

Âmbito

O conjunto de dados foi desenvolvido para a elaboração de relatórios de amostras de doentes com carcinoma do pénis, incluindo amostras obtidas por ressecção, biopsia e linfadenectomia. O protocolo aplica-se ao carcinoma primário do pénis e também aos carcinomas escamosos da uretra distal.

Os melanomas e outros carcinomas uretrais não estão incluídos no âmbito deste conjunto de dados — estão disponíveis conjuntos de dados separados que devem ser utilizados para estes carcinomas.

Nota 1 — Informações clínicas (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

Devem ser fornecidos os antecedentes dos tumores penianos e tratamentos, incluindo tratamento tópico, radioterapia e quimioterapia, sobretudo se o doente tiver sido tratado noutra local.

Faz parte da boa prática clínica transcrever todas as informações clínicas do formulário de pedido para o relatório patológico.¹ Este é um item recomendado, mas não obrigatório, uma vez que o fornecimento de informações que tenham influência no processo de diagnóstico ou que afetem a sua interpretação é da responsabilidade do médico que solicita o exame patológico da amostra.

↑ Retroceder

Nota 2 — Intervenção cirúrgica¹⁻³ (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

O tratamento do carcinoma do pénis é essencialmente cirúrgico. O desenvolvimento de “supranetworks” em alguns países tornou as técnicas de conservação de órgãos associadas a reconstrução amplamente disponíveis, tendo a penectomia radical ou parcial deixado de ser o tratamento padrão para esta doença, exceto em casos avançados.^{4,5}

O envolvimento ganglionar é um reconhecido fator preditivo de mau prognóstico. Na doença ganglionar positiva, foi demonstrado, por análise multivariáveis, que o número de gânglios linfáticos positivos, a presença de disseminação extracapsular (ExtraCapsular Spread — ECS) e o nível de envolvimento ganglionar (pélvico versus inguinal) influenciam a sobrevivência, o que se reflete tanto na 7.ª edição da TNM^{6,7} como na 8.ª edição da TNM⁸, que classificam o envolvimento de gânglios linfáticos regionais (inguinais ou pélvicos) como pN3 na TNM peniana, mas não na TNM uretral.

A extensão do envolvimento dos gânglios linfáticos inguinais e a presença de ECS também é um fator preditivo do envolvimento dos gânglios linfáticos pélvicos.^{6,7,9,10}

O número de gânglios linfáticos encontrados numa amostra individual deve ser especificado no relatório. O tamanho do maior depósito tumoral nos gânglios linfáticos (não o tamanho do gânglio linfático), juntamente com a presença de disseminação extraganglionar, também tem de ser

registrado, porque existem evidências de que estas condições podem afetar o prognóstico.

A presença ou a ausência de tumor, o tamanho do depósito tumoral e a presença ou ausência de ECS são apresentados separadamente no relatório para cada local de gânglio linfático. Ocasionalmente, são identificadas células tumorais individuais no seio periférico. Embora o significado destas células seja incerto, esta condição deve ser descrita nos relatórios.

A imuno-histoquímica é fundamental para a avaliação de micrometástases em gânglios linfáticos sentinela sob a forma de metástases pequenas com menos de 2 mm, pois, de outra forma, células tumorais isoladas únicas podem facilmente não ser detetadas.

 **Retroceder**

Nota 3 — Focalidade do tumor (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

Alguns tipos de carcinomas escamosos do pênis podem ser multifocais, sobretudo se associados a alterações pré-cancerígenas (neoplasia intraepitelial peniana [PeIN] diferenciada ou não diferenciada). Na literatura existem poucos dados sobre a multifocalidade, mas um texto refere que até 5% dos tumores são multifocais.¹¹

 **Retroceder**

Nota 4 — Local macroscópico do tumor^{1,6,12-14} (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

O(s) local(is) dos tumores penianos e uretrais primários deve(m) ser anotado(s) macroscopicamente. O prognóstico de tumores equivalentes do prepúcio pode ser melhor do que os de tumores da glândula. Os tumores da uretra têm pior prognóstico do que os do pênis ou do prepúcio. A presença ou ausência de PeIN ou carcinoma urotelial in situ pode ser útil na diferenciação entre carcinomas escamosos penianos ou uretrais primários e carcinomas uroteliais.

Os melanomas penianos e uretrais e os tumores cutâneos primários do corpo do pênis devem ser tratados e descritos em relatórios utilizando, respetivamente, os conjuntos de dados de melanoma e de tumor cutâneo.

 **Retroceder**

Nota 5 — Dimensões macroscópicas máximas do tumor¹⁵⁻¹⁷ (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

A medição da profundidade da invasão, medida em milímetros desde a membrana basal do epitélio adjacente ao ponto mais profundo da invasão, ou da espessura máxima ou tamanho do tumor também pode fornecer informações de prognóstico, conforme observado em tumores escamosos de outros locais, tais como a pele. Um risco mínimo de metástases é descrito para tumores que meçam menos de 5 mm de espessura. Os tumores com invasão mais profunda de vários níveis anatómicos penianos estão normalmente associados a um maior risco de envolvimento dos gânglios linfáticos (ver **Nota 9 — DIMENSÕES MICROSCÓPICAS MÁXIMAS DO TUMOR**). É mais fácil avaliar a espessura dos tumores do pênis, em vez da profundidade da invasão, sobretudo em tumores grandes, devido à complexidade anatómica do órgão.

↑ Retroceder

Nota 6 — Legenda de identificação de blocos^{1,18-20} (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

A origem/designação de todos os blocos de tecido deve ser registada, sendo preferível documentar estas informações no relatório patológico final. Isto é particularmente importante caso seja necessário efetuar uma análise interna ou externa e em amostras maiores mais complexas e/ou naquelas com marcações de orientação. O analisador tem de ter a certeza acerca da origem de cada bloco de tecido para poder fornecer uma opinião especializada informada, incluindo o estadiamento exato. Se esta informação não estiver incluída no relatório patológico final, deverá estar disponível no sistema informático do laboratório e ser transmitida ao patologista responsável pela análise.

Fotografias da amostra e/ou diagramas anotados podem ajudar a clarificar as legendas dos blocos. Estes documentos também devem ser recuperáveis, pois fazem parte do registo patológico.

O registo da origem/designação dos blocos de tecido facilita a sua recuperação para, por exemplo, mais testes imuno-histoquímicos ou análise molecular, estudos de investigação ou ensaios clínicos. Para amostras maiores, como as provenientes de glandectomias e penectomias, é fortemente recomendado ter tecnologia de grandes blocos disponível, porque facilita o estadiamento com maior facilidade de identificação das estruturas profundas, em particular a uretra, o corpo esponjoso e os corpos cavernosos.

Recomenda-se que se mantenha um registo de um bloco de parafina representativo e de tecido congelado, se armazenado.

