

Champ d'application

Cet ensemble de données a été élaboré pour la création de rapports sur les échantillons, y compris de résection, de biopsie et de lymphadénectomie, provenant de patients présentant un carcinome du pénis. Ce protocole s'applique au carcinome primitif du pénis ainsi qu'aux carcinomes épidermoïdes de l'urètre distal.

Les mélanomes et les autres carcinomes de l'urètre ne sont pas inclus dans le champ d'application de cet ensemble de données. Pour ces carcinomes, d'autres ensembles de données sont disponibles et doivent être utilisés.

Remarque 1 – Informations cliniques (recommandé)

Justification/preuves

Les antécédents de tumeurs du pénis et les traitements, notamment le traitement topique, la radiothérapie et la chimiothérapie, doivent être indiqués, en particulier si le patient a été traité dans un autre établissement.

Conformément aux bonnes pratiques cliniques, il est recommandé de transcrire toutes les informations cliniques du formulaire de demande dans le rapport de pathologie¹. Ceci est recommandé plutôt que requis, car il appartient au clinicien demandant l'examen pathologique d'un échantillon de fournir les informations pouvant avoir un impact sur la démarche diagnostique ou sur son interprétation.

 Retour

Remarque 2 – Protocole opératoire¹⁻³ (requis)

Justification/preuves

Le traitement du cancer du pénis est principalement chirurgical. La formation de super-réseaux dans certains pays a rendu largement accessibles les techniques épargnant l'organe associées à la reconstruction, de sorte que la pénectomie totale ou partielle ne constitue plus le traitement standard de cette maladie, sauf dans les cas avancés^{4,5}.

L'atteinte ganglionnaire est un facteur prédictif reconnu de pronostic défavorable. Dans le cas d'une maladie avec atteinte ganglionnaire, une analyse multivariée a montré que le nombre de ganglions atteints, la présence d'une extension extracapsulaire (EEC) et le niveau de l'atteinte ganglionnaire (pelvienne par rapport à inguinale) influencent la survie. Ceci est reflété dans les manuels de stadification TNM^{6,7} et TNM⁸ qui classent toute atteinte ganglionnaire pelvienne ou extension extracapsulaire d'un ganglion régional (inguinal ou pelvien) comme pN3 dans le système TNM du cancer du pénis mais pas de l'urètre.

L'étendue de l'atteinte ganglionnaire inguinale et la présence d'une EEC prédisent également une atteinte ganglionnaire pelvienne^{6,7,9,10}.

Le nombre de ganglions lymphatiques observés dans un échantillon donné doit être précisé dans le rapport. La taille du dépôt tumoral le plus grand (et non la taille du ganglion lymphatique) ainsi que la présence d'une extension extraganglionnaire doivent également être consignées, car cela peut modifier le pronostic.

La présence ou l'absence de tumeurs, la taille du dépôt tumoral et la présence ou l'absence d'EEC sont consignées séparément pour chaque site ganglionnaire individuel. De temps à autre, des cellules tumorales individuelles sont identifiées dans le sinus périphérique. Même si leur importance n'est pas clairement établie, il convient de les décrire dans les rapports.

L'immunohistochimie est essentielle pour évaluer les micrométastases dans les ganglions sentinelles, car les petites métastases de moins de 2 mm ou les cellules tumorales isolées peuvent facilement échapper à l'observation.

↑ Retour

Remarque 3 – Nombre de foyers tumoraux (recommandé)

Justification/preuves

Certains types de carcinomes épidermoïdes du pénis peuvent être multifocaux, notamment s'ils sont associés à des lésions précancéreuses (néoplasies intraépithéliales du pénis [PeIN] différenciées ou non). Peu de données ont été publiées à ce sujet. Toutefois, un article signale que jusqu'à 5 % des tumeurs sont multifocales¹¹.

↑ Retour

Remarque 4 – Sites tumoraux macroscopiques^{1,6,12-14} (requis)

Justification/preuves

Le ou les sites des tumeurs primitives du pénis et de l'urètre doivent être notés au niveau macroscopique. Le pronostic de tumeurs équivalentes du prépuce peut être plus favorable par rapport à celles du gland. Les tumeurs de l'urètre présentent un pronostic moins favorable que celles du pénis ou du prépuce. La présence ou l'absence de PeIN ou de carcinome urothélial in situ peut être utile à la distinction entre les carcinomes primitifs du pénis ou épidermoïdes de l'urètre par rapport aux carcinomes urothéliaux.

Les mélanomes du pénis ou de l'urètre et les tumeurs cutanées primitives du corps de la verge doivent être traités et rapportés à l'aide des ensembles de données du mélanome et des tumeurs cutanées, respectivement.

↑ Retour

Remarque 5 – Dimensions macroscopiques maximales de la tumeur¹⁵⁻¹⁷ (requis)

Justification/preuves

La profondeur de l'invasion, mesurée en millimètres depuis la membrane basale de l'épithélium adjacent jusqu'au point d'invasion le plus profond, ou l'épaisseur ou la taille maximale de la tumeur peut également donner des informations pronostiques, comme c'est le cas pour les tumeurs épidermoïdes dans d'autres sites, tels que la peau. Un risque minimal de métastases est signalé dans le cas des tumeurs mesurant moins de 5 mm d'épaisseur. Les tumeurs présentant une invasion plus profonde des structures anatomiques du pénis sont généralement associées à un risque plus élevé d'atteinte ganglionnaire (voir **Remarque 9 – DIMENSIONS MICROSCOPIQUES MAXIMALES DE LA TUMEUR**). L'épaisseur des tumeurs du pénis est plus facilement évaluée que la profondeur d'invasion, particulièrement dans le cas des tumeurs de grande taille, en raison de la complexité anatomique de cet organe.

