

Svensk Förening för Patologi – Svensk Förening för Klinisk Cytologi			
Dokumentnamn Penistumörer			Dok. nr. 1
Framtagen av URO-KVAST	Utgåva Version 1.0	Fastställt 2026-xx-xx	Sida 1(xx)

Riktlinjer för omhändertagande och besvarande av penistumörer utformade av KVAST
(Kvalitets- och standardiseringsgruppen inom Svensk förening för Patologi)

Innehållsförteckning

1. Klinisk bakgrundsinformation.....	2
2. Anvisningar för provtagarens hantering av provet.....	4
3. Anamnestisk remissinformation.....	5
4. Hantering av prover på patologlaboratoriet/utskärningsanvisningar	5
5. Analyser.....	10
6. Rekommenderade klassifikationssystem.....	11
7. Information i remissens svarsdel.....	17
8. Administrativt SNOMED-koder	19
9. Övrigt	20
10. Referenser.....	21
Appendix 1. Förslag på svarsmall för peniscancer	22

1. Klinisk bakgrundsinformation

Peniscancer är en ovanlig cancersjukdom med knappt 100 fall av invasiv peniscancer per år i Sverige och drygt 70 fall av PeIN (penil intraepitelial neoplasi). De flesta är över 60 år men även yngre kan drabbas. Drygt 95% av cancerfallen utgörs av skivepitelcancer. Prognosen är generellt sett god.

Skivepitelcancer i penis och PeIN indelas i HPV-associerad och HPV-oberoende form. Cirka hälften av cancerfallen är HPV-associerade.

Båda grupperna har morfologiska subtyper (se sid. 10-11). Vid blandade tumörer rekommenderas att procentandelen av de olika subtyperna anges.

För PeIN finns det skillnader i behandlingsstrategi. Vid utbredda lesioner eller PeIN lokaliserad till glans rekommenderas oftast topikal krämbehandling som första linjens behandling. Imikvimodkräm används hos yngre patienter med HPV-associerad PeIN. Topikal 5-Fluorouracil (5-FU) används vid HPV-oberoende PeIN (även kallad differentierad PeIN) eller hos äldre patienter.

För närvarande finns det inga etablerade skillnader i behandling mellan HPV-associerad och HPV-oberoende invasiv skivepitelcancer. Patienter med HPV-associerad cancer har bättre prognos jämfört med patienter med HPV-oberoende.

HPV-associerad PeIN utgör 80% av alla PeIN. HPV-oberoende PeIN tenderar att utvecklas hos något äldre män än HPV-associerad PeIN.

Ca 30% av PeIN progredierar till invasiv cancer. Av dessa fall kommer 25% från HPV-associerad PeIN.

Högrisk-HPV är associerad med ca 1/3 av alla fall med peniscancer, där HPV16 är den vanligaste subtypen. Fimosis är den riskfaktor som har starkast samband med utvecklingen av peniscancer. Tidig omskärelse anses ha stor betydelse för att reducera risken. Även kronisk inflammation, lichen sklerosus, rökning, lågt socioekonomiskt status och multipla sexualpartners är associerade med ökad risk.

Övriga typer av primära tumörer i penis utgörs främst av Kaposi sarkom, basalcells cancer, melanom och extramammar Pagets sjukdom. Metastaser till penis är ovanliga men kan förekomma, främst från prostata-, urinblåse-, kolon- och njurcancer. Malignt lymfom kan i enstaka fall engagera penis. Direkt tumörövertväxt till penis kan förekomma vid avancerad prostatacancer.

En stor andel patienter med peniscancer kan idag behandlas med organbevarande kirurgi, vilket medger bättre möjlighet att bevara sexuell funktion. Målsättningen med primärbehandlingen är radikalitet och samtidig organbevarande strategi. Oftast är 3–5 millimeters fria marginaler tillräckligt. Organbevarande kirurgiska alternativ omfattar lokal excision, total glans-resurfacing samt glansektomi med rekonstruktion. Vid lokalt avancerad sjukdom utförs partiell eller total amputation.

Patienter med invasiv peniscancer och kliniskt N0 bör genomgå ultraljud av inguinala lymfkörtlar med eventuell ultraljudsledd finnålspunktion (FNAC) vid avvikande körtlar samt DT buk för bedömning av inguinal och/eller pelvin lymfadenopati. Hos patienter med kliniskt

misstänkta eller histologiskt verifierade lymfkörtelmetastaser där kurativt syftande behandling är aktuell rekommenderas ¹⁸F-FDG PET-DT.

¹⁸F-FDG PET-DT är en icke-invasiv kombinerad nuklearmedicinsk och radiologisk undersökning som har visat sig vara ett värdefullt komplement till konventionell morfologisk bilddiagnostik och kan ersätta en separat DT-undersökning. Metoden har dock låg sensitivitet för detektion av små lymfkörtelmetastaser (<10 mm) och bör därför inte användas som rutinundersökning för patienter med kliniskt N0-status.

Dynamisk sentinel node-diagnostik (DSNB från engelskans *dynamic sentinel node biopsy*) innefattar preoperativt ultraljud av ljumskarna med fin nålpunktion av suspekta lymfkörtlar, lymfscintigrafi med 99mTechnetium nanokolloid, SPECT-DT, preoperativ injektion av patentblått samt peroperativ identifikation av sentinel node-lymfkörtlar med geigermätare, visuell inspektion och palpation.

Radikal lymfkörtelutrymning är standardbehandling vid inguinala och pelvina lymfkörtelmetastaser.

Diagnostik och uppföljning av peniscancer sker regionalt vid Norrlands universitetssjukhus i Umeå, Södersjukhuset i Stockholm, Universitetssjukhuset Örebro, Universitetssjukhuset i Linköping, Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg och Skånes universitetssjukhus i Malmö. Samtliga fall med PeIN och peniscancerfall tas upp på den nationella multidisciplinära konferensen, aktuellt på Skånes Universitetssjukhus i Malmö eller Universitetssjukhuset i Örebro, som ansvarar för konferensen med två års intervall. Konferensen hålls en gång per vecka.

2. Anvisningar för provtagarens hantering av provet

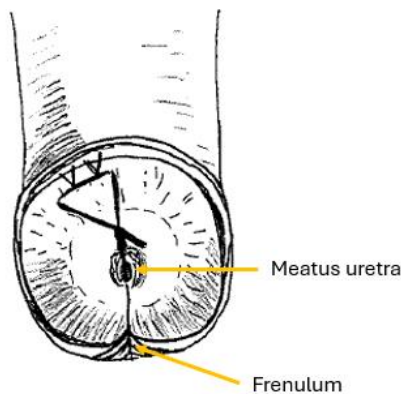
Operationspreparat skickas in färska eller i formalin. Som fixativ rekommenderas buffrad formalin 10% (formaldehyd 4%). Använd en volym motsvarande minst 10 gånger preparatvikten. Fixering sker 24–48 timmar.

Biopsier bör fixeras i formalin i ca 24 timmar.

Biopsier

Skickas i formalin till patologiavdelning.

Excisionsbiopsier



Nåla upp preparatet på korkplatta.

För orientering sätts en enkel sutur i distal riktning (mot meatus) och eventuellt en dubbelsutur mot annan för operatören intressant resektionsrand.