↑ Retroceder

Nota 7 — Tipo histológico do tumor²¹⁻²⁷ (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

O livro mais recente da Organização Mundial de Saúde (OMS) (2016)²⁸ classifica e codifica os tumores epiteliais escamosos malignos do pênis da seguinte forma:

Classificação da OMS para tumores do pênis^{a28}

Descritor	Códigos ICD-O
Tumores epiteliais malignos	
<i>Carcinoma de células escamosas, NOS</i>	8070/3
<i>Carcinoma verrugoso</i>	8051/3
<i>Carcinoma adenoescamoso</i>	8560/3
<i>Carcinoma escamoso sarcomatoide</i>	8074/3
<i>Carcinoma de células escamosas misto</i>	8070/3
<i>Carcinoma escamoso basaloide</i>	8083/3
<i>Carcinoma “warty” (condilomatoso)</i>	8054/3
<i>Carcinoma papilar (NOS)</i>	8050/3
<i>Carcinoma semelhante a linfoepitelioma</i>	8082/2
Lesões precursoras	
<i>Neoplasia intraepitelial peniana</i>	
Baixo grau	8077/0
Alto grau	8077/2
<i>PeIN “warty”/PeIN basaloide/PeIN “warty”-basaloide</i>	
PeIN diferenciada	8071/2
Doença de Paget	8542/3

a Os códigos da morfologia são da International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O — Classificação Internacional de Doenças para Oncologia). O comportamento é codificado como /0 para tumores benignos; /1 para comportamento não especificado, limiar ou incerto; /2 para carcinoma in situ e neoplasia intraepitelial de grau III e /3 para tumores malignos.

© WHO/International Agency for Research on Cancer (IARC) (OMS/Agência Internacional para a Investigação do Cancro). Reproduzido com permissão

Na recente publicação da OMS, os tumores foram ainda subclassificados em tumores relacionados com o HPV e não relacionados com o HPV; no entanto, há alguma mistura nos grupos, em especial nos carcinomas de células escamosas de tipo habitual, dos quais uma proporção é positiva para o HPV. Os carcinomas mistos também podem demonstrar heterogeneidade e incluem, por vezes, tipos de tumores associados ao HPV e não associados ao HPV.

A. Carcinomas de células escamosas (SCC — Squamous Cell Carcinomas) penianos não relacionados com o HPV

1. SCC

Carcinoma habitual

Carcinoma pseudo-hiperplásico

Carcinoma pseudoglandular

2. Carcinoma verrugoso
Carcinoma verrugoso puro
Carcinoma cuniculatum
3. Carcinoma papilar, NOS
4. Carcinoma adenoescamoso
5. Carcinoma escamoso sarcomatoide
6. Carcinoma misto
- B. SCC peniano relacionado com o HPV**
7. Carcinoma basaloide
Carcinoma papilar-basaloide
8. Carcinoma “warty”
Carcinoma “warty”–basaloide
Carcinoma de células claras
9. Carcinoma semelhante a linfoepitelioma
- C. Outros carcinomas raros**

Foram definidos diferentes subtipos de carcinomas do pênis que parecem estar associados a diferentes resultados e que podem, por conseguinte, justificar a adoção de diferentes estratégias de tratamento.

Mais de 95% dos cancros do pênis são carcinomas das células escamosas, com raras ocorrências de sarcomas, melanomas ou carcinomas neuroendócrinos (incluindo carcinomas neuroendócrinos de grandes células e de pequenas células). Além do mais frequente, o tipo habitual de carcinoma escamoso, os subtipos incluem papilar, basaloide, “warty” (condilomatoso), verrugoso e sarcomatoide.

É necessária a subtipagem, pois os carcinomas verruciformes (carcinomas papilar, “warty” ou verrugoso) têm melhor desfecho. Os carcinomas basaloide, pseudoglandular/acantolítico e sarcomatoide são sempre de alto grau e com um prognóstico pior do que o tipo habitual de carcinoma escamoso e podem metastizar mais facilmente por via sanguínea para locais distantes, como os pulmões. Estão frequentemente presentes padrões mistos, devendo nestes casos todos os subtipos identificados ser registados.

Também é possível distinguir diferentes padrões de crescimento. Os carcinomas de crescimento vertical/endofítico estão associados a um maior risco de metástases do que os carcinomas de crescimento superficial/exofíticos, apesar de não ser claro se esta distinção oferece um poder de prognóstico superior em relação ao estágio do tumor.

A coloração para p16 ou a avaliação dos subtipos do HPV também podem ser úteis na subtipagem de tumores escamosos, mas não são obrigatórias.

Subtipos de carcinomas de células escamosas

- Carcinoma de células escamosas de subtipo usual (NOS).^{11,29}
- Carcinoma de células escamosas basaloide.³⁰
- Carcinoma de células escamosas “warty” (condilomatoso).^{31,32}
- Carcinoma de células escamosas verrugoso.²⁶
- Carcinoma de células escamosas papilar.³³
- Carcinomas de células escamosas mistos (especificar subtipos).²⁶

Outros subtipos de tumores raros

Variantes do carcinoma de células escamosas

- Carcinoma de células escamosas pseudo-hiperplásico.^{26,34,35}
- Variante de carcinoma verrugoso
 - Carcinoma cuniculatum.^{34,36}
- Carcinoma de células escamosas sarcomatoide (células fusiformes).³⁷
- Carcinoma de células escamosas pseudoglandular (adenoide acantolítico).^{34,38}
- Carcinoma de células escamosas semelhante a linfoepitelioma.³⁹
- Variantes de carcinoma “warty”
 - Carcinoma de células claras.³⁴
 - Carcinoma de células escamosas “warty” (condilomatoso).⁴⁰
- Carcinoma adenoescamoso.⁴¹

Tumores não escamosos

- Carcinomas neuroendócrinos de alto grau, incluindo carcinoma neuroendócrino de grandes células e de pequenas células.^{34,42,43}
- Melanoma maligno.⁴⁴
- Tumores mesenquimatosos.¹¹
- Carcinoma urotelial da uretra.¹¹
- Doença de Paget extramamária.¹¹
- Tumores de anexos.¹¹
- Tumores metastáticos.²⁸
- Linfomas e tumores hematológicos.¹¹

 **Retroceder**

Nota 8 — Grau histológico^{11,16,28,37,45,46} (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

A classificação e o estadiamento exatos dos tumores são utilizados para determinar o tratamento clínico subsequente e o seguimento do doente. Foram definidos diferentes subtipos de carcinomas do pênis que parecem estar associados a diferentes resultados e que podem, por conseguinte, justificar a adoção de diferentes estratégias de tratamento.

Não há consenso em relação à classificação e a classificação mais recente da OMS (2016)²⁸ recomenda um sistema de classificação em três fases baseado no grau de pleomorfismo e queratinização, sendo o grau global determinado pela pior área, independentemente de quão pequena é a percentagem do tumor. As linhas de orientação mais recentes do College of American Pathologists (CAP — Colégio Americano de Patologistas)⁴⁷ fornecem algumas orientações globais resumidas que se aplicam aos carcinomas escamosos de tipo habitual.