 **Retour**

Remarque 6 – Clé d'identification des blocs^{1,18-20} (recommandé)

Justification/preuves

L'origine/la désignation de tous les blocs de tissus doit être consignée et il est préférable que cette information soit documentée dans le rapport de pathologie final. Ceci est particulièrement important au cas où un examen interne ou externe s'avère nécessaire et pour les échantillons complexes de grande taille et/ou ceux comportant des repères d'orientation. L'examinateur doit connaître l'origine de chaque bloc afin de pouvoir fournir un avis de spécialiste informé, comportant une détermination exacte du stade. Si cette information n'est pas incluse dans le rapport de pathologie final, elle doit être disponible dans le système informatique du laboratoire et transmise au pathologiste réalisant l'examen.

Des photos et/ou des schémas annotés des échantillons peuvent être utiles pour clarifier la clé d'identification des blocs. Ces documents doivent également être accessibles dans le cadre du dossier de pathologie.

Consigner l'origine/la désignation des blocs de tissus facilite en outre la récupération des blocs, par exemple pour réaliser d'autres analyses immunohistochimiques ou moléculaires, des études de recherche ou des essais cliniques.

La disponibilité d'une technologie adaptée aux blocs de grande taille est fortement recommandée dans le cas des échantillons volumineux, tels que ceux de glandectomie et de pénectomie, car elle facilite la détermination du stade et permet d'identifier plus facilement les structures profondes, en particulier l'urètre, le corps spongieux et le corps caverneux.

Il est recommandé de noter quel bloc de paraffine de bonne qualité est représentatif de la tumeur et si des tissus congelés sont conservés.

 **Retour**

Remarque 7 – Type histologique de la tumeur²¹⁻²⁷ (requis)

Justification/preuves

Le livre le plus récent de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (2016)²⁸ attribue les classes et codes suivants aux tumeurs malignes épithéliales épidermoïdes du pénis :

Classification OMS des tumeurs du pénis^{a28}

Descripteur	Codes CIM-O
Tumeurs épithéliales malignes	
<i>Carcinome épidermoïde, SAI</i>	8070/3
<i>Carcinome verruqueux</i>	8051/3
<i>Carcinome adénosquameux</i>	8560/3
<i>Carcinome épidermoïde sarcomatoïde</i>	8074/3
<i>Carcinome épidermoïde mixte</i>	8070/3
<i>Carcinome épidermoïde basaloïde</i>	8083/3
<i>Carcinome condylomateux</i>	8054/3
<i>Carcinome papillaire (SAI)</i>	8050/3
<i>Carcinome lympho-épithélial</i>	8082/2
Lésions précurseurs	
<i>Néoplasie intraépithéliale du pénis</i>	
De bas grade	8077/0
De haut grade	8077/2
<i>PeIN condylomateuse/PeIN basaloïde/PeIN condylomateuse-basaloïde</i>	
PeIN différenciée	8071/2
Maladie de Paget	8542/3

a Les codes de morphologie proviennent de la Classification internationale des maladies pour l'oncologie (CIM-O). Le comportement est codé /0 pour les tumeurs bénignes ; /1 pour les comportements non spécifiés ; à la limite de la malignité ou incertains ; /2 pour les carcinomes in situ et les néoplasies intraépithéliales de grade III ; et /3 pour les tumeurs malignes.

© OMS/Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). Reproduit avec permission.

Dans la récente publication de l'OMS, les tumeurs sont également sous-classifiées en tumeurs associées ou non au VPH. Toutefois, il y a un certain chevauchement entre les groupes, en particulier dans les carcinomes épidermoïdes de type habituel, dont une proportion est positive pour le VPH. Les carcinomes mixtes peuvent également présenter une hétérogénéité et inclure à la fois des types de tumeurs associées et non associées au VPH.

A. Carcinomes épidermoïdes (CE) du pénis non associés au VPH

1. CE

Carcinome habituel

Carcinome pseudohyperplasique

Carcinome pseudoglandulaire

2. Carcinome verruqueux

Carcinome verruqueux pur

- Carcinome cuniculatum
- 3. Carcinome papillaire, SAI
- 4. Carcinome adénosquameux
- 5. Carcinome épidermoïde sarcomatoïde
- 6. Carcinome mixte
- B. CE du pénis associés au VPH**
- 7. Carcinome basaloïde
- Carcinome papillaire-basaloïde
- 8. Carcinome condylomateux
- Carcinome condylomateux-basaloïde
- Carcinome à cellules claires
- 9. Carcinome lympho-épithélial
- C. Autres carcinomes rares**

Divers sous-types de carcinomes du pénis ont été définis, qui semblent associés à différents pronostics et peuvent ainsi justifier la mise en œuvre de différentes stratégies de traitement.

Plus de 95 % des cancers du pénis sont des carcinomes épidermoïdes, et les cas de sarcomes, mélanomes ou carcinomes neuroendocrines (y compris les carcinomes neuroendocrines à grandes cellules et à petites cellules) sont rares. En plus du type de carcinome épidermoïde habituel, qui est le plus courant, il existe des sous-types papillaires, basaloïdes, condylomateux, verruqueux et sarcomatoïdes.

