

## Alcance

Este conjunto de datos se ha desarrollado para el informe de las muestras de pacientes con carcinoma de pene, obtenidas por resección, biopsia y linfadenectomía. El protocolo es aplicable al carcinoma primario de pene y a los carcinomas escamosos de la uretra distal.

El conjunto de datos no incluye a los melanomas y ni a otros carcinomas uretrales, para los cuales deberán utilizarse otros conjuntos de datos disponibles.

## Nota 1 - Información clínica (recomendado)

### Razón/datos de respaldo

Deben proporcionarse los antecedentes de tumores de pene y tratamientos anteriores, incluidos el tratamiento tópico, la radioterapia y la quimioterapia, sobre todo si el paciente ha recibido tratamiento en otro establecimiento.

Se recomienda como buena práctica clínica transcribir toda la información clínica del formulario de solicitud al informe anatomopatológico.<sup>1</sup> Aunque no es obligatorio, es recomendable, como es la responsabilidad del médico solicitante del examen anatomopatológico de una muestra de proporcionar información de importancia para el proceso de diagnóstico o su interpretación.

 [Regresar](#)

## Nota 2 - Procedimiento quirúrgico<sup>1-3</sup> (obligatorio)

### Razón/datos de respaldo

El tratamiento del carcinoma de pene es básicamente quirúrgico. El desarrollo de «suprarredes» en algunos países ha redundado en un amplio acceso a las técnicas reconstructivas con preservación del órgano, de modo que la penectomía radical o parcial ya no son el tratamiento de referencia para esta enfermedad, salvo en casos avanzados.<sup>4,5</sup>

El compromiso ganglionar linfático es un predictor de mal pronóstico conocido. En la enfermedad con compromiso linfático, se ha demostrado con análisis multivariantes que el número de ganglios linfáticos positivos, la presencia de extensión extracapsular (EEC) y el grado de compromiso ganglionar (pélvico frente al inguinal) influyen en la supervivencia, y esto se refleja tanto en el TNM7<sup>6,7</sup> como en el TNM8<sup>8</sup>, que clasifican como pN3 cualquier compromiso ganglionar linfático pélvico o la extensión extracapsular a cualquier ganglio linfático regional (inguinal o pélvico) en la clasificación TNM del pene pero no de la uretra.

El grado de compromiso de los ganglios inguinales y la presencia de EEC también predicen la afectación ganglionar pélvica.<sup>6,7,9,10</sup>

El informe debe especificar el número de ganglios linfáticos observados en una muestra dada. También debe registrarse el tamaño del depósito tumoral ganglionar más grande (no el tamaño del ganglio

linfático), junto con la presencia de extensión extraganglionar, puesto que hay datos que indican su influencia en el pronóstico.

La presencia o ausencia de tumor, el tamaño del depósito tumoral y la presencia o ausencia de EEC se informan por separado para cada grupo ganglionar. En ocasiones, se detectan células tumorales individuales en el seno subcapsular. La importancia de este hallazgo no está clara, pero debe describirse en los informes.

El uso de inmunohistoquímica es esencial para la evaluación de las micrometástasis en los ganglios linfáticos centinela, pues las metástasis pequeñas de menos de 2 mm o la presencia de células neoplásicas aisladas podrían pasar fácilmente desapercibidas.

 [Regresar](#)

### **Nota 3 - Focalidad del tumor (recomendado)**

#### **Razón/datos de respaldo**

Algunos tipos de carcinomas escamosos de pene pueden ser multifocales, en especial si se asocian con alteraciones precancerosas (neoplasia intraepitelial peneana diferenciada o indiferenciada [PeIN]). Existe escasa bibliografía sobre este tema, pero en un documento se comunicó que hasta un 5% de los tumores son multifocales.<sup>11</sup>

 [Regresar](#)

### **Nota 4 - Localización macroscópica del tumor<sup>1,6,12-14</sup> (obligatorio)**

#### **Razón/datos de respaldo**

Debe proporcionarse información macroscópica de la o las localizaciones de los tumores peneanos y uretrales primarios. El pronóstico de los tumores del prepucio puede ser más favorable que el de los tumores equivalentes del glande. Los tumores de la uretra tienen peor pronóstico que los del pene o el prepucio. La presencia o ausencia de PeIN o de carcinoma urotelial in situ puede ayudar a diferenciar un tumor escamoso primario del pene o la uretra de los carcinomas uroteliales.

Los melanomas del pene y la uretra, y los tumores cutáneos primarios del cuerpo del pene deben procesarse e informarse con los conjuntos de datos para melanoma y tumores cutáneos, respectivamente.

 [Regresar](#)

## **Nota 5 - Dimensiones tumorales macroscópicas máximas<sup>15-17</sup> (obligatorio)**

### **Razón/datos de respaldo**

La medición de la profundidad de la invasión (en milímetros), desde la membrana basal del epitelio adyacente hasta el punto de invasión más profundo, o el espesor o tamaño máximos del tumor también puede proporcionar información útil para el pronóstico, como se observa en los tumores escamosos de otros sitios, por ejemplo de la piel. Se ha informado un riesgo mínimo de metástasis con tumores de menos de 5 mm de espesor. Los tumores que invaden más profundamente la estructura del pene se asocian en general con un mayor riesgo de compromiso ganglionar (ver **Nota 9 - DIMENSIONES TUMORALES MICROSCÓPICAS MÁXIMAS**). Debido a la complejidad anatómica del órgano, es más sencillo evaluar el espesor que la profundidad de invasión en los tumores de pene, sobre todo en tumores grandes.

