	2010	118	116108300	0.10
8	2011	94	120388300	0.08
9	2012	101	122094200	0.08
10	2013	145	123782100	0.12
	Total	1143	1152173800	0.10

Tabel 1.1: Crude Rate Incidence (CRI) untuk kanker penis di Indonesia. (Lestari *et al.* 2021)¹⁰

Tranggono *et al.* 2008 di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo dan Rumah Sakit Kanker Dharmas Jakarta menemukan sebanyak 69 kasus kanker penis dalam periode Oktober 1994 sampai September 2005.^{11,12} Sedangkan Kusumajaya *et al.* 2021 di Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung, yang dilakukan dari tahun 2010 – 2019 menemukan kasus kanker penis sebanyak 13 kasus dengan rentang usia 28 sampai 67 tahun dan rata-rata usia 50,69 tahun. Dari 13 kasus yang ditemukan tersebut sebanyak 84,6% merupakan tipe SCC.⁹

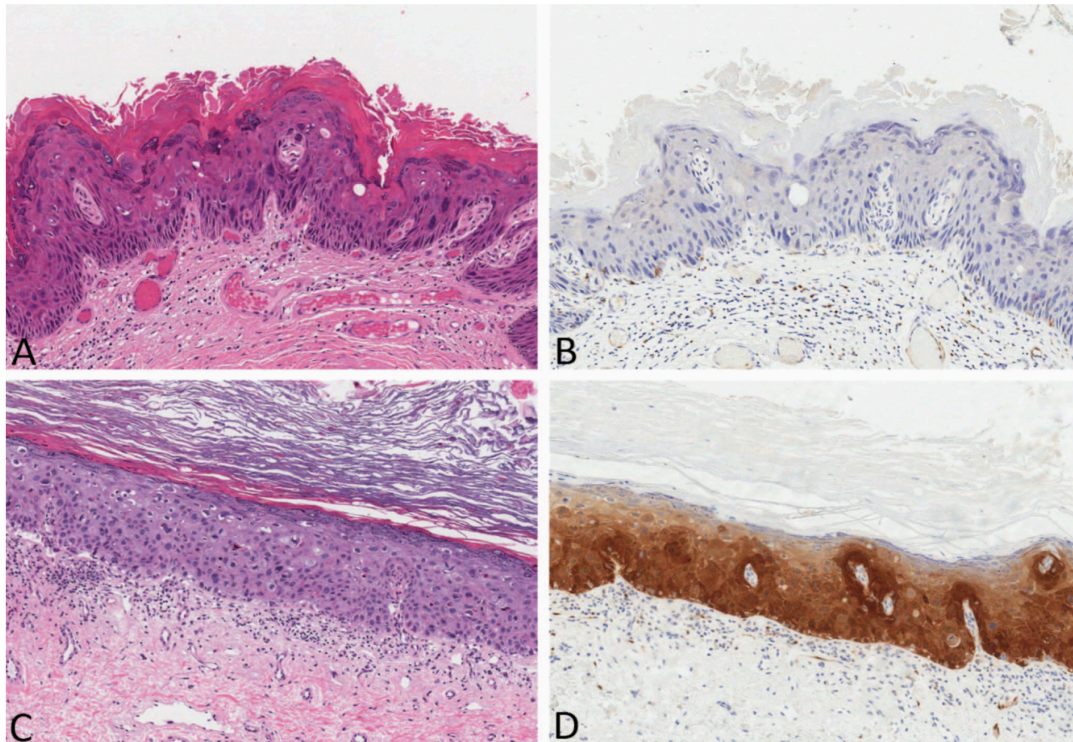


Gambar 1.2: ASR di 11 provinsi Indonesia dalam periode 2004-2013. (Lestari *et al.* 2021)¹⁰

1.3 Lesi Kulit Premalignan

Tumor penis dapat muncul dalam dua bentuk, baik ulkus atau jaringan eksofitik, kebanyakan dijumpai pada glans (70%).¹³ SCC penis secara umum dibagi menjadi dua jenis, yaitu kanker penis yang berhubungan dengan HPV dan kanker penis yang tidak berhubungan dengan HPV.

Penile Intraepithelial Neoplasia (PeIN) adalah lesi pra kanker atau prekursor untuk kanker penis. PeIN kemudian dibagi menjadi dua tipe, *undifferentiated* PeIN (berhubungan dengan HPV) dan *differentiated* PeIN (tidak berhubungan dengan HPV). *Differentiated* PeIN adalah tipe yang paling sering dijumpai dan sering berkaitan dengan penyakit Likien Sklerosis. Tipe ini tidak berkaitan dengan infeksi HPV. Sedangkan *undifferentiated* PeIN adalah tipe yang berkaitan dengan infeksi HPV dan terbagi menjadi sub tipe warty, basaloid, warty-basaloid. Tipe *differentiated* PeIN lebih sering dijumpai pada individu yang lebih muda.¹⁴



Gambar 1.3: A, pewarnaan HE (Hematoxylin-eosin) pada differentiated PeIN menunjukkan sel skuamosa atipikal dengan hipergranulosis. B, Immunostain p16 negatif. C, pewarnaan HE pada undifferentiated PeIN dengan beberapa sel menunjukkan gambaran mengarah ke perubahan koilositik. D, Immunostain p16 positif. (Keller et al. 2023)¹⁴

1.3.1 Penyakit Bowen

Penyakit bowen adalah salah satu bentuk PeIN, yang umumnya terjadi pada seseorang berusia di atas 50 tahun. Secara histologis akan ditemukan kelainan pada epitel. Lesi ini berpotensi berkembang menjadi SCC invasif.^{15,16} Diagnosis untuk penyakit bowen hanya dapat dilakukan berdasarkan hasil biopsi dan histopatologi, ditandai dengan adanya sel-sel sitonuklear atipik berlapis di sepanjang epitel dengan koilosit.

Secara klinis dapat terlihat sebagai ruam plak atau bercak eritem, berskuama dan berbatas tegas. Penyakit bowen ini biasanya dijumpai pada batang penis. Sekitar 10% pasien dengan penyakit bowen akan berkembang menjadi SCC invasif penis.^{17,18}

1.3.2 Erythroplasia of Queyrat

Kondisi ini biasanya berupa area berbatas tegas pada glans penis atau prepusium, secara klinis biasanya berupa lesi berbatas tegas, mengkilap, berwarna kemerahan menyerupai plak. Secara histologis tergolong dalam karsinoma in situ glans penis atau prepusium.^{18,19}



Gambar 1.4: Gambaran lesi premalignan *erythroplasia of queyrat* dan leukoplakia. (Edwards SK et al. 2023)¹⁸

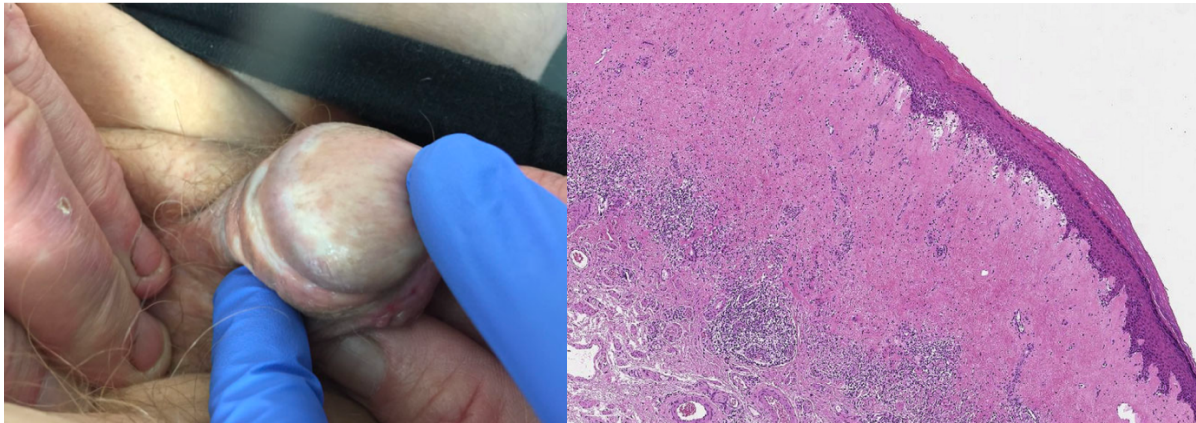
1.3.3 Bowenoid Papulosis

Kondisi ini menyerupai kutil kelamin pada kulit glans atau batang penis. Ruam dapat bervariasi pada tiap individu. Ruam dapat berupa papul sampai plak makulopapular berwarna merah kecoklatan atau keunguan. Kondisi ini paling sering terjadi pada batang penis. Biasanya tidak bergejala, namun beberapa pasien mengeluhkan gatal pada ruam.^{18,20}

1.3.4 *Balanitis Xerotica Obliterans*

Balanitis xerotica obliterans (BXO) atau disebut juga liken sklerosus (LS) adalah penyakit inflamasi kronik dan progresif yang dapat terjadi pada usia muda ataupun dewasa. Prevalensi BXO tidak dapat ditentukan secara jelas karena sering terjadi misdiagnosis ataupun pasien menganggapnya bukan sesuatu yang perlu dikhawatirkan. Banyak penelitian saat ini mengkaitkan antara BXO dengan kejadian SCC penis, sehingga BXO atau LS saat ini dianggap sebagai faktor risiko kanker penis. BXO umumnya ditemukan pada pria yang tidak melakukan sirkumsisi. Hal ini dikaitkan dengan terjadinya inflamasi kronis yang berlanjut menjadi pembentukan jaringan fibrosis. Perlekatan antara kulit prepusium dengan glans penis dapat terjadi yang berakibat pada terjadinya fimosis ataupun parafimosis pada beberapa pasien.^{21,22}

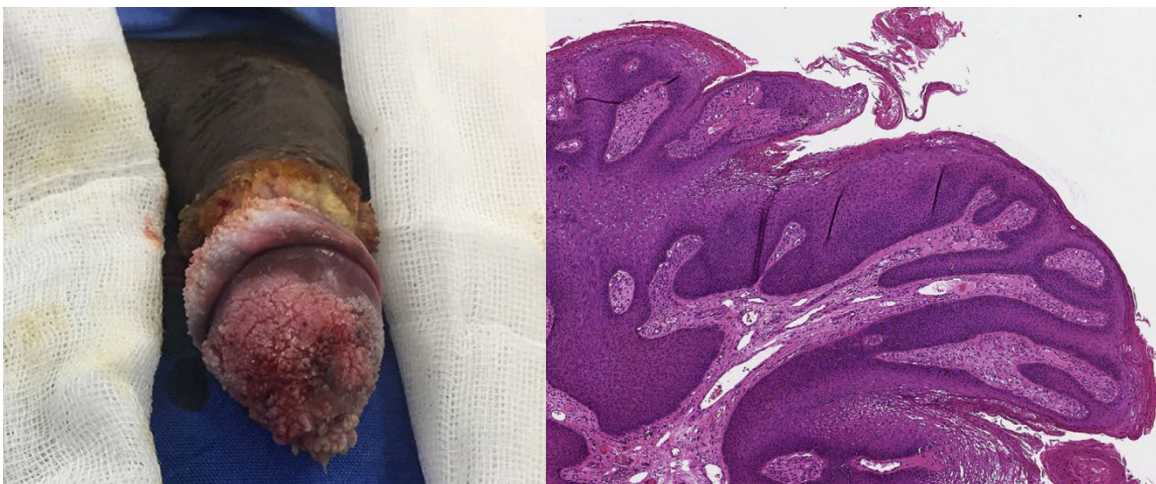
Lesi BXO tipikal digambarkan sebagai plak putih dan indurasi pada glans, prepusium atau sulkus koronarius penis. BXO bisa jadi tidak bergejala, tetapi beberapa pasien dapat mengeluhkan kebas, gatal dan nyeri buang air kecil. Diagnosis BXO dapat dicurigai secara klinis, tetapi tetap harus dilakukan konfirmasi histopatologi.²¹



Gambar 1.5: Gambaran lesi klasik pada pasien BXO dan gambaran histopatologis BXO (hiperkeratosis dengan subepidermal hialinisasi. Infiltrasi limfosit dalam lapisan dermis. (Sewell et al. 2019, Charlton et al. 2019)^{21,22}

1.3.5 Kondiloma Akuminata

Kondiloma akuminata atau kutil kelamin digambarkan sebagai lesi bertangkai, eksofitik dan skuamaproliferatif. Kondiloma akuminata termasuk penyakit menular seksual. Biasanya dijumpai di daerah anogenital pada prepusium atau batang penis. 90% kondiloma yang dikaitkan dengan infeksi HPV tipe 6 dan 11 bertipe jinak. Sedangkan risiko keganasan lebih sering dilaporkan pada infeksi HPV tipe 16 dan 18.^{22,23} Gambaran histopatologi yang mungkin dijumpai adalah *arborescent* (susunan menyerupai pohon), proliferasi sel skuamosa dengan inti fobrovaskular. Gambaran hiperkeratosis, koilositis dan kista keratin epidermal juga mungkin dijumpai.²²



Gambar 1.6: Kondiloma akuminata. Gambaran klinis dan histopatologis berupa lesi skuamaproliferatif hiperkeratosis disertai koilositis dengan susunan sel “*arborescent*”. (Sewell et al. 2019, Pineda Murillo et al. 2019)^{22,24}

1.4 Faktor Risiko

Pria usia berapapun dapat memiliki kemungkinan menderita kanker penis, walaupun paling sering terjadi pada pasien di atas usia 60 tahun. Fimosis, tidak sirkumsisi, obesitas, merokok, fototerapi UVA dan status ekonomi dipercaya menjadi faktor risiko terjadinya kanker penis. Riwayat infeksi HPV juga dipercaya memiliki keterkaitan dengan keganasan.²⁵

1.4.1 Tidak Sirkumsisi dan Higiene yang Buruk

Sirkumsisi dipercaya sebagai salah satu faktor protektif kanker penis. Faktanya sirkumsisi menjadi proteksi absolut ketika dilakukan pada usia neonatus, yang dapat menurunkan risiko terjadinya keganasan penis sebesar 70%. Insidensi kanker penis sangat sedikit dijumpai pada individu yang melakukan sirkumsisi. Namun hal ini tidak serta merta menjadikan tidak sirkumsisi sebagai penyebab utama kanker penis, terlebih jika orang tersebut memiliki kebiasaan higiene yang baik. Mekanisme proteksi dari sirkumsisi dipercaya melalui peningkatan higiene, menurunnya risiko HPV dan HIV, serta penurunan inflamasi kronik dan balanitis.^{4,25}

1.4.2 Fimosis

Fimosis adalah ketidakmampuan melakukan retraksi pada kulit glans penis, yang dijumpai pada 25-75% pasien kanker penis.²⁶ kondisi ini dipercaya menyebabkan higiene yang buruk dan akumulasi smegma di bawah kulit prepusium, yang bersifat karsinogen.²⁵ Maka dari itu, menjaga higiene menjadi faktor yang dapat dimodifikasi dalam pencegahan kanker penis.^{27 28}

1.4.3 Inflamasi Kronis

Inflamasi kronis merupakan salah satu mekanisme karsinogenesis untuk beberapa keganasan. Kejadian postitis dan balanitis dilaporkan 45% pada pasien kanker penis dibandingkan 8% pada kelompok kontrol. Hubungan dengan kejadian kanker penis sebelumnya di sepelekan, tetapi pada penelitian terbaru menunjukkan 28-50% pasien kanker penis memiliki riwayat BXO dan sekitar 2-15% berisiko menjadi SCC penis (26-29).²⁵

1.4.4 Obesitas

Secara umum obesitas dikatakan sebagai faktor risiko berbagai keganasan dengan laporan 3,6% semua kasus keganasan. Barnes *et al.* 2016 menemukan bahwa terdapat peningkatan risiko kanker penis sebesar 2,64 kali lebih besar pada seseorang yang obesitas dan *overweight* dibanding pada BMI normal. Terdapat hubungan tidak langsung antara kanker penis dan obesitas, hal ini dikaitkan dengan higiene yang buruk, dan adanya *buried penis* dengan akumulasi smegma dan kemungkinan fungsional fimosis. Terdapat juga mekanisme karsinogenesis sistemik yang berkaitan dengan obesitas, seperti inflamasi kronis, stress oksidatif, dan resistensi insulin yang berperan dalam perkembangan kanker penis.^{25,29}

1.4.5 Status Sosial

Secara umum perbedaan status sosial menyebabkan peningkatan insidensi kanker. Hal ini disebabkan karena rendahnya tingkat kesadaran penyakit dan keterlambatan dalam penanganan.^{25,27} Rendahnya status sosial juga berkaitan dengan akses yang terbatas terhadap edukasi yang berakibat pada kerentanan terhadap banyak penyakit. Negara berkembang juga dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk, hal ini dikaitkan dengan beberapa faktor, seperti kurangnya fasilitas layanan primer, tingkat edukasi yang rendah, misdiagnosis, stadium *advanced* (lanjut) saat diagnosis, dan keterlambatan rujukan karena keterbatasan dokter spesialis.²⁷ Suharta *et al.* 2023 menemukan bahwa kasus kanker penis lebih banyak ditemukan pada daerah pedesaan (64,6%) dibandingkan dengan daerah perkotaan (35,4%).³⁰

1.4.6 Merokok

Merokok telah dikaitkan ke banyak keganasan, termasuk kanker penis.²⁵ Merokok dikaitkan dengan inflamasi persisten dan hal ini dipercaya berkontribusi terhadap terjadinya kanker penis.²⁷ Hellberg *et al.* 1987 menemukan hubungan antara dosis merokok dan kanker penis, di mana merokok >10 batang per hari secara signifikan memiliki risiko kanker penis lebih tinggi dibandingkan dengan perokok ringan.^{5,31} Maden *et al.* juga menemukan risiko kanker penis pada individu yang merokok 2,8 kali lebih besar dibandingkan dengan individu yang tidak merokok.^{31,32} Sedangkan penelitian lain menemukan perokok memiliki risiko 3 sampai 4,5 kali lebih besar menderita kanker penis dibanding non perokok.³³

1.4.7 HPV

Human papillomavirus (HPV) dikatakan menjadi kontributor penting untuk kanker penis. HPV dipercaya menjadi agen penyebab beberapa spektrum kanker, meliputi kanker serviks, nasofaring, anus dan penis. Tipe HPV yang umum dijumpai pada kanker penis adalah HPV16 dan HPV 18. Infeksi HPV dikaitkan dengan progresi kanker penis melalui pembentukan lesi prakanker oleh infeksi virus.^{31,34}

BAB 2

KLASIFIKASI DAN STADIUM

2.1 Sistem Klasifikasi

2.1.1 Klasifikasi TNM

Klasifikasi TNM (tumor, node dan metastasis) untuk kanker penis meliputi penilaian tumor berdasarkan relevansi prognostik. Kategori T1 dibagi menjadi dua kelompok berbeda tergantung pada ada tidaknya invasi limfovaskular, invasi perineural, atau diferensiasi yang buruk (T1a vs. T1b). Lebih jauh, invasi ke korpus spongiosum dan kavernosum masing-masing diklasifikasikan sebagai stadium T2 dan T3. Selain itu, penelitian sebelumnya menunjukkan invasi korpus spongiosum dikaitkan dengan insiden metastasis kelenjar getah bening (KGB) inguinal lebih rendah dan memiliki tingkat kelangsungan hidup yang lebih baik dibandingkan dengan invasi korpus kavernosum. Pasien dengan tumor T4 memiliki invasi ke jaringan sekitar (misalnya lemak prepubik, skrotum, korda spermatika, tulang pubis, prostat).