La détermination des sous-types est nécessaire, car les carcinomes verruciformes (papillaires, condylomateux ou verruqueux) présentent un meilleur pronostic. Les carcinomes basaloïdes, pseudoglandulaires/acantholytiques et sarcomatoïdes sont toujours de haut grade, avec un pronostic plus défavorable que le type habituel de carcinome épidermoïde, et peuvent être plus susceptibles de se propager par la circulation sanguine pour former des métastases à distance, par exemple dans le poumon. Des schémas histologiques mixtes sont souvent présents et, dans ce cas, tous les sous-types identifiés doivent être consignés.

Divers schémas de croissance peuvent également être différenciés. Les carcinomes à croissance verticale/endophytiques sont associés à un risque plus élevé de métastases que les carcinomes à extension superficielle/exophytiques, mais il n'est pas certain que cette distinction offre un meilleur pouvoir pronostique par rapport au stade tumoral.

Il peut également être utile de réaliser un marquage ou une évaluation de p16 dans les sous-types associés au VPH pour la détermination des sous-types de tumeurs épidermoïdes, mais cela n'est pas obligatoire.

Sous-types tumoraux du carcinome épidermoïde

- Carcinome épidermoïde de type habituel (SAI)^{11,29}
- Carcinome épidermoïde basaloïde³⁰
- Carcinome épidermoïde condylomateux^{31,32}
- Carcinome épidermoïde verruqueux²⁶
- Carcinome épidermoïde papillaire³³
- Carcinome épidermoïde mixte (spécifier les sous-types)²⁶

Autres sous-types tumoraux rares

Variants de carcinome épidermoïde

- Carcinome épidermoïde pseudohyperplasique^{26,34,35}
- Variant de carcinome verruqueux
 - Carcinome cuniculatum^{34,3}
- Carcinome épidermoïde sarcomatoïde (à cellules fusiformes)³⁷
- Carcinome épidermoïde pseudoglandulaire (adénoïde/acantholytique)^{34,38}
- Carcinome épidermoïde lympho-épithélial³⁹
- Variant de carcinome condylomateux
 - Carcinome à cellules claires³⁴
 - Carcinome épidermoïde condylomateux basaloïde⁴⁰
- Carcinome adénosquameux⁴¹

Tumeurs non épidermoïdes

- Carcinomes neuroendocrines de haut grade, notamment carcinome neuroendocrine à grandes cellules et carcinome à petites cellules^{34,42,43}
- Mélanome malin⁴⁴
- Tumeurs mésenchymateuses¹¹
- Carcinome urothélial de l'urètre¹¹
- Maladie de Paget extramammaire¹¹
- Tumeurs cutanées annexielles¹¹
- Tumeurs métastatiques²⁸
- Lymphomes et tumeurs hématologiques¹¹

↑ Retour

Remarque 8 – Grade histologique^{11,16,28,37,45,46} (requis)

Justification/preuves

Une identification précise du stade et du grade des tumeurs est utilisée pour déterminer la prise en charge clinique et le suivi ultérieurs. Divers sous-types de carcinomes du pénis ont été définis, qui semblent associés à différents pronostics et peuvent ainsi justifier la mise en œuvre de différentes stratégies de traitement.

Il n'existe aucun consensus concernant la détermination du grade, et la classification la plus récente de l'OMS (2016)²⁸ recommande un système à trois étapes reposant sur le degré de pléomorphisme et de kératinisation, dans lequel le grade global est déterminé par la région la plus touchée, même si elle ne représente qu'un faible pourcentage de la tumeur. Les lignes directrices les plus récentes du College of American Pathologists (CAP)⁴⁷ offrent des conseils généraux qui sont applicables au type habituel de carcinome épidermoïde.

La méthode « classique » définit les carcinomes bien, modérément et peu différenciés en fonction

du degré d'atypie cytologique, de kératinisation, de ponts intercellulaires et d'activité mitotique (voir le tableau 1). Ces critères sont difficiles à appliquer à certains sous-types de carcinomes du pénis, comme les carcinomes verruqueux qui sont bien différenciés mais présentent souvent peu ou pas de kératinisation.

Les changements sarcomatoïdes constituent une autre catégorie, qui est souvent associée à d'autres types tumoraux et évoque un pronostic très défavorable. Toutes les tumeurs présentant des zones sarcomatoïdes doivent être classées en grade 3, mais cette observation doit également être consignée séparément, car les tumeurs à zones sarcomatoïdes ont un pronostic plus défavorable que les tumeurs de grade 3 en général⁸.

Le grade des tumeurs est généralement déterminé en fonction de leur pire élément. Bien qu'à un moment donné, un seuil de 50 % de cancer peu différencié ait été suggéré comme ligne de démarcation la plus apte à prédire les métastases ganglionnaires, des études récentes ont montré que tout élément propre aux tumeurs de haut grade évoque un pronostic plus défavorable et doit donc être inclus dans le grade final⁴⁶. Tout doit être mis en œuvre pour attribuer un grade final, car il s'agit d'un facteur pronostic important, et ce grade doit reposer sur l'élément le moins différencié, quelle que soit sa taille.