**↑ Regresar**

## **Nota 6 - Clave de identificación de los bloques<sup>1,18-20</sup> (recomendado)**

### **Razón/datos de respaldo**

Debe registrarse el origen/designación de todos los bloques de tejido, y es recomendable documentar esta información en el informe anatomopatológico final, Esto reviste especial importancia ante la posibilidad de que surja la necesidad de una revisión interna o externa, así como en las muestras complejas de mayor tamaño y/o aquellas con marcas de orientación. El revisor necesitará saber con claridad el origen de cada bloque para poder dar una opinión fundamentada como especialista, incluida la estadificación precisa. Si esta información no se incluye en el informe anatomopatológico final, deberá estar disponible en el sistema informático del laboratorio y ser remitida al anatomopatólogo a cargo de la revisión.

El uso de fotografías de las muestras y/o de diagramas con comentarios puede ser útil para una clara comunicación de las claves de identificación de los bloques. Estos documentos también deberían poder consultarse como parte del expediente de anatomía patológica.

El registro del origen/designación de los bloques de tejido también facilita la recuperación de los bloques, por ejemplo para un posterior análisis inmunohistoquímico o molecular, para estudios de investigación o ensayos clínicos.

Se recomienda especialmente contar con tecnología para bloques grandes, como los de glandectomías y penectomías, ya que facilita la estadificación, así como la identificación de las estructuras profundas, en particular la uretra, el cuerpo esponjoso y los cuerpos cavernosos.

Se recomienda conservar como registro un bloque de parafina con el tumor, representativo y de buena calidad, y registrar si se ha almacenado tejido congelado.

**↑ Regresar**

## Nota 7 - Tipo histológico del tumor<sup>21-27</sup> (obligatorio)

### Razón/datos de respaldo

El Libro Azul más reciente (2016)<sup>28</sup> de la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica y codifica los tumores epiteliales escamosos malignos del pene del siguiente modo:

### Clasificación de la OMS de los tumores de pene<sup>a28</sup>

Descriptor	Códigos CIE-O
<b>Tumores epiteliales malignos</b>	
<i>Carcinoma escamoso, sin otra especificación</i>	8070/3
<i>Carcinoma verrugoso</i>	8051/3
<i>Carcinoma adenoescamoso</i>	8560/3
<i>Carcinoma escamoso sarcomatoide</i>	8074/3
<i>Carcinoma escamoso mixto</i>	8070/3
<i>Carcinoma escamoso basaloide</i>	8083/3
<i>Carcinoma condilomatoso ("wart")</i>	8054/3
<i>Carcinoma papilar (sin otra especificación)</i>	8050/3
<i>Carcinoma similar a linfopitelioma</i>	8082/2
<b>Lesiones precursoras</b>	
<i>Neoplasia intraepitelial peneana (PeIN)</i>	
Grado bajo	8077/0
Grado alto	8077/2
<i>PeIN condilomatoso/PeIN basaloide/PeIN condilomatoso-basaloide</i>	
PeIN diferenciada	8071/2
Enfermedad de Paget	8542/3

a Los códigos de la morfología pertenecen a la Clasificación Internacional de las Enfermedades para Oncología (CIE-O). El comportamiento se codifica de la siguiente forma: /0 para tumores benignos; /1 para los no especificados, los «borderline» o de comportamiento incierto; /2 para carcinoma in situ y neoplasia intraepitelial de grado III, y /3 para tumores malignos.

© OMS/Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC). Reproducido con autorización

La publicación reciente de la OMS además subclasifica los tumores en no relacionados con el papilomavirus humano (VPH) y relacionados con el VPH; sin embargo, hay alguna superposición de grupos, particularmente en los carcinomas escamosos del tipo usual, una proporción de los cuales son positivos para el VPH. Los carcinomas mixtos también pueden presentar heterogeneidad y a veces incluyen tanto tipos tumorales asociados como no asociados al VPH.

#### A. Carcinomas escamosos (CE) de pene no relacionados con el VPH

##### 1. CE

Carcinoma de tipo usual

Carcinoma pseudohiperplásico

Carcinoma pseudoglandular

##### 2. Carcinoma verrugoso

Carcinoma verrugoso puro

- Carcinoma cuniculatum
3. Carcinoma papilar, sin otra especificación
  4. Carcinoma adenoescamoso
  5. Carcinoma escamoso sarcomatoide
  6. Carcinoma mixto

**B. CE de pene relacionado con el VPH**

7. Carcinoma basaloide
- Carcinoma papilar-basaloide
8. Carcinoma condilomatoso
- Carcinoma condilomatoso-basaloide
- Carcinoma de células claras
9. Carcinoma similar a linfopitelioma

**C. Otros carcinomas poco frecuentes**

Se han definido distintos subtipos de carcinomas de pene, que parecen correlacionarse con diferente evolución y, por lo tanto, también pueden justificar la adopción de diferentes estrategias de tratamiento.