Kategori pN1 mencakup hingga dua metastasis KGB inguinal unilateral, sedangkan kategori pN2 mencakup tiga atau lebih metastasis KGB unilateral, atau metastasis KGB bilateral. Tahap pN3 didefinisikan sebagai keterlibatan KGB pelvis (unilateral atau bilateral) atau *extranodal extension* (ENE) (inguinal atau pelvis, terlepas dari jumlah metastasis KGB). Penyebaran KGB retroperitoneal lebih lanjut ke kranial ke pola pelvis diklasifikasikan sebagai invasi ekstra-regional.¹

Klasifikasi klinis	
T – Tumor Primer	
TX	Tumor primer tidak dapat diukur
T0	Tidak ada tumor primer
Tis	Karsinoma <i>in-situ</i> (<i>Penile Intraepithelial Neoplasia – PeIN</i>)
Ta	Karsinoma verukosa non-invasif
T1	T1a. Tumor menginvasi jaringan ikat subepithelial tanpa invasi limfovaskular atau invasi perineural dan tidak tergolong <i>poorly differentiated</i> T1b. Tumor menginvasi jaringan ikat subepithelial dengan invasi limfovaskular atau invasi perineural atau tergolong <i>poorly differentiated</i>
T2	Tumor menginvasi korpus spongiosum dengan atau tanpa invasi uretra
T3	Tumor menginvasi korpus kavernosum dengan atau tanpa invasi uretra
T4	Tumor menginvasi organ lain
N – KGB Regional	
cNX	KGB regional tidak dapat diukur
cN0	Tidak tampak atau teraba pembesaran KGB inguinal
cN1	KGB inguinal unilateral yang teraba (<i>mobile</i>)
cN2	KGB inguinal yang teraba multipel atau bilateral (<i>mobile</i>)
cN3	Massa KGB inguinal terfiksir atau limfadenopati pelvis, unilateral atau bilateral
M – Metastasis Jauh	
cM0	Tidak ada metastasis jauh
cM1	Dijumpai metastasis
pN – KGB Regional	
pNX	KGB inguinal tidak dapat diukur
pN0	KGB regional tidak ada teraba
pN1	Metastasis satu atau dua KGB inguinal
pN2	Metastasis pada lebih dari dua KGB atau dijumpai pada KGB inguinal bilateral
pN3	Metastasis pada KGB pelvis, unilateral atau bilateral atau ekstensi ektranodal metastasis KGB regional
pM – Metastasis Jauh	
pM1	Metastasis jauh terkonfirmasi secara mikroskopis
G – Grading Histopatologis	
GX	Diferensiasi tidak dapat diukur
G1	<i>Well Differentiated</i>
G2	<i>Moderately differentiated</i>
G3	<i>Poorly differentiated</i>
G4	<i>Undifferentiated</i>

Tabel 2.1: Klasifikasi klinis TNM dan patologis kanker penis berdasarkan UICC/AJCC edisi 8. (*Brouwer et al. 2024*)¹

2.1.2 Klasifikasi Stadium Kanker

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

Tabel 2.2: Pembagian stadium TNM/prognostik. (Brouwer et al. 2024)¹

Untuk menilai risiko seorang pasien akan mengalami metastasis KGB regional, dibuat suatu klasifikasi risiko berdasarkan stadium T, tingkat diferensiasi dan keberadaan invasi limfovaskular/perineural pada tumor primer. Yudiana et al. 2019 menyebutkan bahwa pasien kanker penis dengan tumor primer pT1 memiliki risiko metastasis KGB inguinal sebesar 14%, sedangkan pasien dengan tumor primer pT2, pT3, dan pT4 masing-masing adalah 42%, 67%, dan 100%.³⁵

Tumor berdiferensiasi baik (G1), pTa, pTis, dan pT1 tanpa invasi limfovaskular/perineural (pT1a) dianggap sebagai tumor berisiko rendah. Pada pasien dengan tumor berisiko rendah, risiko metastasis terlalu rendah untuk membenarkan penentuan stadium bedah. Tumor pT1a berdiferensiasi sedang (G2) dianggap berisiko menengah dan dikaitkan dengan probabilitas metastasis KGB sebesar 6–8%, sedangkan pada tumor G2 pT1b, risikonya adalah 22–30%. Oleh karena itu, semua tumor yang berada pada stadium T1b, atau lebih tinggi, dianggap sebagai tumor berisiko tinggi.

Risiko rendah	Risiko menengah	Risiko tinggi
pTaG1-2	pT1G2	pTa-T1G3
pT1G1		pT2-4G(berapapun)
pTis		

Tabel 2.3: Klasifikasi risiko pasien dengan kanker penis. (Brouwer et al. 2024)¹

2.1.3 Klasifikasi berdasarkan gambaran histopatologi

Lebih dari 95% kasus kanker penis adalah jenis SCC. Ada beberapa subtype jenis SCC penis dengan keluhan dan gambaran klinis yang berbeda-beda.¹

Subtipe	Frekuensi (% kasus)	Mortalitas (%)	Gambaran histopatologi
SCC tanpa riwayat HPV			
<i>Usual</i>	45-75	20-38	Diagnosis dengan eksklusi. Tingkat diferensiasi bervariasi
<i>Pseudohyperplastic*</i>	< 1	0	Terdiferensiasi dengan baik, penyebaran secara superfisial melalui hiperplasia <i>pseudoepitheliomatous</i>
<i>Pseudoglandular*</i>	< 1	30	Karsinoma dengan diferensiasi buruk, dengan akantolisis pseudolumina
<i>Verrucous</i>	3-8	0	Terdiferensiasi sangat baik, dasar luas, mendorong tumor ke depan. Tidak ada metastasis dilaporkan
<i>Cuniculatum</i>	< 1	0	Pola pertumbuhan <i>Endophytic labyrinthine</i> dengan dasar luas mendorong batas
<i>Papillary</i>	2-15	0-6	Papilla yang dilapisi sel yang terdiferensiasi baik-sedang tanpa koilositis
<i>Sarcomatoid</i>	1-7	45-90	Epitel bifasik dan neoplasia sel spindel. Paling agresif dan prognosis buruk
Campuran	10-19	3-7	Dua atau lebih subtype pada satu specimen. Prognosisnya terkait dengan subtype yang terlibat
SCC dengan riwayat HPV			
Basaloid	4 – 10	21- 67	Sel basaloid seragam dalam bentuk sarang atau lembaran, dengan komedonekrosis atau keratinisasi mendadak.
Warty (kutil)	5 – 10	0 – 10	Papila kondiloma dengan inti fibrovaskular sentral dan koilositis.
<i>Clear cell</i>	< 1	20 – 30	Sarang atau lembaran sel dengan sitoplasma yang banyak dan bening dengan nekrosis geografis di bagian tengah.
<i>Lymphoepithelioma-like</i>	< 1	Tidak diketahui	Sel-sel yang berdiferensiasi buruk bercampur dengan infiltrat limfoplasmatik dan eosinofilik yang padat.
Campuran	4 – 10	30 – 50	Terutama karsinoma basaloid kutil menurut WHO 2022.
Lainnya			
SCC non spesifik	Tidak diketahui	Tidak diketahui	Karsinoma keratinisasi. Hanya jika pemeriksaan p16 tidak tersedia.
Adenoskuamosa	1 - 2	0 - 14	Sarang tumor skuamosa bercampur dengan komponen kelenjar musinosa minor.
Mukoepidermoid	Tidak diketahui	Tidak diketahui	Klasifikasi WHO tidak memberikan pemisahan yang jelas antara adenoskuamosa dan mukoepidermoid. Kriteria kelenjar ludah dapat diterapkan tetapi tidak ada konsensus.

HPV = human papillomavirus; SCC = squamous cell carcinoma; WHO = World Health Organization.

* Klasifikasi WHO 2022 menetapkan subtype ini sebagai SCC biasa.

Tabel 2.4: Subtipe histologi dari karsinoma penis berdasarkan klasifikasi WHO 2020, frekuensi dan mortalitas. (Brouwer et al. 2024)¹

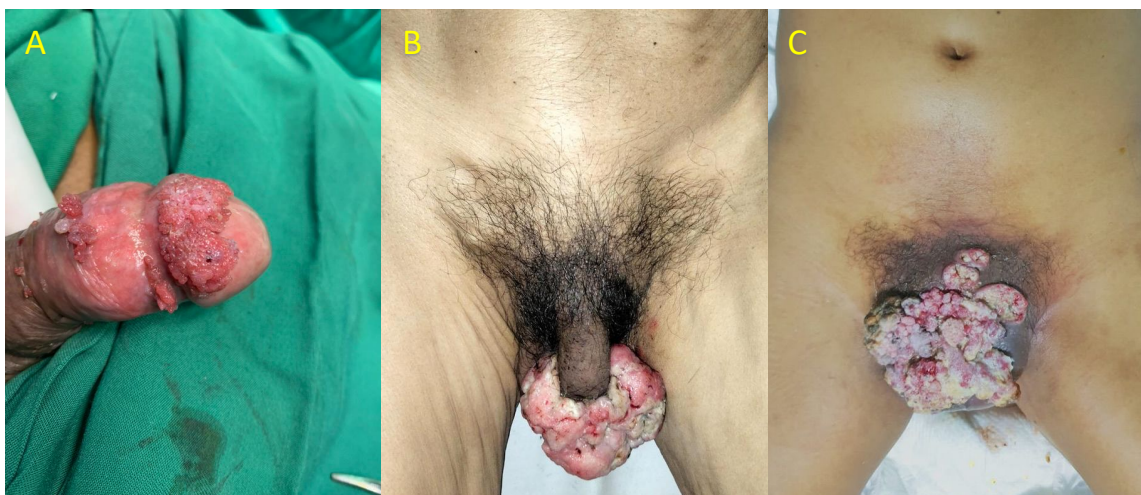
BAB 3

EVALUASI DIAGNOSTIK

3.1 Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik

Kanker penis paling sering muncul pada glans (48%) dan prepusium (21%).³⁶ Lesi yang muncul dapat berupa papul, nodul, ulkus, datar atau menyerupai infeksi jamur.^{37–39} Jika tidak di obati, lesi PeIN dapat menjadi ulseratif dan infeksi. Pemeriksaan biopsi harus dilakukan untuk menilai tingkat keganasan penyakit. Kanker penis stadium awal seringkali tidak bergejala, walaupun keluhan seperti nyeri, discharge dan perdarahan dapat terlihat pada stadium lanjut dengan kerusakan jaringan lokal yang luas. Keluhan berkemih dan obstruksi jarang dijumpai walaupun dapat juga dijumpai. Pasien dengan metastasis dapat menunjukkan gejala konstitusional seperti fatigue, kurang nafsu makan dan penurunan berat badan.

Pada pemeriksaan fisik, dokter harus mencatat ukuran, bentuk, lokasi dan perlekatan ke jaringan sekitar, dan keterlibatan korpus kavernosum dan spongiosum. Pada pria yang tidak sirkumsisi, lesi dapat tersembunyi di bawah prepusium sehingga retraksi kulit prepusium harus dilakukan. Inspeksi pada dasar penis dan skrotum untuk penyebaran lesi dan lesi tambahan harus dilakukan. Kecurigaan kanker penis harus dipikirkan pada pasien yang datang dengan keluhan massa atau luka tanpa nyeri pada penis, terutama pada pasien yang tidak sirkumsisi.

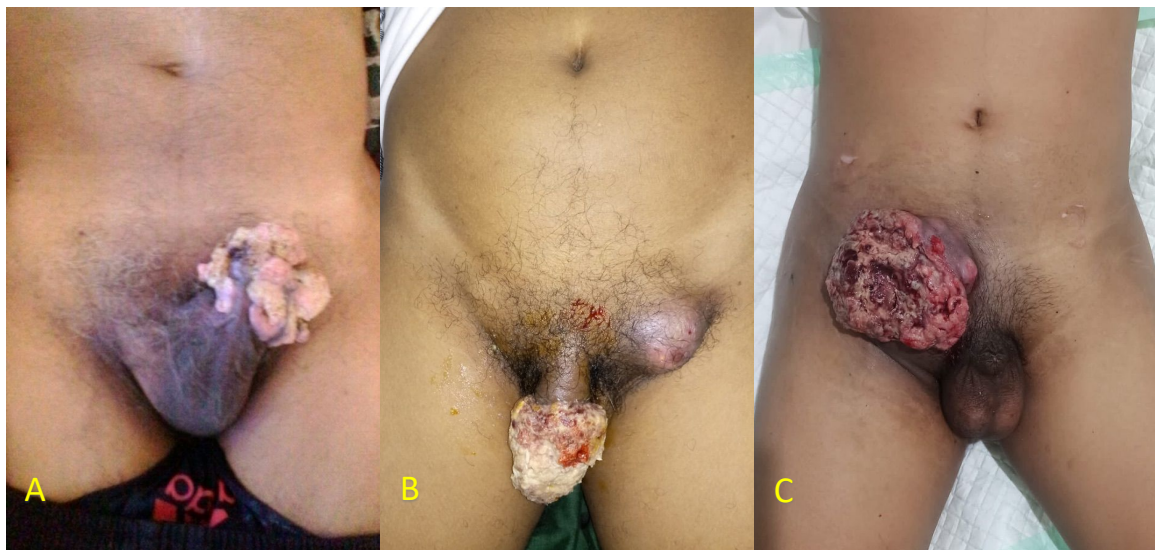


Gambar 3.1: Gambar lesi primer kanker penis stadium (A) cT1, (B) cT2-3, (C) cT4. (*Urologi RSUP Prof. dr. I.G.N.G. Ngoerah, Denpasar*)

Kondisi inflamasi	Kondisi infeksi	Keganasan
• Psoriasis genitalis • Angiokeratoma • Liken planus • Liken sklerosus	• Sifilis primer • Herpes • Granuloma inguinal • Tuberkulosis • Kondiloma akuminata	• <i>Squamous cell carcinoma</i> (SCC) • Melanoma • Basalioma • Sarkoma kaposi • Sarkoma penis lainnya • Penyakit Paget ektramammae • Karsinoma urethra • Metastasis

Tabel 3.1: Diagnosis banding lesi kanker penis. (Brouwer et al. 2024)¹

Palpasi daerah inguinal penting dilakukan untuk menilai limfadenopati dan mencatat jumlah KGB yang teraba, lateralisasi, perkiraan ukuran, konsistensi (keras/lembut) dan apakah KGB *mobile* atau terfiksasi. Limfadenopati inguinal dijumpai pada 30% - 60% kasus pada saat awal diagnosis. Metastasis jauh jarang dijumpai sampai stadium lanjut penyakit karena invasi vaskular jarang dijumpai, hal ini mungkin disebabkan adanya *fascia Buck* yang berperan sebagai pelindung. Metastasis jauh hanya terjadi pada sekitar 1% - 10% kasus, seperti ke tulang, liver, paru atau otak.⁴⁰⁻⁴²



Gambar 3.2: Gambaran lesi metastasis kanker penis pada KGB inguinal dan pelvis (A) cN0-1, (B) cN2, (C) cN3. (Urologi RSUP Prof. dr. I.G.N.G. Ngoerah, Denpasar)

3.2 Pemeriksaan Penunjang

Kecurigaan kanker penis harus dipikirkan pada pasien yang datang dengan keluhan massa atau luka tanpa nyeri pada penis, terutama pada pasien yang tidak sirkumsisi.

Beberapa pemeriksaan penunjang harus dilakukan untuk memastikan kecurigaan kanker penis, meliputi pemeriksaan penunjang pada lesi primer dan lesi metastasis. Angka *false-positive* dan *false-negative* dari pemeriksaan klinis cukup tinggi pada kasus kanker penis, berkisar 9% - 60%. Oleh karena itu, pemeriksaan penunjang seperti, CT-scan, PET-CT, MRI atau USG dapat dilakukan bersamaan dengan pemeriksaan klinis.⁴³

Pasien dengan risiko tinggi (*high-risk*) harus dilakukan pemeriksaan foto thoraks, CT scan abdomen dan pelvis, dan pemeriksaan darah meliputi kalsium dan fungsi hati. *Bone scan* dilakukan jika pasien mengeluhkan nyeri tulang, hiperkalsemia atau dengan angka alkalin fosfatase yang meningkat. PET dan CT scan adalah alat imaging yang sensitif untuk menilai metastasis.^{44,45} Jika pada pemeriksaan KGB inguinal dijumpai massa, maka *fine-needle aspiration cytology* (FNAC) dengan panduan USG perlu dilakukan.⁴⁶

3.2.1 Tumor Primer

3.2.1.1 Biopsi

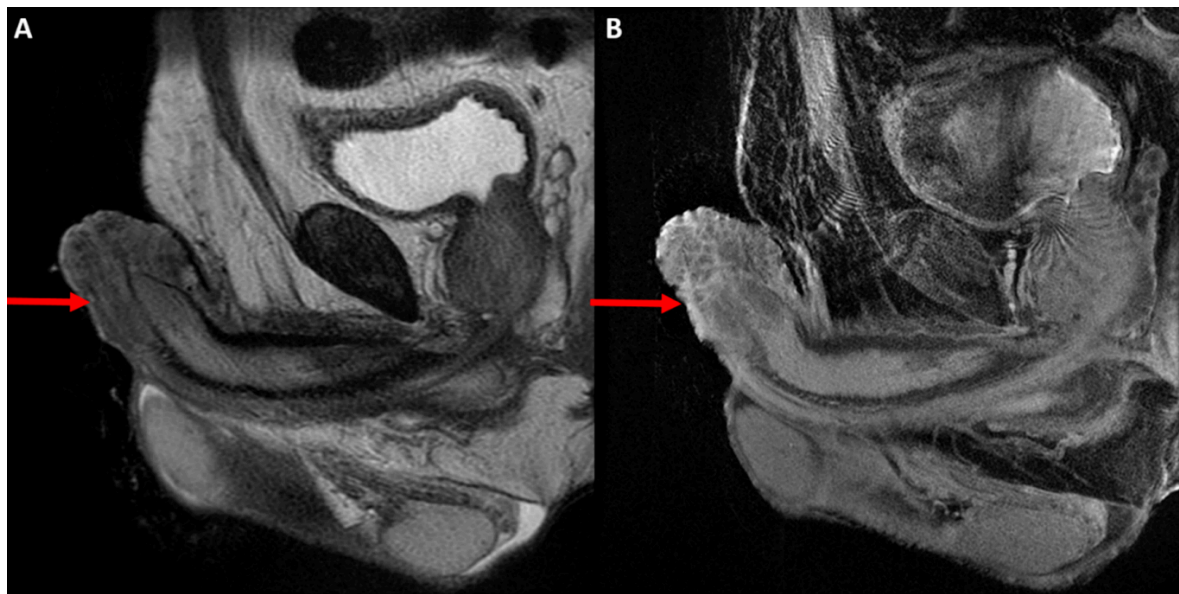
Biopsi jaringan perlu dilakukan untuk menegaskan diagnosis definitif dan sebelum memulai terapi untuk kanker penis. Jika ditemukan nilai positif dari hasil biopsi, maka pemeriksaan fisik keseluruhan untuk menilai keterlibatan KGB regional diperlukan. KGB inguinal diperiksa dengan hati-hati, dengan menilai lokasi, ukuran, jumlah KGB dan apakah *mobile* atau terfiksasi.⁴⁷ Biopsi eksisi juga dapat dilakukan jika lesi dapat di buang secara keseluruhan tanpa atau sedikit perubahan fungsi penis.⁴⁸

3.2.1.2 Ultrasonografi (USG)

USG adalah modalitas awal yang dilakukan untuk menilai massa pada penis. Hal ini dikarenakan USG tersebar luas dan murah. USG mampu menggambarkan dengan jelas penyebaran lokal tumor dalam penis dan menilai potensi invasi dalam korpus dan/atau uretra. Informasi ini penting untuk membuat perencanaan bedah, terutama jika ada pertimbangan untuk dilakukan penektomi parsial atau total.⁴⁹

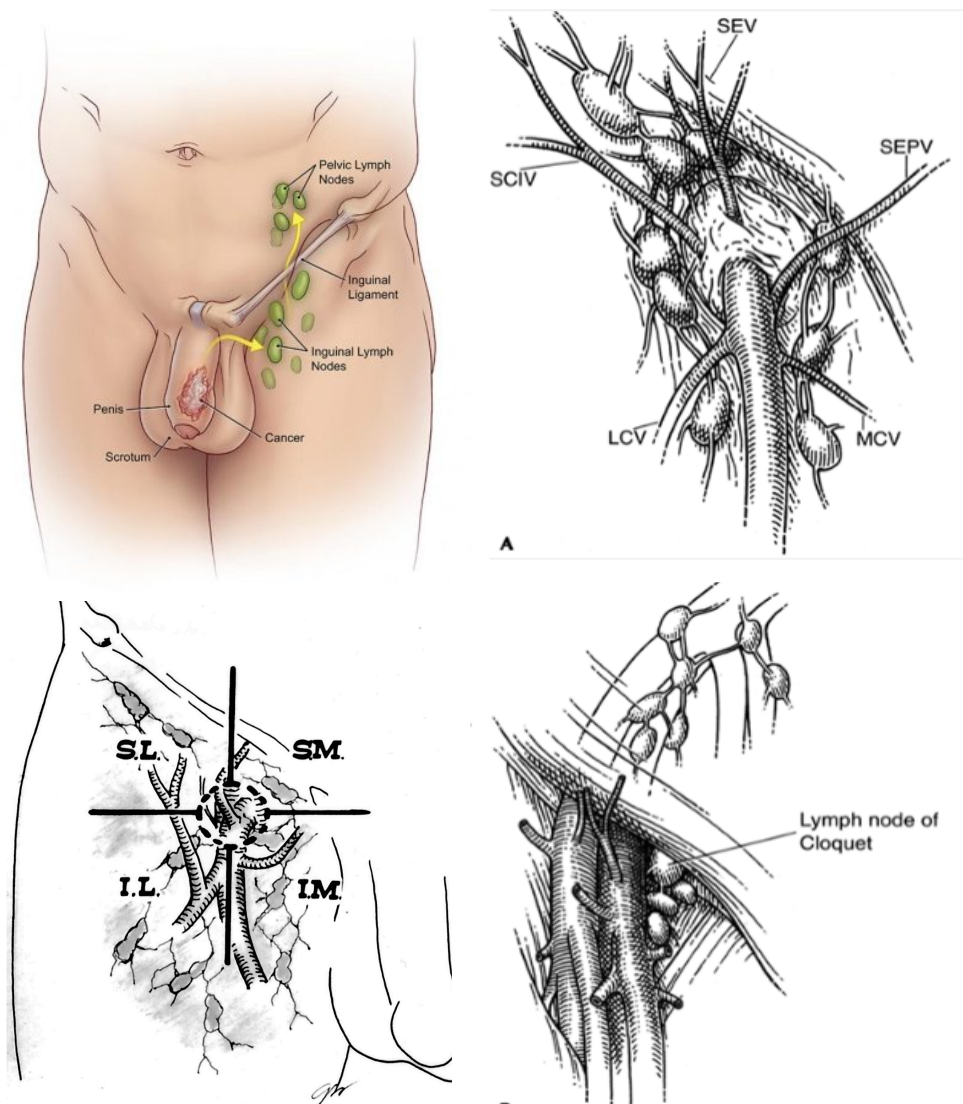
3.2.1.3 Magnetic Resonance Imaging (MRI)