Tableau 1 : Détermination du grade du carcinome épidermoïde du pénis*

Caractéristique	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Zones sarcomatoïdes présentes (grade 3)
Atypie cytologique	Légère	Modérée	Anaplasie	Sarcomatoïde
Kératinisation	Généralement abondante	Moins prononcée	Peut être présente	Absente
Ponts intercellulaires	Prononcés	Occasionnels	Peu nombreux	Absents
Activité mitotique	Rare	Accrue	Abondante	Abondante
Marge tumorale	« Pushing »/ bien délimitée	Infiltrante/ mal délimitée	Infiltrante/ mal délimitée	Infiltrante/ mal délimitée

* Tableau adapté de l'ensemble de données du Royal College of Pathologists (RCPath) pour les rapports d'histopathologie du cancer du pénis et de l'urètre distal, 2^e édition, 2015

↑ Retour

Remarque 9 – Dimensions microscopiques maximales de la tumeur (requis)

Justification/preuves

Remarque : les dimensions des tumeurs doivent être déterminées à l'aide d'une combinaison d'évaluations macroscopiques et microscopiques, particulièrement si les tumeurs sont de très grande taille.

Pour les preuves, voir la **Remarque 5 – DIMENSIONS MACROSCOPIQUES MAXIMALES DE LA TUMEUR**.

↑ Retour

Remarque 10 – Étendue de l'invasion^{6,17,48,49} (requis)

Justification/preuves

Les tumeurs présentant une invasion plus profonde des structures anatomiques du pénis sont généralement associées à un risque plus élevé d'atteinte ganglionnaire. Il existe également une corrélation entre une infiltration plus profonde et un grade histologique plus élevé, avec toutefois quelques exceptions. Les tumeurs infiltrant le corps caverneux présentent un risque plus élevé de métastases ganglionnaires que celles qui touchent uniquement le corps spongieux. Bien que ces deux types de tumeurs aient été classés au stade T2 dans le manuel de stadification TNM7 de l'Union internationale contre le cancer (UICC)⁶ et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC)⁷, l'édition TNM8⁸ attribue maintenant un stade T3 en cas d'invasion du corps caverneux, indépendamment de toute atteinte urétrale. La tunique albuginée, qui sépare le corps spongieux du corps caverneux, est considérée comme faisant partie du corps caverneux⁷.

L'anatomie du pénis est complexe et des difficultés apparaissent fréquemment lorsqu'il s'agit de distinguer les niveaux d'invasion. La distinction entre la lamina propria et le corps spongieux se fait sur la base de la vascularisation. Les vaisseaux sanguins des tissus érectiles sont plus anguleux, présentent une paroi plus mince et sont entrecoupés de tissu fibromusculaire, alors que les vaisseaux de la lamina propria sont de taille plus variable et séparés par du tissu conjonctif lâche.

↑ Retour

Remarque 11 – Invasion lymphovasculaire^{45,50} (requis)

Justification/preuves

L'invasion vasculaire, lymphatique ou veineuse a un impact négatif sur le pronostic du cancer du pénis. La classification du stade TNM de la septième édition de l'*AJCC Cancer Staging Manual*⁷ subdivise les tumeurs T1 en T1a et T1b selon l'absence ou la présence d'invasion lymphovasculaire (ILV) ou le caractère faiblement différencié des tumeurs. C'est également le cas dans la huitième édition du manuel (TNM8)⁸, qui comprend en outre le critère de stratification supplémentaire d'invasion périneurale (voir la **Remarque 12 – INVASION PÉRINEURALE**).

L'atteinte embolique des espaces vasculaires lymphatiques se produit généralement à proximité du front invasif des tumeurs, mais peut également s'observer à une certaine distance de la tumeur primitive dans les régions anatomiques comme la lamina propria, le fascia de Buck et particulièrement dans les tissus conjonctifs sous-épithéliaux entourant l'urètre pénien. L'invasion veineuse indique un stade plus avancé de la maladie et est associée à l'atteinte des structures veineuses érectiles spécialisées des corps spongieux et caverneux.

L'invasion vasculaire peut être difficile à évaluer, en particulier dans les biopsies de petite taille et, dans certains cas, l'immunohistochimie réalisée à l'aide de marqueurs vasculaires peut être utile.

↑ Retour

Remarque 12 – Invasion périneurale^{16,17,49} (requis)

Justification/preuves

Des systèmes de stratification des groupes de risque sont disponibles pour prédire la probabilité d'une atteinte ganglionnaire inguinale ainsi que pour planifier le traitement ; ils reposent sur une combinaison du grade histologique et du stade pT. Le meilleur pouvoir prédictif est obtenu en combinant le grade histologique, le niveau anatomique d'infiltration le plus profond et la présence d'une invasion périneurale. Ces facteurs sont utilisés pour calculer l'indice pronostique. Le manuel TNM8 inclut désormais l'invasion périneurale en tant que critère de stratification entre les tumeurs T1a et T1b, en plus de l'ILV⁸.

L'invasion périneurale peut être difficile à évaluer, particulièrement dans les biopsies de petite taille et/ou superficielles. L'immunohistochimie avec des marqueurs neuraux peut être utile dans certaines circonstances.