Más del 95% de los cánceres de pene son carcinomas escamosos, con casos muy infrecuentes de sarcomas, melanomas o carcinomas neuroendocrinos (incluidos carcinomas neuroendocrinos de células grandes y de células pequeñas). Además del carcinoma escamoso más común, el de tipo usual, los subtipos incluyen el papilar, basaloide, condilomatoso, verrugoso y sarcomatoide.

Es necesario establecer el subtipo ya que los carcinomas verruciformes (papilar, condilomatoso o verrugoso) tienen mejor evolución. Los carcinomas de tipo basaloide, pseudoglandular/acantolítico y sarcomatoide son siempre de grado alto, con pronóstico menos favorable que el carcinoma escamoso de tipo usual, y son más proclives a producir metástasis a través del torrente sanguíneo a sitios distantes como el pulmón. Con frecuencia se observan patrones mixtos y en estos casos todos los subtipos identificados deben registrarse.

También pueden distinguirse diferentes patrones de crecimiento. Los carcinomas de crecimiento vertical/endofítico se asocian con un mayor riesgo de metástasis que los carcinomas de crecimiento superficial/exofítico, aunque no está claro si esta distinción posibilita un mayor poder pronóstico en comparación con la estadificación del tumor.

La tinción de p16 o la evaluación de los subtipos de VPH podría también ser útil para identificar subtipos de tumores escamosos, pero no son obligatorias.

Subtipos tumorales de carcinomas escamosos

- Carcinoma escamoso del subtipo usual (sin otra especificación).<sup>11,29</sup>
- Carcinoma escamoso basaloide.<sup>30</sup>
- Carcinoma escamoso condilomatoso.<sup>31,32</sup>
- Carcinoma escamoso verrugoso.<sup>26</sup>
- Carcinoma escamoso papilar.<sup>33</sup>
- Carcinomas escamosos mixtos (especificar el subtipo).<sup>26</sup>

Otros subtipos tumorales infrecuentes

Variedades de carcinomas escamosos

- Carcinoma escamoso pseudohiperplásico.<sup>26,34,35</sup>
- Variedades de carcinomas verrugosos
  - Carcinoma cuniculatum.<sup>34,36</sup>
- Carcinoma escamoso sarcomatoide (de células fusiformes).<sup>37</sup>
- Carcinoma escamoso pseudoglandular (acantolítico adenoide).<sup>34,38</sup>
- Carcinoma escamoso similar a linfoepitelioma.<sup>39</sup>
- Variantes de carcinoma condilomatoso
  - Carcinoma de células claras.<sup>34</sup>
  - Carcinoma escamoso condilomatoso basaloides.<sup>40</sup>
- Carcinoma adenoescamoso.<sup>41</sup>

#### Tumores no escamosos

- Carcinomas neuroendocrinos de grado alto, incluido el carcinoma neuroendocrino de células grandes y el carcinoma de células pequeñas.<sup>34,42,43</sup>
- Melanoma maligno.<sup>44</sup>
- Tumores mesenquimatosos.<sup>11</sup>
- Carcinoma urotelial de uretra.<sup>11</sup>
- Enfermedad de Paget extramamaria.<sup>11</sup>
- Tumores de los anexos cutáneos.<sup>11</sup>
- Tumores metastásicos.<sup>28</sup>
- Linfomas y tumores hematológicos.<sup>11</sup>

↑ Regresar

## Nota 8 - Grado histológico<sup>11,16,28,37,45,46</sup> (obligatorio)

### Razón/datos de respaldo

La estadificación y la gradación precisas de los tumores se utilizan para determinar la conducta clínica y el seguimiento. Se han definido diferentes subtipos de carcinomas de pene, que parecen asociarse con diferentes evoluciones clínicas y, por lo tanto, pueden también justificar la adopción de diferentes estrategias terapéuticas.

No hay consenso con respecto a la gradación, y la clasificación más reciente de la OMS (2016)<sup>28</sup> recomienda un sistema de clasificación en tres grados basado en el grado de pleomorfismo y queratinización, en la que el grado global se determina según la peor zona del tumor, sin importar cuán pequeña sea su contribución porcentual al tumor. Las directrices más recientes del Colegio Estadounidense de Anatomopatólogos (CAP)<sup>47</sup> ofrecen algunas orientaciones generales aplicables a los carcinomas escamosos de tipo usual.

El método «clásico» define los carcinomas bien diferenciados, moderadamente diferenciados y poco diferenciados en función del grado de atipia citológica, queratinización, puentes intercelulares y actividad mitótica (ver la tabla 1). Estos criterios son difíciles de aplicar a algunos subtipos de carcinomas de pene, por ejemplo a los carcinomas verrugosos que están bien diferenciados pero que a

menudo presentan poca o ninguna queratinización.

El cambio sarcomatoide es una categoría distinta, que muchas veces se combina con otros tipos tumorales y supone muy mal pronóstico. Todos los tumores con áreas sarcomatoides deben calificarse como de grado 3, pero esta observación también debe señalarse separadamente, puesto que los tumores con áreas sarcomatoides tienen peor pronóstico que los tumores de grado 3 en general.<sup>8</sup>

Por lo general, la gradación de los tumores se realiza según su peor componente. Aunque en algún momento se sugirió un umbral de 50% de cáncer poco diferenciado como el punto de corte de mayor valor predictivo de metástasis ganglionares, recientemente se indicó que cualquier componente de un tumor de grado alto supone un peor pronóstico, de modo que debe incluirse en el grado final.<sup>46</sup> Debe hacerse todo el esfuerzo posible para asignar un grado final, ya que es un factor pronóstico importante y este grado debe basarse en el componente con menos diferenciación, sin importar cuán pequeño sea.