O método “clássico” define os carcinomas em bem, moderadamente bem e pouco diferenciados

com base no grau de atipia citológica, queratinização, pontes intercelulares e atividade mitótica (ver tabela 1). Estes critérios são difíceis de aplicar a alguns subtipos de carcinoma do pênis como, por exemplo, carcinomas verrugosos, que são bem diferenciados, mas apresentam frequentemente pouca ou nenhuma queratinização. A alteração sarcomatoide é uma categoria separada que é frequentemente combinada com outros tipos de tumores e que tem um prognóstico muito mau. Todos os tumores com áreas sarcomatoides devem ser classificados como Grau 3, embora este resultado tenha igualmente de ser anotado em separado, uma vez que tumores com áreas sarcomatoides têm um prognóstico pior do que os tumores de Grau 3 em geral.⁸

Os tumores são geralmente classificados com base no seu pior componente. Apesar de anteriormente se ter sugerido um limiar de 50% de cancro pouco diferenciado como o ponto de limiar (“cut-off”) mais preditivo de metástases ganglionares, foi recentemente demonstrado que qualquer componente de tumor de alto grau tem um prognóstico pior, pelo que deve ser incluído na classificação final.⁴⁶ Devem ser feitos todos os esforços para atribuir um grau final, uma vez que se trata de um importante fator de prognóstico que tem de se basear no componente com menor diferenciação, independentemente do seu tamanho.

Tabela 1: Classificação de carcinoma de células escamosas do pênis*

Característica	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Áreas sarcomatoides presentes (Grau 3)
Atipia citológica	Ligeira	Moderada	Anaplasia	Sarcomatoide
Queratinização	Habitualmente abundante	Menos proeminente	Pode estar presente	Ausentes
Pontes intercelulares	Proeminentes	Ocasionais	Poucas	Ausentes
Atividade mitótica	Rara	Aumentada	Abundante	Abundante
Margem do tumor	Expansiva (“pushing”)/ bem definida	Infiltrativa/ mal definida	Infiltrativa/ mal definida	Infiltrativa/ mal definida

*Tabela modificada a partir do conjunto de dados do The Royal College of Pathologists (RCPath — Colégio Real de Patologistas) para relatórios histopatológicos de cancro do pênis e da uretra distal, 2.^a Edição, 2015

↑ Retroceder

Nota 9 — Dimensões microscópicas máximas do tumor (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

Nota: as dimensões do tumor têm de ser determinadas através da combinação das avaliações macroscópica e microscópica, sobretudo se os tumores forem muito grandes.

Para evidências, ver **Nota 5 — DIMENSÕES MACROSCÓPICAS MÁXIMAS DO TUMOR**.

↑ Retroceder

Nota 10 — Extensão da invasão^{6,17,48,49} (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

Os tumores com invasão mais profunda de vários níveis anatómicos do pênis estão normalmente associados a um maior risco de envolvimento dos gânglios linfáticos. Existe igualmente uma correlação entre a infiltração mais profunda e o grau histológico mais elevado, apesar de ocorrerem algumas exceções. Os tumores que invadem o corpo cavernoso têm um risco mais elevado de apresentar metástases ganglionares do que os que invadem apenas o corpo esponjoso e, apesar de serem ambos classificados no estágio T2 na TNM7 da Union for International Cancer Control (UICC — União Internacional para o Controlo do Cancro)⁶ e da American Joint Committee on Cancer (AJCC — Comissão Americana Conjunta sobre Cancro)⁷, a TNM8⁸ classifica agora a invasão do corpo cavernoso no estágio T3, independentemente do envolvimento uretral. A túnica albugínea, que separa o corpo esponjoso do corpo cavernoso, é considerada parte dos corpos cavernosos.⁷

A anatomia do pênis é complexa, pelo que surgem muitas vezes dificuldades em distinguir os níveis de invasão. A distinção entre a lâmina própria e o corpo esponjoso é feita com base na vascularidade. Os vasos no interior do tecido erétil são mais angulosos e de paredes finas com tecido fibromuscular interposto do que os vasos no interior da lâmina própria que têm maior variabilidade de tamanho e são separados por tecido conjuntivo laxo.

↑ Retroceder

Nota 11 — Invasão linfovascular^{45,50} (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

A invasão vascular, linfática ou venosa afeta adversamente o prognóstico do cancro do pênis. A classificação do estadiamento TNM na sétima edição do *AJCC Cancer Staging Manual*⁷ (Manual de Estadiamento do Cancro da AJCC) subdivide os tumores T1 em T1a e T1b com base na ausência ou presença de invasão linfovascular (LVI — lymphovascular invasion) ou tumores com pouca diferenciação. Isto também está incluído na 8.ª edição (TNM8)⁸, que também inclui o fator de estratificação adicional de invasão perineural (ver **Nota 12 — INVASÃO PERINEURAL**).

O envolvimento embólico dos espaços vasculares linfáticos ocorre normalmente próximo da frente do tumor invasiva, mas também pode ocorrer a alguma distância do tumor primário em áreas anatómicas, tais como a lâmina própria, a fáscia peniana e, principalmente, os tecidos conjuntivos subepiteliais que rodeiam a uretra peniana. A invasão venosa indica um estágio mais avançado da doença e está relacionada com o compromisso das estruturas venosas eréteis especializadas dos corpos esponjosos e cavernosos.

A invasão vascular pode ser difícil de avaliar, sobretudo em pequenas biopsias, pelo que em alguns casos a imuno-histoquímica com marcadores vasculares poderá ajudar.

↑ Retroceder

Nota 12 — Invasão perineural^{16,17,49} (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

Estão disponíveis sistemas de estratificação de grupos de risco para prever a probabilidade de envolvimento dos gânglios linfáticos inguinais e o planeamento da terapêutica, que se baseiam numa combinação do grau histológico com o estágio pT. O poder preditivo mais forte é fornecido pela combinação do grau histológico, nível anatómico de infiltração mais profundo e presença de invasão perineural. Estes fatores são utilizados para construir o Índice de prognóstico. A TNM8 inclui agora, além da LVI, a invasão perineural como fator de estratificação entre tumores T1a e T1b.⁸

A invasão perineural pode ser difícil de avaliar, especialmente em biopsias pequenas e/ou superficiais. Em algumas circunstâncias, a imuno-histoquímica com marcadores neurais pode ser útil.

↑ Retroceder

Nota 13 — Neoplasia intraepitelial peniana (PeIN) associada^{14,45,51-55} (recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

A nomenclatura patológica e os padrões das diferentes formas de lesões pré-invasivas do pênis foram radicalmente modificados nos últimos anos, com o abandono de termos clínicos como eritroplasia de Queyrat e doença de Bowen e a adoção do termo abrangente neoplasia intraepitelial peniana (PeIN) em relatórios patológicos.