↑ Retour

Remarque 13 – Néoplasie intraépithéliale du pénis (PeIN) associée^{14,45,51-55} (recommandé)

Justification/preuves

Au cours des quelques dernières années, la nomenclature en pathologie et la description des diverses formes de lésions pré-invasives du pénis ont été radicalement modifiées. Des termes cliniques tels que l'érythroplasie de Queyrat et la maladie de Bowen ont été abandonnés dans les rapports de pathologie, en faveur du terme plus global de néoplasie intraépithéliale du pénis (PeIN).

La nouvelle classification OMS des néoplasies intraépithéliales du pénis fait la distinction entre trois groupes : 1) PeIN (différenciées ou simplex) non associées au VPH, 2) PeIN (non différenciées) associées au VPH (basaloïdes, condylomateuses et condylomateuses-basaloïdes) et 3) autres

(pléomorphiques, à cellules fusiformes, à cellules claires, pagétoïdes)²⁸. Les PeIN non différenciées associées au VPH présentent des caractéristiques basaloïdes et/ou condylomateuses sur toute l'épaisseur (elles étaient auparavant appelées dysplasies sévères/carcinomes in situ). Les PeIN différenciées se limitent généralement à la couche basale et sont associées à une atypie architecturale et une kératinisation aberrante ; elles présentent des caractéristiques comparables aux lésions précancéreuses de la vulve. Les PeIN non différenciées sont associées à une positivité pour p16 et aux tumeurs invasives basaloïdes/condylomateuses, alors que les PeIN différenciées sont associées au lichen scléreux (lichen scléro-atrophique), que l'on observe plus souvent dans les tumeurs verruqueuses et pseudohyperplasiques, et sont généralement négatives pour p16. Il faut également souligner que les PeIN de tout type sont souvent multifocales.

La présence de PeIN et leur sous-type doivent être consignés dans le rapport, ainsi que l'état de leur marge, indépendamment de la tumeur invasive à laquelle elles sont associées. La division de PeIN en sous-grades (par exemple I-III ou bas grade/haut grade) n'est pas recommandée par les auteurs. Les rapports par écrit doivent indiquer le sous-type et l'étendue des PeIN et si la marge est atteinte ou non.

Des lésions précancéreuses identiques aux PeIN différenciées et non différenciées sont visibles dans l'urètre pénien distal, mais il n'y a aucune indication sur la manière de les signaler. Plutôt que de les désigner comme des carcinomes in situ ou des dysplasies sévères, il peut être préférable d'utiliser le terme PeIN dans ce contexte également.

Un problème existe en présence d'anomalies cytologiques qui ne sont pas jugées suffisamment sévères pour être désignées comme des PeIN de l'un ou l'autre sous-type. Dans ce cas, il est possible d'utiliser une catégorie comme « atypie mais sans PeIN » et de recommander un suivi pour éviter un traitement excessif.

S'il s'agit de la seule anomalie présente, sans carcinome invasif, il n'est pas nécessaire de signaler la PeIN à l'aide de l'ensemble de données complet.

L'immunohistochimie pour p16 peut être utile à la sous-classification des PeIN, mais elle n'est pas considérée comme obligatoire. Elle peut également être utile dans l'identification des VPH à haut risque dans les condylomes atypiques.

 [Retour](#)

Remarque 14 – État des marges^{56,57} (requis)

Justification/preuves

Les techniques de préservation du pénis ont mené à des marges chirurgicales plus étroites après la résection de la tumeur. Les données disponibles indiquent que cela ne compromet pas de manière significative les taux de récurrence locale si la marge elle-même ne contient pas de cellules tumorales. Les marges positives doivent être consignées par site et la distance microscopique entre la tumeur et les marges proches (5 mm ou moins) doit être notée en mm. Une positivité de la marge microscopique peut être observée de façon inattendue dans les tumeurs qui infiltrent largement sans créer un effet de masse. Cependant, la présence d'une atteinte microscopique des marges chirurgicales a des implications pour la vérification de la stadification réalisée avant l'opération

et/ou l'évaluation des techniques chirurgicales. La mesure réelle de l'étendue linéaire des marges atteintes est un élément non essentiel mais considéré comme utile par les chirurgiens dans l'évaluation de leurs techniques.

La détermination du stade en présence de marges positives doit être entreprise et communiquée clairement aux cliniciens. Le terme « au moins », par exemple « au moins pT2 », peut être utilisé pour indiquer une marge positive. Il n'est pas pertinent pour les cliniciens de ne pas attribuer de stade si les marges sont positives.

La marge de tissu mou central profond est définie comme des zones de tissu environnant non identifié comme du tissu péri-urétral, du corps caverneux ou des marges circonférentielles du corps de la verge, ou peut être utilisée si le site spécifique de la marge profonde est indéterminé.

Marges de résection des spécimens de pénectomie (à l'exception de la circoncision)

Urétrales

Tissus péri-urétraux, notamment la lamina propria et le corps spongieux

Corps caverneux

Marges circonférentielles du corps de la verge nue

Peau périphérique

Marge de tissu mou central profond (autre que tissu péri-urétral, corps caverneux ou marges circonférentielles du corps de la verge)

 **Retour**

Remarque 15 – Statut ganglionnaire^{2-4,6,9,10,14,58} (requis)