**Tabla 1: Gradación del carcinoma escamoso de pene\***

<b>Característica</b>	<b>Grado 1</b>	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Presencia de áreas sarcomatoides (Grado 3)</b>
Atipia citológica	Leve	Moderada	Anaplasia	Sarcomatoide
Queratinización	Usualmente abundante	Menos prominente	Puede estar presente	Ausente
Puentes intercelulares	Prominentes	Ocasionales	Pocos	Ausentes
Actividad mitótica	Muy infrecuente	Aumentada	Abundante	Abundante
Margen del tumor	Expansivo («pushing»)/bien definido	Infiltrante/mal definido	Infiltrante/mal definido	Infiltrante/mal definido

\*Tabla modificada del Royal College of Pathologists (RCPath). Conjunto de datos para los informes histopatológicos del cáncer de pene y la uretra distal, 2.<sup>a</sup> edición, 2015

**↑ Regresar**

## **Nota 9 - Dimensiones tumorales microscópicas máximas (obligatorio)**

### **Razón/datos de respaldo**

Nota: Las dimensiones tumorales deben determinarse combinando las evaluaciones macroscópica y microscópica, sobre todo si los tumores son muy grandes.

Para las pruebas al respecto, ver **Nota 5 - DIMENSIONES TUMORALES MACROSCÓPICAS MÁXIMAS**.

 [Regresar](#)

## **Nota 10 - Extensión de la invasión<sup>6,17,48,49</sup> (obligatorio)**

### **Razón/datos de respaldo**

Los tumores que invaden más profundamente la estructura del pene generalmente se asocian con un mayor riesgo de compromiso ganglionar. También existe una correlación entre la mayor profundidad de la infiltración y un mayor grado histológico, si bien hay algunas excepciones. Los tumores que invaden el cuerpo cavernoso suponen un mayor riesgo de metástasis ganglionares que aquellos que invaden solamente el cuerpo esponjoso, y aunque la estadificación de ambos es T2 en el sistema TNM7 de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC, Union for International Cancer Control)<sup>6</sup> y el Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC, Joint Committee on Cancer)<sup>7</sup>, actualmente en el sistema TNM8<sup>8</sup> la invasión del cuerpo cavernoso se estadifica como T3, con independencia del compromiso uretral. La túnica albugínea, que separa el cuerpo esponjoso de los cuerpos cavernosos, se considera parte de estos últimos.<sup>7</sup>

La anatomía del pene es compleja y a menudo es difícil distinguir los niveles de invasión. La distinción entre lámina propia y cuerpo esponjoso se hace con referencia a la vascularidad. Los vasos del tejido eréctil presentan más angulaciones y sus paredes son de menor espesor, con presencia de tejido fibromuscular interpuesto, que los que se encuentran en la lámina propia, cuyo tamaño es más variable y están separados por tejido conjuntivo laxo.

 [Regresar](#)

## **Nota 11 - Invasión linfovascular<sup>45,50</sup> (obligatorio)**

### **Razón/datos de respaldo**

La invasión vascular, linfática o venosa afecta negativamente el pronóstico del cáncer de pene. El sistema TNM de estadificación de la séptima edición del Manual de Estadificación del Cáncer del AJCC<sup>7</sup> subdivide los tumores T1 en T1a y T1b, según la ausencia o presencia de invasión linfovascular (ILV) o de tumores poco diferenciados. Esto también se incluye en la 8.ª edición (TNM8)<sup>8</sup>, que contiene además el estratificador adicional de invasión perineural (ver **Nota 12 - INVASIÓN PERINEURAL**).

El compromiso embólico de los espacios vasculares linfáticos se produce habitualmente cerca del frente de invasión del tumor, pero también puede observarse a cierta distancia del tumor primario, en regiones anatómicas como la lámina propia, la fascia peneana y, especialmente, en el tejido conjuntivo subepitelial que rodea a la uretra. La invasión venosa indica una etapa más avanzada de la enfermedad



y se relaciona con el compromiso de las estructuras venosas eréctiles especializadas de los cuerpos esponjoso y cavernosos.

La invasión vascular puede ser difícil de evaluar, particularmente en las biopsias pequeñas, y en algunos casos puede ser provechosa la inmunohistoquímica con marcadores vasculares.

↑ Regresar

## **Nota 12 - Invasión perineural<sup>16,17,49</sup> (obligatorio)**

### **Razón/datos de respaldo**

Existen sistemas de estratificación en grupos de riesgo para predecir la probabilidad de compromiso ganglionar inguinal y la planificación terapéutica, basados en una combinación del grado histológico y la estadificación pT. El mayor poder predictivo se obtiene con la combinación del grado histológico, el nivel anatómico más profundo de infiltración y la presencia de invasión perineural. Estos factores se utilizan para establecer el índice pronóstico. El TNM8 ahora incluye la invasión perineural como estratificador entre los tumores T1a y T1b, además de la ILV.<sup>8</sup>

La invasión perineural puede ser difícil de evaluar, sobre todo en las biopsias pequeñas o superficiales. La inmunohistoquímica con marcadores neurales puede ser útil en algunas circunstancias.