A nova classificação da OMS de neoplasia intraepitelial peniana distingue três grupos: 1. Não relacionada com o HPV (diferenciada ou simples), 2. PeIN relacionada com o HPV (indiferenciada) (basaloide, “warty” e “warty”-basaloide) e 3. Outras (pleomórfica, células fusiformes, células claras, pagetoide).²⁸ A PeIN relacionada com o HPV indiferenciada mostra características de “warty” e/ou basaloides (anteriormente designadas por displasia grave/carcinoma in situ) em toda a espessura. A

PeIN diferenciada normalmente envolve apenas a camada basal e está associada a atipia arquitetural e queratinização aberrante com características semelhantes às observadas em lesões pré-cancerígenas da vulva. A PeIN indiferenciada está associada a positividade para p16 e a tumores invasivos “warty”/basaloides, mas a PeIN diferenciada está associada a líquen escleroso (balanitis xerotica obliterans), observada mais frequentemente em tumores verrugosos e pseudo-hiperplásicos e é normalmente negativa para p16. Também se deve realçar que a PeIN, seja qual for o tipo, é frequentemente multifocal.

A presença e o subtipo de PeIN devem ser comunicados juntamente com o estado da margem, independentemente de tumor invasivo associado. Os autores não recomendam a divisão da PeIN em subgraus (por exemplo, I-III ou baixo grau/alto grau). Os relatórios escritos devem indicar o subtipo e a extensão da PeIN e se existe ou não envolvimento da margem.

São observadas na uretra peniana distal lesões pré-cancerígenas idênticas à PeIN diferenciada e indiferenciada, mas não existem linhas de orientação sobre como as descrever em relatório. Em vez de as designar como carcinoma in situ ou displasia grave, pode ser aconselhável utilizar o termo PeIN neste contexto.

Surge um potencial problema quando existem anomalias citológicas que se acredita não serem suficientemente graves para serem designadas como PeIN de qualquer subtipo. Poderá utilizar-se uma categoria como “atipia insuficiente para PeIN”, para evitar o tratamento excessivo.

Não é necessário utilizar o conjunto de dados completo para comunicar a PeIN se esta for a única anomalia presente sem carcinoma invasivo.

A imuno-histoquímica com p16 pode ser útil na subclassificação de PeIN, mas não é considerada obrigatória. Pode ser igualmente útil na identificação do HPV de alto risco em condilomas atípicos.

 **Retroceder**

Nota 14 — Estado da margem^{56,57} (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

As técnicas de preservação do pênis levaram a margens de resseção tumoral cirúrgica mais estreitas e existem evidências de que isto não compromete significativamente as taxas de recorrência locais se as células tumorais não estiverem presentes na própria margem. As margens positivas têm de ser registadas por local e a distância microscópica do tumor a margens estreitas (5 mm ou menos) tem de ser registada em milímetros (mm). A positividade da margem microscópica pode ser identificada inesperadamente em tumores que se infiltram largamente sem criar um efeito de massa. Porém, a presença de envolvimento microscópico de margens cirúrgicas tem implicações na avaliação do estadiamento pré-operatório e/ou na técnica cirúrgica. A medição real da extensão linear de cada uma das margens envolvidas é um item não fundamental, mas que é valorizado pelos cirurgiões ao avaliarem as suas técnicas.

É necessário efetuar o estadiamento na presença de margens positivas, mas de forma clara para os médicos. O termo “pelo menos”, como em pelo menos pT2, pode ser utilizado para indicar uma

margem positiva. Se as margens forem positivas, não é útil para os médicos não efetuarem o estadiamento.

A margem profunda de tecidos moles centrais é definida como áreas de tecido interveniente não identificadas como margens de tecido periuretral, corpo cavernoso ou corpo peniano circunferencial ou pode ser utilizada se o local específico da margem profunda for indeterminado.

Margens de ressecção para amostras penianas (exceto circuncisão)

Uretral

Tecidos periuretrais, incluindo a lâmina própria e o corpo esponjoso

Corpo cavernoso

Margens circunferenciais do corpo do pênis sem prepúcio

Pele periférica

Margem profunda de tecidos moles centrais (além do tecido periuretral, corpo cavernoso ou corpo peniano circunferencial)

Margens de ressecção de amostras de circuncisão

Sulco coronal/margem da glândula

Margem cutânea periférica

Margem profunda de tecidos moles centrais

 **Retroceder**

Nota 15 — Estado dos gânglios linfáticos^{2-4,6,9,10,14,58} (obrigatório)

Razão/suporte baseado em evidências

O envolvimento ganglionar é um reconhecido fator preditivo de mau prognóstico. Na doença ganglionar positiva, foi demonstrado que o número de gânglios linfáticos positivos, a presença de ECS e o nível de envolvimento ganglionar (pélvico versus inguinal) influenciam a sobrevivência por análise multivariáveis, o que se reflete na TNM7^{6,7} e na TNM8⁸, que classificam o envolvimento dos gânglios linfáticos regionais (inguinais ou pélvicos) como pN3 na TNM peniana, mas não na TNM uretral. Contudo, na TNM8⁸ peniana, o número de gânglios linfáticos que estratifica o estadiamento entre N1 e N2 consiste em dois ou mais gânglios linfáticos unilaterais do que um ou mais na TNM7.^{6,7} A extensão do envolvimento dos gânglios linfáticos inguinais, incluindo o número de gânglios envolvidos e a presença ou ausência de ECS, é utilizada para determinar a necessidade de colheita de amostras ou de excisão dos gânglios linfáticos pélvicos.

O tamanho do maior depósito tumoral nos gânglios linfáticos (não o tamanho do gânglio linfático) também tem de ser registado, porque existem evidências de que também pode afetar o prognóstico no cancro do pênis. Tanto a TNM7 como a TNM8 classificam pequenas quantidades de tumor como micrometástases (até 0,2 mm)^{6-8,59} e células tumorais isoladas como NO (i+).⁸ Porém, não existem

evidências de um ponto de limiar (“cut-off”) de prognóstico para o tamanho das metástases em gânglios linfáticos no cancro do pénis, pelo que se recomenda que a dimensão máxima do maior depósito tumoral seja registada e os depósitos tumorais maiores que 0,2 mm sejam classificados no estágio N1.

Para o cancro da uretra na TNM7^{6,7}, o tamanho das metástases num único gânglio linfático regional, se maior que 2 cm, estratifica entre gânglios linfáticos N1 e N2 ou caso estejam envolvidos vários gânglios linfáticos, enquanto na TNM8⁸ não é especificado o tamanho das metástases e o único fator de estratificação é entre gânglios linfáticos regionais únicos e múltiplos.

A presença ou a ausência de tumor, o tamanho do depósito tumoral e a presença ou ausência de ECS são apresentados separadamente no relatório para cada gânglio linfático, tanto nas ressecções de gânglios linfáticos como nos gânglios linfáticos sentinela. Ocasionalmente, são identificadas células tumorais individuais no seio periférico. Embora o significado destas células seja incerto, esta condição deve ser descrita nos relatórios. A imuno-histoquímica é essencial para a avaliação dos gânglios linfáticos sentinela. A biopsia dinâmica de gânglio linfático sentinela, utilizando a técnica de corante azul ou linfocintigrafia, refere-se à identificação intraoperatória do primeiro gânglio linfático que drena o tumor. Baseia-se na hipótese de que a disseminação linfática é um processo faseado, pelo que, se o gânglio linfático sentinela for negativo, a posterior dissecação de gânglios linfáticos produziria resultados negativos. Esta técnica pode ser utilizada em alguns centros para doentes sem sinais clínicos de envolvimento de gânglios linfáticos.