Gör en skiss av excisionslokalen i remissen.

Skickas i formalin till patologiavdelning.

Förhudspreparat (med eller utan tumörfrågeställning)

Om radikalitetsbedömning är viktig, nåla upp preparatet på korkplatta och tuscha eller suturmarkera kirurgiska resektionsytor. Ange i anamnesen vad markeringarna representerar. Skickas i formalin till patologiavdelning. Preparat med större exofytiska tumörer bör dock skickas färskt, med fördel på is, för möjlighet till biobankning.

Total/partiell glans resurfacing

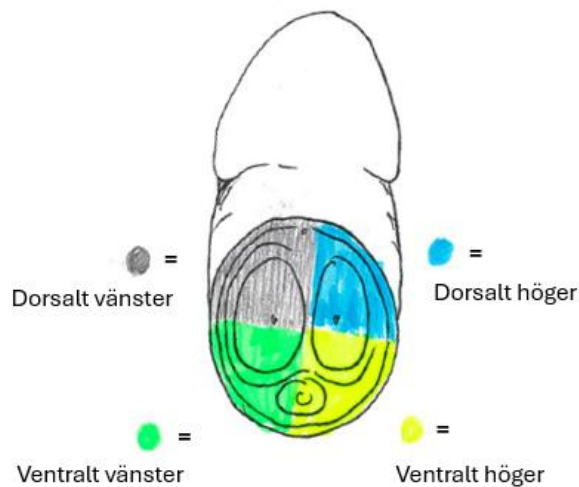
Nåla upp preparatet på korkplatta med resektionsytan mot korkplattan.

Markera meatus med enkel lång sutur.

Tuscha eller suturmarkera kirurgiska resektionsytor. Ange i anamnesen vad markeringarna representerar.

Skickas i formalin till patologiavdelning.

Glanssektomi och partiell/total penektomi



Tuscha resektionsytor enligt ovan (dorsalt höger – blått, dorsalt vänster – svart, ventralt höger – gult, ventralt vänster – grönt) alternativt suturmarkera.

Nåla upp på korkplatta med resektionsytan nedåt.

Kateter ska *inte* vara i.

Skicka preparatet färskt, med fördel på is, från operation till patologiavdelning för möjlighet till biobankning.

Fryssnitt från uretra och distala delarna av corpus cavernosa kan skickas separat.

3. Anamnestisk remissinformation

Av remissen ska följande framgå:

- Patientens namn och personnummer.
- Remitterande enhet och läkare.
- Känd smittfara (HIV, HBV, HCV).
- Datum och tidpunkt när preparatet lagts i formalin om det inte skickas färskt.
- Adekvata uppgifter om sjukhistoria och undersökningsfynd exempelvis primärtumör eller återfall. Tidigare kirurgisk eller onkologisk behandling och kliniskt TNM-stadium.
- Uppgifter om vad operationsmaterialet i sin helhet omfattar.
- Antalet burkar skall anges på remiss. Numrering eller annan märkning på preparatburk ska överensstämma med remissuppgifter. (OBS! Ej märkning på locket).
- Datum för planerat återbesök om det är av vikt.

4. Hantering av prover på patologilaboratoriet/utskärningsanvisningar

Följande ska bedömas vid utskärning:

- Antal tumörer.
- Utseende (ex exofytiskt eller endofytiskt växtsätt).
- Tumörstorlek i mm (3 dimensioner).

- Tumörens lokalisation och förhållande till andra makroskopiskt identifierbara strukturer såsom meatus, uretra, corpus spongiosum, corpora cavernosa, coronal sulcus eller frenulum.
- Relationen mellan tumören eller tumörerna och de synliga resektionsplanen. Detta inkluderar proximal resektionsrand, corpora, uretra, cirkumferentiellt blottat penisskaft (Bucks fascia), perifer hud eller glans yta.
- Övriga fynd, t.ex. vita/röda plack, ulcerationer och noduli.
- Fotografi bör tas av preparatet såväl före som i en del fall under utskärning.

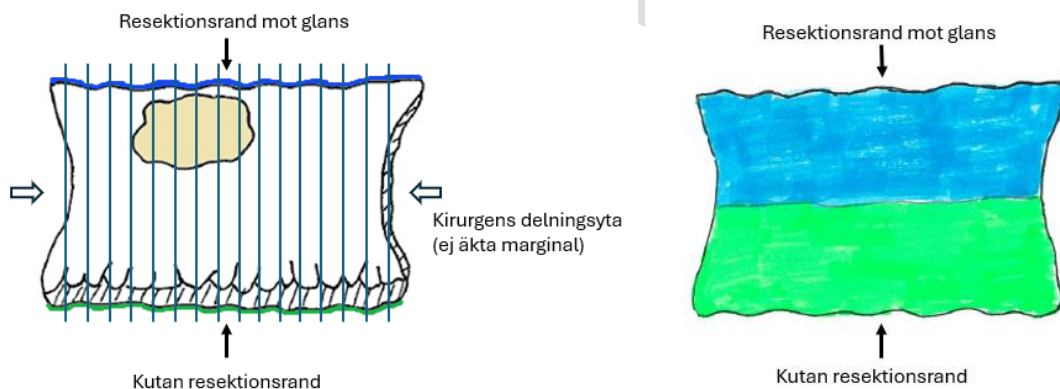
Var god se respektive utskärningsavschnitt nedan.

Detaljerade protokoll för bedömning av stansar och hudbiopsier etc. hanteras enligt KVAST dokument för hudpatologi.

Kilexcisioner från glans penis

Kilexcisioner från glans penis är ellipsoida eller triangulära och oftast med en synlig del av sulcus coronarius vid ena ändan och en del av corpus spongiosum vid den djupa delen. Orientering ska ske av kliniker om bedömning av radikalitet är av vikt. Skiss ska upprättas av kirurgen och marginaler ska tuschas. Preparatet skärs och allt materialet bör bäddas.

Förhudspreparat

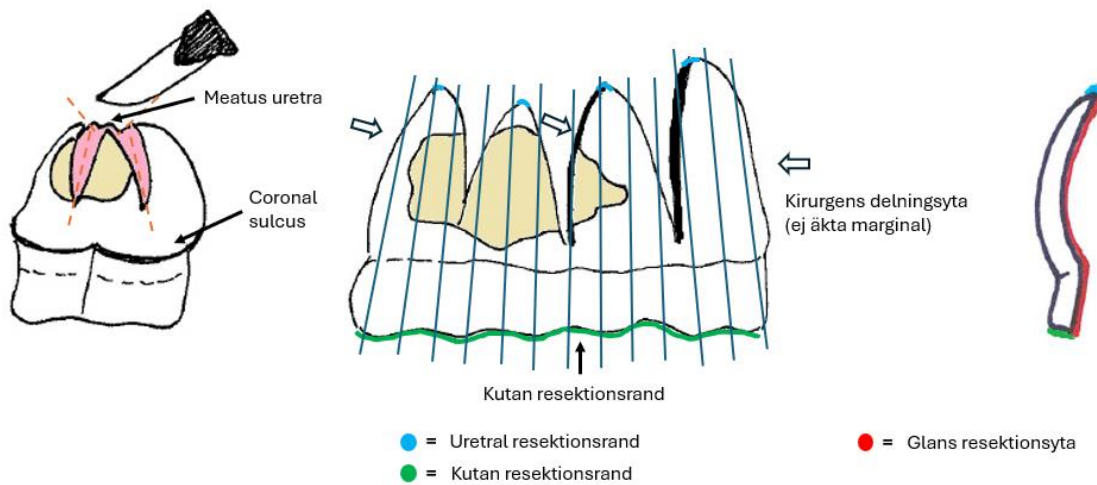


Förhudspreparat klipps oftast upp vid operationen och då skapas en delningsyta som inte representerar en äkta resektionsrand.

