Peniscancer

– Patologi

Version 2.2

GODKENDT
Faglig godkendelse
10. januar 2024 (DAPECA)
Administrativ godkendelse
22. april 2024 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION
Planlagt: 31. december 2024

INDEKSERING
Peniscancer, peniskræft, DaPeCa, udredning, stadieinddeling, præparattyper, patologi, histologi.

Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 2.1

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Generelt	Retningslinjen er kritisk gennemlæst af arbejdsgruppen. Nomenklatur er tilpasset WHO2022 inkl. inkludering af læsioner udgået fra huden på penisskaft og skrotum, øvrige anbefalinger og indhold er vurderet gældende. Der er tilføjet afsnit vedr. immunterapi, Herudover er der udelukkende foretaget ændring af nomenklatur, referencelisten, forfatterlisten, versionsnummer, faglig- og administrativ godkendelsesdato samt dato for revision.

Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog) ... 1
1. Anbefalinger (Quick guide) ... 2
Patologirekvisitioner ... 2
Penil intraepithelial neoplasi (PeIN) ... 2
Klassifikation, stadieinddeling og kodning ... 2
Udskæring af penispræparater ... 3
Udskæring af lymfeknudepræparater ved peniscancer ... 5
Patologirapportering (penisbiopsier ikke-invasive læsioner) ... 6
Patologirapportering (penisbiopsier invasive læsioner) ... 6
Patologirapportering (glansektomi/penektomier) ... 7
Patologirapportering (lymfeknuder fra lysken herunder sentinel lymfeknuder) ... 8
Patologirapportering – PD-L1 status ... 9
2. Introduktion ... 11
3. Grundlag ... 13
Patologirekvisitioner ... 13
Penil intraepithelial neoplasi (PeIN) ... 13
Klassifikation, stadieinddeling og kodning ... 14
Udskæring af penispræparater ... 15
Udskæring af lymfeknudepræparater ved peniscancer ... 17
Patologirapportering (penisbiopsier ikke-invasive læsioner) ... 19
Patologirapportering (penisbiopsier invasive læsioner) ... 20
Patologirapportering (glansektomi/penektomier) ... 21
Patologirapportering (lymfeknuder fra lysken herunder sentinel lymfeknuder) ... 22
Patologirapportering – PD-L1 status ... 23
4. Referencer ... 26
5. Metode ... 29
6. Monitorering ... 33
7. Bilag ... 34
8. Om denne kliniske retningslinje ... 39

1. Anbefalinger (Quick guide)

Patologirekvisitioner

1. **Kirurgen anbefales at anføre følgende kliniske oplysninger på patologirekvisitionen:**
    - **Eventuel tidligere cancer eller præmaligne læsioner**
    - **Eventuel tidligere behandling**
    - **Præparattype inklusive relevante markeringer**
    - **Tumorfokalitet og placering af tumor (D)**

Penil intraepithelial neoplasi (PeIN)

2. **Forstadier til peniscancer benævnes penil intraepithelial neoplasi (PeIN) og skal erstatte tidligere anvendt nomenklatur. Der inddeles i differentieret PeIN, HPV-uafhængig og PeIN, HPV-associeret og ved karakterisk morfologi med angivelse af undetype (basaloid, warty, warty-basaloid) (D)**
3. **Det anbefales ikke at gradere penil intraepithelial neoplasi (PeIN) (D)**
4. **Det anbefales at anvende betegnelsen "atypi som ikke opfylder kriterierne for penil intraepithelial neoplasi (PeIN)" i de sjældne tilfæde, hvor der er cytologiske abnormaliteter som ikke er sikkert reaktive og som ikke opfylder kriterierne for PeIN (D)**

Klassifikation, stadieinddeling og kodning

5. **Planocellulært karcinom udgør mere end 95 % af tilfældene af peniscancer. Patologisk klassifikation foretages i henhold til WHO2022 ved blandingstumorer benævnes de enkelte med %-fordeling (D)**
6. **Der anbefales stadieinddeling i henhold til International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) TNM8 (D)**

7. **Der anbefales at følge retningslinjer vedrørende patoanatomisk undersøgelse og rapportering fra The International Society of Urological Pathologists (ISUP) samt internationale dataset guidelines fra ICCR (D)**