Keunggulan pada kontras jaringan lunak, kemampuan multiplane dan resolusi yang sangat baik menjadikan MRI sebagai modalitas pilihan untuk melakukan staging kanker penis. MRI digunakan untuk mengevaluasi kedalaman invasi tumor, penyebaran tumor dan keterlibatan *tunica albuginea* dan organ lainnya.⁴⁹ MRI penis juga menguntungkan untuk menilai kedalaman invasi keganasan penis ke korpus kavernosum atau spongiosum.⁴⁸



Gambar 3.3: laki-laki 51 tahun dengan diagnosis kanker penis pada glans dilakukan MRI untuk menilai kedalaman invasi dan perencanaan bedah. Gambar potongan sagital T2 (A) dan T1 postkontras (B) menunjukkan massa pada glans penis dengan intensitas T2 sedang dan gambaran *hypoenhancement* menunjukkan invasi ke korpus sekitar. Derajat kedalaman invasi korpus lebih jelas pada gambar postkontras. (Galgano et al. 2022)⁴⁹

3.2.2 Lesi Metastasis KGB Regional



Gambar 3.4: Anatomi penyebaran KGB pelvis dan inguinal. (Bouchot et al. 2004)⁵⁰

3.2.2.1 Ultrasonografi (USG)

Pada pasien dengan KGB yang teraba atau suspek limfadenopati inguinal, USG adalah modalitas imaging *first-line* yang digunakan untuk diagnosis maupun sebagai pemandu untuk biopsi.⁴⁹ USG adalah metode mudah untuk mendeteksi pembesaran kelenjar inguinal.⁵¹ Pada pasien kanker penis, adanya metastasis pada KGB menandakan bahwa diseksi KGB inguinal baik unilateral atau bilateral perlu dilakukan. Maka dari itu, pemeriksaan dan diagnosis non invasif untuk menilai metastasis kelenjar sangat penting.⁴⁹ Namun, penggunaan USG tidak sensitif untuk menilai metastasis KGB inguinal kecuali KGB membesar, dan nilai negatif pada USG tidak serta merta berarti diseksi KGB tidak dibutuhkan. Pada pasien dengan pembesaran

kelenjar inguinal, untuk mendapatkan konfirmasi diagnosis dapat dilakukan *core biopsy* atau *fine-needle aspiration* dengan panduan USG.⁴⁹

3.2.2.2 MRI

Jika kedalaman invasi tidak bisa dinilai dengan pemeriksaan klinis atau jika seorang pasien dengan limfadenopati yang teraba, MRI dapat digunakan untuk mengevaluasi penyakit dengan akurat, membuat perencanaan bedah, dan untuk menentukan batas bedah untuk memaksimalkan *organ-sparing*.

3.2.2.3 PET/CT-Scan

PET/CT scan adalah alat diagnostik yang sangat baik untuk menilai metastasis KGB, dengan nilai sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 88-100% dan 98-100%. Namun, penggunaan PET/CT mahal untuk dilakukan dan tidak tersedia di seluruh rumah sakit. Untuk metastasis KGB yang tidak teraba, biopsi KGB sentinel dengan panduan SPECT/CT dapat dilakukan, dengan sensitivitas dan spesifisitas 88.8% dan 86.7%.⁵¹ PET/CT juga adalah modalitas yang tepat untuk menilai metastasis jauh, seperti metastasis KGB pelvis dan abdomen.⁴⁹

3.2.2.4 Fine-needle Aspiration Cytology (FNAC)

Melakukan FNAC dipandu USG bertujuan untuk menentukan secara akurat stadium penyakit dengan keterlibatan KGB inguinal yang teraba atau tidak teraba. FNAC memiliki tingkat sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 87.3% dan 99%. Namun, prosedur ini sulit dan butuh keahlian tinggi.^{51,52}



Gambar 3.5: Laki-laki 55 tahun dengan diagnosis kanker penis pada pemeriksaan CT awal abdomen dan pelvis. Gambaran aksial CT setentang pelvis menunjukkan adanya massa bulat abnormal pada KGB inguinal kanan (panah) yang mengkonfirmasi metastasis pada waktu pembedahan. (Galgano et al. 2004)⁴⁹

3.2.2.5 Biomarker

Yudiana et al. 2023 mengenai prediktor metastasis limfatik pada pasien kanker penis, ditemukan bahwa PD-L1(*programmed death ligand-1*), CRP (*c-reactive protein*), dan NLR (*neutrophil/lymphocyte ratio*) memiliki korelasi yang signifikan meningkatkan risiko terjadinya tumor metastasis limfatik atau tumor grade tinggi pada pasien kanker penis.⁵³ Warli et al. 2020 menemukan potensi Ki-67 sebagai prediktor untuk metastasis limfatik. Pada penelitian tersebut ditemukan bahwa ekspresi yang berlebihan dari Ki-67 berhubungan erat dengan kejadian metastasis limfatik pada pasien kanker penis ($p= 0.045$).⁵⁴

BAB 4

TATALAKSANA

Tujuan utama tatalaksana pada pasien kanker penis selain untuk mempertahankan fungsi seksual dan berkemih, adalah menjaga perasaan utuh serta maskulinitas pasien tersebut. Maka dari itu, tatalaksana dilakukan dengan melakukan pengangkatan seluruh tumor dengan semaksimal mungkin mempertahankan organ, tanpa mengurangi kualitas terapi yang diberikan.

Seperi yang disebutkan di atas, salah satu komplikasi yang mungkin dikeluhkan pasien setelah terapi adalah mengenai fungsi seksual. Firmansyah *et al.* (2023) pada 9 pasien menggunakan kuesioner EORTC QLQ-C30, mengungkapkan seluruh pasien yang diteliti memiliki kualitas hidup yang buruk setelah terapi kanker penis. Hal ini terutama dikaitkan dengan fungsi ereksi dan fungsi seksual pasca terapi.⁵⁵

Tatalaksana kanker penis meliputi tatalaksana lesi primer dan lesi metastasis KGB regional. Pada tatalaksana stadium awal lesi primer (PeIN, SCC CIN, cTa), terapi topikal dan *organ-sparing* menjadi pilihan utama. Sedangkan pada kanker penis stadium cT1-T4, *penile-preserving treatment*, amputasi penis (parsial atau total) dan kemo-radioterapi disarankan. Pada kasus kanker penis dengan keterlibatan KGB regional (cN1-N3), kemoterapi (neoadjuvan/adjuvan), ILND, PLND menjadi pilihan terapi. Tatalaksana Manajemen paliatif bertujuan untuk pengendalian penyakit dan memaksimalkan kualitas hidup pada pasien kanker penis stadium lanjut.

4.1 Tatalaksana Tumor Primer

Tatalaksana untuk lesi lokal dan kecil meliputi terapi topikal, ablasi laser, bedah eksisi, *External beam radiotherapy* (EBRT) dan brakiterapi. Evaluasi lesi primer, KGB regional dan metastasis jauh akan menentukan terapi yang tepat untuk kanker penis. Tes status HPV dan HIV juga perlu dilakukan, hal ini akan berpengaruh terhadap pengambilan keputusan dan prognosis pasien.

4.1.1 Penile Intraepithelial Neoplasia (PeIN)

PeIN dapat berkembang menjadi lesi invasif pada 2.6-13% kasus walaupun telah dilakukan terapi, maka dari itu eradikasi definitif dan *follow-up* penting dilakukan. Kebanyakan lesi PeIN terletak pada permukaan mukosa glans atau prepusium.⁵⁶⁻⁵⁸

4.1.1.1 Tatalaksana Topikal

Tatalaksana topikal dengan imiquimod (IQ) dan 5-fluorouracil (5-FU) adalah tatalaksana lini pertama yang efektif dan non-invasif. Penggunaan 5-FU 12 jam setiap 48 jam selama 4 – 6 minggu direkomendasikan untuk tatalaksana PeIN. Imiquimod bekerja melalui beberapa cara, meliputi aktivasi sel imun melalui *tol-like receptor 7*, menciptakan respon inflamasi, dengan penggunaan 3 kali perminggu selama 12 minggu. Sebuah penelitian *systematic-review* menemukan bahwa rasio kambuh lebih tinggi jika menggunakan terapi Imiquimod dibandingkan dengan 5-FU (20% vs 11%).⁵⁹ Kurangnya respon terhadap terapi topikal boleh jadi menandakan suatu penyakit invasif. Maka dari itu jika terapi topikal gagal, terapi topikal tidak dapat diulang.

4.1.1.2 Ablasi Laser

Tarapi ablasi laser adalah pilihan alternatif pada kasus lesi PeIN. Sumber energi laser yang sering digunakan meliputi *Neodymium:Yttrium-Aluminium-garnet* (Nd:YAG, dengan penetrasi 4-6 mm dan panjang gelombang 1064 nm), Karbon dioksida (CO₂, dengan penetrasi <1 mm dan panjang gelombang 10600 nm) dan *Potassium-Titanyl-Phosphate* (PTP). Terapi laser menunjukkan respon total pada 52-100% pasien dengan rekurensi 7-48% pasien.

4.1.1.3 Bedah

Lesi PeIN luas, lesi sisa atau penyakit kambuh setelah terapi topikal atau ablasi, bisa disarankan untuk melakukan terapi eksisi bedah. *Glans resurfacing* meliputi pengangkatan seluruh epitel glans diikuti rekonstruksi dengan graft (biasanya berasal dari kulit atau mukosa mulut). Rekurensi dengan terapi *glans resurfacing* dilaporkan cukup rendah (0-20%).⁶⁰⁻⁶²

4.1.2 Stadium Invasif Terbatas pada Glans (cT1/T2)

Jika memungkinkan, lesi yang kecil atau lesi invasif lokal dilakukan bedah *organ-sparing*. Reseksi lesi primer tidak hanya mengeradikasi semua penyakit pada invasi lokal tetapi juga menurunkan risiko kesalahan pada proses staging. Tumor pada prepusium dapat diterapi dengan sirkumsisi radikal. Untuk lesi pada glandular atau koronal, eksisi luas lokal, glansektomi parsial atau total dengan rekonstruksi menjadi pilihan. Radioterapi juga dapat diberikan pada pasien ini, meliputi *External Beam Radiotherapy* (EBRT) dan brakiterapi. Terapi dengan laser ablasi juga dilaporkan, tetapi harus mempertimbangkan kemungkinan lesi invasif mengingat kemampuan penetrasi pada terapi laser ablasi yang terbatas.

Pemilihan terapi tergantung pada ukuran tumor, histologi, stadium serta pilihan pasien. Pasien yang pernah mengalami rekurensi lokal dilaporkan memiliki prognosis yang lebih buruk.⁶³

4.1.2.1 Lebar Margin Bedah Negatif

Pada konsep bedah dengan *organ-sparing*, rekurensi erat kaitannya dengan batas antara tumor dengan margin reseksi. Penelitian menyebutkan bahwa margin bedah negatif > 5 mm (5- 10 mm) dari batas makroskopis tumor dinyatakan memiliki angka rekurensi yang cukup rendah. Namun, pada pasien dengan tumor yang besar atau dengan grade yang tinggi, di mana rekurensi akan berakibat pada *outcome*, penggunaan margin bedah yang lebih besar atau penektomi parsial dinilai lebih bijaksana dan harus didiskusikan dengan pasien.

4.1.2.2 Potong Beku Intraoperatif

Kegunaan bedah potong beku dan perannya dalam interpretasi margin eksisi belum bisa dipastikan, kemungkinan berperan dalam menurunkan risiko rekurensi dan mengambil margin bedah yang lebih kecil, sehingga meminimalkan area yang diangkat. Dalam sebuah penilitan pada 169 pasien di Inggris Raya menemukan bahwa bedah potong beku dengan *organ-sparing* memiliki margin positif definitif sebesar 0.6% dan rekurensi lokal 5.3%.^{64,65} Adapun target yang ingin dicapai adalah margin bedah negatif, jika ada keraguan dengan

kedalaman reseksi, analisis potong beku adalah prosedur yang membantu untuk mencapai margin bebas tumor yang definitif, walaupun hal ini tidak dianjurkan untuk rutin dilakukan.

4.1.2.3 Ablasi Laser

Sama halnya dengan kasus lesi non invasif dan invasif superfisial, ablasi laser adalah salah satu pilihan yang diajukan. Umumnya laser CO2 dapat dilakukan untuk mereseksi tumor dengan margin yang luas. Sedangkan untuk koagulasi ke bagian terdalam tumor laser Nd:YAG adalah pilihan yang lebih baik karena memiliki kemampuan penetrasi yang lebih dalam. Waktu penyembuhan setelah terapi laser CO2 lebih cepat dibanding laser Nd:YAG, dengan waktu untuk reepitelisasi sempurna sekitar 3-6 minggu post terapi. Karena kedalaman penetrasinya, waktu penyembuhan post terapi laser Nd:YAG lebih lama, biasanya lebih dari 6 minggu. Kedalaman penetrasi tergantung jenis laser dan pengaturannya, biasanya untuk laser CO2 adalah 15-20W dan 15-25W untuk laser Nd:YAG.⁶⁶ Dokter disarankan menyampaikan bahwa terapi laser memiliki angka rekurensi yang lebih tinggi dibanding terapi pembedahan.^{67,68}

4.1.2.4 Bedah Moh

Bedah *Moh* adalah teknik operasi di mana jaringan tumor di eksisi dan dilihat gambaran histologisnya secara langsung dari hasil potongan melingkar dan margin yang dalam di bawah mikroskop. Tujuannya adalah untuk memaksimalkan *organ-sparing* dengan mengadopsi metode eksisi dengan memerhatikan margin di bawah mikroskop. Angka rasio bebas tumor dengan terapi ini bervariasi mulai 71,4 sampai 100%. Tetapi karena data yang sangat terbatas, penggunaannya tidak rutin direkomendasikan.

4.1.2.5 Eksisi Lokal Luas dan Sirkumsisi

Sebagai tambahan dalam penatalaksanaan kanker pada prepusium, sirkumsisi dikombinasi dengan terapi topikal, laser atau brakiterapi dapat dilakukan. Untuk lesi kecil, kanker penis distal prepusium, sirkumsisi saja biasanya sudah cukup. Jika lesi terletak pada korona atau glans, bisa diterapi dengan eksisi lokal luas.

4.1.2.6 Glans Resurfacing

Selain untuk terapi stadium PeIN, *glans resurfacing* juga dapat dilakukan untuk lesi invasif superfisial dikombinasikan dengan reseksi lebih dalam pada bagian yang terinvasi. Komplikasi berkaitan dengan graft dan masalah kosmetik setelah terapi jarang dilaporkan. Pada 8 penelitian pasien yang dilakukan *glans resurfacing*, angka rekurensi terdapat pada 0-20 % dan rasio kegagalan graft antara 0-5.3%.⁶⁹

4.1.2.7 Glansektomi

Pasien dengan tumor yang terbatas pada glans dan prepusium yang tidak memenuhi kriteria untuk eksisi lokal luas atau *glans resurfacing* dapat disarankan untuk glansektomi. Pada pasien dengan gangguan vaskular, diabetes, imunosupresi, atau riwayat paparan radiasi pada daerah inguinal kurang cocok untuk mengaplikasikan graft karena angka kegagalan yang tinggi. Untuk kasus di mana lesi terbatas pada kepala penis dan jauh dari ujung korpus berdasarkan pencitraan atau pemeriksaan klinis, pendekatan menggunakan diseksi melewati *fascia Buck* dapat digunakan untuk mengeksisi kepala penis, sementara dalam kasus yang meragukan, bidang di bawah *fascia Buck* dapat digunakan.

4.1.2.8 Amputasi Penis (penektomi)

Penektomi total atau sebagian diperuntukkan bagi stadium yang lebih lanjut. Hasil penektomi total atau parsial dilaporkan dalam 5 studi heterogen dengan total 243 pasien. 71,6% pria diklasifikasikan sebagai T1–T2 dan *relapse-free rate* (RFR) 5 tahun adalah 75,8-95,4%. Rata-rata kumulatif RFR 5 tahun adalah 83,9% (204/243). Dua laporan kasus yang mencakup pria dengan stadium T1 dan T2, melaporkan RFR 5 tahun sebesar 92% dan 95,4% setelah penektomi parsial. Tidak ada bukti perbandingan antara penektomi parsial dan glansektomi untuk lesi T1–T2, namun sebagian besar laporan kasus kasus melaporkan RFR yang serupa antara bedah *organ-sparing* dan penektomi penis. Dalam serangkaian penyakit T1 dan T2 saja, RFR 5 tahun setelah penektomi penis lebih unggul daripada bedah *organ-sparing*, yang menunjukkan bahwa reseksi yang lebih luas bersifat protektif terhadap rekurensi lokal dan harus selalu didiskusikan sebagai pilihan alternatif, meskipun RFR yang

lebih tinggi yang diamati setelah operasi penektomi perlu ditimbang terhadap dampaknya terhadap fungsi seksual dan kualitas hidup.

4.1.2.9 Radioterapi untuk Stadium T1 dan T2

Radioterapi merupakan salah satu pendekatan pada terapi *organ-sparing* dengan hasil yang baik pada pasien tertentu dengan lesi T1–2.⁷⁰ Radioterapi dapat diberikan sebagai radioterapi eksternal dengan dosis minimum 60 Gy EQD2 yang dikombinasikan dengan brakiterapi tambahan atau sebagai brakiterapi saja. Brakiterapi hanya diteliti untuk lesi < 4 cm, oleh karena itu penggunaannya harus dibatasi pada tumor yang tidak melebihi ukuran ini.^{71,72} Rasio preservasi penis dilaporkan sebesar 70-88%, dengan rata-rata konservasi penis 87% dan 70% pada tahun ke-5 dan ke-10.

Komplikasi spesifik dari radioterapi untuk kanker penis adalah stenosis uretra (20–35%), nekrosis glans (10–20%) dan fibrosis korpus kavernosa.⁷³ Dengan brakiterapi, stenosis meatus telah dilaporkan terjadi hingga 40% kasus tetapi angka ini jauh lebih rendah dalam penelitian yang terdiri dari 73 pasien dengan hanya 6,6% kejadian stenosis meatus. Dalam penelitian tersebut, 2,6% pasien mengeluhkan nyeri saat berhubungan seksual dan 5,3% disuria selama *follow-up* 5 tahun. Penektomi karena nekrosis diperlukan pada 6,8% pasien.⁷⁴

Outcome fungsional setelah radioterapi jarang dilaporkan. Dalam satu laporan, 17/18 pasien dengan ereksi normal sebelum pengobatan tetap memiliki ereksi normal setelah pengobatan.⁷⁵ Saat dilakukan *follow-up* minimal 3 tahun setelah brakiterapi, 29/34 pasien (usia rata-rata 63 tahun) diberikan kuesioner dengan hasil: dilatasi uretra diperlukan pada 30% pasien, kateterisasi pada 13% pasien; disfungsi ereksi ringan dan 70% kasus dapat mempertahankan aktivitas seksual, dan Kualitas hidup yang baik.

4.1.3 Stadium *Locally Advanced* (T3-T4)

4.1.3.1 Stadium yang Dapat Direseksi

Pada stadium penyakit T2 jika terdapat keraguan antara adanya invasi *tunica albuginea* atau tidak, apakah melanjutkan reseksi melewati *fascia Buck* untuk glansektomi,

diseksi superfisial tunica albuginea dapat dilakukan setelah memisahkan jaringan neurovaskular. Dalam kasus ini, potong beku pada ujung korpus dan uretra dapat membantu dalam menilai radikalitas prosedur perioperatif. MRI atau USG preoperatif dapat membantu dalam perencanaan bedah. Untuk pasien stadium cT3 dengan keterlibatan korpus kavernosa yang jelas, penektomi parsial merupakan terapi standard. Pasien dapat ditawarkan pilihan rekonstruksi seperti sentralisasi uretra dan/atau pembentukan neo-glans dengan penggunaan cangkok.