Om preparatet inkommer otuschat, tuscha då resektionsytan i två olika färger, en färg mot glans/coronal sulcus resektionsyta och en mot resektionsranden mot perifer hud/penisskaft. Skär genom preparatet vinkelrätt/perpendikulärt till dessa marginaler.

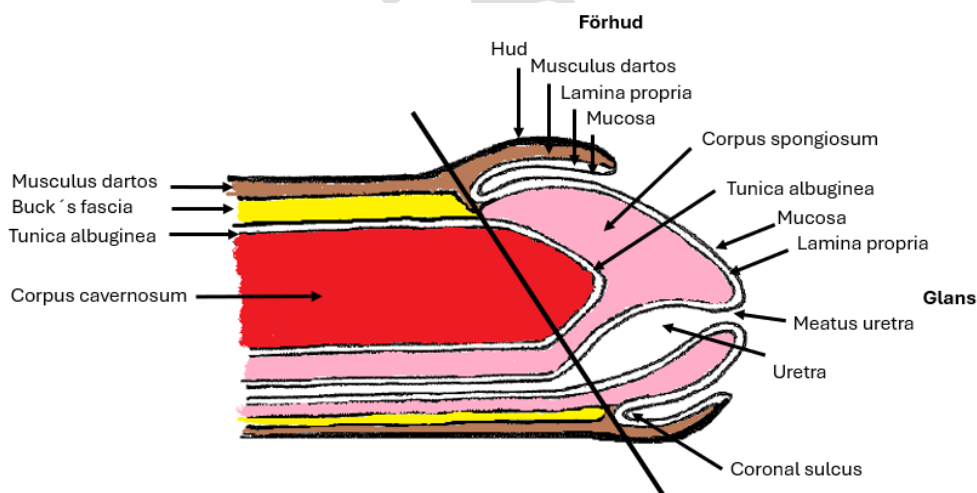
Vid misstanke om peniscancer eller precancerösa lesioner (PeIN) bör hela preparatet bäddas. Vid exempelvis frågeställningen lichen sclerosus tas representativa bitar.

Total/partiell glans resurfacing



Glans resurfacing-preparat inkommer som glanshud med vidsittande sulcus coronarius och ibland med del av förhud. Oftast skickas en separat provexcision från meatus samt varierande antal peroperativa fryssnitt. Glanshuden är indelad i fyra bitar av operationstekniska skäl. Observera att "delningsytorna" på preparatet inte representerar äkta resektionsränder (se skiss). Resektionsränderna mot hud, glans och meatus tuschas i olika färger. Snitt tas enligt skiss. Allt bör bäddas.

Glansektomi



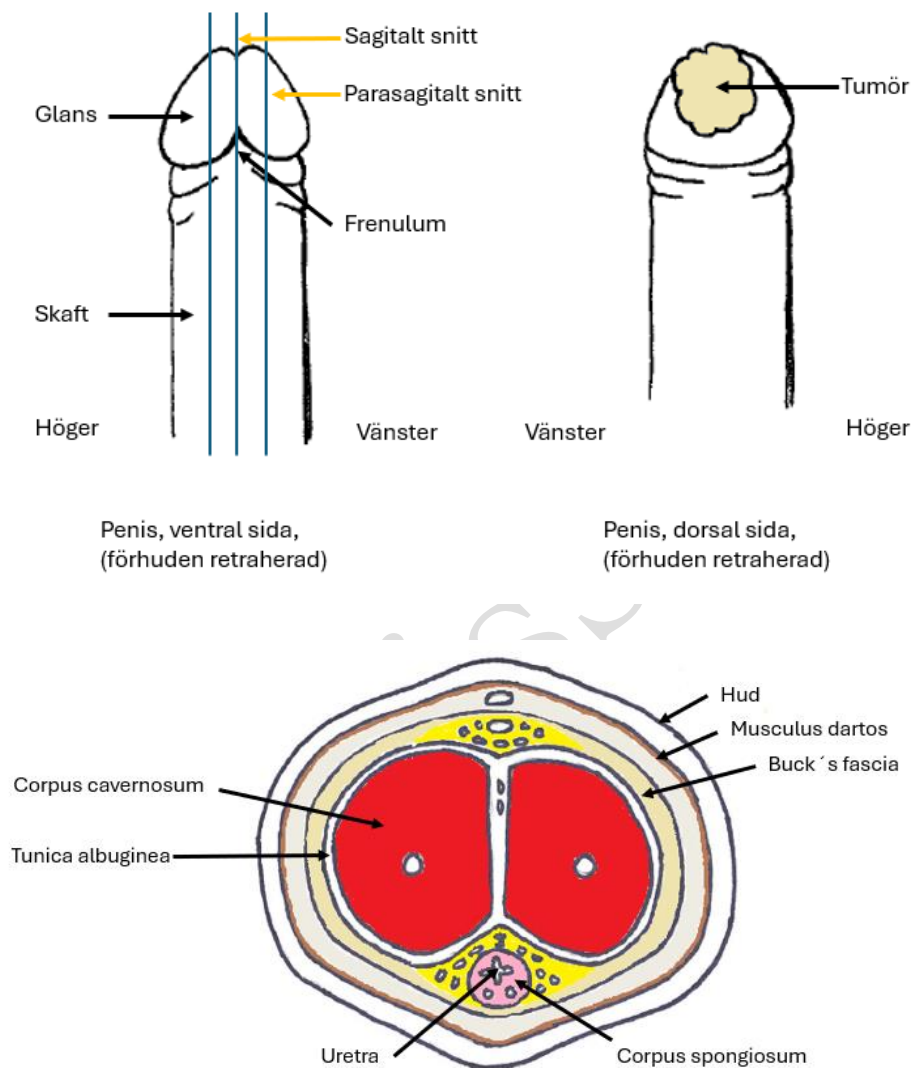
Preparatet inkluderar glans, corpus spongiosum, meatus, distala uretra och sulcus coronarius med eller utan förhud. På ovanstående skiss går den svarta linjen genom sulcus coronarius och markerar gränsen för glans. Det finns anatomiska varianter av hur långt corpora cavernosa sträcker sig distalt. I två tredjedelar av penektomier sträcker sig de mest distala delarna av corpora cavernosa in i glans (som på skissen). I en tredjedel av fallen är corpora cavernosa begränsad till skaftet.

Om preparatet inkommer otuschat, tuscha resektionsytan i fyra färger enligt skissen i avsnitt 2.

