

# Penis und Urethra

## Klinische Angaben

- Basisangaben siehe Kapitel "Chirurgische Pathologie"
- Symptome
- klinischer Befund
- Klinische Differentialdiagnose
- Vorausgegangene Therapien: lokale topische, Radiotherapie, Chemotherapie.
- Resultate der histologischen Vorbefunde und der HPV-Diagnostik.
- Art und Lokalisation des Befundes (bei Resektaten Skizze oder Foto)

## Makroskopie

### Resektate

- Zustand des Gewebes
  - o Nativ/fixiert
  - o orientiert (Fadenmarkierungen, mitgegebener Skizze oder Foto) oder nicht
- Art des Gewebes
  - o Exzisionsbiopsie, Stanzbiopsie, Zirkumzision, Vorhautresektat, Glanssektomie, partielle Penektomie, totale Penektomie, Nachresektat
  - o Lymphknoten: Sentinellymphknoten, Lymphknotenbiopsie/-sampling, Lymphonodektomie für Staging: Inguinal, iliacal oder pelvin mit Angabe der Topographie: rechts, links
- Befundbeschreibung
  - o Lokalisation des Befundes: Präputium (Mukosa, Haut), coronaler Sulkus, Glans, Penisschaft, penile Urethra
  - o Art und Farbe der Läsion: Leukoplakie, Makel, Papel, Ulkus, Tumor
  - o Tumor (flach, polypoid, verrukös, ulzeriert, nekrotisch, hämorrhagisch eingeblutet): Grösse der Läsion mit Angabe in 3 Dimensionen, das heisst oberflächliche Ausdehnung und Tumordicke. Tumorrand breitbasig verdrängend oder unscharf infiltrierend
  - o Beziehung zu den Resektionsrändern: lateral, proximal, distal und tiefer Weichteilrand oder nicht bestimmbar. Bezug der Läsion zu anderen anatomischen Strukturen
- Zusätzliche Angaben
  - o Normale Haut / Schleimhaut
  - o Weitere Läsionen: Art, Grösse, Bezug zum Hauptbefund und zu den Resektionsrändern.

### Biopsie

- Anzahl Fragmente
- Grösse (in grösster Dimension)

## Verarbeitung/Zuschnitt

### Biopsie

Grundsätzlich sollten alle eingesandten Biopsie-Fragmente vollständig untersucht werden. Die Einbettung sollte orthogonal/senkrecht zur Hautoberfläche erfolgen, in Analogie zu Hautbiopsien.

### Resektate allgemein

- Schematische Zeichnung oder fotografische Dokumentation, insbesondere bei komplexen Präparaten
- Resektionsrand markieren, bei orientierten Präparaten mit 2 Farben: lateral (proximal und distal)
- Dokumentation aller makroskopischen Befunde
- Herde messen, Abstand von den Resektionsrändern, falls möglich entsprechend topographischer Orientierung gemäss Markierungen und eventuell zusätzlicher mitgegebener Zeichnung oder Foto durch Einsender

**Kleinere Exzisate:** in Querschnitten vollständig, Spindelenden / Pole getrennt und separat einbetten

**Circumcision:** Aufarbeitung im Uhrzeigersinn oder mit Längsschnitten. Weissliche oder gerötete Areale einbetten.

### Penektomie, partielle oder totale:

- Proximaler Resektionsrand der Urethra.
- Hautresektionsrand parallel zu den Exzisionslinien separat einbetten: rechts, links, anterior, posterior. Alternativ Schnittführung vertikal zum Resektionsrand bei kleinem Tumorabstand (< 3 mm) zum Resektionsrand.
- Partielle Penektomie nach Fixation zuerst längs in der Achse von Meatus – Urethra halbieren. Danach weitere Aufarbeitung je nach Lage und Ausdehnung des Tumors Tumorquerschnitte anfertigen.
- Kleinere Herdbefunde in Querschnitten vollständig einbetten
- Grössere Herdbefunde und Tumoren:  
Mindestens Querschnitt mit grösster Tumorausdehnung einbetten.
  - o Übergang Läsion / Normale Haut oder Schleimhaut
  - o Läsion Mitte und peripher
  - o Tumor der Glans: Längsschnitte einbetten
  - o Mindestens 1 Block/cm des grössten Durchmessers
  - o Makroskopisch nicht infiltrativ imponierende Läsionen vollständig einbetten
  - o Bezug zu den Resektionsrändern: Haut, Urethra, Skrotum, tiefer Weichteilresektionsrand
- Andere makroskopische Läsionen einbetten
- Normale Haut / Schleimhaut
  