Justification/preuves

L'atteinte ganglionnaire est un facteur prédictif reconnu de pronostic défavorable. Dans le cas d'une maladie avec atteinte ganglionnaire, une analyse multivariée a montré que le nombre de ganglions atteints, la présence d'une EEC et le niveau de l'atteinte ganglionnaire (pelvienne par rapport à inguinale) influencent la survie. Ceci est reflété dans les manuels de stadification TNM^{7,7} et TNM⁸ qui classent toute atteinte ganglionnaire pelvienne ou extension extracapsulaire d'un ganglion régional (inguinal ou pelvien) comme pN3 dans le système TNM du cancer du pénis mais pas de l'urètre. Cependant, dans la classification TNM⁸ pour le pénis, le nombre de ganglions qui délimite les stades N1 et N2 est de deux ou plusieurs ganglions unilatéraux, alors que dans la classification TNM^{7,7}, il s'agissait d'un ou plus. L'étendue de l'atteinte ganglionnaire inguinale, dont le nombre de ganglions lymphatiques touchés, et la présence ou l'absence d'EEC sont utilisées pour déterminer la nécessité de procéder à une biopsie ou une excision des ganglions pelviens.

La taille du dépôt tumoral le plus grand (et non la taille du ganglion lymphatique) doit également être consignée, car cela peut modifier le pronostic du cancer du pénis. Les manuels TNM7 et TNM8

classent les très petites quantités de tumeur comme des micrométastases (jusqu'à 0,2 mm)^{6-8,59} et les cellules tumorales isolées comme N0 (i+)⁸. Cependant, il n'y a pas de données probantes indiquant une ligne de démarcation pronostique pour la taille des métastases ganglionnaires dans le cancer du pénis, de sorte qu'il est recommandé de consigner la dimension maximale du plus grand dépôt tumoral et de classer les cas de dépôts de plus de 0,2 mm comme N1.

Pour le cancer de l'urètre, dans le manuel TNM^{6,7}, la distinction entre les stades N1 et N2 est déterminée par la taille de la métastase dans un seul ganglion régional (supérieure à 2 cm) ou par l'implication de plusieurs ganglions, mais dans le manuel TNM⁸, aucune taille de métastase n'est spécifiée et le seul critère de stratification est la présence d'un ou de plusieurs ganglions régionaux.

La présence ou l'absence de tumeur, la taille du dépôt tumoral et la présence ou l'absence d'EEC sont consignées séparément pour chaque site ganglionnaire individuel, tant dans le cas des ganglions réséqués que des ganglions sentinelles. De temps à autre, des cellules tumorales individuelles sont identifiées dans le sinus périphérique. Même si leur importance n'est pas clairement établie, il convient de les décrire dans les rapports. L'immunohistochimie est essentielle pour l'évaluation des ganglions sentinelles. La biopsie dynamique du ganglion sentinelle, réalisée soit à l'aide de la technique du colorant bleu ou de la lymphoscintigraphie, se rapporte à l'identification peropératoire du premier ganglion de drainage de la tumeur. Elle repose sur l'hypothèse que l'extension lymphatique est un processus par étapes, et donc que si le ganglion sentinelle est négatif, la dissection d'autres ganglions produira des résultats négatifs. Cette technique peut être utilisée dans certains centres chez les patients qui ne présentent aucun signe clinique d'atteinte ganglionnaire.

Bien que les catégories N diffèrent pour les tumeurs primitives P(p)éniennes et U(u)rétrales, il est recommandé de consigner les éléments de données comme indiqué dans cette section pour les tumeurs de ces deux sites, car les tumeurs de l'urètre distal, contrairement à celles de l'urètre proximal, semblent se propager aux ganglions locaux de la même manière que celles du pénis.

 Retour

Remarque 16 – Détermination du stade pathologique (requis et recommandé)

Justification/preuves

Cet ensemble de données comprend les définitions de la 8^e édition du manuel TNM de l'AJCC⁸. La mise en œuvre de la 8^e édition du manuel TNM de l'AJCC a été reportée jusqu'à janvier 2018 dans certaines juridictions. Dans l'intervalle, la 7^e édition de l'UICC⁶ ou la 7^e édition de l'AJCC⁷ peut être utile. Si la 7^e édition du manuel TNM est utilisée, les points suivants doivent être pris en compte :

- 1) L'invasion périneurale est maintenant comprise en tant que critère de stratification entre les tumeurs T1a et T1b, en plus de l'invasion lymphovasculaire et du haut grade dans le TNM8.
- 2) La distinction entre les stades T2 et T3 dans la classification TNM8 pour le pénis dépend entièrement de la présence ou de l'absence d'invasion du corps spongieux ou du corps caverneux, indépendamment de toute atteinte urétrale. Il s'agit ici du changement le plus

significatif entre les éditions TNM7 et TNM8.

- 3) Le nombre de ganglions unilatéraux nécessaires pour indiquer un stade N2 au lieu de N1 dans le cancer du pénis a augmenté de 2 à 3.
- 4) La taille des métastases n'est plus utilisée comme critère de stratification entre N1 et N2 pour les ganglions régionaux unilatéraux dans le cancer de l'urètre.
- 5) L'utilisation de la classe TX doit être évitée autant que possible et la classe MX ne doit pas être utilisée.
- 6) Le stade pathologique ne doit pas être indiqué si le spécimen soumis est insuffisant pour déterminer une stadification définitive. Cela peut se produire dans le cas des biopsies ou d'autres spécimens où la profondeur de l'invasion ou les caractéristiques anatomiques nécessaires ne peuvent être discernées/évaluées.
- 7) La détermination du stade en présence de marges positives doit être entreprise et communiquée clairement aux cliniciens. Le terme « au moins », par exemple « au moins pT2 », peut être utilisé pour indiquer une marge positive. Il n'est pas pertinent pour les cliniciens d'omettre la détermination du stade si les marges sont positives.