Apesar de as categorias N diferirem para tumores primários do P(p)énis e da U(u)retra, recomenda-se que os itens de dados, conforme especificado nesta secção, sejam registados para tumores de ambos estes locais primários, uma vez que os tumores da uretra distal, em oposição à uretra proximal, parecem disseminar-se da mesma forma para os gânglios linfáticos locais que os tumores do pénis.

 **Retroceder**

Nota 16 — Estadiamento patológico (obrigatório e recomendado)

Razão/suporte baseado em evidências

Este conjunto de dados inclui as definições da TMN da AJCC, 8.^a edição⁸. Em algumas zonas, a implementação da TNM da AJCC, 8.^a edição, foi adiada até janeiro de 2018. Neste período, a UICC 7.^a edição⁶ ou AJCC 7.^a edição⁷ podem ser úteis. Em caso de utilização da TNM 7.^a edição, é necessário salientar os seguintes pontos:

- 1) A invasão perineural é agora incluída como um fator de estratificação entre os tumores do pénis T1a e T1b, além da invasão linfovascular e de alto grau na TNM8.
- 2) A divisão entre T2 e T3 na TNM8 do pénis depende inteiramente da invasão do corpo esponjoso ou do corpo cavernoso, independentemente do envolvimento uretral. Esta é a alteração mais significativa entre a TNM7 e a TNM8.

- 3) O número de gânglios linfáticos unilaterais para indicar N2 em vez de N1 do pênis aumentou de 2 para 3.
- 4) No cancro da uretra, o tamanho das metástases já não é utilizado como um fator de estratificação entre N1 e N2 em gânglios linfáticos regionais unilaterais.
- 5) A utilização da designação TX tem de ser evitada se possível e não se deverá utilizar a designação MX.
- 6) O estadiamento patológico não deve ser apresentado em relatório se a amostra enviada for insuficiente para um estadiamento definitivo. Isto pode ocorrer com biopsias ou outras amostras onde não é possível discernir/avaliar a profundidade da invasão ou as características anatómicas necessárias.
- 7) É necessário efetuar o estadiamento na presença de margens positivas, mas de forma clara para os médicos. O termo “pelo menos”, como em pelo menos pT2, pode ser utilizado para indicar uma margem positiva. Se as margens forem positivas, não é útil para os médicos omitir o estadiamento.

Por convenção, a designação “T” refere-se a um tumor primário que ainda não foi tratado. O símbolo “p” refere-se à classificação patológica da TNM, em oposição à classificação clínica, e baseia-se nos exames macro e microscópico. pT refere-se à ressecção do tumor primário ou a uma biópsia adequada para avaliar a categoria pT mais alta; pN refere-se à remoção de gânglios linfáticos adequados para validar metástases dos gânglios linfáticos e pM implica o exame microscópico de lesões distantes. O estadiamento patológico é normalmente realizado após a ressecção cirúrgica do tumor primário.

Descritor adicional

O sufixo “m” indica a presença de múltiplos tumores primários e é indicado entre parêntesis, por exemplo, pTa(m)N0.

Tumores do pênis e do prepúcio (TNM7 e TNM8)^{1,6,17,48,49}

Tumor primário (T)

As alterações entre a TNM7 e a TNM8 são indicadas e/ou realçadas a negrito

TX Não é possível avaliar o tumor primário.

T0 Sem evidência de tumor primário.

Tis Carcinoma in situ (neoplasia intraepitelial peniana [PeIN]).

- Ta TNM7* Carcinoma verrugoso não invasivo.
- TNM8* Carcinoma de células escamosas localizado não invasivo
- T1 TNM7 Tumor invade tecido conjuntivo subepitelial
- TNM8 Glande: Tumor invade a lâmina própria
- Prepúcio: Tumor invade a derme, a lâmina própria ou a fáscia dartos
- Corpo do pênis: Tumor invade o tecido conjuntivo entre a epiderme e os corpos penianos, independentemente da localização
- Todos os locais com ou sem LVI ou invasão perineural e é ou não de alto grau
- T1a** **Tumor invade a lâmina própria ou o tecido conjuntivo subepitelial, sem invasão linfovascular ou perineural e não é de alto grau (ou seja, grau 3 ou sarcomatoide)
- T1b** **Tumor invade a lâmina própria ou o tecido conjuntivo subepitelial e apresenta invasão linfovascular ou perineural e/ou é de alto grau (ou seja, grau 3 ou sarcomatoide)
- T2 TNM7 Tumor invade corpo esponjoso ou cavernoso.
- TNM8 Tumor invade corpo esponjoso (glande ou corpo ventral do pênis), com ou sem invasão uretral
- T3 TNM7 Tumor invade uretra.
- TNM8 T3 Tumor invade corpo cavernoso (incluindo túnica albugínea) com ou sem invasão uretral
- T4 Tumor invade outras estruturas adjacentes.

*O ponto de vista dos autores do conjunto de dados é que a categoria de carcinoma verrugoso não invasivo na TNM7 e de carcinoma de células escamosas localizado não invasivo na TNM8 da AJCC tem de ser evitada, uma vez que não se baseia em evidências.

** A TNM8 da AJCC introduz a invasão perineural na categoria pT1, mas a TNM7 da UICC e AJCC não incluía a invasão perineural como fator de estratificação na categoria pT1.

Gânglios linfáticos regionais (N)

- pNX Não é possível estabelecer metástases nos gânglios linfáticos.
- pN0 Sem metástases nos gânglios linfáticos.

- pN1 TNM7 Metástases num único gânglio linfático inguinal.
TNM8 Duas ou mais metástases inguinais sem extensão extraganglionar (extranodal extension — ENE)
- pN2 TNM7 Metástases em gânglios linfáticos inguinais múltiplos ou bilaterais.
TNM8 Três ou mais metástases inguinais unilaterais ou metástases bilaterais
- pN3 ENE de metástases em gânglio linfático ou metástases em gânglios linfáticos pélvicos.

Metástases distantes (M)

- M0 Sem metástases distantes (apenas na categoria clínica).
- M1 Metástases distantes presentes.
- M1 inclui metástases em gânglios linfáticos fora da pélvis verdadeira além de locais viscerais ou ósseos.

A classificação e o estadiamento exatos dos tumores são utilizados para determinar o tratamento clínico subsequente e o seguimento do doente.

A anatomia do pênis é complexa, pelo que surgem muitas vezes dificuldades em distinguir os níveis de invasão. A distinção entre a lâmina própria e o corpo esponjoso é feita com base na vascularidade. Os vasos no interior do tecido erétil são mais angulosos de paredes finas e com tecido fibromuscular interposto do que os vasos no interior da lâmina própria que têm maior variabilidade de tamanho e são separados por tecido conjuntivo laxo.