- Fakultativ: Gewebe für Tumorbank

## Berichterstattung

### Allgemein:

- Lokalisation des Befundes / der Befunde
- Grösse des Befundes
- Beurteilung der Präparatränder
- Abstand der neoplastischen Läsion zu den Präparaträndern
- Befunde in residueller Haut / Schleimhaut

### A. Nicht-neoplastische Erkrankungen

Art und Ausdehnung der Läsion oft mit deskriptiver Diagnose

- Art und Ausdehnung der Läsion, eventuell deskriptive Diagnose.
  - o Infektiös bedingte, entzündliche Läsionen
  - o Granulomatöse Läsionen
  - o Balanitis Zoon
  - o Vaskulopathische Läsion, z.B. M. Wegener
  - o Bullöse / akantolytische Erkrankungen
  - o Pigmentstörungen wie lentiginöse Melanose
  - o Mediane Raphe-Zyste
- Kommentar, bei Bedarf mit Differenzialdiagnose

### B. Benigne Neoplastische Erkrankungen

#### Plattenepitheliale und glanduläre Läsionen

- Condyloma acuminatum, Zysten, verrukiformes Xanthom, Hautadnextumoren

**Melanozytäre Läsionen:** Nävuszellnävi, Lentigo, penile Melanose

**Mesenchymale Tumoren:** Hämangiom, Angiokeratom, Leiomyom unter anderen, vgl. aktuelle WHO-Klassifikationen der Tumoren des Penis und des Weichgewebes

#### Berichterstattung

- Lokalisation
- Vollständigkeit der Exzision

### C. Intraepitheliale Neoplasien

#### Plattenepitheliale intraepitheliale Neoplasien mit HPV-Assoziation

- o Penile intraepitheliale Neoplasie (PeIN)
- o Low grade plattenepitheliale intraepitheliale Neoplasie (LSIL),  
Synonym: PeIN 1 vom gewöhnlichen Typ; niedriggradige  
Plattenepitheldysplasie; flaches Condylom; Koilozytose
- o High grade plattenepitheliale intraepitheliale Neoplasie (HSIL), Synonyme:

PeIN 2 vom gewöhnlichen Typ; mässige Plattenepitheldysplasie;  
 PeIN 3 vom gewöhnlichen Typ; hochgradige Plattenepitheldysplasie und  
 plattenepitheliales in situ Karzinom

Histologische Varianten: warziger, basaloider Typ oder vom gemischten, basaloid-warzigen Typ

### **Plattenepitheliale intraepitheliale Vorläufer-Läsionen ohne HPV-Assoziation**

- Penile intraepitheliale Neoplasie (PeIN) vom differenzierten Typ, Synonym: Einfache PeIN, ist eine high grade intraepitheliale Neoplasie. Die Zellatypien sind basal bis parabasal gelegen.
- Lichen sclerosus und plattenepitheliale Hyperplasie sind häufig angrenzend an penile intraepitheliale Neoplasie des differenzierten Typs und Plattenepithelkarzinomen nachweisbar.

### **Andere, seltene Formen der PeIN:**

pleomorphe, spindelzellige, hellzellige, pagetoide Varianten

### **Glanduläre intraepitheliale Neoplasie**

- Extramammärer Morbus Paget.

### **Immunhistochemische Untersuchung:**

Eine zusätzliche immunhistochemische Untersuchung kann zur Klassifizierung der intraepithelialen Läsionen nützlich sein.