8. **Tumorer der udgår fra huden på penisskaftet og skrotum er inkluderet i denne nomenklatur og klassifikation (D)**

9. **Det anbefales at tumorer med formodet udgangspunkt i urethra proksimalt for fossa naviculare klassificeres i henhold til retningslinjer for urethralcancer (D)**

10. **Patoanatomiske besvarelser omhandlende forstadier til peniscancer og peniscancer skal følge SNOMED kodning jævnfør kodevejledningen på www.patobank.dk http://www.patobank.dk/fundanemt/files/snomed/vejledninger/B._Peniscancer.pdf (D)**

Udskæring af penispræparater

11. **Anbefalinger ved udskæring af penisbiopsi**

    - **Stansebiopsi: mål, flækkes hvis større end 3 mm**
    - **Kirurgiske biopsier: mål, resektionsrande (side og bund) tuschmarkeres under hensyntagen til evt. suturmarkering. Afhængig af størrelse skæres på tværs eller krydssnit (D)**

12. **Anbefalinger ved udskæring af præputium**

    - **Modtages opklippet, surturmarkeret og opspændt**
    - **Ved synlige læsioner herunder mistanke om karcinom, anbefales præparatfoto, desuden tusches præparatets bundflade samt indre og ydre blads resektionsrande under hensyntagen til suturmarkering**
    - **Skæres i parallelle skiver vinkelret på resektionsrandene**
    - **Ved Synlige læsioner indstøbes alt væv (D)**

13. **Anbefalinger ved udskæring af glans resurfacing**

    - **Modtages suturmarkeret og opspændt**
    - **Bundfladen og proksimale rand tuschmarkeres under hensyntagen til surturmarkering. (obs meatusnære væv er savtakket og kan ikke vurderes. Se pkt. 14) Præparatfoto anbefales**

- **Præparatet opskæres vinkelret på tuschmarkeret rand og alt indstøbes (D)**

14. **Anbefalinger ved udskæring af Meatus-doughnut (en kegleformet biopsi med meatus og tilstødende fossa naviculare. Hyppigt i forbindelse med glans resurfacing for at sikre radikalitet i forhold til urethra.)**

    - **Modtages surturmarkeret og opspændt**

    - **Bund og sideresektionsrand tuschmarkeres, med hver sin farve. Opskæres i radiære snit og alt indstøbes (D)**

15. **Anbefalinger ved udskæring af partiel penektomi og total penektomi**

    - **Præparatet fremsendes friskt og hvis muligt udtages tumorvæv og normalt væv til biobank under hensyntagen til efterfølgende diagnostik og stadieinddeling**

    - **I nogle tilfælde er præparatet fremsendt til frysesnitsundersøgelse af urethrale og corporale resektionsrand incl. fascie og disse fraskæres til dette (i enkelte tilfælde sendes randene for sig selv)**

    - **Penis deles med et mediansnit gennem urethra i en højre og en venstre del og opspændes på kork (med gaze) for yderligere fiksering**

    - **Præparatfoto anbefales og vedhæftes patologisvaret**

    - **Penis-/præparatlængde og diameter måles**

    - **Tumors lokalisation, udbredning, vækstmønster (vertikal/horisontal), udseende beskrives og maksimale invasionsdybde måles**

    - **Relation til præputium, corona, meatus og frenulum samt corpus spongiosum, urethra, corpus cavernosum og fascier beskrives**

    - **Afstand til resektionsrande angives**

    - **Evt. andre forandringer sv.t. f.eks. præputium beskrives**

    - **Resektionsrande tuschmarkeres og sikres (præputium/hud, corporae incl. fascier og urethra hvis ikke undersøgt ved frysesnitsundersøgelse)**

    - **Der udtages to centrale komplette skiver, som lægges i megakapsler. Hvis der er tale om en komplet penektomi, må snittene ofte deles på midten**

- **Herefter udtages snit vinkelret på de centrale komplette skiver, også i megakapsler. Det er hensigtsmæssigt også at indstøbe tumorvæv i små blokke med henblik på immunhistokemi (D)**