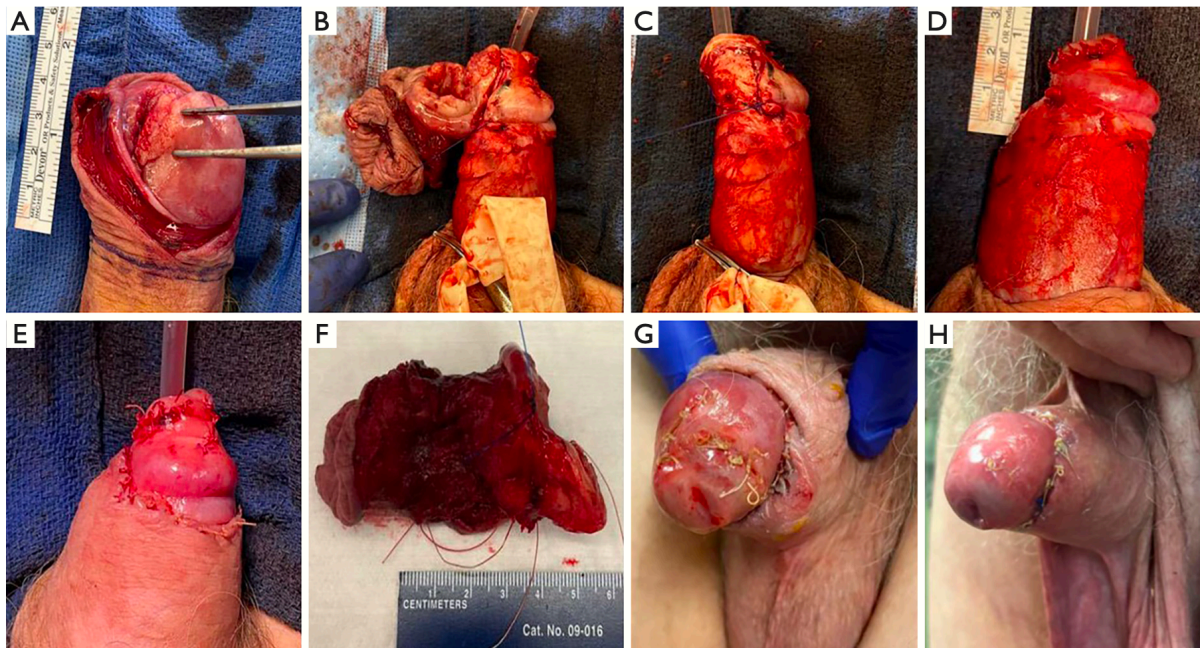
Pasien harus diberi tahu bahwa reseksi yang lebih luas (misalnya, penektomi parsial atau radikal) memberikan risiko rekurensi lebih rendah.^{76,77,78} Perencanaan perawatan yang kompleks diperlukan pada kasus lesi primer T3–T4, dengan imobilisasi khusus pasien untuk menyelamatkan testis dan skrotum. Rekonstruksi penis total dapat ditawarkan kepada pasien yang menjalani penektomi total/subtotal. Penektomi parsial ekstensif dengan margin lebar atau penektomi total dengan uretrostomi perineal merupakan pengobatan standar yang dianjurkan. Dalam stadium yang lanjut secara lokal dan mengalami ulserasi, flap miokutaneus komposit atau flap kemajuan mungkin diperlukan untuk menutupi defek bedah.⁷⁹

4.1.3.2 Stadium yang Tidak Dapat Direseksi

Pada penyakit yang tidak dapat direseksi, kemoterapi induksi menawarkan kemampuan untuk menurunkan stadium penyakit dan dengan demikian memungkinkan reseksi bedah lebih baik, bahkan di antara pria dengan kanker penis stadium lanjut. Beberapa penelitian mengevaluasi efek regimen kombinasi menggunakan paclitaxel atau docetaxel dengan cisplatin dan ifosfamide atau 5-FU. Kombinasi irinotecan dan cisplatin, serta vinflunine sebagai monoterapi, juga diteliti. Meskipun terdapat heterogenitas yang cukup besar dalam regimen dan kelompok yang menggabungkan penyakit nodal stadium lanjut dan tumor primer yang tidak dapat direseksi, penilaian objektif dilakukan pada 29–60% pasien.^{76,80–86} Dalam dua *systematic-review* terbaru, ORR gabungan adalah 53–57% dengan rasio respons objektif gabungan sebesar 57% (CI 95%: 46–67%) untuk kombinasi takson-platinum dan 54% (CI 95%: 31–76%) untuk kombinasi non-takson-platinum, dan respons patologis lengkap sebesar 4–10%,⁸⁷ dengan risiko toksisitas yang cukup besar. Jika tidak diperoleh respons yang cukup untuk reseksi, kemoterapi-radioterapi paliatif merupakan pilihan yang dapat dilakukan.

4.1.4 Rekurensi Setelah Bedah *Organ-sparing*

Bedah *organ-sparing* kedua dapat diajukan jika tidak ada invasi ke korpus kavernosum. Sedangkan untuk rekurensi yang besar atau stadium tinggi, penektomi total atau parsial biasanya dibutuhkan, kecuali pada tumor yang tidak dapat direseksi atau bersamaan dengan rekurensi metastasis jauh atau KGB.



Gambar 4.1: (A-E) laki-laki 82 tahun dengan massa di sisi kiri glans penis. Dilakukan bedah sirkumsisi, glansektomi parsial kiri, dan reseksi *en-bloc* pada massa prepusium. (F) spesimen dan (G) post bedah hari-4 dan (H) hari-30 menunjukkan penyembuhan yang baik. (Chan et al. 2024)⁸⁸

Ringkasan Bukti dan Guideline Untuk Tatalaksana Lokal pada Kanker Penis.

Ringkasan bukti	LE
PeIN dapat berlanjut menjadi lesi invasif dalam 3.6-13% kasus walaupun setelah terapi	3
Tingkat respons dan rekurensi terapi topikal untuk PeIN adalah 40–100% dan 20% untuk IQ serta 48–74% dan 11% untuk 5-FU. Untuk terapi laser, tingkat respons adalah 52–100% dan tingkat rekurensi 7–48%. Untuk <i>glans resurfacing</i> , tingkat rekurensi 4%.	3
SR yang mencakup studi retrospektif tentang perawatan bedah yang tidak melibatkan organ pada lesi primer menunjukkan bahwa RFR rata-rata kumulatif 5 tahun adalah 82% dalam studi rangkaian kasus dan 76,7% dalam studi non-RCT. Untuk operasi penektomi (sebagian), RFR ini adalah 83,9% dalam rangkaian kasus dan 93,3% dalam studi yang tidak terkontrol. RFR rata-rata kumulatif 5 tahun adalah 69,4% untuk pasien yang diobati dengan terapi laser untuk penyakit invasif.	3
Literatur terkini tentang analisis bedah potong beku dalam bedah <i>organ-sparing</i> bersifat heterogen dan saling bertentangan.	3
Jarak tumor ke tepi reseksi < 1 mm mengakibatkan tingkat rekurensi lokal yang lebih tinggi dalam serangkaian kasus retrospektif besar baru-baru ini dari pusat rujukan tersier.	3
Beberapa penelitian yang mempelajari teknik-teknik bedah <i>organ-sparing</i> non spesifik dan ablasi tidak menunjukkan dampak pada rekurensi lokal terhadap CSS (<i>cancer-specific survival</i>), di mana laporan kasus cenderung mengarah ke tumor tingkat rendah dan stadium rendah.	3
Rata-rata kumulatif RFR 5 tahun adalah 78,6% setelah brakiterapi dan 55,2% setelah EBRT.	3
Untuk kemoterapi neoadjuvan, ORR gabungan adalah 53% (95% CI: 42–64%), rasio pCR dalam studi prospektif adalah 4–10% (95% CI: 5–30%) dalam SR dan meta-analisis terkini.	2a

Rekomendasi	Kekuatan
Menginformasikan pasien tentang risiko rekurensi lokal yang lebih tinggi saat menggunakan perawatan bedah <i>organ-sparing</i> dibandingkan dengan operasi penektomi.	Kuat
Terapi topikal	
Berikan terapi topikal dengan 5-FU atau imiquimod kepada pasien dengan lesi PeIN yang dikonfirmasi melalui biopsi.	Lemah
Lakukan penilaian klinis terhadap efek pengobatan setelah selesai pengobatan dan jika ragu, lakukan biopsi kembali. Jika pengobatan topikal gagal, pengobatan tidak dapat diulang.	Lemah
Ablasi laser	
Tawarkan ablasi laser dengan laser CO2 atau Nd:YAG kepada pasien dengan lesi PeIN, Ta, atau T1 yang dikonfirmasi melalui biopsi.	Lemah
Terapi <i>organ-sparing</i>: pembedahan (sirkumsisi, eksisi lokal yang luas, glansektomi, dan <i>glans resurfacing</i>)	
Menawarkan bedah <i>organ-sparing</i> dan teknik rekonstruksi kepada pasien dengan lesi yang terbatas pada glans dan prepusium (PeIN, Ta, T1–T2) dan bersedia mematuhi <i>follow-up</i> yang ketat.	Kuat
Lakukan analisis potong beku intraoperatif pada tepi reseksi jika terdapat keraguan mengenai kelengkapan reseksi.	Lemah
Tawarkan bedah <i>organ-sparing</i> kepada pasien dengan rekurensi kecil yang tidak melibatkan korpus kavernosa.	Lemah
Terapi <i>organ-sparing</i>: radioterapi (EBRT dan brakiterapi)	
Tawarkan radioterapi kepada pasien tertentu dengan lesi T1 atau T2 yang dikonfirmasi melalui biopsi.	Kuat
Operasi amputasi (penektomi parsial dan total)	
Tawarkan penektomi parsial, dengan atau tanpa rekonstruksi, kepada pasien dengan invasi korpus kavernosa (T3) dan mereka yang tidak bersedia menjalani bedah <i>organ-sparing</i> atau tidak bersedia mematuhi <i>follow-up</i> yang ketat.	Kuat
Tawarkan penektomi total dengan uretrostomi perineal kepada pasien dengan tumor invasif besar yang tidak dapat dilakukan penektomi sebagian.	Kuat
Tawarkan operasi penektomi kepada pasien dengan rekurensi lokal yang besar atau keterlibatan korpus kavernosa.	Lemah
Terapi multimodal	
Tawarkan induksi kemoterapi diikuti pembedahan kepada pasien, atau kemo-radioterapi kepada pasien dengan lesi lanjut yang tidak dapat direseksi, atau kepada pasien dengan stadium lanjut lokal yang menolak terapi pembedahan.	Lemah

4.2 Tatalaksana KGB Regional

4.2.1 Pendahuluan

Perkembangan metastasis limfatik pada kanker penis mengikuti jalur drainase anatomis dari tumor primer ke KGB inguinal superfisial dan kemudian ke KGB inguinal

profunda (yang dapat terjadi unilateral atau bilateral), diikuti oleh KGB pelvis ipsilateral. KGB superfisial terletak di bawah fascia subkutan dan di atas fascia lata di dalam segitiga Scarpa. KGB profunda terletak di dalam wilayah fossa ovalis tempat vena saphena superfisial beranastomosis dengan vena femoralis di persimpangan saphenofemoral. KGB *Cloquet* (atau KGB *Rosenmuller*) terletak di medial vena femoralis di sekitar pintu masuk ke kanalis femoralis dan menandai transisi antara wilayah inguinal dan pelvis. Daseler *et al.*, membagi KGB inguinal superfisial menjadi lima wilayah yang berpusat di sekitar persimpangan saphenofemoral; sentral, lateral superior, lateral inferior, medial superior, dan medial inferior.⁸⁹⁻⁹¹

Penyakit KGB pelvis tidak terjadi tanpa metastasis KGB inguinal ipsilateral. Selain itu, penyebaran metastasis silang, dari satu pangkal paha ke pelvis kontralateral, jarang terjadi.⁹² Penyebaran limfatik lebih lanjut dari KGB pelvis ke KGB retroperitoneal (para-aorta, para-kava) diklasifikasikan sebagai penyakit metastasis sistemik.⁹³

Penatalaksanaan KGB regional sangat menentukan kelangsungan hidup pasien. Keberadaan dan luas keterlibatan KGB merupakan faktor prognosis terpenting pada pasien kanker penis. Penyembuhan dapat dicapai pada stadium KGB yang terbatas pada KGB regional. Diseksi KGB limfatik radikal merupakan terapi pilihan. Pengobatan multimodal dengan mengkombinasikan pembedahan, kemoterapi, atau radioterapi sering kali diindikasikan untuk stadium penyakit yang lebih lanjut.

Pada invasi KGB yang terkonfirmasi klinis (cN1/cN2), metastasis KGB yang lebih luas mungkin terjadi. Mengingat kemungkinan rekurensi yang sangat tinggi, KGB inguinal terfiksasi yang membesar (cN3) atau metastasis pelvis yang terbukti secara klinis memerlukan pengobatan multimodal dengan kemoterapi induksi dan pembedahan. Bahkan jika hanya terdapat pada satu KGB, ekstensi ektranodus/ENE, atau metastasis KGB pelvis yang ditemukan saat pembedahan membawa risiko progresi yang tinggi dan diklasifikasikan sebagai pN3 dan memerlukan pengobatan multimodal.

4.2.2 Stadium cN0

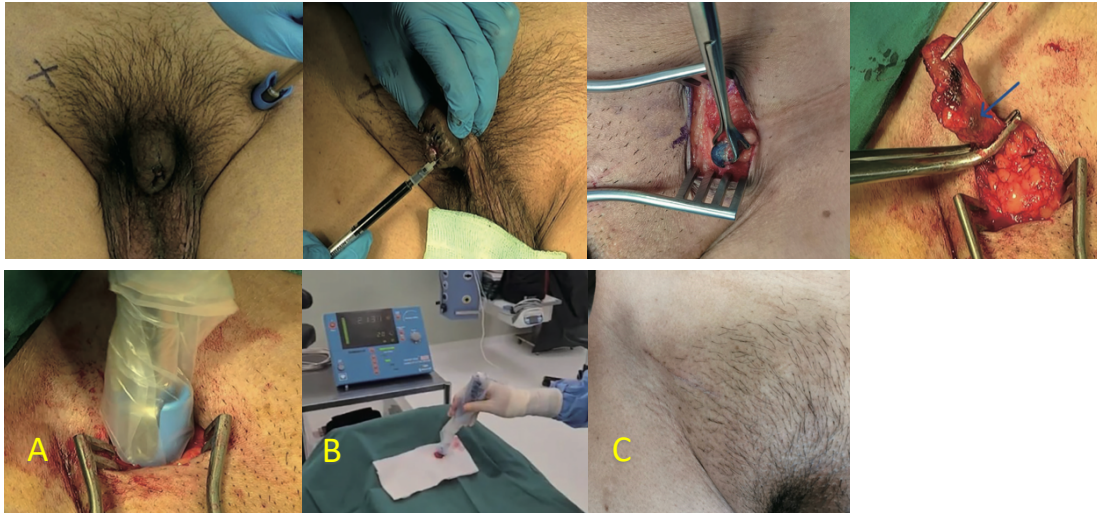
4.2.2.1 *Prophylactic Inguinal Lymphadenectomy (pILND)*

Berdasarkan guideline EAU terbaru, pilihan terapi yang dapat ditawarkan pada pasien kanker penis dengan stadium cN0 dengan risiko sedang-tinggi adalah pILND dan DSNB.¹ Namun, karena ketersediaan teknologi untuk DSNB yang terbatas, pILND menjadi pilihan yang lebih sering dilakukan pada pasien. Waktu yang tepat untuk melakukan pILND adalah bersamaan atau simultan dengan pembedahan tumor primer, rentang waktu sampai dengan 3,5 bulan dinilai masih aman jika pILND harus ditunda atas penyebab tertentu.⁹⁴

4.2.2.2 *Dynamic Sentinel Node Biopsy (DSNB)*

Faktor prognostik yang paling menentukan dalam kanker penis adalah keterlibatan KGB inguinal. Maka dari itu, pemeriksaan menyeluruh perlu untuk dilakukan. KGB limfatik sentinel (*sentinel node*) adalah titik pertama untuk terjadi metastasis. Bahkan pada pasien yang secara klinis tidak terdeteksi (cN0), kejadian mikrometastasis dapat terjadi hampir pada 25% kasus. Seperti halnya pILND, waktu yang tepat untuk melakukan DSNB menurut penelitian Nemitz et al. 2022 adalah bersamaan dengan reseksi tumor primer untuk menghindari kejadian *false-negative*.⁹⁵

Pemeriksaan penunjang seperti CT scan dan MRI dinilai inadkuat untuk mendeteksi sebuah mikrometastasis. Saat ini *European Association of Urology/EAU* merekomendasikan pada pasien cN0 dengan risiko sedang (pTa/G2) dan risiko tinggi (pTb atau lebih) untuk melakukan *modified* ILND atau DSNB. Sementara ILND memberikan angka komplikasi dan morbiditas yang tinggi pada pasien, DSNB sebaliknya merupakan prosedur minimal invasif. DSNB saat ini menjadi *gold standard* pada pasien dengan stadium cN0 dengan sensitivitas mencapai 87%.^{96,97}



Gambar 4.2: Prosedur DSNB dan pengangkatan *sentinel node* (SN) dengan injeksi *methylene-blue* (A), investigasi residu radioaktif dan konfirmasi radioaktif pada SN yang di reseksi (B), gambar klinis 2 minggu post operasi (C). (Lau et al. 2024)⁹⁶

4.2.2.3 *Video Endoscopic Inguinal Lymph Node Dissection* (VEILND)

Pembedahan pILND yang dilakukan pada pasien kanker penis stadium cN0 menunjukkan angka *over-treatment* pada sebanyak 80% kasus, hal ini juga disertai angka morbiditas yang tinggi pada pasien. Oleh karena itu, prosedur yang kurang invasif diperkenalkan (DSNB). Namun, DSNB juga memiliki kelemahan berupa angka *false-negative* yang cukup tinggi (18%). VEILND dinilai dapat melakukan prosedur minimal invasif dengan teknik endoskopi (laparoskopi).⁹⁸ Hora et al. 2021 menemukan bahwa VEILND memiliki angka morbiditas yang relatif tinggi (terjadi limfokel pada 40% kasus). Maka dari itu, VEILND dinilai tidak superior dibandingkan dengan DSNB.⁹⁸

4.2.3 Stadium cN1-N2

4.2.3.1 *Radical Inguinal Lymph Node Dissection* (rILND)

ILND radikal masih menjadi terapi standar untuk pasien stadium cN1-N2 atau pasien stadium cN0 dengan hasil DSNB (*Dynamic Sentinel Node Biopsy*) positif. Pada stadium penyakit pN1, rILND bersifat kuratif dengan hasil yang setara pada pasien tanpa penyakit nodal.⁹⁹ ILND radikal membawa morbiditas yang signifikan karena gangguan drainase limfatik dari kaki dan skrotum, namun dapat menyelamatkan nyawa dan karenanya tidak boleh dihindari.

Ringkasan bukti dan guideline untuk diseksi radikal KGB inguinal stadium cN1-N2.

Ringkasan bukti	LE
ILND radikal terbuka adalah standard untuk stadium penyakit cN1–2.	2a
ILND radikal (rILND) membawa risiko komplikasi yang signifikan (21–55%).	2a
Sebuah studi tunggal dilaporkan mengenai <i>fascial-sparing</i> ILND (fsILND), pada stadium penyakit cN1–2 yang tampaknya menawarkan hasil onkologis yang serupa, dan komplikasi yang lebih rendah.	2b
Keterlambatan terapi nodal lebih dari tiga sampai enam bulan dapat memengaruhi rekurensi dan prognosis.	3
Pendekatan minimal invasif untuk ILND (VEILND/RAVEIL) umumnya memiliki waktu operasi lebih lama, lama rawat inap lebih pendek, dan komplikasi luka lebih rendah jika dibandingkan dengan ILND terbuka. Namun, karena bukti saat ini sangat terbatas pada pasien cN1–2, tidak ada rekomendasi untuk pendekatan minimal invasif yang dapat diberikan.	2b

Rekomendasi	Kekuatan
Pada pasien dengan penyakit cN1, tawarkan ipsilateral: - Diseksi KGB limfatik inguinal dengan <i>fascial-sparing</i> - Radikal open ILND; menyelamatkan vena saphena, kalau memungkinkan	Kuat
Pada pasien dengan penyakit cN2, tawarkan ILND radikal terbuka ipsilateral; menyelamatkan vena saphena, kalau memungkinkan	Kuat
Menawarkan ILND invasif minimal kepada pasien dengan penyakit cN1–2 hanya sebagai bagian dari uji klinis.	Kuat
Menawarkan kemoterapi neoadjuvan sebagai pendekatan alternatif untuk pembedahan di awal kepada pasien tertentu dengan KGB inguinal besar dan mobile atau bilateral (cN2) yang menjadi kandidat untuk kemoterapi berbasis cisplatin dan taxane.	Lemah
Penanganan bedah KGB inguinal dan pelvis secara menyeluruh dalam waktu tiga bulan sejak diagnosis (kecuali pasien telah menjalani kemoterapi neoadjuvant sebelumnya).	Lemah

4.2.3.2 Prophylactic Pelvic Lymph Node Dissection (pPLND)

Untuk mengidentifikasi metastasis pelvis pada pasien dengan hasil radiologis normal, beberapa penelitian sudah menunjukkan beberapa karakteristik. Diantara prediktor adalah jumlah KGB yang terlibat (1-2 vs 3 atau lebih, tanpa penyebaran ekstrakapsular) berhubungan dengan keterlibatan KGB pelvis pada 0-6,5% vs 33-67% pasien. Adanya penyebaran ekstrakapsular secara signifikan berhubungan dengan metastasis KGB pelvis ipsilateral.