Apesar de existir uma categoria de carcinoma verrugoso não invasivo nas classificações de tumor primário (Ta) na TNM7, os critérios para o diagnóstico desta entidade e a respetiva distinção de hiperplasia verrugosa são não claros para os autores deste conjunto de dados, pelo que não recomendam a utilização desta categoria. Apesar de os carcinomas verrugosos terem uma margem expansiva (“pushing”) em vez de infiltrativa, continuam a ser invasivos. A invasão é muitas vezes apenas superficial, mas é possível observar tumores invasivos mais profundos. Na experiência dos autores, tumores do pênis localizados não invasivos de qualquer subtipo são extremamente raros.

O estadiamento de pT1 é subdividido na TNM7 em pT1a para tumores de baixo risco e em pT1b para tumores de alto risco, dependendo da ausência ou presença de tumor de alto grau e/ou de LVI. A TNM8 inclui também a invasão perineural como fator de estratificação entre T1a e T1b. O número de gânglios linfáticos unilaterais que necessitou de aumento de estadiamento de pN1 para N2 aumentou de dois para três na TNM8. Tumor metastático em gânglios linfáticos regionais com disseminação extraganglionar é classificado como pN3.

Foi inicialmente proposto que a classificação do tumor primário pT2 fosse subdividida para se distinguir entre invasão dos corpos cavernoso e esponjoso, já que alguns relatórios demonstram que o risco de metástases é superior em doentes com invasão dos corpos cavernosos. O conjunto de dados RCPATH publicado em 2015 recomendou o subestadiamento de tumores do pênis T2 em T2a

(invasão do corpo esponjoso) e T2b (invasão do corpo cavernoso), uma vez que esta divisão se baseia em evidências.¹ A TNM8 recomenda agora que o envolvimento do corpo esponjoso seja classificado como T2 e o envolvimento dos corpos cavernosos seja T3, independentemente do envolvimento uretral. O conjunto de dados RCPATH está igualmente a ser atualizado em 2017 para refletir a TNM8.

No caso de tumores múltiplos, deve classificar-se o tumor com a categoria “T” mais elevada, devendo a multiplicidade ou o número de tumores ser indicado entre parêntesis, p. ex., pT2 (m) ou pT2.

A utilização da categoria TX deve ser evitada, sendo preferível a designação, por exemplo, “pelo menos T (valor numérico)” se o estadiamento completo não for possível devido à natureza da amostra (p. ex., biópsias de pequena incisão) ou à presença de margens positivas.

Se não forem colhidas amostras de estruturas profundas e/ou o tumor invasivo se prolongar até às margens da excisão, deve, ainda assim, tentar-se o estadiamento, mas designá-lo como “pelo menos pT1”. A designação de pTX (o estadiamento não é possível), mesmo em biópsias pequenas, deve ser evitada sempre que possível, uma vez que não é uma classificação útil do ponto de vista clínico.

A categoria M0 não deve ser utilizada no estadiamento patológico. O termo MX deixou de ser utilizado.

Tumores da uretra peniana distal (TNM7 e TNM8)^{6,14}

Deve salientar-se que as categorias “N” diferem consideravelmente entre tumores da uretra e do pênis e que a disseminação extraganglionar não é uma característica do estadiamento “N” da uretra (ou seja, não existe categoria N3). Apenas existem alterações mínimas entre TNM7 e TNM8.

Tumor (T) primário da uretra peniana masculina

TX Não é possível avaliar o tumor primário.

T0 Sem evidência de tumor primário.

Ta Carcinoma papilar não invasivo*.

Tis Carcinoma in situ**.

T1 Tumor invade tecido conjuntivo subepitelial.

T2 Tumor invade algum dos seguintes: corpo esponjoso, músculo periuretral.

T3 Tumor invade algum dos seguintes: corpo cavernoso.

T4 Tumor invade outros órgãos adjacentes.

*O ponto de vista dos autores do conjunto de dados é que a categoria de carcinoma de células escamosas localizado não invasivo tem de ser evitada, uma vez que não se baseia em evidências. Esta categoria inclui carcinomas uroteliais papilares não invasivos, embora estes sejam muito raros

na uretra distal.

** Os autores do conjunto de dados recomendam a utilização da mesma terminologia (PeIN) para lesões pré-cancerígenas escamosas da uretra distal, tal como para o pênis.

Gânglios linfáticos regionais (N)

NX Não é possível avaliar gânglios linfáticos regionais.

N0 Sem metástases nos gânglios linfáticos regionais.

N1 TNM7 Metástases que meçam até 2 cm ou menos na maior dimensão num único gânglio linfático.

TNM8 Metástases em gânglios linfáticos regionais únicos

N2 TNM7 Metástases com mais de 2 cm na dimensão maior num único gânglio linfático ou metástases de qualquer tamanho em múltiplos gânglios linfáticos.

TNM8 Metástases em gânglios linfáticos regionais múltiplos

Não existem categorias cN ou pN diferentes na TNM de tumores da uretra, o que contrasta com a TNM peniana.

Metástases distantes (M)

M0 Sem metástases distantes*

M1 Metástases distantes.

* Esta é uma categoria clínica que não deve ser utilizada em relatórios patológicos.

Referências

- 1 RCPATH (Royal College of Pathologists) (2015). Dataset for penile and distal urethral cancer histopathology reports. Available from: <https://www.rcpath.org/resourceLibrary/dataset-for-penile-and-distal-urethral-cancer-histopathology-reports.html> (Accessed 1st March 2016).
- 2 Horenblas S (2012). Sentinel lymph node biopsy in penile carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 29(2):90-95.
- 3 Lam W, Alnajjar HM, La-Touche S, Perry M, Sharma D, Corbishley C, Pilcher J, Heenan S and Watkin N (2013). Dynamic sentinel lymph node biopsy in patients with invasive squamous cell carcinoma of the penis: a prospective study of the long-term outcome of 500 inguinal basins assessed at a single institution. *Eur Urol* 63(4):657-663.
- 4 Hakenberg OW, Comperat EM, Minhas S, Necchi A, Protzel C and Watkin N (2015). EAU guidelines on penile cancer: 2014 update. *Eur Urol* 67(1):142-150.
- 5 Lawindy SM, Rodriguez AR, Horenblas S and Spiess PE (2011). Current and future strategies in the diagnosis and management of penile cancer. *Adv Urol* 2011:593751.
- 6 International Union against Cancer (UICC) (2009). *TNM Classification of Malignant Tumours (7th edition)*. Sobin L, Gospodarowicz M and Wittekind C (Eds). Wiley-Blackwell, Chichester, UK and Hoboken, New Jersey.
- 7 Edge SE, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL and Trotti A (eds) (2010). *AJCC Cancer Staging Manual 7th ed.*, New York, NY.: Springer.
- 8 Amin M.B., Edge, S., Greene, F.L., Byrd, D.R., Brookland, R.K., Washington, M.K., Gershenwald, J.E., Compton, C.C., Hess, K.R., Sullivan, D.C., Jessup, J.M., Brierley, J.D., Gaspar, L.E., Schilsky, R.L., Balch, C.M., Winchester, D.P., Asare, E.A., Madera, M., Gress, D.M., Meyer, L.R. (Eds.) (2017). *AJCC Cancer Staging Manual 8th ed.* Springer, New York.
- 9 Graafland NM, van Boven HH, van Werkhoven E, Moonen LM and Horenblas S (2010). Prognostic significance of extranodal extension in patients with pathological node positive penile carcinoma. *J Urol* 184(4):1347-1353.
- 10 Lughezzani G, Catanzaro M, Torelli T, Piva L, BIASONI D, Stagni S, Crestani A, Guttilla A, Raggi D, Giannatempo P, Necchi A, Pizzocaro G, Colecchia M, Salvioni R and Nicolai N (2014). The relationship between characteristics of inguinal lymph nodes and pelvic lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma: a single institution experience. *J Urol* 191(4):977-982.