Par convention, la désignation T se rapporte à une tumeur primitive qui n'a pas été traitée auparavant. Le symbole p fait référence à la classification pathologique du système TNM, par opposition à la classification clinique, et est basé sur l'examen macroscopique et microscopique. pT nécessite une résection de la tumeur primitive ou une biopsie adéquate pour évaluer la catégorie pT la plus élevée, pN implique le retrait adéquat de ganglions pour valider les métastases ganglionnaires et pM implique l'examen microscopique des lésions à distance. La stadification pathologique est généralement réalisée après la résection chirurgicale de la tumeur primitive.

Descripteur supplémentaire

Le suffixe m indique la présence de multiples tumeurs primitives et est noté entre parenthèses, p. ex. pTa(m)N0.

Tumeurs du pénis et du prépuce (TNM7 et TNM8)^{1,6,17,48,49}

Tumeur primitive (T)

Les changements entre TNM7 et TNM8 sont indiqués et/ou en caractères gras

TX La tumeur primitive ne peut être évaluée

T0 Aucun signe de tumeur primitive

Tis Carcinome in situ (néoplasie intraépithéliale du pénis [PeIN])

Ta TNM7* Carcinome verruqueux non invasif

TNM8* Carcinome épidermoïde localisé non invasif

T1 TNM7 Tumeur infiltrant les tissus conjonctifs sous-épithéliaux

TNM8 Gland : tumeur infiltrant la lamina propria

Prépuce : tumeur infiltrant le derme, la lamina propria ou le muscle dartos

Corps : tumeur infiltrant le tissu conjonctif entre l'épiderme et les corps, indépendamment de l'emplacement

Tous les sites avec ou sans ILV ou invasion périneurale et haut grade ou non

T1a ** Tumeur infiltrant la lamina propria ou les tissus conjonctifs sous-épithéliaux et sans invasion lymphovasculaire ou périneurale et n'étant pas de haut grade (c.-à-d. grade 3 ou sarcomatoïde)

T1b ** Tumeur infiltrant la lamina propria ou les tissus conjonctifs sous-épithéliaux et présentant une invasion lymphovasculaire ou périneurale et/ou étant de haut grade (c.-à-d. grade 3 ou sarcomatoïde)

T2 TNM7 Tumeur infiltrant le corps spongieux ou caverneux

TNM8 Tumeur infiltrant le corps spongieux (soit le gland, soit le corps ventral) avec ou sans invasion de l'urètre

T3 TNM7 Tumeur infiltrant l'urètre

TNM8 T3 Tumeur infiltrant le corps caverneux (y compris la tunique albuginée) avec ou sans invasion de l'urètre

T4 Tumeur infiltrant d'autres structures adjacentes

* Les auteurs de cet ensemble de données estiment qu'il est préférable d'éviter la catégorie de carcinome verruqueux non invasif dans le TNM7 et la catégorie de carcinome épidermoïde localisé non invasif dans le TNM8 de l'AJCC, car elles ne reposent pas sur des données probantes.

** Le TNM8 de l'AJCC introduit l'invasion périneurale dans la catégorie pT1, mais le TNM8 de l'AJCC et celui de l'UICC n'incluent pas l'invasion périneurale en tant que critère de stratification dans la catégorie pT1.

Ganglions lymphatiques régionaux (N)

pNX La présence de métastases ganglionnaires ne peut pas être établie.

pN0 Aucune métastase ganglionnaire.

pN1 TNM7 Les métastases sont localisées dans un seul ganglion inguinal.

TNM8 Deux ou plusieurs métastases inguinales sans extension extraganglionnaire (ENE)

pN2 TNM7 Les métastases sont localisées dans plusieurs ganglions inguinaux ou bilatéralement

TNM8 Au moins trois métastases inguinales unilatérales ou métastases bilatérales

pN3 ENE de métastases ganglionnaires ou de métastases ganglionnaires pelviennes

Métastase(s) à distance (M)

M0 Aucune métastase à distance (catégorie clinique uniquement)

M1 Métastase(s) à distance présente(s)

M1 comprend les métastases ganglionnaires à l'extérieur du petit bassin en plus des sites viscéraux ou osseux.

Une identification précise du stade et du grade des tumeurs est utilisée pour déterminer la prise en charge clinique et le suivi ultérieurs.

L'anatomie du pénis est complexe et des difficultés apparaissent fréquemment lorsqu'il s'agit de distinguer les niveaux d'invasion. La distinction entre la lamina propria et le corps spongieux se fait sur la base de la vascularisation. Les vaisseaux sanguins des tissus érectiles sont plus anguleux, présentent une paroi plus mince et sont entrecoupés de tissu fibromusculaire, alors que les vaisseaux de la lamina propria sont de taille plus variable et séparés par du tissu conjonctif lâche.