Ringkasan bukti dan guideline untuk diseksi KGB limfatik pelvis profilaksis.

Ringkasan bukti	LE
PLND profilaksis dalam kebanyakan kasus merupakan prosedur penentuan stadium yang dapat mengidentifikasi kandidat untuk terapi adjuvan dini, meskipun pada pasien tertentu hal ini juga dapat memberikan manfaat terapeutik.	3
Tiga atau lebih KGB inguinal positif atau perluasan kanker ektranodal pada KGB inguinal dikaitkan dengan insiden metastasis LN panggul yang jauh lebih tinggi.	3

Rekomendasi	Kekuatan
Menawarkan limfadenektomi panggul ipsilateral profilaksis terbuka atau minimal invasif kepada pasien jika: - tiga atau lebih KGB inguinal yang terlibat pada satu sisi pada pemeriksaan patologis - ekstensi ektranodal (ENE) dilaporkan pada pemeriksaan patologis	Lemah
Penanganan bedah KGB dan pelvis lengkap dalam waktu tiga bulan sejak diagnosis (kecuali pasien telah menjalani kemoterapi neoadjuvan).	Lemah

4.2.4 Stadium Klinis N3 (cN3)

4.2.4.1 Evaluasi Diagnosis

Pasien dengan stadium klinis N3 dengan massa inguinal yang terfiksasi (pada kulit atau struktur di bawahnya) atau limfadenopati pelvis berdasarkan pencitraan harus menjalankan evaluasi keseluruhan dengan PET/CT atau CT scan jika belum dilakukan. Biopsi massa inguinal tidak diperlukan pada pasien dengan diagnosis kanker penis, tetapi harus dilakukan pada pasien yang sebelumnya tidak terdiagnosis untuk menegaskan diagnosis dan memfasilitasi stadium yang akurat.

4.2.4.2 Strategi Terapi

Kemoterapi neoadjuvan (NAC) adalah terapi yang tepat untuk pasien dengan stadium N3 berdasarkan dengan tingkat respon radiologi sebesar 53% dan respon patologis sempurna pada 12.8% pasien. Pembedahan sebagai pengobatan awal pada pasien dengan massa inguinal tetap atau adenopati pelvis yang terbukti secara klinis (cN3) pada saat presentasi atau rekurensi tidak dianjurkan dalam manajemen rutin. Meskipun secara teknis sering kali memungkinkan, pembedahan di awal sering kali mengakibatkan defek kulit/jaringan lunak yang besar, kebutuhan untuk rekonstruksi flap miokutan, rawat inap yang lama (rata-rata atau median 8,5–23 hari) dan dikaitkan dengan tingkat komplikasi keseluruhan yang tinggi

(65–77%). Dalam studi satu pusat pada 24 pasien yang diobati dengan pembedahan saja dalam kondisi penyakit lanjut, median CSS dan DFS (*disease-free survival*) masing-masing hanya enam dan tiga bulan. Dalam studi yang sama, 17,5% pasien menunjukkan perkembangan penyakit yang cepat pasca-pembedahan dan tidak pernah menerima terapi adjuvan.¹⁰⁰

4.2.4.3 Pemilihan Pasien untuk Limfadenektomi Inguinal/Pelvis Radikal Konsolidasi

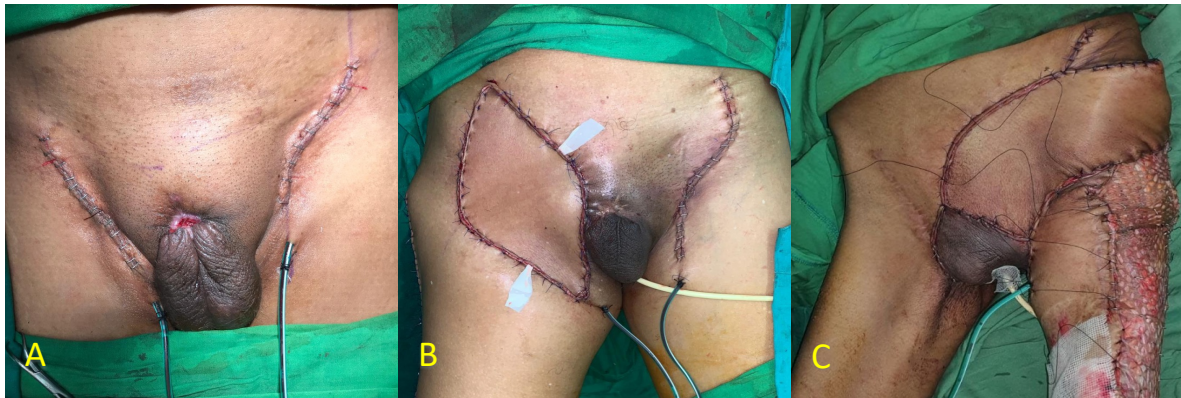
Berdasarkan sebuah *systematic-review*, pasien yang merespons terhadap NAC dan kemudian menjalankan pembedahan memiliki kelangsungan hidup rata-rata 5 tahun sebesar 56,9%. Di antara pasien cN3 yang bukan kandidat untuk kemoterapi multiagen konvensional, kemo-radiasi/radiasi pra-operasi dapat ditawarkan dalam upaya untuk mengecilkan tumor guna meningkatkan reseksi.¹⁰¹

4.2.5 Teknik Pembedahan

4.2.5.1 Inguinal Lymph Node Dissection (ILND)

Bedah reseksi dapat dilakukan 5-8 minggu setelah selesai kemoterapi untuk menyediakan waktu yang cukup untuk pemulihan hematologis dan terapi lain yang berkaitan dengan perbaikan. Perencanaan pre operatif untuk pengangkatan semua sisa tumor mempertimbangkan ukuran massa, keterlibatan jaringan sekitar, antisipasi defek kulit dan jaringan lunak dan juga melakukan konsultasi dengan bedah plastik untuk keberhasilan terapi.

Untuk melakukan ILND *en bloc* dibutuhkan reseksi luas yang melibatkan kulit. Dengan mempertimbangkan luasnya metastasis inguinal beserta fiksasi pada struktur yang berdekatan, teknik invasif minimal (misalnya, ILND robotik, laparoskopi) dianggap tidak tepat pada metastasis inguinal cN3.



Gambar 4.3:Beberapa contoh teknik pembedahan limfadenektomi pada kanker penis. (A) *Modified ILND* dengan *Curvilinear skin incision*, (B) *Extended ILND* dengan *S-shaped curvilinear skin incision* atau *elliptical-shaped incision*, dan (C) *Radical ILND* dengan *Elliptical-shaped incision* atau *wide-excision*. (Urologi RSUP Prof. dr. I.G.N.G. Ngoerah, Denpasar)

4.2.5.2 Pelvic Lymph Node Dissection (PLND)

PLND simultan harus dilakukan pada saat ILND jika metastasis KGB panggul terbukti secara klinis pada saat diagnosis. PLND ipsilateral juga harus dilakukan secara simultan (lebih disukai) atau tertunda dalam kondisi metastasis inguinal lanjut dan besar tanpa metastasis panggul yang terbukti secara klinis juga (profilaksis). Dalam kondisi terakhir, metastasis panggul mikroskopis cukup sering ditemukan (44–100%) dalam kondisi stadium penyakit ekstrakapsuler dan terutama ketika massa inguinal hadir dalam suatu penelitian.¹⁰²

4.2.5.3 Efek Samping Pasca Pembedahan ILND

Komplikasi pasca bedah mayor yang mungkin terjadi pasca pembedahan meliputi infeksi/sepsis (1,5–4,5%), limfokel yang memerlukan drainase (0–3,8%), *dehiscence* atau nekrosis luka yang memerlukan debridement (1,5–5,6%), pneumonia (0–2,9%), trombotosis vena dalam/emboli paru (0–8,7% dan kematian (0–5,6%).^{80,103,104}

Efek samping setelah pembedahan ILND dibagi menjadi dua kelompok, yaitu *wound-related* dan *lymphatic-related*. Efek samping *wound-related* meliputi infeksi luka, penyembuhan luka yang lama dan nekrosis jaringan. Sedangkan efek samping *lymphatic-related* adalah limfokel, fistula limfatik dan edema ekstremitas bawah.¹⁰⁵

Hao *et al.* 2025 menunjukkan bahwa efek samping tersering yang terjadi setelah pembedahan ILND adalah fistula limfatik (50%) dan yang paling jarang adalah *dehiscence* luka

(1,1%). Durasi ILND, kondisi kulit preoperatif sekitar inguinal, dan tindakan invasif berpengaruh terhadap komplikasi *wound-related*. Sedangkan durasi retensi *drainage-tube* dan jumlah KGB yang direseksi menunjukkan hubungan yang signifikan terhadap komplikasi *lymphatic-related*.¹⁰⁵ Sedangkan Panpisit *et al.* 2024, komplikasi tersering setelah bedah ILND adalah infeksi luka (50%), edema kaki (46,7%) dan *dehiscence* luka (36,6%).¹⁰⁶



Gambar 4.4: *Salvage* ILND dan diseksi *ileo-inguinal* pada pasien kanker penis dengan keterlibatan KGB inguinal dan pelvis. (Urologi RSUP Prof. dr. I.G.N.G. Ngoerah, Denpasar)

Ringkasan bukti dan guideline untuk terapi pembedahan pada stadium cN3.

Ringkasan bukti	LE
Operasi tunggal jarang dapat menyembuhkan pasien dengan penyakit cN3.	3
Bahkan jika secara teknis memungkinkan, pembedahan di awal dikaitkan dengan komplikasi signifikan yang dapat menunda atau mencegah pemberian terapi adjuvan.	3
Sekitar setengah dari pasien dengan kanker penis stadium lanjut (cN2–cN3) merespons kemoterapi kombinasi. Pasien yang kemudian menjalani konsolidasi inguinal/PLND memiliki peluang OS sekitar 50% dalam 5 tahun.	2a
ILND pada pasien cN3 sering kali memerlukan reseksi kulit di atasnya untuk secara efektif menghilangkan massa nodal besar yang terfiksasi.	4
Literatur yang tersedia hampir tidak mencakup pasien cN3 untuk menilai kemanjuran atau keamanan ILND minimal invasif.	4

Rekomendasi	Kekuatan
Tawarkan kemoterapi neoadjuvan (NAC) menggunakan kombinasi berbasis cisplatin dan taxane kepada pasien yang cocok menjalani kemoterapi dengan keterlibatan KGB panggul atau mereka dengan keterlibatan inguinal yang luas (cN3), sebagai preferensi daripada pembedahan di awal.	Lemah
Tawarkan pembedahan kepada pasien yang merespon terhadap NAC yang memungkinkan dilakukan reseksi.	Kuat
Tawarkan pembedahan kepada pasien yang tidak mengalami kemajuan selama NAC, tetapi reseksi dapat dilakukan.	Lemah
Jangan lakukan limfadenektomi endoskopi inguinal dengan video	Kuat

4.3 Kemoterapi/Radioterapi Multimodal pada Tatalaksana KGB (Regional)

4.3.1 Tatalaksana Sistemik

4.3.1.1 Kemoterapi Neoadjuvan (NAC)

Kemoterapi neoadjuvan sebelum pembedahan KGB inguinal memungkinkan pengobatan dini penyakit sistemik dan pengurangan ukuran metastasis KGB inguinal. Pada pasien yang merespons, pengobatan pembedahan lengkap dimungkinkan dengan hasil klinis yang baik. Kemoterapi cisplatin/5-FU (PF) mencapai tingkat respons 25–50% dengan toksisitas yang dapat diterima. Dalam studi kanker EORTC 30992, 26 pasien dengan stadium penyakit metastasis atau stadium lanjut menerima kemoterapi irinotecan dan cisplatin. Meskipun studi tersebut tidak memenuhi titik akhir utamanya (tingkat respons), terdapat tiga kasus remisi patologis lengkap (pCR).⁸⁶

Kesamaan hipotesis antara SCC penis dan SCC kepala dan leher mengarah pada evaluasi pada kanker penis terhadap regimen kemoterapi dengan efikasi pada SCC kepala dan leher, termasuk taxanes. Uji coba fase II mengevaluasi pengobatan dengan 4 siklus neoadjuvan TIP (paclitaxel, cisplatin, dan ifosfamide) pada pasien dengan metastasis KGB N2 atau N3 klinis. Tingkat respons objektif (ORR) sebesar 50% dilaporkan pada 30 pasien, termasuk tiga pCR. Perkiraan median waktu perkembangan (TTP) adalah 8,1 bulan dan median OS adalah 17,1 bulan. DFS jangka panjang diamati pada 67% pasien yang merespons dan 7% pasien yang tidak merespons.

Dari sebuah penelitian pada 743 pasien yang dilakukan ILND menunjukkan bahwa pasien dengan stadium N3 paling mendapat manfaat dari penggunaan NAC. Sebagai kesimpulan, mengingat hasil buruk dari pembedahan di awal, NAC merupakan pendekatan yang berpotensi tepat untuk pasien yang mengalami metastasis LN pelvis (cN3) atau keterlibatan LN inguinal yang terfiksasi (cN3), atau tumor yang besar atau keterlibatan LN bilateral (cN2). Pada pasien yang tidak merespons, potensi manfaat dari pembedahan harus dievaluasi ulang karena prognosisnya buruk pada pasien ini.

Warli *et al.* 2024 menemukan bahwa terapi dengan ILND di awal lebih dianjurkan dibanding dengan kemoterapi neoadjuvan. Pada penelitian ini dijumpai bahwa dari 20 pasien yang diteliti dan 5 pasien yang diberikan terapi ILND di awal, semua pasien dengan terapi ILND di awal bertahan selama periode *follow-up*, dan dapat mempertahankan status bebas kanker tanpa residu kanker dan dengan *outcome* fungsional yang sangat baik (Karnofsky 90). Sedangkan pada kelompok yang diberikan kemoterapi neoadjuvan, angka mortalitas sebesar 20% sejak diagnosis.¹⁰⁷

Sedangkan untuk evaluasi kualitas hidup pasca terapi, pada penelitian tersebut ditemukan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan dalam hal fungsi sosial ($p=0.551$), fungsi fisik ($p=0.272$), fungsi peran ($p=0.546$), fungsi kognitif ($p=0.453$), dan status kesehatan global ($p=0.893$) pada pasien yang mendapat terapi ILND di awal dibandingkan dengan pasien yang mendapat kemoterapi neoadjuvan.¹⁰⁷

4.3.1.2 Kemoterapi Adjuvan

Penelitian pada pasien dengan keterlibatan KGB pelvis yang telah direseksi menunjukkan manfaat kemoterapi adjuvan. Dibandingkan dengan mereka yang tidak menerima kemoterapi adjuvan, pasien yang menerima kemoterapi adjuvan didapati lebih muda, memiliki stadium T yang lebih rendah, lebih mungkin mengalami keterlibatan KGB unilateral (daripada bilateral), dan lebih kecil kemungkinannya untuk menerima radiasi adjuvan. Pada analisis multivariabel, kemoterapi adjuvan dikaitkan dengan peningkatan OS (HR: 0,40, 95% CI: 0,19–0,87, $p = 0,021$). Laporan lain juga telah dilaporkan dengan 611 pasien dari National Cancer Database, tidak ada perbedaan kelangsungan hidup bagi mereka yang menerima kemoterapi adjuvan.

Ringkasan bukti dan guideline untuk kemoterapi adjuvan dan neoadjuvan.

Ringkasan bukti	LE
Laporan mendukung penggunaan NAC pada pasien dengan KGB regional yang terlibat secara klinis dari SCC penis.	2b
Bukti yang tersedia mendukung kombinasi berbasis cisplatin dan taxane (doublet atau triplet) sebagai pendekatan yang lebih disukai.	2b
Terdapat data yang terbatas yang mendukung penggunaan kemoterapi adjuvan untuk memperbaiki OS setelah reseksi bedah. Namun, kemoterapi adjuvan dapat ditawarkan kepada pasien dengan penyakit pN3 pasca-LND jika NAC belum diterima, setelah mempertimbangkan risiko dan manfaatnya dengan cermat bersama pasien.	4

Rekomendasi	Kekuatan
Tawarkan kemoterapi neoadjuvan menggunakan kombinasi cisplatin dan taxane kepada pasien yang fit untuk kemoterapi dengan keterlibatan KGB pelvis atau mereka dengan keterlibatan KGB inguinal yang luas (cN3), sebagai preferensi dibandingkan operasi sebagai terapi awal.	Lemah
Tawarkan kemoterapi sebagai pendekatan alternatif terhadap pembedahan awal pada pasien tertentu dengan KGB inguinal besar dan mudah bergerak atau penyakit bilateral (cN2) yang menjadi kandidat untuk kemoterapi berbasis cisplatin dan taxane.	Lemah
Lakukan diskusi tentang risiko dan manfaat kemoterapi adjuvan dengan pasien berisiko tinggi yang telah direseksi melalui pembedahan, khususnya dengan mereka yang mengalami keterlibatan LN pelvis patologis (pN3).	Lemah

4.3.2 Radioterapi

4.3.2.1 Radiasi Pre Operasi

Karena pembedahan pada KGB yang membesar sangat penting, kecil kemungkinan bahwa radioterapi pra-operasi saja akan memberikan manfaat yang cukup. Jika pasien yang tidak layak untuk kemoterapi memerlukan perawatan pada KGB sambil menunggu operasi, radioterapi saja dapat dipertimbangkan menggunakan fraksinasi harian konvensional hingga 45–50 Gy. Radioterapi pada pangkal paha pada kanker penis secara konseptual memerlukan penyertaan lemak pra-pubis untuk menutupi jalur limfatik.¹⁰⁸

4.3.2.2 Radiasi Post Operasi

Terapi radiasi adjuvan untuk kanker penis dengan KGB positif masih kontroversial. Karena tidak ada bukti yang mendukung manfaat terapi radiasi dalam hal rekurensi penyakit dan kelangsungan hidup. Radioterapi digunakan di beberapa institusi dalam penanganan KGB regional untuk SCC penis.^{73,109,110}

Ringkasan bukti dan guideline untuk radioterapi pre dan post operasi.

Ringkasan bukti	LE
Radioterapi adjuvan menghasilkan peningkatan OS jika lebih dari dua KGB inguinal positif dan diseksi PLND negatif.	2b
Dosis radioterapi konvensional adjuvan sering kali tidak cukup untuk pengendalian jangka panjang. Peningkatan DSS dan RFS pada kanker penis memerlukan 54 Gy untuk ENE dan 57–60 Gy untuk margin positif.	3
Kemo-radioterapi perioperatif	
kemo-radioterapi secara signifikan meningkatkan kontrol lokal-regional dibanding radioterapi saja. Penelitian untuk kanker penis masih kurang.	1b

Rekomendasi	Kekuatan
Tawarkan radioterapi adjuvan (dengan atau tanpa sensitisasi kemoterapi) kepada pasien dengan stadium penyakit pN2/N3, termasuk mereka yang telah menerima kemoterapi neoadjuvan sebelumnya.	Lemah
Tawarkan radioterapi definitif (dengan atau tanpa sensitisasi kemoterapi) kepada pasien yang tidak mau atau tidak mampu menjalani operasi.	Lemah
Tawarkan radioterapi (dengan atau tanpa sensitisasi kemo) kepada pasien cN3 yang bukan kandidat untuk kemoterapi multi-agen.	Lemah

4.4 Terapi Sistemik dan Paliatif untuk Stadium Lanjut

4.4.1 Kemoterapi

Studi Fase II dengan bleomisin, metotreksat, dan cisplatin (BMP) dan irinotecan cisplatin menghasilkan tingkat respons sebesar 31–33%. OS median untuk BMP adalah 28 minggu. Toksisitas menjadi perhatian pada kedua regimen, terutama toksisitas paru akibat bleomisin. Sebuah studi retrospektif tentang cisplatin dan 5-FU (PF) menunjukkan tingkat respons sebesar 32% dan median OS selama 8 bulan. Toksisitas dapat dikelola untuk populasi pasien ini.¹¹¹

Penambahan taxan ke dalam regimen berbasis cisplatin dikaitkan dengan aktivitas yang menjanjikan termasuk CR. Docetaxel, cisplatin, dan fluorouracil (TPF) dipelajari secara prospektif dalam kelompok dengan metastasis jauh (28%) atau penyakit lanjut lokal (72%). Tingkat respons adalah 38,5% dan median OS 14 bulan; ada 2/26 pasien dengan CR. Studi tersebut tidak memenuhi titik akhir kemanjurannya dan toksisitas TPF menjadi perhatian. Studi prospektif lain tentang TPF pada penyakit metastasis eksklusif (M1) menunjukkan tingkat respons objektif sebesar 38,5% dan median OS 7 bulan.¹¹² Studi terakhir tersebut memenuhi titik akhir kemanjurannya dan toksisitas ditafsirkan sebagai dapat diterima.