Om möjligt sondera uretra och skär sagittala eller horisontella snitt längs med uretra utifrån tumörens lokalisering. Bädga gärna storsnitt för att visualisera tumörens infiltrationsdjup och relationen till resektionsränder.

Se avsnittet för partiell/total penektomi hur bitar ska tas.

Partiell/total penektomi



Större preparat orienteras genom att man identifierar glans och sulcus coronarius samt i förekommande fall förhuden.

Om anatomin är svåröverskådlig pga tumören kan man ofta orientera sig med hjälp av uretra eller corpora cavernosa.

Om preparatet inkommer otuschat, tuscha resektionsytan i fyra färger enligt skissen i avsnitt 2.

Glansektomier och partiella och totala penektomier bör skäras med sagittala/longitudinella snitt, dels centralt genom uretra, dels genom båda corpora cavernosa. Om möjligt sondera uretra och skär längs med sonden. Därefter anpassas utskärningen efter preparatets utseende.

Preparat med PeIN och utan tydlig invasion i corpus spongiosum bäddas hela glans/hela förändringen om den är tydlig. Om tumören sitter lateralt skär man i vinkel mot sagitala planet (tex 45 graders vinkel) för att kunna visualisera vilka anatomiska strukturer tumören växer i.

En variant som kan användas vid totala penektomier och längre partiella amputat är transversala radierande snitt från den proximala delen av penis. Man kan ta en transversal skiva som inkluderar hela proximala resektionsytan. Dock brukar uretras resektionsrand vara indragen i preparatet, varför man även behöver ta en transversal skiva något mer distalt för att få med uretra. Därefter fortsätter man med longitudinella snitt genom uretra.

Ta bitar för att kunna bedöma följande:

- Tumörens maximala invasionsdjup (både tjocklek och anatomisk struktur).
- Mäta marginalen från tumör till resektionsränder (till corpora cavernosa, uretra och hud).
- Det rekommenderas att man bäddar storsnittsbitar innehållande glans, tumören, uretras mynning samt resektionsrand.
- Vid välavgränsade tumörer med god resektionsmarginal kan man bädda resektionsranden som en transversal skiva som visualiserar corpora cavernosa-, uretra- och hudmarginalerna.
- Ta minst en liten rutinbit för immunhistokemi.
- Ta även bitar från icke involverad glans, hud eller förhud.

Alla bitar som tas ritas in på fotografi/skiss.

Uretraresektat för distala uretratumörer

Tumörer utgående från distala uretra är oftast av typen skivepitelcancer. Kirurgisk behandling inkluderar glansektomi och uretrektomi samt eventuell partiell eller total penektomi som handläggs på samma sätt som primär peniscancer. Bitar från uretra och dess relation till omgivande strukturer är viktiga. Distala och proximala ändarna bör vara utmarkerade. Cirkumferentiella ytan tuschas. Tumörområdet tvärsnittas och bäddas i sin helhet. Vid kort eller osäker marginal bäddas änden/ändarna som longitudinella skivor (s.k. ”tårtbitar” – se utskärning av cervixkon).

Lymfkörtelstationer/utrymningar inguinalt och pelvint

Inguinala och pelvina lymfkörtlar skickas ofta in separat. Även Cloquets lymfkörtel kan skickas separat (återfinns oftast under inguinala ligamentet och tillhör inguinala lymfkörtlar). Alla lymfkörtlar bäddas. Makroskopiskt benigna lymfkörtlar bäddas i sin helhet. Makroskopiskt positiva lymfkörtlar behöver inte bäddas i sin helhet. Ta representativ bit/bitar som inkluderar kapsel och omgivande fett för att kunna bedöma eventuell extranodal tumörväxt (viktig för pN stadium). Mät storleken vid metastasmissstanke.

Sentinel node-preparat (SN)

Syftet med undersökningen är att hitta alla metastaser > 2 mm varför lymfkörtlarna makroskopiskt skivas i maximalt 2 mm tjocka skivor. Lymfkörtlar > 4 mm halveras parallellt med längdaxeln. Större lymfkörtlar skärs i flera bitar där tjockleken på bitarna är 2 mm eller mindre. Lymfkörtlar < 4 mm kan undersökas hela.

5. Analyser

Konventionell färgning

Rutinfärgning med hematoxylin-eosin (HE), på px två eller tre snitt, på övriga preparat ett snitt.

Tabell 1. Immunhistokemiska färgningar

	HPV-associerad PeIN	HPV-oberoende PeIN	Reaktiva skivepitelförändringar
p16	Positiv	Negativ	Negativ
p53	Wild-type-uttryck	Wild-type-uttryck eller aberrant p53-uttryck	Wild-type-uttryck
Ki-67	Ökad	Ökad	Låg

HPV-associerad PeIN: p16 uppvisar diffus, sammanhängande blockinfärgning genom epitelets fulla tjocklek. p53 visar ett wild-type-mönster med variabel nukleär infärgningsdistribution och -intensitet. Ki-67 uppvisar ökad proliferationsaktivitet med tydlig suprabasal utbredning.

HPV-oberoende PeIN: p16 är negativ eller uppvisar endast fokal, icke-blockformig infärgning. p53 uppvisar antingen wild-type-mönster eller aberrant uttryck i form av kontinuerlig basal till suprabasal nukleär infärgning eller komplett avsaknad av infärgning (null), förenligt med muterad *TP53*. Ki-67 uppvisar ökad proliferationsaktivitet, ofta med basal och suprabasal utbredning.

Reaktiva skivepitelförändringar: p16 är negativ eller uppvisar begränsad fokal infärgning, vanligen i basala cellager. p53 visar ett wild-type-mönster, men vid tillstånd såsom lichen sclerosus kan kontinuerlig basal och parabasal infärgning förekomma, vilket kan imitera mönstret vid HPV-oberoende PeIN och sannolikt är relaterat till ischemiska förändringar. Ki-67 uppvisar låg proliferationsaktivitet, begränsad till basala eller enstaka suprabasala celler.

In situ hybridisering är positiv för högrisk HPV och negativ för lågrisk HPV.

PCR analys för HVP visar i de flesta fall HPV16, men även andra subtyper (HPV 18, 30, 33, 39, 56, 66, 73, 11, 84, och 87) kan vara positiva.

Warty PeIN är ofta associerad med multipla HPV genotyper.

Sentinel node-preparat (SN)

Makroskopiskt metastasmissänkta lymfkörtlar färgas enbart med HE. Övriga lymfkörtlar kan initialt färgas enbart med HE. Om ingen tydlig metastas görs immunfärgning och nivåsnittning enligt nedan. Alternativt kan immunfärgning och nivåsnittningen göras direkt: HE och cytokeratin (CKAE1/AE3), nivåsnittning på 200–400 µm med HE och cytokeratin, nivåsnittning på 200–400 µm med HE och cytokeratin.

6. Rekommenderade klassifikationssystem

Nomenklaturen av preinvasiva lesioner har ändrats under de senaste åren.

Aktuell nomenklatur är:

- Penil intraepitelial neoplasi, HPV-associerad.
- Differentierad penil intraepitelial neoplasi, HPV-oberoende.