### **Intraepitheliale Neoplasien mit Assoziation zu HPV von hohem Risiko**

- p16 zeigt eine starke, abnorme, Block-artige Expression mindestens der basalen und parabasalen Zellschichten
- Ki-67 mit vermehrter nukleäre Expression auch gegen die Epitheloberfläche.
- p53 mit gelegentlichen bis mässig zahlreichen, wechselnd stark positiven neben negativen Zellkernen im Sinne eines Wildtypmusters.

### **Penile intraepitheliale Neoplasie vom differenzierten Typ**

- p16 zeigt keine oder variabel fleckförmige Expression
- Ki-67 mit vermehrter nukleärer Expression auch gegen die Epitheloberfläche.
- p53: Es liegt oft eine abnorme starke Überexpression in allen Zellkernen oder eine vollständig fehlende nukleäre Expression vor, mindestens in den basalen und parabasalen Zellen. Dieser Befund deutet auf eine Mutation des TP53 Gens hin.

## **D. Infiltrative epitheliale Tumoren**

### **Biopsie**

- Invasives Karzinom / Verdacht auf invasives Karzinom
- Histologischer Subtyp nach aktueller WHO-Klassifikation
- Grading des Tumors: G1 / G2 / G3
- Infiltrationstiefe
- Vorliegen von Lymphgefäss- und/oder Veneninfiltration
- Vorläuferläsion vorhanden ja/nein
- andere Befunde (z.B. Lichen sclerosus)

**Resektat**

- Art des Präparates mit topographischer Lokalisation:
  - o Penektomie (total oder partiell), Glansektomie, Zirkumzision, Urethrektomie
- **Histologischer Subtyp gemäss aktueller WHO-Klassifikation**
  - o **Nicht HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinome:**  
Plattenepithelkarzinom des gewöhnlichen Typs, pseudohyperplastisches Karzinom, pseudoglanduläres Karzinom, verruköses Karzinom, Carcinoma cuniculatum, papilläres Plattenepithelkarzinom NOS, adenosquamöses Karzinom, sarkomatoides Plattenepithelkarzinom, gemischtes Plattenepithelkarzinom
  - o **HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinome:**  
Basaloides Plattenepithelkarzinom, papillär-basaloides Plattenepithelkarzinom, warziges Plattenepithelkarzinom, warziges Karzinom, warzig-basaloides Plattenepithelkarzinom, hellzelliges Plattenepithelkarzinom, Lymphoepitheliom-artiges Plattenepithelkarzinom und andere, seltene Karzinome.
  - o Urothelkarzinome der Urethra
  - o Andere seltene Karzinome: Neuroendokrine Tumoren mit Varianten, Basalzellkarzinom, Adenokarzinome (siehe Kapitel Dermatopathologie der Hautadnexen).

**- Grading der Plattenepithelkarzinome: G1 / G2 / G3**Tabelle 1: Grading der Plattenepithelkarzinome des Penis (modifiziert von Royal College of Pathologists, Dataset for penile and distal urethral cancer histopathology reports, 2<sup>nd</sup> Edition 2015)

Merkmal	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Sarkomatoide Areale vorhanden (Grad 3)
Zytologische Atypien	Mild / gering	Mässig	Anaplasie	Sarkomatoid
Verhornung	Meist reichlich	Weniger prominent	Kann vorhanden sein	Fehlend
Interzellulärbrücken	Prominent, leicht nachweisbar	Gelegentlich	Wenig	Fehlend
Mitotische Aktivität	Selten	Ver mehrt	Reichlich	Reichlich
Tumorr and	Verdrängend wachsend / gut begrenzt	Infiltrativ / schlecht begrenzt	Infiltrativ / schlecht begrenzt	Infiltrativ / schlecht begrenzt

**- Ausdehnung der Invasion bei Primärtumoren des Penis und der Vorhaut**

- o Subepitheliale Stromainvasion
- o Invasion von Corpus spongiosum der Glans
- o Invasion von Corpus cavernosum
- o Invasion der penilen Urethra
- o Invasion von angrenzenden Strukturen (Skrotum, Anus)
- o Lymphovaskuläre Invasion
- o Invasion von Perineuralscheiden

- **Resektionsränder** befallen oder nicht: Angabe in mm, wobei >5 mm einem genügenden Abstand entsprechen.