Paclitaxel, ifosfamide dan cisplatin (TIP) digunakan pada pasien dengan metastasis terbatas pada KGB (N2–3, M0), memiliki tingkat respons 50% pada populasi terpilih ini dan 3/30 dengan CR yang diverifikasi secara bedah.⁸⁰ Toksisitas dapat dikelola dalam pengaturan ini, tetapi ada data terbatas yang tersedia untuk TIP pada penyakit metastasis jauh.

Sebuah studi retrospektif terhadap 101 pasien mengamati kemanjuran kemoterapi sebagai pengobatan lini pertama, kedua, dan ketiga. OS median untuk kemoterapi lini pertama adalah 7,2 bulan dan dengan perawatan suportif terbaik, dua bulan. Regimen lini kedua pada tujuh belas pasien meliputi paclitaxel/carboplatin (41%), cisplatin/capecitabine (12%), paclitaxel (12%), atau lainnya (36%). Ada dua respons objektif (12%), tiga penyakit stabil (18%) dan tujuh belas dengan penyakit progresif (71%) sebagai respons terbaik. Paclitaxel/carboplatin juga dilaporkan dalam rangkaian kasus adjuvan dan neoadjuvan dan ditoleransi dengan baik.^{113,114}

Data ini mendukung rekomendasi kemoterapi berbasis platinum sebagai pendekatan yang lebih disukai untuk terapi sistemik paliatif lini pertama. Pilihannya meliputi regimen triplet (TPF, TIP) dan doublet (PF, paclitaxel/carboplatin), di mana doublet tampaknya memiliki toksisitas yang lebih rendah. Baik TPF maupun TIP menggabungkan dua obat neurotoksik dan tidak sesuai untuk pasien dengan neuropati yang sudah ada sebelumnya atau GFR rendah. Komorbiditas lain dan status fungsional harus dipertimbangkan dengan cermat saat memilih regimen. Meskipun data untuk paclitaxel/carboplatin pada kanker penis stadium lanjut terbatas, masuk akal untuk mengekstrapolasi dari penggunaannya sebagai pengobatan paliatif kanker sel skuamosa dari lokasi lain. Pendekatan alternatif adalah kemoterapi agen tunggal dengan vinflunin atau taxane. Regimen kemoterapi paliatif lini kedua yang efektif masih kurang. Kemoterapi lini kedua dalam beberapa penelitian dikaitkan dengan median OS 6 bulan atau kurang.

4.4.1.1 Imunoterapi

Terapi berbasis imun seperti blokade *immune-checkpoint*, vaksinasi HPV dan terapi sel T adoptif menunjukkan pilihan potensi terapi untuk kanker penis stadium lanjut. Mengingat ekspresi PD-L1 yang relatif tinggi pada SCC penis, beberapa uji coba yang sedang berlangsung menilai penghambatan checkpoint pada penyakit stadium lanjut.

Pada penelitian yang dilakukan oleh Warli *et al.* 2022 pada 76 pasien kanker penis, menemukan bahwa terdapat korelasi yang kuat antara ekspresi PD-L1 dengan kejadian metastasis pada pasien ($p = 0.022$). Namun, tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara ekspresi PD-L1 dengan status KGB (stadium N) pasien. Pada penelitian ini dinyatakan bahwa penelitian lebih lanjut masih dibutuhkan untuk melihat peran pemberian imunoterapi pada pasien dengan ekspresi PD-L1 positif.¹¹⁵

4.4.1.2 Terapi Bertarget

Selain kemoterapi, saat ini terdapat pilihan sistemik tambahan yang terbatas. Perubahan genetik spesifik yang dapat ditindaklanjuti tampak jarang terjadi pada penyakit ini.

Terapi yang ditargetkan terhadap *epidermal growth factor receptor* (EGFR) telah diuji, mirip dengan SCC yang berasal dari daerah anatomi lainnya. Bukti aktivitas sporadis beberapa penghambat EGFR telah dilaporkan dari beberapa studi klinis kecil atau rangkaian kasus. Dacomitinib, penghambat pan-HER yang tersedia secara oral, diuji sebagai monoterapi dalam studi fase II yang mencakup pasien dengan SCC penis metastasis lokal lanjut dan jauh. Dua puluh delapan pasien diikuti dalam studi ini, dan ORR adalah 32,1% dengan satu pasien yang mendapat manfaat dengan respons total.¹¹⁶

4.4.2 Peran Radioterapi Paliatif

Radioterapi sering kali diperlukan untuk paliatif kanker penis dan harus disesuaikan dengan presentasi unik sesuai kebutuhan: misalnya, KGB ulseratif yang terfiksasi atau penyebaran limfatik dermal. Meskipun regimen paliatif standar harus segera digunakan, penyedia layanan harus menyadari bahwa pengobatan ulang mungkin diperlukan untuk pengendalian penyakit.¹¹⁷ Resistensi radioaktif ini dalam beberapa kasus telah diketahui.⁷⁸

Mengenai kemo-radioterapi untuk tumor primer yang besar/tidak dapat dioperasi, KGB besar yang dapat diraba, atau keterlibatan KGB pelvis, uji coba prospektif Belanda yang melibatkan 33 pasien (usia rata-rata 64: IQR 54-73) baru-baru ini dirilis. Tingkat respons sebesar 73% dan tingkat respons lengkap sebesar 39% (dievaluasi dengan FDG-PET/CT) dicatat setelah kemoterapi mitomisin C + capecitabin dan radiasi 49,5-59,4 Gy. Kelangsungan hidup keseluruhan 2 tahun adalah 46% dan bedah *organ-sparing* dapat dilakukan jika diperlukan.

Ringkasan bukti dan guideline untuk terapi sistemik dan paliatif pada pasien tingkat lanjut.

Ringkasan bukti	LE
Data tingkat rendah mendukung penggunaan kemoterapi berbasis platinum sebagai terapi sistemik lini pertama pada penyakit lanjut.	3
Regimen kemoterapi paliatif lini kedua yang efektif masih kurang. Kemoterapi lini kedua dalam beberapa penelitian dikaitkan dengan median OS enam bulan atau kurang.	3
Studi fase II menilai terapi anti-EGFR atau penghambatan titik pemeriksaan, sebagai monoterapi atau terapi kombinasi, pada penyakit lanjut. Bukti awal aktivitas klinis yang menjanjikan telah dilaporkan pada pasien dengan kanker penis.	2b

Rekomendasi	Kekuatan
Terapi sistemik	
Tawarkan pasien dengan penyakit metastasis jauh, kemoterapi berbasis platinum sebagai pendekatan pilihan untuk terapi sistemik paliatif lini pertama.	Lemah
Jangan tawarkan <i>bleomycin</i> karena risiko toksisitas paru.	Kuat
Radioterapi	
Tawarkan radioterapi untuk pengendalian gejala (paliasi) pada penyakit lanjut.	Kuat

BAB 5

FOLLOW-UP

5.1 *Follow-up*

Dalam perspektif onkologis, surveilans sama pentingnya dengan deteksi dini rekurensi dalam hal meningkatkan keberhasilan terapi. Pada penelitian terbaru melaporkan peningkatan risiko rekurensi setelah glansektomi pada pria dengan stadium yang lebih agresif (stadium T3 dan/atau *high-grade*, yang berdampak pada OS dan CSS yang lebih buruk.^{63,118}

Berdasarkan beberapa penelitian, kanker penis juga sangat berkorelasi dengan mutasi gen p53. Dan penelitian Zhang menunjukkan over ekspresi gen p53 berkaitan dengan kejadian SCC penis.^{119–121} Ekspresi protein p53 menunjukkan keterkaitan signifikan terhadap tingkat mortalitas. Prapiska *et al.* 2019 pada 33 pasien kanker penis, menunjukkan 3-year *overall survival* (OS) pada pasien p53 positif adalah 18%, sedangkan pada pasien p53 negatif adalah 60% ($p = 0.025$).¹²²

Rekurensi lokal atau KGB regional biasanya muncul dua atau tiga tahun setelah terapi primer.^{118,123,124} Dalam penelitian terbaru pada 509 pasien dilaporkan sebanyak 52.3% rekurensi lokal terjadi dalam dua tahun dan 79.5% rekurensi terjadi dalam tiga tahun.¹²³ Kurang dari 5% rekurensi regional atau jauh muncul dalam dua tahun, dengan mayoritas muncul dalam tahun pertama terapi. Setelah lima tahun, semua rekurensi yang terjadi biasanya lokal atau lesi primer yang baru.

5.1.1 Kapan *Follow-up* Dilakukan

Setelah terapi lokal tanpa keterlibatan KGB inguinal, *follow-up* harus dilakukan meliputi pemeriksaan fisik penis dan pangkal paha untuk mendeteksi rekurensi. Imaging tambahan pada keadaan ini tidak terbukti menguntungkan. Pemeriksaan histologi glans penis harus dilakukan untuk memastikan status bebas kanker setelah terapi topikal atau ablasi. Pada kasus dengan keterlibatan KGB inguinal, CT scan atau MRI sistemik (thoraks, abdomen dan pelvis) harus dilakukan dengan interval 3 bulan untuk 2 tahun pertama. Setelahnya, frekuensi imaging biasanya dikurangi menjadi interval 6 bulan untuk total 5 tahun *follow-up*.¹²⁴

5.1.2 Rekurensi Tumor Primer

Rekurensi lokal umumnya terjadi pada semua tipe tatalaksana dengan *organ-sparing*. Rekurenai lokal bisa dengan mudah dideteksi melalui pemeriksaan fisik, yang bisa dilakukan oleh dokter maupun pasien itu sendiri. Edukasi pasien adalah bagian penting dalam *follow-up* pasien, sangat penting untuk segera bertemu dokter jika menemukan adanya perubahan.

5.1.3 Rekurensi Regional

Kebanyakan rekurensi regional muncul dalam dua tahun pertama terapi. Penggunaan ultrasound dan FNAC pada kasus-kasus yang mencurigakan memperbaiki rasio deteksi dini untuk rekurensi regional.^{124–126} Pasien dengan metastasis KGB yang telah menjalankan pembedahan tanpa terapi adjuvan meningkatkan risiko rekurensi regional sebesar 19% berbanding dengan 2% pada pasien tanpa keterlibatan KGB.^{118,127} Rekurensi regional membutuhkan tatalaksana rILND yang tepat waktu dengan (neo)adjuvan/kemo-radioterapi.

	Interval surveilans		Pemeriksaan	Durasi minimum follow-up
	Tahun 1-2	Tahun 3-5		
Rekomendasi <i>follow-up</i> untuk tumor primer				
Terapi <i>organ-sparing</i>	Per 3 bulan	Per 6 bulan	Pemeriksaan fisik oleh dokter atau pasien. Ulangi bio[si setelah terapi topikal atau laser untuk stadium PeIN (opsional)	5 tahun
Penektomi	Per 3 bulan	Per 6 bulan	Pemeriksaan fisik oleh dokter atau pasien	5 tahun
Rekomendasi untuk <i>follow-up</i> untuk kasus dengan keterlibatan KGB inguinal				
Surveilans	Per 3 bulan	Per 6 bulan	Pemeriksaan fisik oleh dokter atau pasien. USG ± FNAC (opsional)	5 tahun
pN0	Per 3 bulan	Setiap tahun	Pemeriksaan fisik oleh dokter atau pasien. USG ± FNAC (opsional)	5 tahun
pN+	Per 3 bulan	Per 6 bulan	Pemeriksaan fisik oleh dokter atau pasien. USG ± FNAC, CT scan thoraks/abdomen/pelvis atau ¹⁸ FDG-PET/CT (opsional)	5 tahun

CT= computed tomography; ¹⁸FDG= ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose; FNAC= fine needle aspiration cytology; PET= positron emission tomography; US= ultrasound

Tabel 5.1: Regimen *Follow-Up* untuk Kanker Penis. (Brouwer et al. 2024)¹

Ringkasan bukti dan guideline untuk *follow-up* dan kualitas hidup.

Ringkasan bukti	LE
<i>Follow-up</i> penting dilakukan sebagai deteksi dini untuk rekurensi guna meningkatkan kemungkinan sembuh	3
Rekurensi KGB lokal atau regional biasanya terjadi dalam waktu dua tahun setelah terapi primer.	3
Kanker penis memiliki dampak signifikan pada Kualitas Hidup (QoL) dalam banyak hal dan masih banyak kebutuhan yang belum terpenuhi untuk ditangani.	4
Data mengenai Kualitas Hidup setelah pengobatan kanker penis sangat sedikit. Secara khusus, terdapat heterogenitas alat ukur psikometrik yang digunakan untuk menilai hasil Kualitas Hidup dan penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengembangkan <i>patients-related-outcome-measures</i> (PROMS) untuk kanker penis.	3
Secara umum, bedah <i>organ-sparing</i> penis dapat mempertahankan fungsi ereksi, meskipun sensasi glans dan orgasme dapat terpengaruh. Secara keseluruhan, penektomi parsial dikaitkan dengan fungsi seksual yang lebih buruk.	2b
Akses terhadap dukungan psikologis, konseling, dan terapi psikoseksual merupakan komponen penting dari layanan dukungan pasien yang holistik dan multidisiplin.	4
Idealnya, setelah operasi nodal, pasien akan dirujuk ke layanan spesialis limfedema untuk penilaian dan penanganan sebelum terjadi limfedema yang signifikan.	4

Rekomendasi	Kekuatan
Memberikan perawatan kanker penis sebagai bagian dari tim multidisiplin yang terdiri dari ahli urologi yang mengkhususkan diri dalam kanker penis, perawat spesialis, ahli patologi, ahli uro-radiologi, spesialis kedokteran nuklir, ahli onkologi medis dan radiasi, terapis limfedema, psikolog, konselor, tim perawatan paliatif untuk pengendalian gejala dini, ahli bedah rekonstruksi, ahli bedah vaskular, terapis seks.	Kuat
Tindak lanjuti pria setelah perawatan kanker penis, awalnya 3 bulan sekali selama dua tahun, kemudian lebih jarang untuk menilai penyakit yang kambuh dan menawarkan layanan dukungan pasien melalui tim multidisiplin yang diperluas. Saat keluar dari rumah sakit, anjurkan pemeriksaan diri dengan akses mudah kembali ke klinik karena kekambuhan lokal dapat terjadi di kemudian hari.	Kuat
Diskusikan dampak psikologis kanker penis dan perawatannya dengan pasien dan tawarkan dukungan psikologis dan layanan konseling.	Kuat
Diskusikan dampak negatif perawatan tumor primer terhadap penampilan, sensasi, fungsi urin dan seksual penis sehingga pasien lebih siap menghadapi tantangan yang mungkin dihadapinya.	Kuat
Diskusikan dampak potensial limfedema sebagai konsekuensi pengobatan KGB inguinal dan panggul dengan pasien dan kaji pasien untuk hal tersebut pada tindak lanjut dan rujuk ke terapis limfedema sedini mungkin.	Kuat

Daftar pustaka

1. Brouwer OR, Tagawa ST, Albersen M, et al. *EAU-ASCO Collaborative Guidelines on Penile Cancer.*; 2024.
2. Wenzel M, Siron N, Collà Ruvolo C, et al. Temporal trends, tumor characteristics and stage-specific survival in penile non-squamous cell carcinoma vs. squamous cell carcinoma. *Cancer Causes and Control*. 2022;33(1):25-35. doi:10.1007/s10552-021-01493-3
3. GLOBOCAN. *Global Cancer Observatory.*; 2022.
4. Garcia L, Reis LO, García-Perdomo HA. Living in a rural area as a risk factor for worst outcomes in penile cancer. *International Braz J Urol*. 2021;47(6):1259-1263. doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2021.99.15
5. Calmon MF, Mota MT, Vassallo J, Rahal P. Penile carcinoma: Risk factors and molecular alterations. *ScientificWorldJournal*. 2011;11:269-282. doi:10.1100/tsw.2011.24
6. Sadra Telussa A, Arian Datusanantyo R. CASE REPORT Management of penile cancer on first line hospital in eastern part of Indonesia: a case report. *Intisari Sains Medis / Intisari Sains Medis*. 2024;15(3):1106-1110. doi:10.15562/ism.v15i3.2173
7. Zárate-González A, Priego-Niño A, Salgado-Arroyo V, Fernández-Vivar E, Montiel-Jarquín Á. Factors associated with locoregional recurrence in penile cancer: a case-control study. *Cirugia y Cirujanos (English Edition)*. 2021;89(6):792-796. doi:10.24875/CIRU.20001050
8. Lestari DPO, Armerinayanti NW. Increasing trend of penile cancer cases in Bali compared to other regions in Indonesia. In: *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. Vol 434. Institute of Physics Publishing; 2018. doi:10.1088/1757-899X/434/1/012156
9. Kusumajaya C, Safriadi F. Characteristics of Penile Cancer at Tertiary Centre Hospital: A Nine Years Study from 2010-2019. *Indonesian Journal of Cancer*. 2022;16(1):28. doi:10.33371/ijoc.v16i1.832
10. Lestari DPO, Riasa INP, Niramayah PKI, et al. The burden of penile cancer in bali compared to other provinces in indonesia. *Open Access Maced J Med Sci*. 2021;9(E):1273-1278. doi:10.3889/oamjms.2021.7472
11. Tranggono U, Umbas R. Karakteristik dan Terapi Penderita Keganasan Penis di RSCM dan RS Kanker “Dharmais.” *Indonesian Journal of Cancer*. Published online 2008.
12. Yudiana IW, Mahadewa TGB, Maliawan S, Oka AAG, Suryawisesa IBM. Survival Analysis of Primary Tumor Staging (T), Lymph Node Status (N), Tumor Grading, Cell Subtype, Lymphovascular Invasion Status, and Preoperative Neutrophil-Lymphocyte Ratio Values in Penile Cancer. *International Journal Of Scientific Advances*. 2023;4(5). doi:10.51542/ijscia.v4i5.2
13. Canete-Portillo S, Sanchez DF, Cubilla AL. Pathology of invasive and intraepithelial penile neoplasia. 2019;5(5):713–717. *Eur Urol Focus*. Published online 2019.
14. Keller BA, Pastukhova E, Lo B, Sekhon HS, Flood TA. Molecular Pathogenesis of Penile Squamous Cell Carcinoma: Current Understanding and Potential Treatment Implications. *Arch Pathol Lab Med*. 2023;147(6):722-734. doi:10.5858/arpa.2021-0592-RA