Udskæring af lymfeknudepræparater ved peniscancer

16. **Anbefalinger ved udskæring og håndtering af sentinel nodes**

    - **Lymfeknuden/-erne modtages i formalin evt. med omgivende fedtvæv**
    - **Kun præparater fra de 2 lymfeknudelokalisationer med højeste counts, håndteres som sentinel node**
    - **Lymfeknuden/ -erne fridissekeres og antal vurderes**
    - **Lymfeknuder større end 2 mm deles på tværs i 2 mm tykke skiver. Alt lymfeknudevæv medtages, men ikke makroskopisk normalt fedtvæv**
    - **Flere snit fra samme lymfeknude i hver kapsel accepteres**
    - **Blokke med sentinel lymfeknuder totalt opskæres i niveauer med 0,33 millimeters afstand. Hvert niveau farves med HE og bredspektret cytokeratin (fx CK-34BE12)**

17. **Hvis der er åbenbare metastaser i lymfeknuden, udtages kun relevant materiale til vurdering af antal lymfeknuder med metastase og snit til vurdering af eventuel kapselgennemvækst samt resektionsforhold. Blokken trinskæres ikke, men farves med HE (D)**

    - **Anbefalinger ved udskæring og håndtering af ikke-sentinel lymfeknuder/lymfeknudeexairese**
    - **Præparatet modtages i formalin og oftest som en "en bloc" resektion. Mål af hele præparatet inklusiv fedtvæv**
    - **Eventuelt tumorvæv i resektionsfladen beskrives, tusches og der sikres væv herfra til mindst en kapsel**
    - **Lymfeknuder identificeres og lymfeknuder større end 3 mm flækkes/skiveskæres på langs eller tværs afhængig af størrelse**
    - **Udelte lymfeknuder kan indstøbes i samme kapsel med maksimalt 4 i hver og flere snit fra samme lymfeknude i hver kapsel accepteres**

- **I tilfælde af oplagt metastase udtages snit til belysning af antal lymfeknuder med metastase og til vurdering af eventuel kapselgennemvækst samt resektionsforhold**
- **Blokke på ikke-sentinel lymfeknuder trinskæres ikke og farves ikke rutinemæssigt med bredspektret cytokeratin (D)**

Patologirapportering (penisbiopsier ikke-invasive læsioner)

18. **Patologen anbefales at anføre følgende i patologibeskrivelsen**

- **Biopsisted**
- **Biopsitype (stanse/incision/ekscision)**
- **Corpus spongiosum tilstede (+/-, usikkert)**
- **Differentieret PeIN, HPV-uafhængig/PeIN, HPV-associeretog ved karakterisk morfologi med angivelse af undetype (basaloid, warty, warty-basaloid)**
- **P16-blokpositivitet (+/-/ikke udført)**
- **Evt. PCR-HPV med typebestemmelse**
- **Atypi (opfylder ikke kriterierne for PeIN)**
- **Lichen sclerosus (+/-)**
- **Resektionsrande frie/ikke frie /ikke relevant (D)**

Patologirapportering (penisbiopsier invasive læsioner)

19. **Patologen anbefales at anføre følgende i patologibeskrivelsen**

- **Biopsisted**
- **Biopsitype (stanse/incision/ekscision)**
- **Corpus spongiosum tilstede (+/-; usikkert)**
- **Urethra slimhinde tilstede (+/- tilstede)**
- **Invasion (+/-)**

- **Invasionsdybde (mm) (hvis muligt)**
- **Invasion i Corpus spongiosum (+/-, usikkert)**
- **Differentieret PeIN, HPV-uafhængig/PeIN, HPV-associeret og ved karakterisk morfologi med angivelse af undetype (basaloid, warty, warty-basaloid)**
- **P16-blokpositivitet (+/-/ikke udført)**
- **Eventuelt PCR-HPV med typebestemmelse**
- **Lichen sclerosus (+/-)**
- **Resektionsrande frie/ikke frie**
- **Lymfe-, blodkar- og perineural invasion (+/-/kan ikke vurderes)**
- **Histologisk subtype, ved blandingstumorer benævnes de enkelte med %-fordeling**
- **Gradering af tumor, høj/moderat/lav (jf. tabel i appendix)**
- **Tumorklassifikation ud fra foreliggende (jf. tabel i appendix) (D)**

Patologirapportering (glansektomi/penektomier)