Det finns tre äldre benämningar på panepitelial neoplasi: carcinoma in situ, erythroplasia of Queyrat (solitär lesion på slemhinna) och Mb Bowen (solitär lesion på keratiniserad hud). Dessa bör inte längre användas.

Dysplasi gradering av PeIN i PeIN I-III rekommenderas inte. LSIL och HSIL ska inte heller användas.

Bowenoid papulos är kliniskt differentialdiagnos till PeIN. Mikroskopiskt har de samma morfologi.

Både HPV-oberoende PeIN och HPV-associerad PeIN betraktas som carcinoma in situ oavsett dysplasi grad.

HPV-associerad PeIN

HPV-associerad PeIN utgör ca 80% av all PeIN och förekommer på glans, förhud eller på penisskaftet som en eller flera lesioner eller ulcerationer. Lesioner kan även förekomma suprapubiskt eller inguinalt.

På glans kan lesionerna ses som skarpt avgränsade släta eller eroderade erytematösa plack. På skaftet är lesionerna ofta flacka till lätt upphöjda, oregelbundna, vita eller röda med krusta eller fjällande. Liknande förändringar kan ses suprapubiskt eller inguinalt.

Bowenoid papulosis är vårtlika, rödaktiga eller hudfärgade lesion och förekommer på skaftet eller nära perineal hud och mons pubis. De är ofta multipla och kan växa samman till stora plaque.

HPV-associerad PeIN har olika histologiska mönster, där de vanligaste är basaloid (odifferentierad) eller warty (kondylomatös, bowenoid). Mindre vanliga mönster är Pagetoitt och klarcelligt.

- Basaloitt mönster uppvisar dysplasi omfattande hela epitelet med små omogna celler och rikligt med mitoser.
- Warty mönster (bowenoidt) har en verrukös ytprofil med pleomorfa celler med koilocytos och rikligt med mitoser.
- Blandad PeIN (warty/basaloid) visar mönster av de båda med små celler basalt och mer differentierade celler med koilocytos mot ytan.

PeIN ses ofta i anslutning till HPV-associerad invasiv cancer.

Differentierad PeIN, HPV-oberoende

Patienterna är ofta icke omskurna och har ofta en anamnes på långvarig lichen sclerosus, vilket är en riskfaktor för att utveckla penil cancer.

Differentierad PeIN förekommer främst på insidan av förhuden. Lesionerna är vita eller rosa och plaquelika, solitära eller multipla.

Kliniskt kan det vara svårt att skilja premaligna lesioner från dermatoser så som eksem, psoriasis, lichen planus och Zoons balanit.

Differentierad PeIN utgörs av dysplasi som oftast endast engagerar basala och parabasala celler i ett övrigt väldifferentierat epitel.

- Differentierad PeIN utgörs histologiskt av ett epitel som uppvisar hyperplasi och hyper/parakeratos. Retetapparna kan vara elongerade och bildar ibland ett retikulärt mönster. Dyskeratos, keratinpärlor, tydliga intercellulära bryggor och spongios ses ofta.
- På låg förstoring ges ett intryck av utmognad men på hög förstoring ses spridda, subtila atypiska keratinocyter med riklig eosinofil cytoplasma, vesikulära kärnor och ibland prominenta nukleoler, hela vägen upp genom epitelet. Tydlig atypi kan ses i en tredjedel till hälften av fallen.
- Det finns olika mönster som hyperplasilik, klassisk och pleomorf, vilket är viktigt att känna till.
Differentierad PeIN kan vara svår att skilja mot skivepitelhyperplasi, pseudoepitelomatös hyperplasi, lichen simplex cronicus och lichen sclerosus med hyperplastiskt epitel.

Skivepitelcancer

Skivepitelcancer indelas i HPV-associerad och HPV-oberoende.

De morfologiska prognostiska faktorerna av skivepitelcancer, oavsett deras HPV association, omfattar histologisk subtyp, histologisk grad, invasionsdjup/tumörtjocklek, perineural tumörväxt, lymfovaskulär invasion, resektionsmarginaler (radikalitet) och pT-stadium där den sista faktorn är av yttersta vikt.

Subklassifikation är ett krav då de olika subtyperna har varierad prognos.

Verrukös skivepitelcancer har bättre prognos än vanlig skivepitelcancer. Medan basaloid och sarkomatös cancer, betraktas som höggradiga och har sämre prognos. Dessa cancerformer uppvisar bland annat en större tendens till hematogen spridning till exempelvis lungorna. Blandade växtmönster ses inte sällan och i dessa fall ska samtliga ingående växtmönster anges.

Växtmönstret inverkar även på prognos. Vertikalt/endofytiskt växande cancer associeras med högre risk för metastaser än ytspridande/exofytiska. Det är dock inte helt klart om denna distinktion tillför något utöver stadieindelningen.

För rapportering av histologisk grad kan den tregradiga skalan enligt WHO classification of tumors/International Society of Urological Pathology (WHO/ISUP) med grad 1, 2 och 3 användas.

Tumörer graderas vanligen efter sin värsta komponent. Den lägsta differentieringsgraden i tumören ska anges.

Tabell 2. Tumörgradering enligt WHO Classification of Tumours/International Society of Urological Pathology

Morfologi	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Cytologisk atypi	Lätt	Måttlig	Uttalad
Keratinisering	Oftast riklig	Mindre framträdande	Kan förekomma
Intercellulära bryggor	Framträdande	Enstaka	Få eller inga
Mitotisk aktivitet	Sällsynt	Ökad	Riklig
Tumörfront	Pushing/väl avgränsad	Fokalt oregelbunden	Infiltrativ

HPV-associerad skivepitelcancer

Indelas i subtyperna:

- Basaloid
 - Warty (kondylomatös)
 - Klarcellig
 - Lymfoepiteliomlik
 - Blandad
- Basaloid skivepitelcancer utgörs histologiskt av solida nästen av små, uniforma basaloida celler, ibland med centrala nekroser (comedonekroser) eller central keratinisering. Vaskulär- och perinerural invasion ses ofta. P16 visar ofta starkt block positivitet. Tumören kan vara papillär. Tumören är aggressiv, djupt infiltrerande och associerad med regionala lymfkörtelmetastaser. Differentialdiagnoser är urotelial cancer från distala uretra, småcellig cancer och cancermetastas.
 - Warty skivepitelcancer har ett kombinerat exofytiskt och endofytiskt växtmönster med papillomatös yta och infiltrativt växtmönster. Det förekommer även blandad warty och basaloid cancer, som ofta utgörs av en papillomatös tumör med underliggande basaloid skivepitelcancer. Warty skivepitelcancer har vid jämförelse en intermediär prognos liggande mellan andra typer av låggradiga verrukösa tumörer (verrukös och papillär) och vanlig skivepitelcancer. De kan ha inguinala lymfkörtelmetastaser.
 - Klarcellig skivepitelcancer har stora klara celler som bildar nästen och ibland geografiskt mönster med comedonekros. De har ofta utbredd lymfovaskulär invasion. Differentialdiagnoser är warty skivepitelcancer, svettkörtel tumörer och metastas av cancer med klarcelligt utseende. De är aggressiva och kan ha inguinala lymfkörtelmetastaser.
 - Lymfoepiteliomlik skivepitelcancer är en lågt differentierad cancer som är ovanlig. Tumören har ett syncytiellt växtmönster med oregelbundna geografiska mattor, nästen,

trabekler och kolvar med ett tätt lymfoplasmocytärt infiltrat med förekomst av eosinofila granulocyter. EBV är negativ.