15. J.N. Dauendorffer, B. Cavelier-Balloy, M. Bagot, C. Renaud-Vilmer. Les néoplasies intra-épithéliales HPV-induites du pénis, *Ann. Dermatol. Venereol.* 144 (2017) 220–224. Published online 2017.
16. El Aboudi A, Lakssir J, Boualaoui I, Ibrahim A, El-Sayegh H, Nouini Y. Bowen's disease revealing a penile invasive squamous cell carcinoma: Case report and review of literature. *Int J Surg Case Rep.* 2024;119. doi:10.1016/j.ijscr.2024.109662
17. Charifa A, Volner K, Oakley AM. StatPearls. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Intraepidermal Carcinoma. Published online September 4, 2023.
18. Edwards SK, Bunker CB, van der Snoek EM, van der Meijden WI. 2022 European guideline for the management of balanoposthitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*;37(6):1104-1117. . Published online June 2023.
19. Fanning DM. Erythroplasia of Queyrat. *Sinai Hosp J (Balt).* 2012;6(2):115-119. doi:10.4081/cp.2012.e63
20. Ikenberg H, Gissmann L, Gross G, Grussendorf-Conen EI, zur Hausen H. Human papillomavirus type-16-related DNA in genital Bowen's disease and in Bowenoid papulosis. *Int J Cancer*;32(5):563-5. Published online November 15, 1983.
21. Charlton OA, Smith SD. Balanitis xerotica obliterans: a review of diagnosis and management. *Int J Dermatol.* 2019;58(7):777-781. doi:10.1111/ijd.14236
22. Sewell A, Oxley J. *An Overview of Benign and Premalignant Lesions of the Foreskin.*; 2019.
23. Sumino Y, Mimata H, Nomura Y. *Urethral Condyloma Acuminata Following Urethral Instrumentation in an Elderly Man.* Vol 11.; 2004.
24. Pineda-Murillo J, Lugo-García JA, Martínez-Carrillo G, Torres-Aguilar J, Viveros-Contreras C, Schettino-Peredo M V. Buschke–Löwenstein tumor of the penis. *African Journal of Urology.* 2019;25(1). doi:10.1186/s12301-019-0011-4
25. Douglawi A, Masterson TA. Updates on the epidemiology and risk factors for penile cancer. *Transl Androl Urol.* 2017;6(5):785-790. doi:10.21037/tau.2017.05.19
26. Dillner J, von Krogh G, Horenblas S. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000;189-93. Published online 2000.
27. Amicuzi U, Grillo M, Stizzo M, et al. Exploring the Multifactorial Landscape of Penile Cancer: A Comprehensive Analysis of Risk Factors. *Diagnostics.* 2024;14(16). doi:10.3390/diagnostics14161790
28. Bleeker MCG, Heideman DAM, Snijders PJF, Horenblas S, Dillner J, Meijer CJLM. Penile cancer: Epidemiology, pathogenesis and prevention. *World J Urol.* 2009;27(2):141-150. doi:10.1007/s00345-008-0302-z
29. Barnes KT, McDowell BD, Button A, Smith BJ, Lynch CF, Gupta A. Obesity is associated with increased risk of invasive penile cancer. *BMC Urol.* 2016;16(1). doi:10.1186/s12894-016-0161-7
30. Suharta IGNAI, Yudiana IW, Oka AAG. Clinico-Pathological Characteristics of Penile Cancer Patients at Sanglah General Hospital Denpasar, Bali between 2013-2020. *JBN (Jurnal Bedah Nasional).* 2023;8(1):29. doi:10.24843/jbn.2024.v08.i01.p05
31. Hellberg D, Valentin J, Eklund T, Nilsson S. Penile cancer: is there an epidemiological role for smoking and sexual behaviour? *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* 295, 1306–1308. Published online 1987.
32. Morrison BF. Risk factors and prevalence of penile cancer. *West Indian Medical Journal.* 2014;63(6):559-560. doi:10.7727/wimj.2015.381

33. M. Pahwa, M. Girotra, A. Rautela, R. Abraham. *Penile Cancer in India - A Clinicoepidemiological Study.*; 2012.
34. Heller A, Fiedler W, Alves G, Claussen U, Ornellas AA,, Liehr T. Genetic imbalances in 26 cases of penile squamous cell carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 31, 48–53. Published online 2001.
35. Yudiana IW, Duarsa GWK, Oka AAG, et al. Predictor factor of inguinal lymph node metastasis in men. with penile cancer at Sanglah General Hospital, Bali . Published online 2019.
36. Preto M, Falcone M, Blecher G, et al. Functional and patient reported outcomes following Total glans resurfacing. *J Sex Med*;18(6):1099–103. Published online 2021.
37. Brunckhorst oliver, Ahmed K, Muneer A, Alnajjar HM. *Penile Cancer-A Practical Guide.*; 2023.
38. Sedigh O, Falcone M, Ceruti C, et al. Sexual function after surgical treatment for penile cancer: which organ-sparing approach gives the best results? *Can Urol Assoc J*. 2015;9(7–8):E423–7. Published online 2015.
39. Kane C, Sellers L, Miller R, Registrar S, Fellow C. *Diagnosis and Management of Penile Cancer.*; 2016. www.cancerresearchuk.org/health-
40. Heyns CF, Mendoza-Valdés A, Pompeo AC. Diagnosis and staging of penile cancer. *Urology* ;76(2 Suppl 1):S15-23. Published online August 2010.
41. Lal P, Halder S, Datta NR. Carcinoma of the penis metastasizing to the dorsal spine. A case report. *Urol Int*;62(4):249-51. Published online 1999.
42. Purkayastha J. Multiple cutaneous metastasis from carcinoma of the penis-report of two cases. *Indian J Surg Oncol*;4(1):73-5. Published online March 2013.
43. de Vries HM, Brouwer OR, Heijmink S, Horenblas S, Vegt E. Recent developments in penile cancer imaging. *Curr Opin Urol*;29(2):150-155. Published online March 2019.
44. Graafland NM, Horenblas S, Leijte JA, Valdés Olmos RA, Hoefnagel CA, Teertstra HJ. Scanning with 18F-FDG-PET/CT for detection of pelvic nodal involvement in inguinal node-positive penile carcinoma. *Eur Urol*;56(2):339-45. Published online August 2009.
45. Lee SW, Kim SJ. Diagnostic Performance of 18F-FDG PET/CT for Lymph Node Staging in Penile Cancer. *Clin Nucl Med*.01;47(5):402-408. Published online May 2022.
46. Hadway P, Sahdev V, Arya M, Muneer A. Recent developments and current management of penile cancer. *Clinical Practice*. 2014;11(2):169-181. doi:10.2217/cpr.13.95
47. Tan TW, Chia SJ, Chong KT. Management of penile cancer in a Singapore tertiary hospital. *Arab J Urol*;15(2):123-130. Published online June 2017.
48. Petralia G, Bellomi M., de Cobelli O, et al. Local staging of penile cancer using magnetic resonance imaging with pharmacologically induced penile erection. *Radiol Med*;113(4):517-28. Published online June 2008.
49. Galgano SJ, Norton JC, Porter KK, West JT, Rais-Bahrami S. Imaging for the Initial Staging and Post-Treatment Surveillance of Penile Squamous Cell Carcinoma. *Diagnostics*. 2022;12(1). doi:10.3390/diagnostics12010170
50. Bouchot O, Rigaud J, Maillet F, Hetet JF, Karam G. Morbidity of inguinal lymphadenectomy for invasive penile carcinoma. *Eur Urol*. 2004;45(6):761-766. doi:10.1016/j.eururo.2003.12.003
51. Li Y, Chen Y, Xie G, Li G, Yin H. The clinical value of computed tomography Hounsfield unit for diagnosing palpable inguinal lymph node metastasis in patients with penile cancer. *Front Oncol*. 2025;15. doi:10.3389/fonc.2025.1388390

52. Thumma N, Pitla N, Gorantla V, du Plessis M. A comprehensive review of current knowledge on penile squamous cell carcinoma. *Front Oncol.* 2024;14. doi:10.3389/fonc.2024.1375882
53. Yudiana IW, Marta SN, Sugianto R, Lestari AAW. Programmed Death-Ligand 1, C-reactive Protein, and Neutrophil/Lymphocyte Ratio as Lymphangiogenesis Markers of Metastasis in Penile Cancer - A Systematic Review. *Forum Clin Oncol.* Published online December 1, 2024. doi:10.2478/fco-2023-0010
54. Warli SM, Siregar GP. Over-expression of Ki-67 as a predictor of lymph node metastasis in penile cancer patients. *F1000Res.* 2020;9. doi:10.12688/f1000research.21564.1
55. Firmansyah F, Prapiska FF, Siregar GP, Kadar DD, Warli SM. Evaluation of Health-Related Quality of Life in Patients Receiving Treatment for Penile Cancer: A Single-Center Cross-Sectional Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2023;24(4):1367-1371. doi:10.31557/APJCP.2023.24.4.1367
56. Kravvas G, et al. The management of penile intraepithelial neoplasia (PeIN): clinical and histological features and treatment of 345 patients and a review of the literature. *J Dermatolog Treat.* 33: 1047. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32705920/>. Published online 2022.
57. Hoekstra RJ, et al. Penile intraepithelial neoplasia: Nomenclature, incidence and progression to malignancy in the Netherlands. *Int J Urol.* 26: 353. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30508877/>. Published online 2019.
58. Ashley S. Human Papilloma Virus (HPV) status may impact treatment outcomes in patients with pre-cancerous penile lesions (an eUROGEN Study). *Int J Impot Res.* 33: 620. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32710000/>. Published online 2021.
59. Issa A, et al. Treatment Options and Outcomes for Men with Penile Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review. *Eur Urol Focus.* 8: 829. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33994168/>. Published online 2022.
60. Pang KH, et al. Advances in penile-sparing surgical approaches. *Asian J Urol.* 9: 359. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36381598/>. Published online 2022.
61. Håkansson U, et al. Organ-sparing reconstructive surgery in penile cancer: initial experiences at two Swedish referral centres. *Scand J Urol.* 49: 149. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25313620/>. Published online 2015.
62. Shabbir M, et al. Glans resurfacing for the treatment of carcinoma in situ of the penis: surgical technique and outcomes. *Eur Urol.* 59: 142. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21050658/>. Published online 2011.
63. Roussel E, et al. Predictors of local recurrence and its impact on survival after glansectomy for penile cancer: time to challenge the dogma? *BJU Int.* 127: 606. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33180969/>. Published online 2021.
64. Kamel MH, et al. Organ Sparing Surgery for Penile Cancer: A Systematic Review. *J Urol.* 198: 770. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28286072/>. Published online 2017.
65. Ellul T, et al. Frozen section analysis for organ-conserving surgery in penile cancer: Assessing oncological outcomes and trends of local recurrence. *J Clin Urol.* 13: 419. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2051415820903192>. Published online 2020.
66. Leone A, et al. Need for Evidence and Consensus on Laser Treatment for Management of Select Primary Penile Tumors. *Eur Urol.* 72: 4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28131464/>. Published online 2017.

67. Tang DH, et al. Laser ablation as monotherapy for penile squamous cell carcinoma: A multi-center cohort analysis. *Urol Oncol*. 36: 147. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29097087/>. Published online 2018.
68. Thomas A, et al. Penile cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 7: 11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33574340/>. Published online 2021.
69. Pang KH, Alnajjar HM, Muneer A. Advances in penile-sparing surgical approaches. *Asian J Urol*. 2022;9(4):359-373. doi:10.1016/j.ajur.2022.02.005
70. Sakalis VI, et al. What Is the Most Effective Management of the Primary Tumor in Men with Invasive Penile Cancer: A Systematic Review of the Available Treatment Options and Their Outcomes. *Eur Urol Open Sci*. 40: 58. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35540709/>. Published online 2022.
71. de Crevoisier R, et al. Long-term results of brachytherapy for carcinoma of the penis confined to the glans (N- or NX). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 74: 1150. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19395183/>. Published online 2009.
72. Crook J, et al. Penile brachytherapy: technical aspects and postimplant issues. *Brachytherapy*. 9: 151. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19854685/>. Published online 2010.
73. Zouhair A, et al. Radiation therapy alone or combined surgery and radiation therapy in squamous-cell carcinoma of the penis? *Eur J Cancer*. 37: 198. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11166146/>. Published online 2001.
74. Cordoba A, et al. Low-dose brachytherapy for early stage penile cancer: a 20-year single-institution study (73 patients). *Radiat Oncol*. 11: 96. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27464910/>. Published online 2016.
75. Gambachidze D, et al. Long-term evaluation of urinary, sexual, and quality of life outcomes after brachytherapy for penile carcinoma. *Brachytherapy*. 17: 221. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29089276/>. Published online 2018.
76. Djajadiningrat RS, et al. Neoadjuvant taxane-based combination chemotherapy in patients with advanced penile cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 13: 44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25009098/>. Published online 2015.
77. Corbishley CM, et al. Glans resurfacing for precancerous and superficially invasive carcinomas of the glans penis: Pathological specimen handling and reporting. *Semin Diagn Pathol*. 32: 232. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25662797/>. Published online 2015.
78. Johnstone PAS, et al. Changing Radiotherapy Paradigms in Penile Cancer. *Eur Urol Open Sci*. 36: 47. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35028598/>. Published online 2022.
79. Ottenhof SR, et al. Surgical and Oncological Outcomes in Patients After Vascularised Flap Reconstruction for Locoregionally Advanced Penile Cancer. *Eur Urol Focus*. 5: 867. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29433986/>. 2019. Published online 2019.
80. Pagliaro LC, et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol*. 28: 3851. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20625118/>. Published online 2010.
81. Pizzocaro G, et al. Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. *Eur Urol*. 55: 546. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18649992/>. Published online 2009.
82. Necchi A, et al. Clinical Outcomes of Perioperative Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Penile Squamous-Cell Carcinoma: Results of a Multicenter Analysis.

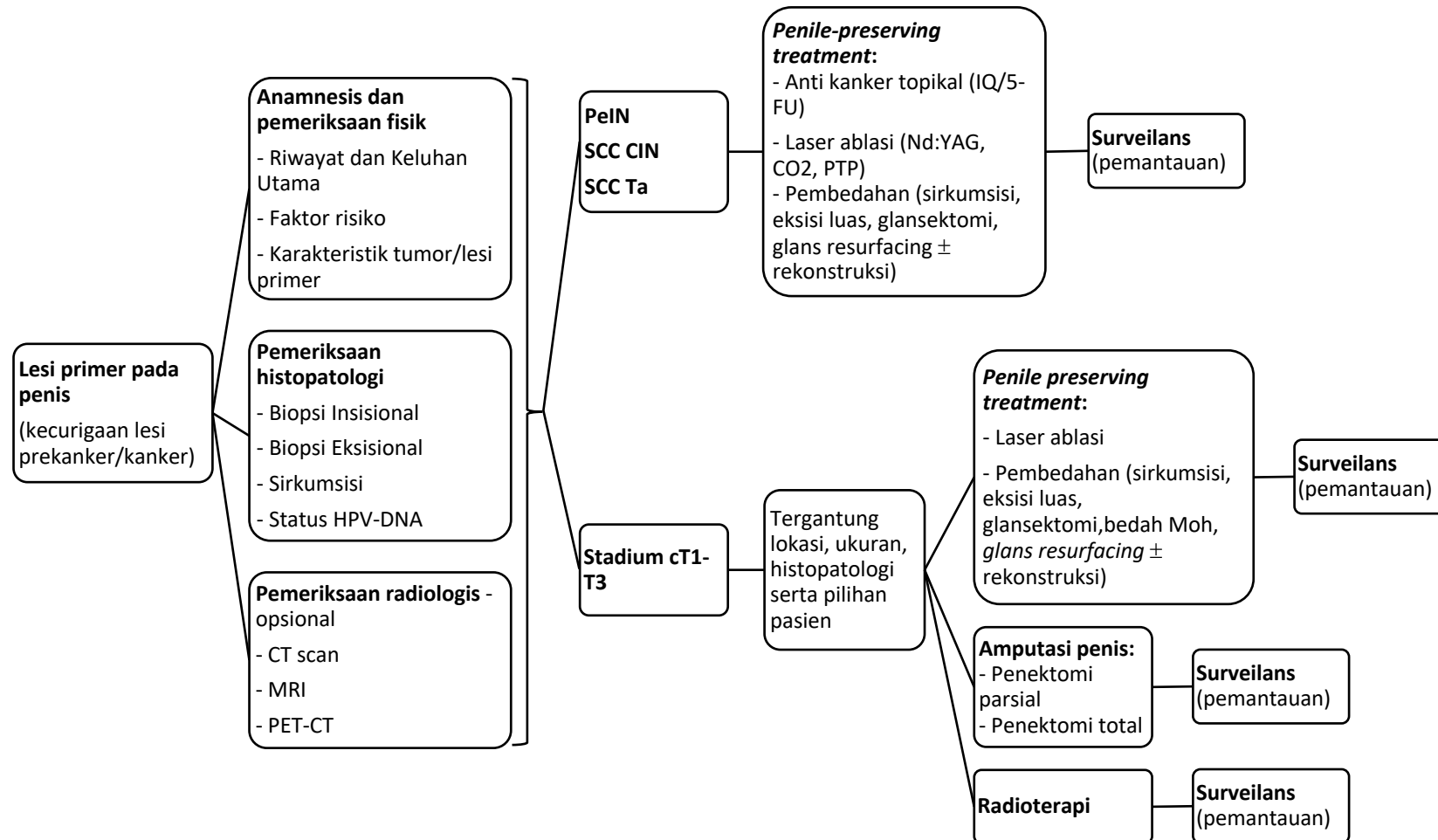
- Clin Genitourin Cancer. 15: 548. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28325636/>. Published online 2017.
83. Nicolai N, et al. A Combination of Cisplatin and 5-Fluorouracil With a Taxane in Patients Who Underwent Lymph Node Dissection for Nodal Metastases From Squamous Cell Carcinoma of the Penis: Treatment Outcome and Survival Analyses in Neoadjuvant and Adjuvant Settings. Clin Genitourin Cancer. 14: 323. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26341040/>. Published online 2016.
 84. Nicholson S, et al. Phase II trial of docetaxel, cisplatin and 5FU chemotherapy in locally advanced and metastatic penis cancer (CRUK/09/001). Br J Cancer. 109: 2554. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24169355/>. Published online 2013.
 85. Nicholson S, et al. VinCaP: a phase II trial of vinflunine in locally advanced and metastatic squamous carcinoma of the penis. Br J Cancer. 126: 34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34671131/>. 2022. Published online 2022.
 86. Theodore C, et al. A phase II multicentre study of irinotecan (CPT 11) in combination with cisplatin (CDDP) in metastatic or locally advanced penile carcinoma (EORTC PROTOCOL 30992). Ann Oncol. 19: 1304. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18417462/>. Published online 2008.
 87. Yi XY, et al. Neoadjuvant chemotherapy for patients with locally advanced penile cancer: an updated evidence. Asian J Androl. 24: 180. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34975068/>. Published online 2022.
 88. Chan J, Espinales J, Valancy D, Koltz BR, Petros FG. Organ-sparing partial glansectomy: an alternative surgical management for invasive penile carcinoma-case report. *Transl Androl Urol*. 2024;13(12):2833-2839. doi:10.21037/tau-24-512
 89. Daseler EH, et al. Radical excision of the inguinal and iliac lymph glands; a study based upon 450 anatomical dissections and upon supportive clinical observations. Surg Gynecol Obstet. 87: 679. Published online 1948.
 90. Leijte JA, et al. Anatomical mapping of lymphatic drainage in penile carcinoma with SPECT-CT: implications for the extent of inguinal lymph node dissection. Eur Urol. 54: 885. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18502024/>. Published online 2008.
 91. Omorphos S, et al. Zonal mapping of sentinel lymph nodes in penile cancer patients using fused SPECT/CT imaging and lymphoscintigraphy. Urol Oncol. 36: 530.e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30318180/>. Published online 2018.
 92. Yao K, et al. Lymph Node Mapping in Patients with Penile Cancer Undergoing Pelvic Lymph Node Dissection. J Urol. 205: 145. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32755338/>. Published online 2021.
 93. Culkin DJ, et al. Advanced penile carcinoma. J Urol. 170: 359. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12853775/>. Published online 2003.
 94. Ma S, Zhao J, Liu Z, et al. Prophylactic inguinal lymphadenectomy for high-risk cN0 penile cancer: The optimal surgical timing. *Front Oncol*. 2023;13. doi:10.3389/fonc.2023.1069284
 95. Nemitz L, Vincke A, Michalik B, et al. Radioisotope-Guided Sentinel Lymph Node Biopsy in Penile Cancer: A Long-Term Follow-Up Study. *Front Oncol*. 2022;12. doi:10.3389/fonc.2022.850905
 96. Lau W, Lim ICZY, Wong JCS, et al. The surgical technique and protocol for dynamic sentinel node biopsy for penile cancer at a Southeast Asian regional hospital. *Transl Androl Urol*. 2024;13(7):1268-1277. doi:10.21037/tau-23-681

97. Wever L, de Vries HM, van der Poel H, van Leeuwen F, Horenblas S, Brouwer O. Minimally invasive evaluation of the clinically negative inguinal node in penile cancer: Dynamic sentinel node biopsy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2022;40(6):209-214. doi:10.1016/j.urolonc.2020.11.012
98. Hora M, Trávníček I, Nykodýmová Š, et al. VEILND (Video Endoscopic Inguinal Lymph Node Dissection) with Florescence Indocyanine Green (ICG): A Novel Technique to Identify the Sentinel Lymph Node in Men with $\geq$ pT1G2 and cN0 Penile Cancer. *Contrast Media Mol Imaging*. 2021;2021. doi:10.1155/2021/5575730
99. Cindolo L, et al. Adherence to EAU guidelines on penile cancer translates into better outcomes: a multicenter international study. *World J Urol*. 37: 1649. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30377813/>. Published online 2019.
100. Koifman L, et al. The role of primary inguinal surgical debulking for locally advanced penile cancer followed by reconstruction with myocutaneous flap. *Int Braz J Urol*. 47: 1162. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34115458/>. Published online 2021.
101. Canter DJ, et al. The International Penile Advanced Cancer Trial (InPACT): Rationale and Current Status. *Eur Urol Focus*. 5: 706. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31160252/>. Published online 2019.
102. Lont AP, et al. Pelvic lymph node dissection for penile carcinoma: extent of inguinal lymph node involvement as an indicator for pelvic lymph node involvement and survival. *J Urol*. 177: 947. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17296384/>. Published online 2007.
103. Alnajjar HM, et al. Long-term outcomes for penile cancer patients presenting with advanced N3 disease requiring a myocutaneous flap reconstruction or primary closure-a retrospective single centre study. *Transl Androl Urol*. 8: S13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31143667/>. Published online 2019.
104. Koifman L, et al. The role of primary inguinal surgical debulking for locally advanced penile cancer followed by reconstruction with myocutaneous flap. *Int Braz J Urol*. 47: 1162. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34115458/>. Published online 2021.
105. Gao Y, Shao Y, Hu X, Meng L, Li X. Risk factors for postoperative surgical complications after inguinal lymph node dissection in penile cancer patients. *Sci Rep*. 2025;15(1). doi:10.1038/s41598-025-94047-5
106. Likitpanpisit P, Siriboonrid S. Factor associated with postoperative complications of inguinal lymph node dissection for penile cancer Test. *Urol Ann*. 2024;16(4):301-305. doi:10.4103/ua.ua_26_24
107. Warli SM, Ginting JT, Sihombing B, Siregar GP, Prapiska FF. Comparison of Early Inguinal Lymph Node Dissection and Neoadjuvant Chemotherapy in Penile Cancer Patient with Bulky Nodal Metastasis: A Cohort Study. *Urol J*. 2024;21(1):47-51. doi:10.22037/uj.v20i.7448
108. Patel A, et al. Updates in the use of radiotherapy in the management of primary and locally- advanced penile cancer. *Asian J Urol*. 9: 389. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36381600/>. Published online 2022.
109. Chen MF, et al. Contemporary management of penile cancer including surgery and adjuvant radiotherapy: an experience in Taiwan. *World J Urol*. 22: 60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14657999/>. Published online 2004.
110. Yuan Z, et al. The relationship between HPV status and chemoradiotherapy in the locoregional control of penile cancer. *World J Urol*. 36: 1431. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29589134/>. Published online 2018.