Bien qu'il existe une catégorie de carcinome verruqueux non invasif dans la classification de tumeur primitive (Ta) du manuel TNM7, les auteurs de cet ensemble de données estiment que les critères du diagnostic de ce type de tumeur et sa distinction de l'hyperplasie verruqueuse ne sont pas clairs, et par conséquent l'utilisation de cette catégorie n'est pas recommandée. Bien que les carcinomes verruqueux présentent une marge refoulante (« pushing ») plutôt qu'infiltrante, ils sont néanmoins de caractère invasif. L'invasion est souvent limitée à la surface, mais des tumeurs présentant une invasion plus profonde peuvent être observées. Selon l'expérience des auteurs, les tumeurs du pénis localisées non invasives d'un sous-type quelconque sont particulièrement rares.

Dans le manuel TNM7, le stade pT1 est subdivisé en pT1a pour les tumeurs à faible risque et en pT1b pour les tumeurs à haut risque, selon l'absence ou la présence de tumeur de haut grade et/ou d'ILV. Le manuel TNM8 inclut également l'invasion périneurale en tant que critère de stratification entre les tumeurs T1a et T1b. Le nombre de ganglions unilatéraux nécessaires pour la distinction entre pN1 et N2 est passé de deux à trois dans le TNM8. Les tumeurs métastatiques avec atteinte des ganglions lymphatiques régionaux et extension extraganglionnaire sont classées comme pN3.

Initialement, il a été proposé que la classification pT2 de la tumeur primitive soit subdivisée pour faire la distinction entre l'invasion dans les corps spongieux et caverneux, car certains rapports ont indiqué que le risque de métastases était plus élevé chez les patients présentant une invasion du corps caverneux. L'ensemble de données du RCPATH publié en 2015 recommande de diviser les tumeurs du pénis de stade T2 en T2a (invasion du corps spongieux) et T2b (invasion du corps caverneux) sur la base des données probantes¹. Le manuel TNM8 recommande maintenant de classer les tumeurs à atteinte du corps spongieux comme T2 et à atteinte du corps caverneux comme T3, indépendamment de toute atteinte urétrale. L'ensemble de données du RCPATH a également fait l'objet d'une mise à jour en 2017 pour refléter le TNM8.

Dans le cas de tumeurs multiples, la tumeur présentant la plus haute catégorie T doit être classée et la multiplicité ou le nombre de tumeurs doit être indiqué entre parenthèses, p. ex. pT2 (m) ou pT2.

L'utilisation de la catégorie TX doit être évitée et il est préférable d'utiliser p. ex. la désignation « T (nombre) au moins » si une stadification complète n'est pas possible en raison de la nature de l'échantillon (p. ex. biopsies incisionnelles de petite taille) ou en présence de marges positives.

Si les structures profondes ne sont pas échantillonnées et/ou si la tumeur invasive s'étend jusqu'aux marges d'exérèse, la stadification devrait toujours être tentée, mais avec une désignation « pT1 au moins ». La désignation pTX (stadification impossible) doit être évitée autant que possible, même pour les biopsies de petite taille, car elle n'apporte aucune utilité clinique.

La catégorie M0 ne doit pas être utilisée dans la stadification pathologique. Le terme MX n'est plus utilisé.

Tumeurs de l'urètre pénien distal (TNM7 et TNM8)^{6,14}

Il convient de noter que les catégories N diffèrent considérablement entre les tumeurs du pénis et de l'urètre, et que l'extension extraganglionnaire ne constitue pas un critère de stadification N du cancer de l'urètre (c.-à-d. qu'il n'y a pas de catégorie N3). Il n'y a que très peu de changements entre TNM7 et TNM8.

Tumeur primitive (T) de l'urètre pénien mâle

Tx La tumeur primitive ne peut être évaluée.

T0 Aucun signe de tumeur primitive.

Ta Carcinome papillaire non invasif*.

Tis Carcinome in situ**.

T1 Tumeur infiltrant les tissus conjonctifs sous-épithéliaux.

T2 Tumeur infiltrant l'un des éléments suivants : corps spongieux, muscle péri-urétral.

T3 Tumeur infiltrant l'un des éléments suivants : corps caverneux.

T4 Tumeur infiltrant d'autres organes adjacents.

* Les auteurs de cet ensemble de données estiment que l'utilisation de cette catégorie de carcinome épidermoïde localisé non invasif est à éviter, car elle ne repose pas sur des données probantes. Cette catégorie comprend les carcinomes urothéliaux papillaires non invasifs, mais ils sont très rares dans l'urètre distal.

** Les auteurs de cet ensemble de données recommandent l'utilisation de la même terminologie (PeIN) pour les lésions épidermoïdes précancéreuses de l'urètre distal que pour celles du pénis.

Ganglions lymphatiques régionaux (N)

NX Les ganglions régionaux ne peuvent être évalués

N0 Aucune métastase ganglionnaire régionale

N1 TNM7 Métastase(s) dont la dimension maximale mesure jusqu'à 2 cm dans un seul ganglion lymphatique

TNM8 Métastase(s) dans un seul ganglion lymphatique régional

N2 TNM7 Métastase(s) dont la dimension maximale mesure plus de 2 cm dans un seul ganglion lymphatique, ou métastases de toute taille dans plusieurs ganglions

TNM8 Métastases ganglionnaires régionales multiples

Il n'y a pas de catégories pN ou cN différentes dans la classification TNM des tumeurs de l'urètre, contrairement à la classification TNM du cancer du pénis.

Métastase(s) à distance (M)

M0 Aucune métastase à distance*

M1 Métastase(s) à distance

* Ceci est une catégorie clinique, qui ne doit pas être utilisée dans les rapports pathologiques.

 **Retour**

Références

- 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 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, 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.