- 11 Epstein JI, Cubilla AL, Humphrey PA (2011). *Tumors of the prostate gland, seminal vesicles, penis, and scrotum*. AFIP Atlas of Tumor Pathology. American Registry of Pathology, Washington DC, United States.
- 12 Oertell J, Caballero C, Iglesias M, Chaux A, Amat L, Ayala E, Rodriguez I, Velazquez EF, Barreto JE, Ayala G and Cubilla AL (2011). Differentiated precursor lesions and low-grade variants of squamous cell carcinomas are frequent findings in foreskins of patients from a region of high penile cancer incidence. *Histopathology* 58(6):925-933.
- 13 Tyson MD, Etzioni DA, Wisenbaugh ES, Andrews PE, Humphreys MR, Ferrigni RG, Swanson SK and Castle EP (2012). Anatomic site-specific disparities in survival outcomes for penile squamous cell carcinoma. *Urology* 79(4):804-808.
- 14 Corbishley CM, Rajab RM and Watkin NA (2015). Clinicopathological features of carcinoma of the distal penile urethra. *Semin Diagn Pathol* 32(3):238-244.
- 15 Emerson RE, Ulbright TM, Eble JN, Geary WA, Eckert GJ and Cheng L (2001). Predicting cancer progression in patients with penile squamous cell carcinoma: the importance of depth of invasion and vascular invasion. *Mod Pathol* 14(10):963-968.
- 16 Velazquez EF, Ayala G, Liu H, Chaux A, Zanotti M, Torres J, Cho SI, Barreto JE, Soares F and Cubilla AL (2008). Histologic grade and perineural invasion are more important than tumor thickness as predictor of nodal metastasis in penile squamous cell carcinoma invading 5 to 10 mm. *Am J Surg Pathol* 32(7):974-979.
- 17 Chaux A, Caballero C, Soares F, Guimaraes GC, Cunha IW, Reuter V, Barreto J, Rodriguez I and Cubilla AL (2009). The prognostic index: a useful pathologic guide for prediction of nodal metastases and survival in penile squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 33(7):1049-1057.
- 18 Cubilla AL, Piris A, Pfannl R, Rodriguez I, Agüero F and Young RH (2001). Anatomic levels: important landmarks in penectomy specimens: a detailed anatomic and histologic study based on examination of 44 cases. *Am J Surg Pathol* 25(8):1091-1094.
- 19 Tang V, Clarke L, Gall Z, Shanks JH, Nonaka D, Parr NJ, Elliott PA, Clarke NW, Ramani V, Lau MW and Sangar VK (2014). Should centralized histopathological review in penile cancer be the global standard? *BJU Int* 114(3):340-343.
- 20 Ebel JJ, Shabsigh A, Sharp DS and Zynger DL (2013). Whole-mount evaluation of penectomies for penile cancer: feasibility, cost and comparison to routine sectioning. *Histopathology* 63(1):64-73.

- 21 Cubilla AL, Velazquez EF, Ayala GE, Chaux A, Torres J, Reuter V (2005). Identification of prognostic pathologic parameters in squamous cell carcinoma of the penis: significance and difficulties. *Pathol Case Rev* 10:3-13.
- 22 Guimaraes GC, Cunha IW, Soares FA, Lopes A, Torres J, Chaux A, Velazquez EF, Ayala G and Cubilla AL (2009). Penile squamous cell carcinoma clinicopathological features, nodal metastasis and outcome in 333 cases. *J Urol* 182(2):528-534; discussion 534.
- 23 Chaux A, Reuter V, Lezcano C, Velazquez EF, Torres J and Cubilla AL (2009). Comparison of morphologic features and outcome of resected recurrent and nonrecurrent squamous cell carcinoma of the penis: a study of 81 cases. *Am J Surg Pathol* 33(9):1299-1306.
- 24 Chaux A, Velazquez EF, Algaba F, Ayala G and Cubilla AL (2010). Developments in the pathology of penile squamous cell carcinomas. *Urology* 76(2 Suppl 1):S7-s14.
- 25 Cubilla AL (2009). The role of pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. *World J Urol* 27(2):169-177.
- 26 Chaux A and Cubilla AL (2012). Diagnostic problems in precancerous lesions and invasive carcinomas of the penis. *Semin Diagn Pathol* 29(2):72-82.
- 27 Cubilla AL, Lloveras B, Alejo M, Clavero O, Chaux A, Kasamatsu E, Monfuleda N, Tous S, Alemany L, Klaustermeier J, Munoz N, Quint W, de Sanjose S and Bosch FX (2011). Value of p16(INK)(4)(a) in the pathology of invasive penile squamous cell carcinomas: A report of 202 cases. *Am J Surg Pathol* 35(2):253-261.
- 28 World Health Organization (2016). *World Health Organization (WHO) Classification of tumours. Pathology and genetics of the urinary system and male genital organs*. Moch H, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. IARC Press, Lyon, France.
- 29 WHO (World Health Organization) (2004). *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organ*. Eble JN, Sauter G, Epstein JI and Sesterhenn IA. IARC Press, Lyon, France.
- 30 Cubilla AL, Reuter VE, Gregoire L, Ayala G, Ocampos S, Lancaster WD and Fair W (1998). Basaloid squamous cell carcinoma: a distinctive human papilloma virus-related penile neoplasm: a report of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 22(6):755-761.
- 31 Cubilla AL, Velazques EF, Reuter VE, Oliva E, Mihm MC, Jr. and Young RH (2000). Warty (condylomatous) squamous cell carcinoma of the penis: a report of 11 cases and proposed classification of 'verruciform' penile tumors. *Am J Surg Pathol* 24(4):505-512.