↑ Regresar

## **Nota 13 - Neoplasia intraepitelial peneana (PeIN) asociada<sup>14,45,51-55</sup> (recomendado)**

### **Razón/datos de respaldo**

La nomenclatura anatomopatológica y los patrones de las diferentes formas de lesiones preinvasoras del pene han sufrido modificaciones profundas en los últimos años. Se abandonaron términos clínicos como eritroplasia de Queyrat y enfermedad de Bowen, y se adoptó el término abarcativo neoplasia intraepitelial peneana (PeIN) en los informes anatomopatológicos.

La nueva clasificación de la OMS de la neoplasia intraepitelial peneana distingue tres grupos: 1. No relacionada con el VPH (diferenciada o simple), 2. PeIN relacionada con el VPH (indiferenciada) (basaloide, condilomatoso y condilomatoso-basaloide) y 3. Otras (pleomórfica, fusiforme, células claras, pagetoide).<sup>28</sup> La PeIN indiferenciada relacionada con el VPH presenta en todo su espesor características condilomatosas («warty») y/o basaloides (anteriormente designada como displasia grave/carcinoma in situ). La PeIN diferenciada habitualmente compromete solo la capa basal y está asociada con atipia de la arquitectura y queratinización aberrante, con características similares a las observadas en las lesiones precancerosas de la vulva. La PeIN indiferenciada se asocia con positividad para p16 y con tumores condilomatosos/basaloides invasores, mientras que la PeIN diferenciada se asocia con liquen escleroso (balanitis xerótica obliterante), más comúnmente observada con tumores verrugosos y pseudohiperplásicos, y por lo general es negativa para p16. Debe señalarse que la PeIN de cualquier tipo es a menudo multifocal.

La presencia y subtipo de PeIN debe informarse junto con el estado de los márgenes, con independencia del tumor invasor asociado. Los autores no recomienda dividir la PeIN en subgrados (por ejemplo I-III o grado bajo/grado alto). Los informes escritos deben indicar el subtipo y extensión de la PeIN y si hay invasión del margen.

En la uretra distal se observan lesiones precancerosas idénticas a la PeIN diferenciada e indiferenciada, pero no hay directrices sobre cómo informarlas. En vez de designarlas como carcinoma in situ o displasia grave, en este contexto podría ser aconsejable también usar el término PeIN.

Un posible problema surge en presencia de anomalías citológicas que no se consideran lo suficientemente graves como para ser designadas como PeIN de cualquier subtipo. En ese caso podría utilizarse una categoría como «atipia que no alcanza a ser PeIN», con recomendación de seguimiento, para evitar un tratamiento excesivo.

No es necesario informar la PeIN mediante todo el conjunto de datos si es la única anomalía presente, en ausencia de carcinoma invasor.

La inmunohistoquímica con p16 puede ayudar a subclasificar la PeIN, pero no se considera obligatoria. También podría ser útil para identificar casos de VPH de alto riesgo en condilomas atípicos.

 [Regresar](#)

## **Nota 14 - Estado de los márgenes<sup>56,57</sup> (obligatorio)**

### **Razón/datos de respaldo**

Las técnicas quirúrgicas conservadoras del órgano en el cáncer de pene han conducido a márgenes de resección quirúrgica del tumor más estrechos, y hay evidencias de que esto no tiene una influencia importante en las tasas de recidiva local cuando no hay compromiso tumoral del margen propiamente dicho. Los márgenes positivos deben registrarse, en milímetros, por localización y distancia microscópica del tumor desde los márgenes cercanos (5 mm o menos). Podría identificarse inesperadamente positividad microscópica de los márgenes en los tumores que infiltran de forma extensa pero que no crean un efecto de masa. La presencia de compromiso microscópico de los márgenes quirúrgicos, sin embargo, tiene implicancias para revisar la estadificación preoperatoria o la técnica quirúrgica. La medición de la extensión lineal de los márgenes individuales comprometidos es un elemento no esencial, pero es valorado por los cirujanos para la evaluación de sus técnicas.

En presencia de márgenes positivos se realizará la estadificación, pero esto debe informarse con claridad a los médicos. El término «por lo menos», como en el caso de «por lo menos pT2», puede utilizarse para indicar márgenes positivos. Omitir la estadificación de los márgenes positivos no tiene utilidad para los médicos.

El margen de tejido blando central profundo se define como las áreas de tejido intercalado no identificado como tejido periuretral, cuerpo cavernoso o márgenes circunferenciales del cuerpo peneano o puede utilizarse si la localización específica del margen profundo es indeterminada.