**Resektionsränder von Penektomie, Glansekтомie:**

- urethralen Resektionsrand (wo zweckmässig)
- periurethrale Weichteile inklusive Lamina propria und Corpus spongiosum
- Corpus cavernosum Abstand zum zirkumferenziell Resektionsrand des Penisschaftes
- Peripherer Hautabstand
- Peripherer Rand der Glans
- Tiefer zentraler Weichteilrand (andere als periurethrale Weichteile, C. cavernosum oder des Penisschaftes bei Zirkumzision, Exzisionsbiopsie)

**Resektionsränder von Präparaten der Zirkumzision**

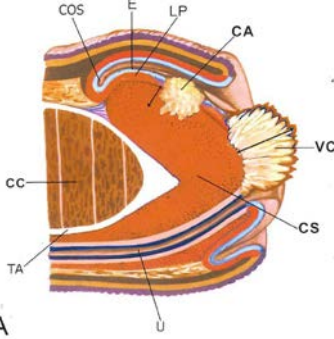
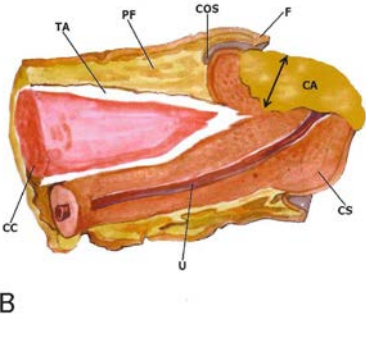
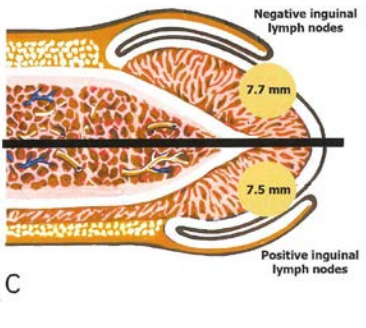
- Resektionsrand von Glans / coronalem Sulcus
- Peripherer Hautresektionsrand
- Tiefer zentraler Weichteilrand

- **Infiltrationstiefe/Tumordicke der penilen Plattenepithelkarzinome** bestimmen:

Die Tumordicke ist einfacher messbar als die Infiltrationstiefe

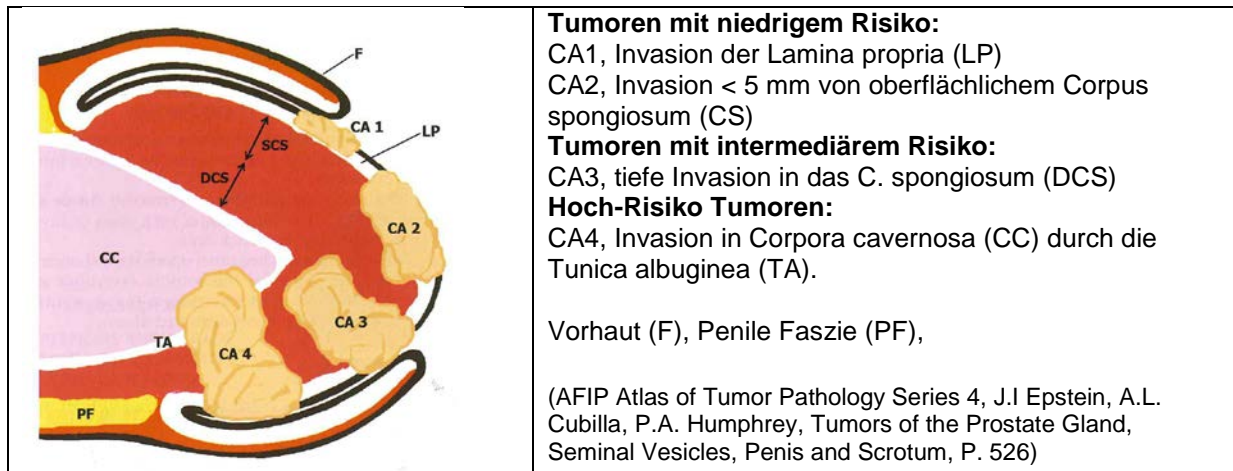
Abb. 1: Schematische Bestimmung der Tumordicke:

Legende: E=Epithel, CC=C. cavernosa, COS=Coronaler Sulcus, CS=C. spongiosum, LP=Lamina propria, TA=Tunica albuginea, U=Urethra, VC=verruköses Karzinom

 <p>A</p>	 <p>B</p>	 <p>C</p>
<p>- Maximale Invasionstiefe eines kleineren Tumors (CA) gemessen von der Basalzellschicht des angrenzenden E zum tiefsten Punkt der Invasion des CS.</p> <p>- Grössere Tumordicke eines verrukösen Karzinoms (VC), nahe der TA, wird von der Granularzellschicht zum tiefsten Punkt der Invasion in der Lamina propria gemessen. CC sind nicht befallen.</p>	<p>Tumor der Glans mit 9 mm Invasionstiefe, infiltriert tief in CS, nahe TA</p>	<p>Tumordicke von Patienten mit und ohne inguinale Lymphknotenmetastasen. Kein Unterschied der Metastasen-Inzidenz bei einer Tumordicke von 5-10 mm (mittlere Tumordicke von 7,5 bzw. 7,7 mm)</p>

(AFIP Atlas of Tumor Pathology Series 4, J.I Epstein, A.L. Cubilla, P.A. Humphrey, Tumors of the Prostate Gland, Seminal Vesicles, Penis and Scrotum, P. 523)

## Anatomische Infiltrationstiefe in Relation zum Risiko für Lymphknotenmetastasen



Bei einer Tumordicke von <5 mm ist das Risiko von Lymphknoten minimal

### - Primärtumoren der distalen Urethra

#### Ausdehnung der Invasion

- Subepitheliale Stromainvasion
- Invasion von Corpus spongiosum der Glans
- Invasion von Corpus cavernosum
- Invasion von angrenzenden Strukturen (Skrotum, Anus)
- Lymphovaskuläre Invasion
- Invasion von Perineuralscheiden

- **Resektionsränder** befallen oder nicht: Angabe in mm, wobei > 5mm einem genügenden Abstand entsprechen

- urethraler Resektionsrand proximal und distal
- periurethrale Weichteile
- Corpus cavernosum
- Penisschaft zirkumferenziell Resektionsrand
- Abstand zum tiefen Resektionsrand

### - TNM Klassifikation der gemäss der aktuellen TNM Klassifikation der UICC:

In der TNM-Klassifikation ist das T-Stadium und N-Stadium für Tumoren des Penis und der distalen Urethra verschieden.

- Plattenepithelkarzinome des Penis
- Urothelkarzinome der penilen Urethra

### - Weitere Befunde:

- Intraepitheliale plattenepitheliale Neoplasie vorhanden ja/nein.- Wenn PeIN 2 oder 3 vorhanden, dann Bezug zu den Resektionsrändern angeben.
- Lichen sclerosus, wenn vorhanden
- Papilläres, nicht invasives Urothelkarzinom (pTa-Läsion) oder urotheliales in situ Karzinom
- Andere Haut-/Schleimhautläsionen

### **Zusatzuntersuchungen: Immunhistochemische Untersuchungen**

- Intraepitheliale Neoplasie des Plattenepitheltyps und invasives Plattenepithelkarzinom, fakultativ: p16, p53 und Ki67 / MIB1 zur Bestimmung von Assoziation mit HPV von high risk Typ.
- M. Paget:  
Primärer M. Paget von Penis / Skrotum in der Regel mit Expression von CK7, CEA, Her-2, Androgenrezeptor.  
M. Paget sekundär zu Urothelkarzinom positiv für CK7 und CK20, Gata3.  
Paget bei anorektalem Karzinom ist positiv für CK20, CDX2 aber CK7 negativ.  
Differentialdiagnose zu in situ Melanom mit S100, Melan A, und HMB45.