20. Patologen anbefales at anføre følgende i patologibeskrivelsen

- **Operationspræparat**
  - **Corpus cavernosum tilstede (+/-)**
  - **Invasion (+/-)**
  - **Invasionsdybde (mm) (hvis muligt)**
  - **Invasion i Corpus spongiosum (+/-, usikkert)**
  - **Invasion i corpus cavernosum (+/-, usikkert)**
- **Urethra (dysplasi/primær malignitet/invasion)**

- **Differentieret PeIN, HPV-uafhængig/PeIN, HPV-associeret og ved karakterisk morfologi med angivelse af undetype (basaloid, warty, warty-basaloid**
    - **P16-blokpositivitet (+/-/ikke udført)**
    - **Eventuelt PCR-HPV med typebestemmelse**
    - **Lichen sclerosus (+/-)**
    - **Resektionsrande frie/ikke frie**
    - **Lymfe-, blodkar- og perineural invasion (+/-/kan ikke vurderes)**
- **Histologisk subtype, ved blandingstumorer benævnes de enkelte med %-fordeling**
    - **Gradering af tumor, høj/moderat/lav (jf. tabel i appendix)**
    - **Tumorklassifikation ud fra foreliggende (jf. tabel i appendix) (D)**

Patologirapportering (lymfeknuder fra lysken herunder sentinel lymfeknuder)

21. **En lymfeknude defineres som et lymfeknudeinfiltrat med et sinussystem, som oftest er omgivet af en kapsel**
22. **Løstliggende tumorceller i kar, uden samtidig tilstedeværelse af infiltrativ vækst opfattes ikke som metastase, men som kar med tumorembolus**
23. **Antal lymfeknuder med metastase og totale antal lymfeknuder anføres**
24. **Metastasens/metastasernes største udbredning måles i mm (halve og hele mm) under hensyntagen til uregelmæssig vækstform, forstået som, at to tætliggende infiltrater som ikke nødvendigvis præsenterer sig i sammen snit regnes som en samlet metastase. Der er ikke veldefinerede kriterier for at inddele i mikro- og makrometastase**
25. **Tilstedeværelse af kapselgennemvækst/perinodal vækst rapporteres og har betydning for TNM-stadiet**
26. **Snomed kodes for om der er kapselgennemvækst/perinodal vækst til stede eller ej. Perinodal vækst forstås ved, at der skal være tydelig gennemvækst af**

lymfeknudens kapsel eventuelt med dannelse af pseudokapsel og/eller vækst ud i perinodalt fedtvæv (D)

Patologirapportering – PD-L1 status

27. **Der anvendes klonen 22C3 og PD-L1 ekspressionen angives ved at anvende Combined Positive Score (CPS), som er antallet af PD-L1 positive celler (tumorceller, lymfocytter, makrofager) divideret med det totale antal tumorceller. Dette tal ganges med 100**

    - **Penis cancer væv som testes for PD-L1 ekspression scores og inddeles i følgende levels baseret på Combined Positive Score (CPS):**
        - **CPS<1**
        - **CPS>=1**
        - **CPS>20**
    - **Der skal som minimum være 100 vitale tumorceller i et PD-L1 farvet snit for at materialet er egnet til vurdering**
    - **Overbevisende partiel eller komplet linær membranpositivitet i tumorceller skal opfattes som positiv**
    - **Enhver membranøs eller cytoplasmatisk positivitet i lymfocytter og makrofager som er beliggende i tumorcelleøer eller det stromale væv imellem tumorcelleøer, skal opfattes som positive. PD-L1 positive neutrofile, eosinofile og plasmaceller skal ekskluderes fra scoren**
    - **DAPECA anbefaler at anvende følgende skema ved afrapportering af PD-L1 scoring:**
        - **PD-L1 IHC 22C3 analyse foretaget d. …..**
        - **Anvendt materiale med mindst 100 vitale tumorceller: Ja/Nej**
        - **Positiv kontrol: Ja/Nej, OK: Ja/Nej**
    - **Diagnostisk resultat bedømt som procent positive tumorceller (TPS):**
        - **(Opgjort som PD-L1 positivitet <1%, PD-L1 positivitet >= 1% og <25%, PD-L1 positivitet >= 25% og <50%, PD-L1 positivitet >= 50%)**

- **Diagnostisk resultat bedømt som Combined Positive Score (CPS):**
    - **(PD-L1 negativ CPS <1, PD-L1 positiv CPS >= 1, PD-L1 positiv CPS >20)**

2. Introduktion

Epidemiologi peniscancer

Forekomst

Med en incidens på 0,1-7,9 per 100.000 er peniscancer en sjælden kræftsygdom. I Europa og USA er incidensen under 1 per 100.000 og synes i USA faldende fra 1973 til 2002 (1). I Danmark er der ca. 80 nye tilfælde af peniscancer om året.