### **Márgenes de resección de muestras peneanas (excepto circuncisión)**

Uretral

Tejidos periuretrales que incluyan la lámina propia y el cuerpo esponjoso

Cuerpo cavernoso

Márgenes circunferenciales del cuerpo peneano

Margen del tejido blando central profundo (que no es el tejido periuretral, cuerpo cavernoso o margen circunferencial)

### **Márgenes de resección de muestras de circuncisión**

Margen del surco coronal/glande

Margen cutáneo periférico

Margen del tejido blando central profundo

 **Regresar**

## **Nota 15 - Estado de los ganglios linfáticos<sup>2-4,6,9,10,14,58</sup> (obligatorio)**

### **Razón/datos de respaldo**

El compromiso ganglionar linfático es un predictor de mal pronóstico conocido. En la enfermedad con compromiso linfático, se ha demostrado con análisis multivariantes que el número de ganglios linfáticos positivos, la presencia de EEC y el grado de compromiso ganglionar (pélvico frente al inguinal) influyen en la supervivencia, y esto se refleja tanto en el TNM7<sup>6,7</sup> como en el TNM8<sup>8</sup>, que clasifican como pN3 cualquier compromiso ganglionar linfático pélvico o la extensión extracapsular a cualquier ganglio linfático regional (inguinal o pélvico) en la clasificación TNM del pene pero no de la uretra. Sin embargo, en el sistema TNM8<sup>8</sup>, en lo relativo al pene, el número de ganglios que permite estratificar el estadio entre N1 y N2 es dos o más ganglios unilaterales, en lugar de uno o más en el TNM7.<sup>6,7</sup> La extensión del compromiso ganglionar inguinal, que comprende el número de ganglios afectados y la presencia o ausencia de EEC, se utiliza para determinar la necesidad de muestreo o exéresis de los ganglios linfáticos pélvicos.

El tamaño del depósito tumoral ganglionar más grande (no el tamaño del ganglio linfático) también debe registrarse, puesto que hay datos indicativos de que esto puede influir sobre el pronóstico del cáncer de pene. Tanto en el sistema TNM7 como en el TNM8, las cantidades muy pequeñas de tumor se clasifican como micrometástasis (hasta 0,2 mm)<sup>6-8,59</sup> y las células tumorales aisladas como NO (i+).<sup>8</sup> Sin embargo, no hay evidencias de un punto de corte para el pronóstico con respecto al tamaño de la metástasis ganglionar linfática en el cáncer de pene, por lo que se recomienda registrar la máxima dimensión del depósito tumoral más grande y designar como N1 los depósitos tumorales de más de 0,2 mm.

En el TNM7<sup>6,7</sup>, en el cáncer de uretra, el tamaño de la metástasis en un solo ganglio linfático regional, si tiene más de 2 cm, se estratifica entre N1 y N2, o si hay múltiples ganglios afectados, mientras que en el

TNM<sup>8</sup> no se especifica el tamaño de la metástasis y el único factor de estratificación es entre un único y múltiples ganglios linfáticos regionales.

La presencia o ausencia de tumor, el tamaño del depósito tumoral y la presencia o ausencia de EEC se informan separadamente para cada localización ganglionar tanto en las resecciones ganglionares como en los ganglios centinelas. En ocasiones, se detectan células tumorales individuales en el seno subcapsular. La importancia de este hallazgo no está clara, pero debe describirse en los informes. La inmunohistoquímica es esencial para la evaluación de los ganglios linfáticos centinelas. La biopsia dinámica de ganglio centinela, con tinción azul o con linfogammagrafía, se refiere a la identificación intraoperatoria del primer ganglio del drenaje linfático del tumor. El método se basa en la suposición de que la diseminación linfática es un proceso escalonado, de manera que si el ganglio centinela es negativo, la disección de otros ganglios daría resultados negativos. Esta técnica puede utilizarse en algunos centros para pacientes sin signos clínicos de compromiso ganglionar.

Si bien las categorías N difieren para los tumores primarios de pene y uretra, se recomienda el registro de los datos especificados en esta sección para los tumores de cualquiera de estas dos localizaciones primarias, puesto que los tumores de la uretra distal, a diferencia de los de la uretra proximal, parecen diseminarse a los ganglios linfáticos locales del mismo modo que los tumores de pene.

 [Regresar](#)

## **Nota 16 - Estadificación anatomopatológica (obligatorio y recomendado)**

### **Razón/datos de respaldo**

Este conjunto de datos incluye las definiciones de la 8.<sup>a</sup> edición del TNM del AJCC<sup>8</sup>. La implementación de esta 8.<sup>a</sup> edición se ha diferido hasta enero de 2018 en algunas jurisdicciones. Mientras tanto, pueden ser útiles la 7.<sup>a</sup> edición de la UICC<sup>6</sup> o la 7.<sup>a</sup> edición del AJCC<sup>7</sup>. Si se usa la 7.<sup>a</sup> edición del TNM, deben tenerse en cuenta los siguientes puntos:

- 1) La invasión perineural ahora se incluye como un estratificador entre los tumores de pene T1a y T1b, además de la invasión linfovascular y el grado alto del TNM8.
- 2) La división entre T2 y T3 en el TNM8 para el cáncer de pene depende completamente de si hay invasión del cuerpo esponjoso o del cuerpo cavernoso, con independencia del compromiso uretral. Este es el cambio más importante entre el TNM7 y el TNM8.
- 3) El número de ganglios linfáticos unilaterales consignar la categoría N2 en lugar de la N1 en el pene se ha incrementado de 2 a 3.
- 4) Se ha dejado de usar el tamaño de la metástasis como estratificador entre N1 y N2 en los ganglios linfáticos regionales unilaterales en el cáncer de uretra.
- 5) Se deberá evitar el uso de TX siempre que sea posible, y no se debe usar MX.
- 6) No se deberá informar la estadificación anatomopatológica si la muestra recibida es insuficiente para una estadificación concluyente. Esta situación podría darse con biopsias u otras muestras

en las que la profundidad de la invasión o las características anatómicas necesarias no puedan distinguirse/evaluarse.