Die zusätzlichen immunhistochemischen Untersuchungen können die Beurteilung des Befalls der Resektionsränder in kritischen Fällen erleichtern.

## **E. Melanozytäre Tumoren**

### **Berichterstattung**

- Art des Präparates
- Art der Läsion: Histologischer Typ gemäss aktuell gültiger WHO-Klassifikation der Hauttumoren
- Pigmentierung ja/nein
- Angabe zur Tumordinfiltrationstiefe, Clark-Level:
  - o wie bei Hautmelanomen (siehe Leitlinie Haut)
  - o in der Schleimhaut sind Clark-Level nicht anwendbar
- Tumordicke nach Breslow:  
Messen der Infiltrationstiefe wie beim Melanom der Haut.
- Mitosen Anzahl
- Regressive Veränderungen ja/nein
- Lymphangiosis / Haemangiosis melanomatosa ja/nein
- In situ Komponente ja/nein, Typ der in situ Läsion
- Abstand des Melanoms und der eventuell vorhandenen in situ Komponente zu Resektionsrändern
- TNM Klassifikation: Gemäss der aktuellen TNM-Klassifikation der UICC, siehe Kapitel Haut.
- Angaben zu zusätzlichen immunhistochemischen und molekularen Zusatzuntersuchungen

## **F. Lymphonodektomie**

Meistens werden inguinale Lymphknoten entfernt, gelegentlich auch pelvine.  
Die Anzahl inguinale Lymphknotenmetastasen, die maximale Metastasengrösse und perinodale Weichteilinfiltation kann für die pelvine Lymphonodektomie entscheidend sein.

- Makroskopie



- Art des Resektates: Sentinel-Lymphknoten, Lymphonodektomie inguinal / pelvin
- Gesamtzahl der Lymphknoten
- Maximaler Durchmesser
- Tumorverdächtig: ja/nein

Alle Lymphknoten müssen untersucht werden. Auch grosse, makroskopisch klar befallene Lymphknoten vollständig zur Histologie einbetten, da die extranodale Tumordinfiltration die Prognose beeinflusst.

Sentinel-Lymphknoten:

- Bei Peniskarzinomen Aufarbeitung wie Sentinel-Lymphknoten beim Mammakarzinom (siehe Leitlinie Mamma).
- Bei malignem Melanom Aufarbeitung wie bei Melanom der Haut (siehe Leitlinie Haut)

**Berichterstattung:**

- Art des Präparates: Sentinel-Lymphknoten, Lymphonodektomie inguinal / pelvin
- Topographische Angabe: Lymphknotenstation, rechts, links
- Gesamtzahl und Anzahl der befallenen Lymphknoten
- Grösse der Metastasen (Makro- vs. Mikrometastase vs isolierte Tumorzellen)
- Infiltration in das perinodale Weichgewebe
- TNM Klassifikation: Gemäss der aktuellen Klassifikation der UICC

## **G. Maligne mesenchymale Tumoren**

- Art des Präparates mit topographischer Lokalisation:
  - Biopsie
  - Penektomie (total oder partiell), Glansektomie
- Histologischer Typ gemäss aktueller WHO-Klassifikation der Tumoren des Penis und ergänzend der WHO-Klassifikation der Weichteiltumoren
- Infiltrationstiefe
- Vorliegen von Lymphgefäss- und/oder Veneninfiltration
- Abstand des Tumors zu den Resektionsrändern
- TNM-Klassifikation unklar: Gemäss der aktuellen TNM-Klassifikation der UICC, siehe Kapitel Weichgewebe (in Analogie zu oberflächlichen Tumoren der Extremitäten möglich).
- Angaben zu zusätzlichen immunhistochemischen und molekularen Zusatzuntersuchungen