- 32 Chaux A, Tamboli P, Ayala A, Soares F, Rodriguez I, Barreto J and Cubilla AL (2010). Warty-basaloid carcinoma: clinicopathological features of a distinctive penile neoplasm. Report of 45 cases. *Mod Pathol* 23(6):896-904.
- 33 Chaux A, Soares F, Rodriguez I, Barreto J, Lezcano C, Torres J, Velazquez EF and Cubilla AL (2010). Papillary squamous cell carcinoma, not otherwise specified (NOS) of the penis: clinicopathologic features, differential diagnosis, and outcome of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 34(2):223-230.
- 34 Chaux A, Velazquez EF, Barreto JE, Ayala E and Cubilla AL (2012). New pathologic entities in penile carcinomas: an update of the 2004 world health organization classification. *Semin Diagn Pathol* 29(2):59-66.
- 35 Cubilla AL, Velazquez EF and Young RH (2004). Pseudohyperplastic squamous cell carcinoma of the penis associated with lichen sclerosis. An extremely well-differentiated, nonverruciform neoplasm that preferentially affects the foreskin and is frequently misdiagnosed: a report of 10 cases of a distinctive clinicopathologic entity. *Am J Surg Pathol* 28(7):895-900.
- 36 Barreto JE, Velazquez EF, Ayala E, Torres J and Cubilla AL (2007). Carcinoma cuniculatum: a distinctive variant of penile squamous cell carcinoma: report of 7 cases. *Am J Surg Pathol* 31(1):71-75.
- 37 Velazquez EF, Melamed J, Barreto JE, Agüero F and Cubilla AL (2005). Sarcomatoid carcinoma of the penis: a clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 29(9):1152-1158.
- 38 Cunha IW, Guimaraes GC, Soares F, Velazquez E, Torres JJ, Chaux A, Ayala G and Cubilla AL (2009). Pseudoglandular (adenoid, acantholytic) penile squamous cell carcinoma: a clinicopathologic and outcome study of 7 patients. *Am J Surg Pathol* 33(4):551-555.
- 39 Mentrikoski MJ, Frierson HF, Jr., Stelow EB and Cathro HP (2014). Lymphoepithelioma-like carcinoma of the penis: association with human papilloma virus infection. *Histopathology* 64(2):312-315.
- 40 Pfannl R, Hernandez M, Velazquez EF, et al. (2008). Expression of p53 and p16 in differentiated and warty/basaloid penile intraepithelial neoplasia (PeIN). *Lab Invest* 88:807(A).
- 41 Cubilla AL, Ayala MT, Barreto JE, Bellasai JG and Noel JC (1996). Surface adenosquamous carcinoma of the penis. A report of three cases. *Am J Surg Pathol* 20(2):156-160.

- 42 Landeyro J, Garcia-Fontgivell JF, Condom E and Sirvent JJ (2012). Primary large-cell neuroendocrine carcinoma of the penis: association with human papilloma virus infection. *Histopathology* 61(2):319-320.
- 43 Vadmal MS, Steckel J, Teichberg S and Hajdu SI (1997). Primary neuroendocrine carcinoma of the penile urethra. *J Urol* 157(3):956-957.
- 44 Oxley JD, Corbishley C, Down L, Watkin N, Dickerson D and Wong NA (2012). Clinicopathological and molecular study of penile melanoma. *J Clin Pathol* 65(3):228-231.
- 45 Slaton JW, Morgenstern N, Levy DA, Santos MW, Jr., Tamboli P, Ro JY, Ayala AG and Pettaway CA (2001). Tumor stage, vascular invasion and the percentage of poorly differentiated cancer: independent prognosticators for inguinal lymph node metastasis in penile squamous cancer. *J Urol* 165(4):1138-1142.
- 46 Chaux A, Torres J, Pfannl R, Barreto J, Rodriguez I, Velazquez EF and Cubilla AL (2009). Histologic grade in penile squamous cell carcinoma: visual estimation versus digital measurement of proportions of grades, adverse prognosis with any proportion of grade 3 and correlation of a Gleason-like system with nodal metastasis. *Am J Surg Pathol* 33(7):1042- 1048.
- 47 CAP (College of American Pathologists) (2017). Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the penis. Available from: <http://www.cap.org/web/home/resources/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates> (Accessed 1st February 2017).
- 48 Leijte JA, Gallee M, Antonini N and Horenblas S (2008). Evaluation of current TNM classification of penile carcinoma. *J Urol* 180(3):933-938; discussion 938.
- 49 Chaux A and Cubilla AL (2012). Stratification systems as prognostic tools for defining risk of lymph node metastasis in penile squamous cell carcinomas. *Semin Diagn Pathol* 29(2):83-89.
- 50 Ficarra V, Zattoni F, Cunico SC, Galetti TP, Luciani L, Fandella A, Guazzieri S, Maruzzi D, Sava T, Siracusano S, Pilloni S, Tasca A, Martignoni G, Gardiman M, Tardanico R, Zambolin T, Cisternino A and Artibani W (2005). Lymphatic and vascular embolizations are independent predictive variables of inguinal lymph node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis: Gruppo Uro-Oncologico del Nord Est (Northeast Uro-Oncological Group) Penile Cancer data base data. *Cancer* 103(12):2507-2516.
- 51 Velazquez EF, Chaux A and Cubilla AL (2012). Histologic classification of penile intraepithelial neoplasia. *Semin Diagn Pathol* 29(2):96-102.

- 52 Chaux A, Velazquez EF, Amin A, Soskin A, Pfannl R, Rodriguez IM, Barreto JE, Lezcano C, Ayala G, Netto GJ and Cubilla AL (2012). Distribution and characterization of subtypes of penile intraepithelial neoplasia and their association with invasive carcinomas: a pathological study of 139 lesions in 121 patients. *Hum Pathol* 43(7):1020-1027.
- 53 Velazquez EF, Soskin A, Bock A, Cudas R, Cai G, Barreto JE and Cubilla AL (2005). Epithelial abnormalities and precancerous lesions of anterior urethra in patients with penile carcinoma: a report of 89 cases. *Mod Pathol* 18(7):917-923.
- 54 Chaux A, Pfannl R, Lloveras B, Alejo M, Clavero O, Lezcano C, Munoz N, de Sanjose S, Bosch X, Hernandez-Perez M, Velazquez EF and Cubilla AL (2010). Distinctive association of p16INK4a overexpression with penile intraepithelial neoplasia depicting warty and/or basaloid features: a study of 141 cases evaluating a new nomenclature. *Am J Surg Pathol* 34(3):385-392.
- 55 Oparka R and Herrington CS (2013). *Pathology of the Vulva and Vagina*. Precursors of vulvovaginal squamous cell carcinoma. L B. Springer.
- 56 Minhas S, Kayes O, Hegarty P, Kumar P, Freeman A and Ralph D (2005). What surgical resection margins are required to achieve oncological control in men with primary penile cancer? *BJU Int* 96(7):1040-1043.
- 57 Velazquez EF, Soskin A, Bock A, Cudas R, Barreto JE and Cubilla AL (2004). Positive resection margins in partial penectomies: sites of involvement and proposal of local routes of spread of penile squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 28(3):384-389.
- 58 Svatek RS, Munsell M, Kincaid JM, Hegarty P, Slaton JW, Busby JE, Gaston KE, Spiess PE, Pagliaro LC, Tamboli P and Pettaway CA (2009). Association between lymph node density and disease specific survival in patients with penile cancer. *J Urol* 182(6):2721-2727.
- 59 International Union against Cancer (UICC) (2016). *TNM Classification of Malignant Tumours (8th Edition)*. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds). New York: Wiley-Blackwell.