- 7) En presencia de márgenes positivos se realizará la estadificación, pero esto debe informarse con claridad a los médicos. El término «por lo menos», como en el caso de «por lo menos pT2», puede utilizarse para indicar márgenes positivos. Omitir la estadificación de los márgenes positivos no tiene utilidad para los médicos.

Por convención, la designación T se refiere a un tumor primario que no ha recibido un tratamiento previo. El símbolo p se refiere a la clasificación anatomopatológica del TNM, en contraste a la clasificación clínica, y se basa en el examen macroscópico y microscópico. El término pT significa una resección del tumor primario o una biopsia adecuada para evaluar la categoría pT más alta; pN significa una extirpación de ganglios linfáticos adecuada para validar la presencia de metástasis ganglionar, y pM significa el examen microscópico de lesiones distantes. La estadificación anatomopatológica usualmente se realiza después de la resección quirúrgica del tumor primario.

### **Descriptor adicional**

El sufijo "m" indica la presencia de múltiples tumores primarios y se registra entre paréntesis, por ejemplo pTa(m)N0.

### **Tumores del pene y el prepucio (TNM7 y TNM8)<sup>1,6,17,48,49</sup>**

#### **Tumor primario (T)**

**Los cambios entre el sistema TNM7 y el TNM8 se indican y/o se destacan en letra negrita**

TX No es posible evaluar el tumor primario.

T0 Sin evidencia de tumor primario.

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

Ta TNM7\* Carcinoma verrugoso no invasor.

TNM8\* Carcinoma escamoso localizado no invasor

T1 TNM7 El tumor invade el tejido conjuntivo subepitelial

TNM8 Glande: el tumor invade la lámina propia

Prepucio: El tumor invade la dermis, la lámina propia o el dartos

Cuerpo: El tumor invade el tejido conjuntivo entre la epidermis y los cuerpos cavernosos y

esponjoso, con independencia de la localización Todas las localizaciones con o sin ILV o invasión

perineural y el tumor es o no es de grado alto.

**T1a** \*\*El tumor invade la lámina propia o el tejido conjuntivo subepitelial y no presenta invasión linfovascular o perineural y no es de grado alto (es decir, grado 3 o sarcomatoide)

**T1b** \*\*El tumor invade la lámina propia o el tejido conjuntivo subepitelial y presenta invasión linfovascular o perineural y es de grado alto (es decir, grado 3 o sarcomatoide)

T2 TNM7 El tumor invade el cuerpo esponjoso o cavernoso.

TNM8 El tumor invade el cuerpo esponjoso (ya sea el glande o la parte ventral del cuerpo) con o sin invasión uretral

T3 TNM7 El tumor invade la uretra.

TNM8 T3 El tumor invade el cuerpo cavernoso (incluida la túnica albugínea) con o sin invasión uretral

T4 El tumor invade otras estructuras adyacentes.

\*La perspectiva de los autores del conjunto de datos es que la categoría de carcinoma verrugoso no invasor en el TNM7 y en el carcinoma escamoso localizado no invasor en el TNM8 del AJCC debe evitarse porque no está basada en datos comprobados.

\*\* El TNM8 del AJCC introduce la invasión perineural en la categoría pT1, pero el TNM7 de la UICC y el AJCC no incluyen la invasión perineural como estratificador en la categoría pT1.

### **Ganglios linfáticos regionales (N)**

pNX No se puede establecer la presencia de metástasis en ganglios linfáticos.

pN0 No hay metástasis en ganglios linfáticos.

pN1 TNM7 Metástasis en un solo ganglio linfático inguinal.

TNM8 Dos o más metástasis inguinales sin extensión extraganglionar (EEG)

pN2 TNM7 Metástasis bilaterales o en múltiples ganglios linfáticos inguinales.

TNM8 Tres o más metástasis inguinales unilaterales o metástasis bilaterales

pN3 EEG de metástasis ganglionares o metástasis en ganglio linfático pélvico.

### **Metástasis a distancia (M)**

M0 No hay metástasis a distancia (categoría clínica solamente)

M1 Presencia de metástasis a distancia.

M1 incluye metástasis en ganglio linfático fuera de la pelvis menor, además de localizaciones viscerales u óseas.

La estadificación y la gradación precisas de los tumores se utilizan para determinar la conducta clínica y el seguimiento.

La anatomía del pene es compleja y a menudo es difícil distinguir los niveles de invasión. La distinción entre lámina propia y cuerpo esponjoso se hace con referencia a la vascularidad. Los vasos del tejido eréctil tienen mayor angulación y paredes delgadas con tejido fibromuscular intermedio en comparación con los vasos del interior de la lámina propia, que son de tamaño más variable y están separados por tejido conjuntivo laxo.

Aunque hay una categoría de carcinoma verrugoso no invasor en las clasificaciones de tumores primarios (Ta) del TNM7, los criterios para el diagnóstico de esta entidad y su distinción de la hiperplasia verrugosa no están claros para los autores de este conjunto de datos y no se recomienda el uso de esta categoría. Si bien los tumores verrugosos tienen un margen expansivo que crece «por empuje» más que por infiltración, son no obstante invasores. La invasión a menudo es superficial, pero se han observado tumores con invasión más profunda. Los tumores de pene localizados, no invasores, de cualquier subtipo son excepcionalmente infrecuentes en la experiencia de los autores.