Differentialdiagnoser är lymfom och lågt differentierad skivepitelcancer av vanlig typ. Positivitet för p16 och p63 talar för lymfoepiteliomlik skivepitelcancer. Den viktigaste faktorn för att avgöra prognosen är patologiskt stadium, lymfovaskulär- och perineural invasion samt inguinala lymfkörtelmetastaser.

HPV-oberoende skivepitelcancer

Indelas i subtyperna:

- Skivepitelcancer av "vanlig typ" (inkluderande pseudohyperplastiskt och pseudoglandulärt mönster)
- Verrukös (inkluderande carcinoma cuniculatum)
- Papillär
- Sarkomatös
- Blandad

- Skivepitelcancer av "vanlig typ" utgör 45–65% av all peniscancer. Tumören är keratiniserande och är högt till lågt differentierad. Högt differentierade cancer är ovanliga. Cellnästena måste uppvisa uttalad differentiering för att uppfylla kriterierna för grad 1. Lågt differentierad skivepitelcancer utgörs av små nästen, kolvar, trabekler eller isolerade anaplastiska celler. Keratinisering ses sällan och förekommer endast fokalt och ofullständigt.

Olika växtmönster utgörs av pseudohyperplastisk, pseudoglandulär, yttligt spridande, vertikal, verrukös och multicentrisk.

Differentialdiagnoser är pseudoepitelomatös hyperplasi, cancer från distala uretra och cancermetastas med skivepiteldrag.

De viktigaste faktorerna för att avgöra prognos är histologisk grad, anatomisk nivå av infiltration (patologiskt stadium), lymfovaskulär- och perineural invasion samt inguinala lymfkörtelmetastaser. Tumörer med pseudoglandulärt mönster infiltrerar ofta djupare och är associerade med högre incidens av regionala metastaser och dödlighet.

- Verrukös skivepitelcancer är ovanlig och drabbar äldre män. Tumören är exofytisk och endofytisk med papillomatöst växtmönster. Den är högt differentierad utan koilocytos. Typiskt ses en bredbasig "knuffkant" i invasionsfronten. Om det finns samtidig utbredd förekomst av skivepitelcancer av vanlig typ ska den benämnas som blandad cancer och andelen av de två subtyperna ska anges. Carcinoma cuniculatum är ett mönster av verrukös skivepitelcancer som har rundad invasionfront. Ren verrukös skivepitelcancer och carcinoma cuniculatum metastaserar ej.
- Papillär skivepitelcancer är exofytisk med komplexa, oregelbundna papiller med ojämn avgränsning mot underliggande stroma. Papillerna kan vara korta eller elongerade, med eller utan fibrovaskulära stjälkar. Områden med keratinbildning finns mellan papiller. Prognosen är god.
- Sarkomatös skivepitelcancer uppvisar ett heterogent spektrum av mönster av olika histologiska typer av sarkom.

Om spolceller dominerar liknar tumören fibrosarkom eller leiomyosarkom. Det finns även fibröst histocytomlikt mönster och tumörer som liknar rhabdomyosarkom. Därutöver tumörer som liknar melanom.

Immunhistokemi för att differentiera mot sarkom och melanom är till hjälp speciellt om cancer in situ eller tydlig invasiv cancer inte förekommer. Användbara markörer är CK34BE12 och p63 för att påvisa epitelialt ursprung. Inguinala lymfkörtelmetastaser ses i 75–89%. Mortaliteten är hög.

Tumörstadium

TNM Classification of Malignant Tumours (UICC) 2025, 9:e upplagan.

Tabell 3. Tumörer i penis

pTX	Primärtumör kan inte bedömas
pT0	Primärtumör kan inte påvisas
pTis	PeIN (cancer in situ)
pTa*	Icke-invasiv, lokaliserad skivepitelcancer (verrukos, papillär, warty, basaloid eller blandat växtmönster).
pT1	Glans: Tumör invaderar lamina propria Förhud: Tumör invaderar dermis, lamina propria eller dartos fascia Penisskaft: Tumör invaderar bindvävnad mellan epidermis och corpora cavernosa Samtliga lokalisationer, oavsett förekomst av lymfovaskulär eller perineural invasion samt oberoende av tumörgrad
pT1a	Tumör utan lymfovaskulär invasion eller perineural invasion och som inte är lågt differentierad
pT1b	Tumör med lymfovaskulär invasion och/eller perineural växt eller är lågt differentierad/sarkomatoid
pT2	Tumör invaderar corpus spongiosum med eller utan inväxt i uretra
pT3	Tumör invaderar corpus cavernosum (inkluderande tunica albuginea) med eller utan inväxt i uretra
pT4	Tumör invaderar intilliggande organ (exempelvis scrotum, prostata, os pubis)
pNX	Lymfkörtelmetastas kan ej fastställas
pN0	Inga regionala lymfkörtelmetastaser
pN1	Lymfkörtelmetastas i en eller två (≤ 2) unilaterala inguinala lymfkörtlar. Ingen extranodal metastasväxt
pN2	Lymfkörtelmetastaser i tre eller fler (≥ 3) unilaterala inguinala lymfkörtlar eller bilaterala inguinala lymfkörtelmetastaser
pN3	Metastas i pelvin lymfkörtel eller extranodal metastasväxt av regionala lymfkörtelmetastaser
M0	Inga fjärrmetastaser
M1	Påvisade fjärrmetastaser

* ICCR avråder från användning av pTa vid peniscancer eftersom entiteten har begränsat prognostiskt värde och är svår att skilja från benign eller preinvasiv verrukös hyperplasi. Dessutom betonas att även verrukös cancer, som kan uppvisa en ”pushing border”, i praktiken bör betraktas som infiltrativ och därmed inte klassas som pTa.

Den komplexa penila anatomin kan försvåra bedömningen av invasionsdjupet. Skillnaden mellan lamina propria och corpus spongiosum baseras främst på kärlstrukturen. I erektil vävnad är kärlen tunnväggiga, angulerade och separerade av fibromuskulär vävnad, medan lamina propria uppvisar en mer lucker bindvävnad och större variation i kärlstorlek.

pT1 delas numera upp i pT1a (lågrisktumör) och pT1b (högrisktumör) beroende på tumörgrad och förekomst av lymfovaskulär invasion och/eller perineural växt.

Om djupare strukturer inte kan bedömas, eller om tumören når resektionsranden, bör stadiindelning ändå anges, t.ex. "minst pT1". Stadiindelningen "pTX" bör undvikas i små biopsier eftersom den inte tillför information.

Vid multipla tumörer anges tumören med högsta T-stadium och multiplicitet markeras inom parentes, t.ex. pT2 (m), där "m" anger antal separata cancertumörer.