111. Di Lorenzo G, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil in inoperable, stage IV squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int.* 110: E661. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22958571/>. Published online 2012.
112. Zhang S, et al. Phase II study of docetaxel, cisplatin, and fluorouracil in patients with distantly metastatic penile cancer as first-line chemotherapy. *Oncotarget.* 6: 32212. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26311739/>. Published online 2015.
113. Noronha V, et al. Role of paclitaxel and platinum-based adjuvant chemotherapy in high-risk penile cancer. *Urol Ann.* 4: 150. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23248520/>. Published online 2012.
114. Bermejo C, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma. *J Urol.* 177: 1335. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17382727/>. Published online 2007.
115. Haritsyah Warli M, Prapiska FF, Siregar GP, Sihombing B, Warli SM. PD-L1 expression as predictor of immunotherapy eligibility in penile squamous cell carcinoma patients. *F1000Res.* 2022;11. doi:10.12688/f1000research.126462.1
116. Necchi A, et al. First-line therapy with dacomitinib, an orally available pan-HER tyrosine kinase inhibitor, for locally advanced or metastatic penile squamous cell carcinoma: results of an open-label, single-arm, single-centre, phase 2 study. *BJU Int.* 121: 348. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28921872/>. Published online 2018.
117. Lutz ST, et al. Role of radiation therapy in palliative care of the patient with cancer. *J Clin Oncol.* 32: 2913. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25113773/>. Published online 2014.
118. Leijte JA, et al. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. *Eur Urol.* 54: 161. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18440124/>. Published online 2008.
119. Zamzami Z. Characteristic of Penile Cancer and the Management in Arifin Achmad Regional General Hospital, Riau, Indonesia. *International Journal of Medicine in Developing Countries.* Published online 2019:50-54. doi:10.24911/ijmdc.51-1523183252
120. Maden C, Ashley R, Teh C, Hislop T, Beckham A, Sherman K. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. *JNCI.* 1993;86(1):19–24. <https://doi.org/10.1093/jnci/85.1.19>. Published online 1993.
121. Larke N, Weiss H, Silva I, Thoma S. Male circumcision and penile cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2011;22:1097– 110. <https://doi.org/10.1007/s10552-011-9785-9>. Published online 2011.
122. Prapiska FF, Warli SM. P53 and survival rate in penile cancer. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(7):1170-1173. doi:10.3889/oamjms.2019.219
123. Arora A, et al. A0694 - Patterns of recurrence in penile cancer: Implications for surveillance strategies. *Eur Urol.* 81: S1033. <https://www.auajournals.org/doi/abs/10.1097/JU.0000000000002622>. Published online 2022.
124. Ager M, et al. MP49-15 - Surveillance CT slgorithm for node positive squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol.* 201: e711. <https://www.researchgate.net/publication/332608124>. Published online 2019.
125. Kroon BK, et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration cytology before sentinel node biopsy in patients with penile carcinoma. *BJU Int.* 95: 517. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15705071/>. Published online 2005.

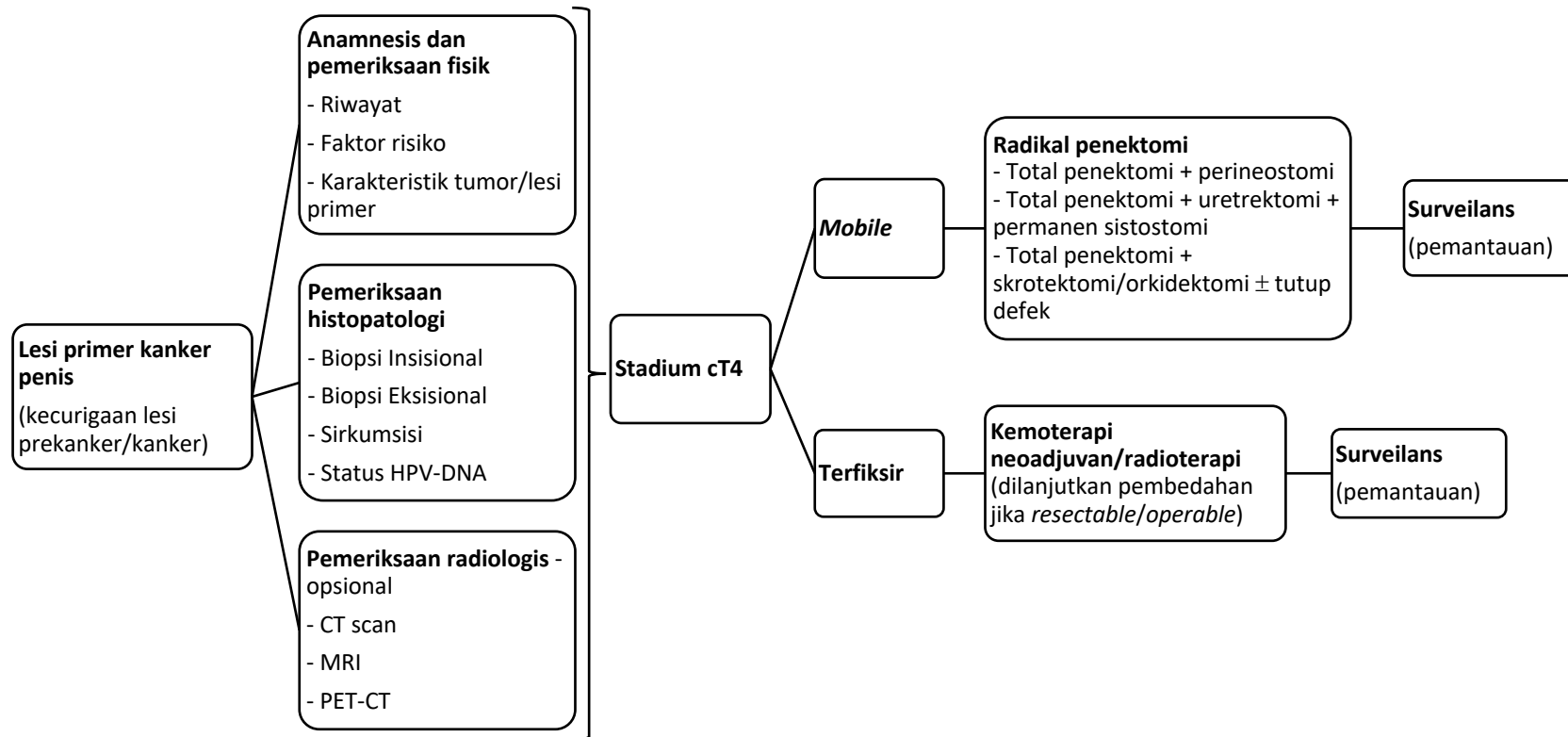
126. Krishna RP, et al. Sonography: an underutilized diagnostic tool in the assessment of metastatic groin nodes. *J Clin Ultrasound*. 36: 212.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17960822/>. Published online 2008.
127. Flaig TW, Abern M, Agarwal N, et al. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)*.; 2025. <https://www.nccn.org/home/member->

Algoritma Tatalaksana Lesi Tumor Primer



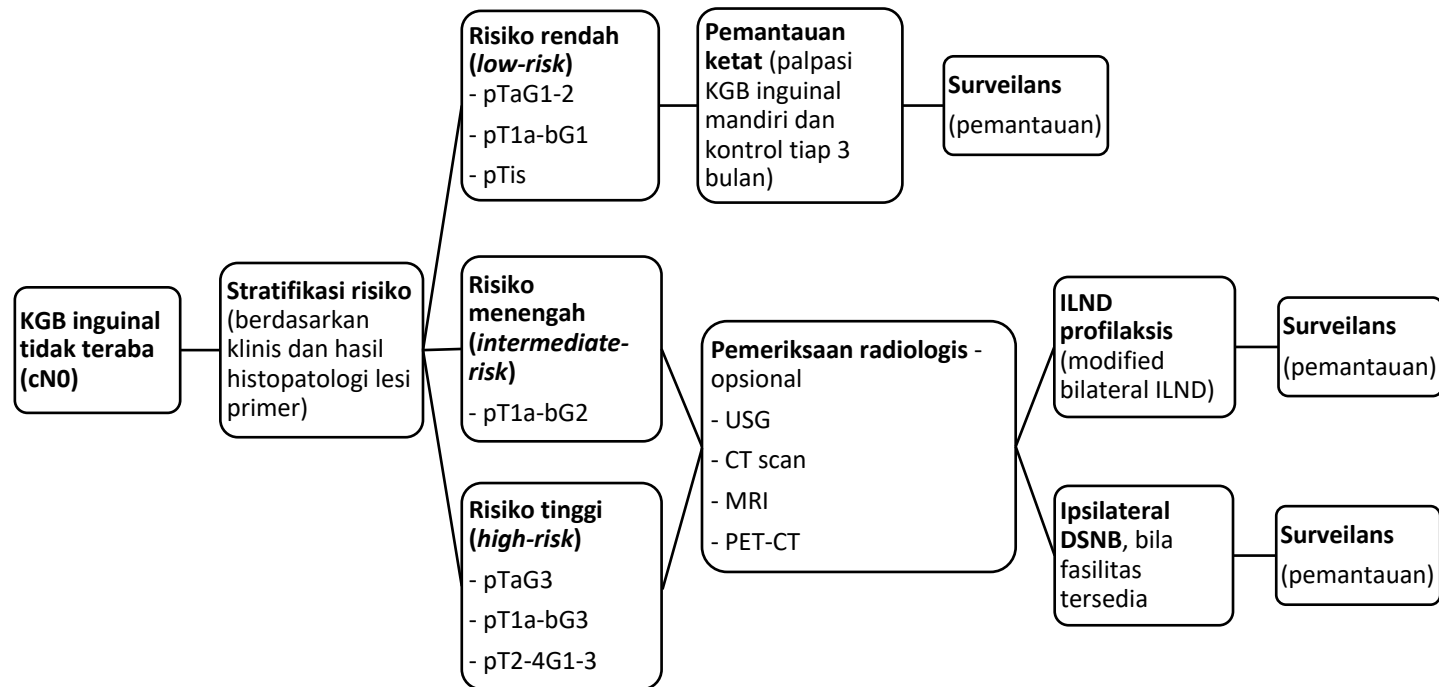
Keterangan: *PeIN*, Penile intraepithelial neoplasia; *SCC*, Squamous cell carcinoma; *CIN*, Carcinoma in situ; *CT scan*, Computed-tomography scan; *MRI*, Magnetic resonance imaging; *PET CT*, Positron emission tomography dan computed tomography; *IQ*, Imiquimod; *Nd:YAG*, Neodymium:yttrium-aluminium-garnet; *CO2*, Carbon dioxide; *PTP*, Potassium-titanyl-phosphate

Algoritma Tatalaksana Lesi Tumor Primer



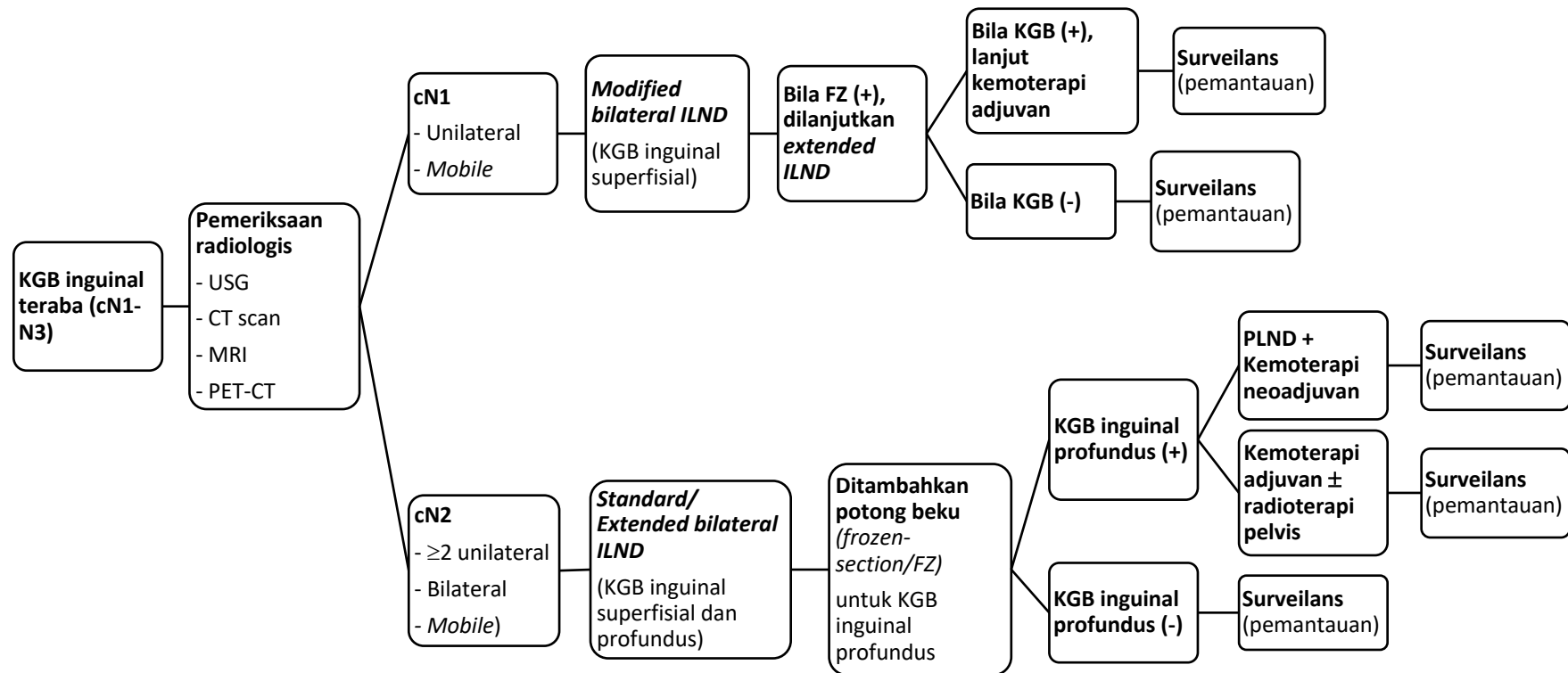
Keterangan: CT scan, Computed-tomography scan; MRI, Magnetic resonance imaging; PET CT, Positron emission tomography dan computed tomography

Algoritma Tatalaksana Lesi KGB Regional



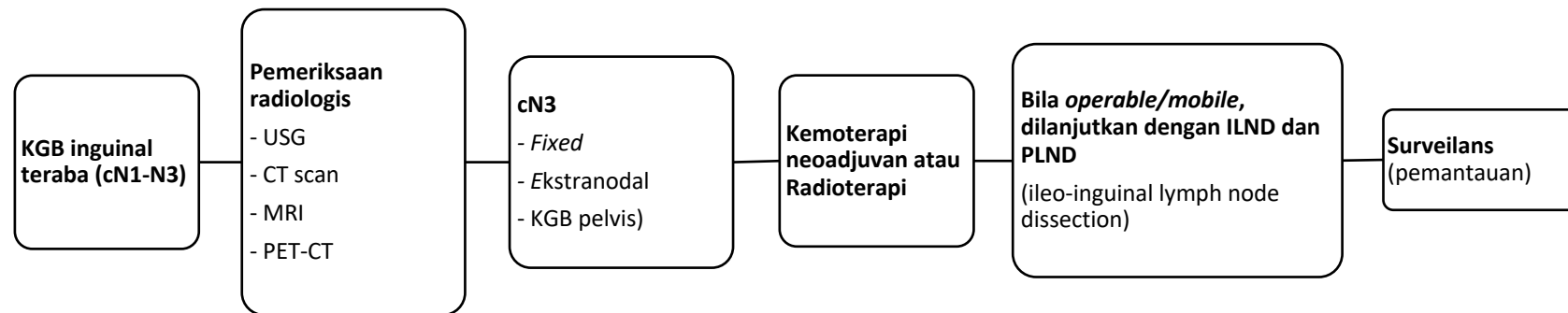
Keterangan: KGB, KGB; USG, Ultrasonography; CT scan, Computed tomography scan; MRI, Magnetic resonance imaging; PET CT, Positron emission tomography dan computed tomography; ILND, Inguinal lymph node dissection; DSNB, Dynamic sentinel node biopsy;

Algoritma Tatalaksana Lesi KGB Regional



Keterangan: KGB, KGB; USG, Ultrasonography; CT scan, Computed tomography scan; MRI, Magnetic resonance imaging; PET CT, Positron emission tomography dan computed tomography; ILND, Inguinal lymph node dissection; FZ, Frozen section; PLND, Pelvic lymph node dissection

Algoritma Tatalaksana Lesi KGB Regional



Keterangan: KGB, KGB; USG, Ultrasonography; CT scan, Computed tomography scan; MRI, Magnetic resonance imaging; PET CT, Positron emission tomography dan computed tomography; ILND, Inguinal lymph node dissection; PLND, Pelvic lymph node dissection

Terapi Sistemik

Kombinasi regimen kemoterapi

No	Regimen	Dosis
1	TIP (Paclitaxel, Ifosfamide dan Cisplatin)	• Paclitaxel 175 mg/m² IV selama 3 jam pada hari ke 1 • Ifosfamide 1200 mg/m² IV selama 2 jam pada hari ke 1-3 • Cisplatin 25 mg/m² IV selama 2 jam pada hari ke 1-3 • Ulangi setiap 3-4 minggu
2	5-FU + Cisplatin (tidak direkomendasikan untuk terapi neoadjuvan)	• Infus 5-FU 800-1000mg/m²/hari IV pada hari 1-4 atau hari ke 2-5 • Cisplatin 7-80 mg/m² IV pada hari ke 1 • Ulangi setiap 2-4 minggu
3	TPF (Docetaxel, Cisplatin, dan Fluorouracil)	• Docetaxel 120mg/m² IV selama 3 jam pada hari ke 1 • Cisplatin 100 mg/m² IV selama 2 jam pada hari ke 1 • Infus <i>continuous</i> 5-FU 1000 mg/m² pada hari ke 1-4 • Ulangi setiap 3-4 minggu
4	5-FU + Cisplatin + Pembrolizumab diikuti pembrolizumab <i>maintenance</i>	• Infus 5-FU 1000mg/m²/hari pada hari ke 1-4 • Cisplatin 70 mg/m² IV pada hari ke 1 • Pembrolizumab 200 mg IV pada hari ke 1 • Ulangi setiap 3 minggu sebanyak 6 siklus • Diikuti pembrolizumab <i>maintenance</i> 200 mg IV pada hari ke 1 setiap 3 minggu sebanyak 34 siklus
5	5-FU + Carboplatin + Pembrolizumab diikuti pembrolizumab <i>maintenance</i>	• Infus <i>continuous</i> 5-FU 1000 mg/m²/hari • Carboplatin AUC 5 IV pada hari ke 1 • Pembrolizumab 200 mg IV pada hari ke 1 • Ulangi setiap 3 minggu sebanyak 6 siklus • Diikuti pembrolizumab <i>maintenance</i> 200 mg IV pada hari ke 1 setiap 3 minggu sebanyak 34 siklus



Ikatan Ahli Urologi Indonesia 2025

ISBN 978-623-88648-4-3 (PDF)



9

786238

864843