## Referenzen

1. Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Geneva, Switzerland: WHO Press; 2016.
2. Epstein JH, Humphrey PA, Cubilla AL. Tumors of the Prostate Gland, Seminal Vesicles, Male Urethra, Penis and Scrotum. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 2011 Atlas of Tumor Pathology.
3. International Union against Cancer UICC, 2017. TNM Classification of Malignant Tumours (8<sup>th</sup> Edition) Brierly JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (Eds). New York: Wiley-Blackwell
4. RCPATH (Royal College of Pathologists) (2015). Dataset for penile and distal urethral cancer histopathology reports. <https://www.rcpath.org/resourceLibrary/dataset-for-penile-and-distal-urethral-cancer-histopathology-reports.html> (Accessed 1st March 2016)
5. College of American Pathologists (6.2017). Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of Penis. <https://documents.cap.org/protocols/cp-penis-17protocol-4010.pdf>
6. ICCR (International Collaboration on Cancer Reporting). Carcinoma of the Penis and Distal Urethra Histopathology Reporting Guide. <http://www.iccr-cancer.org/getattachment/Datasets/Published-Datasets/Urinary-Male-Genital/Carcinoma-of-the-Penis-TNM8/ICCR-Carcinoma-penis-distal-urethra-1st-ed-V1-1-bookmarked-guide.pdf>
7. Velazquez EF, Bock A, Soskin A, Cudas R, Arbo M, Cubilla AL. Preputial variability and preferential association of long phimotic foreskins with penile cancer: an anatomic comparative study of types of foreskin in a general population and cancer patients. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27(7):994-998.
8. Daling J, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. *Int J Cancer.* 2005; 116(4):606-616.
9. Madsen BS, van den Brule AJ, Jensen HL, Wohlfarth J, Frisch M. Risk factors for squamous cell carcinoma of the penis: population-based case-control study in Denmark. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17(10):2683-2691.
10. Lont AP, Kroon BK, Gallee MP, van Tinteren H, Moonen LM, Horenblas S. Pelvic lymph node dissection for penile carcinoma: extent of inguinal lymph node involvement as an indicator for pelvic lymph node involvement and survival. *J Urol.* 2007; 177(3):947-952.
11. Pandey D, Mahajan V, Kannan RR. Prognostic factors in node-positive carcinoma of the penis. *J Surg Oncol.* 2006; 93(2):133-138.
12. Guimarães G, Lopes A, Campos RS, et al. Front pattern of invasion in squamous cell carcinoma of the penis: new prognostic factor for predicting risk of lymph node metastases. *Urology.* 2006; 68(1):148-153.
13. Cubilla AL, Reuter V, Velazquez E, Piris A, Saito S, Young RH. Histologic classification of penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primary resection. *Int J Surg Pathol.* 2001; 9(2):111-120.
14. Cubilla AL, Velazquez EF, Reuter VE, Oliva E, Mihm MC Jr, Young RH. Warty (condylomatous) squamous cell carcinoma of the penis: a report of 11 cases and proposed classification of verruciform tumors penile tumors. *Am J Surg Pathol.* 2000; 24(4):505-512.
15. Cubilla AL, Velazquez EF, Young RH. Pseudohyperplastic squamous cell carcinoma of the penis associated with lichen sclerosis — an extremely well-differentiated non verruciform neoplasm that preferentially affects the foreskin and is frequently misdiagnosed: a report of 10 cases of a distinctive clinicopathologic entity. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(7):895-900.
16. Barreto JE, Velazquez EF, Ayala E, Torres J, Cubilla AL. Carcinoma cuniculatum of the penis — a distinctive variant of penile squamous cell carcinoma: report of 7 cases. *Am J Surg Pathol.* 2007; 31(1):71-75.
17. Cubilla AL, Reuter VE, Gregoire L, et al. Basaloid squamous cell carcinoma: a distinctive HPV related penile neoplasm: a report of 20 cases. *Am J Surg Pathol.* 1998; 22(6):751-761.
18. Velazquez EF, Melamed J, Barreto JE, Agüero F, Cubilla AL. Sarcomatoid carcinoma of the penis: a clinicopathological study of 14 cases. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29(9):1152-1158.
19. Cubilla AL, Ayala MT, Barreto JE, Bellasai JG, Noël JC. Surface adenosquamous carcinoma of the penis: a report of three cases. *Am J Surg Pathol.* 1996;20(2):156-160.
20. Slaton JW, Morgenstern N, Levy DA, et al. Tumor stage, vascular invasion and the percentage of poorly differentiated cancer: independent prognosticators for inguinal node metastasis in penile squamous cancer. *J Urol.* 2001; 165(4):1138-1142.
21. Maiche AG, Pyrhonen S, Karkinen M. Histological grading of squamous cell carcinoma of the penis. *Br J Urol* 1991;67:522-526
22. Velazquez EF, Ayala G, Liu H, et al. 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.* 2008;32(7):974-979.
23. Chau A, Torres J, Pfannl R, et al. 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.* 2009;33:1042-1048.
24. Emerson RE, Ulbright TM, Eble JN, Geary WA, Eckert GJ, Cheng L. Predicting cancer progression in patients with penile squamous cell carcinoma: the importance of depth of invasion and vascular invasion. *Mod Pathol.* 2001; 14(10):963-968.
25. Guimaraes GC, Cunha IW, et al. Penile squamous cell carcinoma clinicopathological features, nodal metastasis and outcome in 333 cases. *J Urol.* 2009; 182(2):528-534.