Tumörer i distala uretra

För skivepitelcancer i distala uretra ska man inte använda stadiindelningen för urotelial cancer i prostata och prostatiska uretra som typiskt uppträder i mer proximala delar av uretra. Man använder i stället TNM för cancer i uretra (klassifikationen gäller både för urotelial och för skivepitelcancer). Observera att både T- och N-kategorin skiljer sig avsevärt åt mellan uretracancer och peniscancer och att extranodal tumörväxt av lymfkörtelmetastas inte ingår i stadiindelningen för uretracancer.

Tabell 4. Tumörer i distala uretra

pTX	Primärtumör kan inte bedömas
pT0	Primärtumör kan inte påvisas
pTa*	Ikke-invasiv papillär, polypoid eller verrukös cancer
pTis	PeIN (skivepitelcancer in situ) eller urotelial cancer in situ
pT1	Tumör invaderar subepitelial bindväv
pT2	Tumör invaderar corpus spongiosum eller periuretral muskulatur
pT3	Tumör invaderar corpus cavernosum
pT4	Tumör invaderar andra närliggande organ
pNX	Lymfkörtelmetastas kan ej fastställas
pN0	Inga regionala lymfkörtelmetastaser
pN1	Metastas i en regional** lymfkörtel
pN2	Metastas i flera regionala** lymfkörtlar
M0	Inga fjärrmetastaser
M1	Påvisade fjärrmetastaser

* denna kategori bör inte användas för verrukös cancer eftersom detta saknar evidensgrund, se ovan. pTa-kategorin omfattar även ikke-invasiv urotelial cancer, men sådana är mycket sällsynta i distala uretra.

** inguinal, pelvin (perivesikal, obturatorius, iliaca externa och iliaca interna) eller presakral lymfkörtel.

pTX och pNX ska endast användas om det är absolut nödvändigt.

7. Information i remissens svarsdel

Centrala parametrar för patologisk rapportering av peniscancer.

- Tumörens lokalisation.
Det är viktigt att ange tumörens exakta lokalisation (glans, coronal sulcus, förhud, skaft eller distala uretra) då det har prognostisk betydelse. Tumörer i glans och distala uretra har ofta bättre prognos än de som engagerar mer proximala delar.
- Tumörstorlek, åtminstone största dimension (mm).
Tumörens storlek påverkar prognosen då större tumörer korrelerar med högre stadium och sämre prognos.
- Histologisk tumörtyp och subtyp (enligt WHO 5th ed.)
- Tumörgrad - grad 1 (högt differentierad), grad 2 (medelhögt differentierad), grad 3 (lågt differentierad).
Om det finns förekomst av grad 3 ska det anges i utlåtandet, oavsett storlek. Om det finns sarkomatösa områden ska det anges.
- Tumörutbredning angivet som invasionsdjup och vilken anatomisk struktur/nivå tumören infiltrerar i (subepitelialt/lamina propria, corpus spongiosum, corpus cavernosum, tunica albuginea eller uretra).
Tumörens invasionsdjup och anatomiska utbredning inverkar på pT-stadium och har prognostisk betydelse.
Där är signifikant korrelation mellan vilken anatomisk struktur tumören involverar och incidensen av lymfkörtelmetastaser. Superficiella tumörer (växt i lamina propria) har låg risk för metastaser.
Tumörens infiltrationsdjup mäts från den epiteliala/stromala gränsen/junction, av intilliggande epitel, till tumörens djupaste infiltration. Tumörer med infiltrationsdjup på 5 mm eller mindre har låg risk för regionala lymfkörtelmetastaser medan tumörer med infiltrationsdjup på mer än 10 mm har hög risk för metastaser.
- Lymfovaskulär invasion (påvisad/ej påvisad).
Det är viktigt att bedöma om det finns lymfovaskulär invasion, då förekomst av tumörceller i lymf- eller blodkärl är en välkänd ogynnsam prognostisk markör och indikerar ökad risk för metastasering.
- Perineural invasion (påvisad/ej påvisad).
Förekomst av perineural invasion ska anges då förekomsten anses indikera ökad risk för lokalt återfall.
- Kirurgiska marginaler både för invasiv cancer och för PeIN.
Resektionsrandsstatus av invasiv cancer är ett av de mest kritiska elementen.
Vid positiv resektionsrand och vid marginaler mindre än 5 mm ska det anges vilken/vilka anatomiska strukturer/marginaler som är positiva och vilka som har mindre än 5 mm marginal (ange exakt mått i mm). De olika marginalerna som ska tas hänsyn till är marginalen till uretra, proximala uretra, periuretralvävnad, corpus cavernosum, cirkumferentiell resektionsyta av skaftet, perifer hud, perifer glans, djup mjukvävnad (NOS), beroende på preparattyp.

Vid negativa resektionsränder/marginaler större än 5 anges minsta marginal i mm och till vilken anatomisk struktur det rör sig om.

Det ska även anges om PeIN finns i resektionsytan.

- Lymfkörtelstatus (antal undersökta lymfkörtlar, om det finns förekomst av ITC (isolerade tumörceller), antal positiva (större än 0,2 mm), storlek på största metastasen (mm), eventuell extranodal (extrakapsulär) tumörväxt och körtelns lokalisation (inguinal/pelvin))
Om isolerade tumörceller (ITC, $\leq 0,2$ mm eller ≤ 200 celler) påvisas ska detta rapporteras, även om prognostisk betydelse är oklar. Enligt TNM 8 klassas mikrometastaser (0,2–2 mm) som N1(mi) och ITC detekterade med immunhistokemi som N0(i+).
Det är viktigt att ange storleken på största metastasen då patienter som har en inguinal lymfkörtelmetastas <3 cm, utan extranodal tumörväxt vid dynamisk sentinel node biopsi eller modifierad ILND (inguinal lymph node dissektion) får ipsilateral radikal ILND. Patienter med lymfkörtelspridning med mer än en positiv lymfkörtel, eller en lymfkörtel med metastas > 3 cm eller extranodal tumörväxt får kemoterapi (PIC - Paclitaxel, Ifosfamid, Cisplatin) följt av inguinal och pelvin radikal lymfkörtelutrymning.
- pTNM-stadium

För förslag på svarsmall för glansektomi och partiell/total penektomi - var god se appendix 1.

Nedanstående exempel på utlåtande kan användas för excisionsbiopsi från glans penis, förhudspreparat och partiell/total glansresurfacing preparat.

På förhudspreparat ska man bedöma resektionsränderna, där det är möjligt, till coronala sulcus/glans, perifer hudvävnad och djup central mjukvävnad. På glansresurfacing preparat ska man bedöma marginalen till perifer coronal/preputie och meatus uretra.

Exempel

Förhudspreparat som mäter 5 x 2 cm med en 1 cm stor oregelbunden, verrukös, ljus förändring. Allt bäddat.

Mikroskopiskt ses förhud med en skivepitelförändring som är verruköst strukturerad med pleomorfa celler med koilocytos mot ytan. Det ses rikligt med mitoser. Immunhistokemi med p16 visar blockpositivitet. Bild förenlig med HPV-associerad PeIN. Ingen invasiv cancer. Radikalt exciderad med minsta marginal mot perifer hud som mäter 4 mm.

PAD: Förhudspreparat med HPV-associerad PeIN. Radikal excision.

8. Administrativt SNOMED-koder

Observera att TNM-systemen skiljer sig för peniscancer och uretracancer.