La estadificación de pT1 se subdivide en el TNM7 en pT1a para los tumores de bajo riesgo y en pT1b para los tumores de alto riesgo, según la ausencia o presencia de un tumor de grado alto y/o ILV. El TNM8 también incluye la invasión perineural como estratificador entre los tumores T1a y T1b. El número de ganglios linfáticos unilaterales necesarios para ascender de categoría pN1 a N2 aumentó de dos a tres en el TNM8. Un tumor metastásico en los ganglios linfáticos regionales con diseminación extraganglionar se categorizó como pN3.

Inicialmente, se propuso que la clasificación del tumor primario como pT2 se subdividiera para diferenciar entre la invasión del cuerpo esponjoso y del cuerpo cavernoso, ya que algunos informes muestran que el riesgo de metástasis es mayor en los pacientes con invasión del cuerpo cavernoso. El conjunto de datos del Colegio Real de Patólogos del Reino Unido (RCPATH, Royal College of Pathologists) publicado en 2015 recomienda dividir la estadificación de los tumores de pene T2 en T2a (invasión del cuerpo esponjoso) y T2b (invasión del cuerpo cavernoso) ya que hay pruebas que respaldan esto.<sup>1</sup> En el sistema TNM8 ahora se recomienda que el compromiso del cuerpo esponjoso se clasifique como T2 y que el compromiso de los cuerpos cavernosos se clasifique como T3, con independencia del compromiso uretral. Además, el conjunto de datos del RCPATH se está actualizando en 2017 para reflejar la actualización del TNM8.

En el caso de múltiples tumores, debe clasificarse el tumor con la categoría T más alta y la multiplicidad o número de tumores debe indicarse entre paréntesis, por ejemplo pT2 (m) o pT2.

Debe evitarse el uso de la categoría TX, y es preferible, por ejemplo, la designación «por lo menos T (valor numérico)» si las características de la muestra (por ejemplo, biopsias pequeñas por incisión) o la presencia de márgenes positivos no permiten una estadificación completa.

Si no se obtienen muestras de las estructuras profundas y/o el tumor se extiende a los márgenes de excisión, se deberá no obstante intentar la estadificación, pero con la designación «por lo menos pT1».

La designación pTX (imposible de estadificar) debe evitarse tanto como sea posible, incluso en las biopsias pequeñas, ya que no tiene utilidad clínica.

No se debe usar la categoría M0 en la estadificación anatomopatológica. El término MX ha dejado de utilizarse.

### **Tumores de la uretra peneana distal (TNM7 y TNM8)<sup>6,14</sup>**

Debe señalarse que las categorías N difieren considerablemente entre los tumores de uretra y de pene, y la diseminación extraganglionar no es una característica de la estadificación uretral (es decir, no hay categoría N3). Solamente hay cambios mínimos entre el TNM7 y el TNM8.

#### **Tumor primario (T) de la uretra peneana masculina**

TX No es posible evaluar el tumor primario.

T0 Sin evidencia de tumor primario.

Ta Carcinoma papilar no invasor\*.

Tis Carcinoma in situ\*\*.

T1 El tumor invade el tejido conjuntivo subepitelial.

T2 El tumor invade cualquiera de las siguientes estructuras: cuerpo esponjoso, músculo periuretral.

T3 El tumor invade cualquiera de las siguientes estructuras: cuerpo cavernoso.

T4 El tumor invade otros órganos adyacentes.

\*La perspectiva de los autores del conjunto de datos es que debe evitarse el uso de esta categoría para el carcinoma escamoso localizado no invasor porque no está basada en datos comprobados. Esta categoría incluye a los carcinomas uroteliales papilares no invasores, que son muy infrecuentes en la uretra distal.

\*\* Los autores del conjunto de datos recomiendan el uso de la misma terminología (PeIN) para las lesiones escamosas precancerosas de la uretra distal que para las del pene.

#### **Ganglios linfáticos regionales (N)**

NX No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales.

N0 No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales.

N1 TNM7 Metástasis de hasta 2 cm o menos en su dimensión más grande en un ganglio linfático único.

#### **TNM8 Metástasis en un único ganglio linfático regional.**

N2 TNM7 Metástasis de más de 2 cm en la dimensión más grande en un único ganglio linfático, o metástasis de cualquier tamaño en múltiples ganglios linfáticos.



## TNM8 Metástasis en múltiples ganglios linfáticos regionales.

No hay categorías cN o pN diferentes en la clasificación TNM para tumores uretrales, a diferencia de los tumores de pene con esta clasificación.

### Metástasis a distancia (M)

M0 No hay metástasis a distancia\*

M1 Metástasis a distancia.

\* Esta es una categoría clínica, que no se usará en los informes anatomopatológicos.

 Regresar

## Referencias

- 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 1<sup>st</sup> March 2016).
- 2 Horenblas S (2012). Sentinel lymph node biopsy in penile carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 29(2):90-95.
- 3 Lam W, Alhajjar 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, Biononi 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 sclerosus. 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, Aguero 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, Piloni 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, Codas 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.