26. Chaux A, Caballero C, Soares F, et al. The prognostic index: a useful pathologic guide for prediction of nodal metastases and survival in penile squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33(7):1049-1057.
  27. Velazquez EF, Soskin A, Bock A, Cudas R, Barreto JE, Cubilla AL. 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.* 2004; 28(3):384-389.
  28. Ficarra V, Zattoni F, Cunisco SC, et al. Lymphatic and vascular embolizations are independent predictive variables of inguinal 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.* 2005; 103(12):2507-2516.
  29. Kattan MW, Ficarra V, Artibani W, et al; GUONE Penile Cancer Project Members. Nomogram predictive of cancer specific survival in patients undergoing partial or total amputation for squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 2006;175(6):2103-2108.
  30. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York, NY: Springer; 2017.
  31. Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova JL, Ricos JV, Calabuig C. Prospective validation of the association of local tumor stage and grade as a predictive factor for occult lymph node micrometastasis in patients with penile carcinoma and clinically negative inguinal lymph nodes. *J Urol.* 2001; 165(5):1506-1509.
  32. Hungerhuber E, Schlenker B, et al. Risk stratification in penile carcinoma: 25-year experience with surgical inguinal lymph node staging. *Urology.* 2006; 68(3):621-625.
  33. Cubilla AL, Pfannl R, Rodriguez I, et al. Morphological characterization and distribution of penile precancerous lesions using a simplified nomenclature: a study of 198 lesions in 115 patients. *Lab Invest.* 2008;88:696(A).
  34. Pfannl R, Hernandez M, Velazquez EF, et al. Expression of p53 and p16 in differentiated and warty/basaloid penile intraepithelial neoplasia (PeIN). *Lab Invest.* 2008;88:807(A).
  35. Ortell J, Caballero C, Iglesias M, Chaux A, Amat L, Ayala E et al. 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* 2011;58:925-933
  36. Cubilla AL, Piris A, Pfanni R, Rodriguez I, Agüero F, Young RH. Anatomic levels: important landmarks in penectomy specimens; a detailed anatomic and histologic study based on the examination of 44 specimens. *Am J Surg Pathol.* 2001;25:1091-1094.
  37. Corbishley CM, Rajab RM, Watkin NA. Clinicopathological features of carcinoma of the distal penile urethra. *Semin Diagn Pathol* 2015;32:238-244
  38. Oxley JD, Corbishley C, Down L, Watkin N, Dickerson D and Wong NA. Clinicopathological and molecular study of penile melanoma. *J Clin Pathol* 2012;53:228-231
- 

Autor:

P.A. Diener

Juni 2020