Topografikoder:

Förhud	T76330
Penis	T76000
Uretra	T75000
Lymfkörtel	T08000

Morfologikoder

<i>Skivepiteltumörer, benigna och prekursorer:</i>	
Kondyloma acuminatum	(ingen kod)
Höggradig skvamös intraepitelial lesion (HPV-associerad penil intraepitelial neoplasi (PeIN))	M80772
Differentierad penil intraepitelial neoplasi (HPV-oberoende PeIN)	M80712
<i>Invasiva skivepiteltumörer:</i>	
Skivepitelcarcinom, HPV-associerad	M80853
Basaloitt skivepitelcarcinom	M80833
Warty carcinom	M80543
Klarcelligt skivepitelcarcinom	M80843
Lymfoepitelialt carcinom	M80823
Skivepitelcarcinom, HPV-oberoende	M80863
Skivepitelcarcinom, vanlig typ	M80663
Verrukös carcinom (inkl. carcinoma cuniculatum)	M80513
Papillärt skivepitelcarcinom	M80523
Sarkomatoitt skivepitelcarcinom	M80743
Skivepitelcarcinom NOS	M80703
<i>Andra epiteliala tumörer:</i>	
Adenoskvamöst carcinom	M85603
Mukoepidermoitt carcinom	M84303
Paget sjukdom, extramammär	M85423
<i>Andra skrotala tumörer:</i>	
Basalcellscarcinom	M80903

Kvalitetsindikatorer

Fördelning av prekursorer och invasiv skivepitelcancer

Prekursor - HPV-associerad PeIN (M80772) och differentierad PeIN HPV-oberoende (M80712)

Invasiv cancer - Skivepitelcancer, HPV-associerad (M80853) och skivepitelcancer, HPV-oberoende (M80863)

9. Övrigt

a. KVAAT-gruppens medlemmar

Adresslista till deltagarna i KVAAT-gruppen för uropatologi

Viktoria Gaspar (sammankallande)
Medicinsk Service, Labmedicin, Klinisk Patologi,
251 87 Helsingborg
Tel: 042 – 406 33 39
E-mail: Viktoria.Gaspar@skane.se

Christina Kåbjörn Gustafsson
Klinisk Patologi, Akademiska sjukhuset,
75185, Uppsala
Tel: 0701 45 19 53
E-mail: christina.kabjorgnustafsson@gmail.com

Mehriban Yumer
Klinisk patologi, Universitetssjukhuset,
58185 Linköping
Tel: 01010 33698
E-mail: Mehriban.Yumer@regionostergotland.se

Anca Dragomir
Klinisk Patologi, Akademiska sjukhuset,
75185, Uppsala
Tel: 018 611 3836
Email: anca.dragomir@akademiska.se

Lorand Kis
Unilabs Capio S:t Göran klinisk patologi och cytologi,
Vårdvägen 6, 11291 Stockholm
Tel: 0730410790
E-mail: lorand.kis@unilabs.com

Oskar Aspegren
Klinisk Patologi och Cancerdiagnostik
Karolinska Universitetssjukhuset
171 76 Solna
Tel: 072-4647396
E-mail: oskar.aspegren@regionstockholm.se

b. Klinisk organisation som granskat och godkänt dokumentet – skickas till NVP gruppen för peniscancer

c. Länk till nationellt vårdprogram (NVP)
[Nationellt vårdprogram peniscancer](#)

10. Referenser

Alvarado-Cabrero et al., Carcinoma of the Penis and Distal Urethra Histopathology Reporting Guide. 2nd edition. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney, Australia, (2024). ISBN: 978-1-922324-60-3.

Amin, Tickoo. Diagnostic Pathology: Genitourinary, 3rd ed, Elsevier Inc., Philadelphia 2022.

Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C (eds.). TNM Classification of Malignant Tumours (8th edition). Oxford, UK: Wiley Blackwell, 2017; Cheng, MacLennan and Bostwick. Urologic Surgical Pathology 4th ed, Elsevier Inc., Philadelphia 2020.

Menon S, Amin M, Moch H. Chapter 8: Tumours of the penis and scrotum. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board (ed.). WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs (5th edition). Lyon, France: IARC, 2022.

Moen CA et al., Penile Cancers Attributed to Human Papillomavirus Are Associated with Improved Survival for Node-positive Patients. Findings from a Norwegian Cohort Study Spanning 50 Years. Eur Urol Oncol. 2024 Aug;7(4):778-785.

Nationellt vårdprogram peniscancer:

<https://kunskapsbanken.cancercentrum.se/diagnoser/peniscancer/vardprogram/referenser/>

Vandermaesen K et al., The prognostic role of HPV status in penile squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Int J Impot Res. 2025 Sep;37(9):782-793.

WHO Classification of Tumours Editorial Board, Urinary and Male Genital Tumors, 5th ed, IARC Press, Lyon, 2022

Appendix 1. Förslag på svarsmall för peniscancer

MAKROSKOPISK BEDÖMNING

Preparattyp: glansektomi /partiell eller total penektomi.

Markering och orientering (suture, tusch)

Preparatstorlek (cm):

Tumörlokalisering: glans, coronal sulcus, förhud, skaft eller distala uretra.

Tumörbeskrivning: antal tumörer, storlek i mm, exofytisk och/eller endofytisk tumör, om tumören infiltrerar i corpus spongiosum eller corpus cavernosum. Makroskopiskt avstånd till närmaste resektionsrand.

Lymfkörtlar: nej/ja. Om ja, ange om inguinala/pelvina.

MIKROSKOPISK BEDÖMNING

Tumörtyp och subtyp (WHO 2022): HPV-associerad/HPV-oberoende.

Tumörgrad: grad 1, 2 eller 3.

Tumörbeskrivning:

Tumörutbredning (anatomisk struktur som infiltreras):

Tumör infiltrationsdjup (mm):

Lymfovaskulär invasion: påvisad/ej påvisad

Perineural invasion: påvisad/ej påvisad

Förekomst av PeIN/dPeIN: ja/nej

Diagnostiska tilläggundersökningar:

Radikal resektion: ja/nej/ej bedömbart, om nej ange vilken anatomisk struktur/marginal som är positiv.

Resektionsränder vid glansektomi /partiell och total penektomi.

- Periuretral vävnad inklusive lamina propria, corpus spongiosum (mm):
- Corpus cavernosum (mm):
- Cirkumferentiell marginal av penisskaftet utom hud (mm):
- Perifer hudvävnad (mm):
- Perifer glans (mm):
- Djup mjukvävnad (NOS) (mm):

Radikal resektion av PeIN/dPeIN: ja/nej

Lymfkörtel lokal: sentinel node, inguinala/pelvina

Antal undersökta lymfkörtlar:

Lymfkörtlar med ITC (isolerade tumörceller): ja/nej

Antal positiva lymfkörtlar:

Storlek på största metastasen:

Extranodal tumörväxt:

pTNM:

Exempel på diagnostext (PAD):

Glanssektomi med basaloid HPV-associerad skivepitelcancer, grad 3, som infiltrerar i corpus spongiosum med infiltrationsdjup 9 mm, pT2, radikalt exciderad. Ej radikalt exciderad PeIN.