Phimosis

Seksuel adfærd, sociale og kulturelle forhold kan spille en rolle for udviklingen af peniscancer. At forhudsforsnævring, phimosis, er en mulig medvirkende faktor underbygges af at 44-91 % af patienterne har phimosis på diagnosetidspunktet. Circumcisio i spædbarnsalderen nedsætter risikoen for peniscancer. Omskæring på et senere tidspunkt i livet synes at ikke yde den samme beskyttelse (2). Effekten af circumcisio i spædbarnsalderen svækkes væsentligt, hvis man alene sammenligner med mænd med bevaret forhud uden phimosis (3). Den lave incidens af peniscancer retfærdiggør imidlertid ikke circumcisio på spædbørn (4).

Human Papilloma Virus (HPV)

Der er en sammenhæng med human papillomavirus (HPV), som påvises hos 15-80 % af patienter med peniscancer og i biopsimaterialet fra 70-100 % af patienter med PeIN (Penil Intraepithelial Neoplasi). I et arbejde fra 2009 anføres at en tredjedel af peniscancer tilfældene skyldes HPV-virus type 16 og 18. Der forskes i effekten af en forebyggende vaccine. Den vaccine der er indført som en del af det danske børnevaccinationsprogram beskytter mod 7 typer af high risk HPV og 2 low risk HPV (5-11).

Rygning

Der er i flere epidemiologiske studier påvist en øget risiko for udvikling af peniscancer hos tobaksrygere (6, 12-14).

Sygdomsspredning

Peniscancer spredes langt overvejende lymfogent. Fjernmetastaser er sjældne. Spredningen foregår i reglen trinvist. Først til de inguinale lymfeknuder, så til de pelvine og derefter fjernmetastaser. Primærtumor findes på glans og på præputiet hos omkring 90 %. På diagnosetidspunktet har 30-60 % palpable lymfeknuder i inguinalregionen. Forekomsten af metastaser afhænger af tumors histopatologiske subtype og gradering, invasionsdybde samt eventuel invasion af blod- og lymfekar. På grund af rigelig overkrydsning af de subkutane lymfebaner ses både bilateral og kontralateral spredning. Metastaser til de pelvine lymfeknuder ses hos op til 30 % af patienter med mere end én inguinal lymfeknudemetastase (6, 15-17).

Prognose

Den overordnede 5-års overlevelse (overall survival) for alle peniscancerpatienter angives til gennemsnitligt 52 %. Patienter uden lymfeknudemetastaser eller metastaser til ≤ 2 lymfeknuder har generelt en god prognose med en 5-års overlevelse over 90 %. Hos patienter med mere end to lymfeknudemetastaser bliver prognosen

generelt dårligere med en 5-års overlevelse på 27 % (18). Det er endnu uvist, hvilken betydning Human Papilloma Virus har for prognosen ved peniscancer (19, 20).

Behandlingsmæssigt er tendensen, at man tilstræber organbevarende kirurgi, hvor det er muligt. Dette er betinget af ønsket om at bevare seksualfunktionen og livskvaliteten under hensyntagen til radikaliteten.

Præparattyper
Retningslinjen vedrører alle vævsprøver (biopsier og operationspræparater) fra mænd med konstateret peniscancer og indeholder også forslag til håndtering af vævsprøver fra mænd med cancersuspekte eller muligt cancersuspekte læsioner på penis. Peniscancer omfattet af disse retningslinjer defineres som cancer udgået fra hud på penisskaft og skrotum, præputium, glans penis og distale urethra begrænset til fossa naviculare. Tumor udgået øvrige urethra er ikke omfattet og der henvises til retningslinjer for urethralcancer.

Formål
Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark. Behandling og stadieinddeling af peniscancer har i Danmark status af højt specialiseret funktion, således at alle patienter med diagnosen skal henvises til udredning og behandling på en af de to højt specialiserede centre Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital. Formålet med patologiretningslinjen er at understøtte ensartet terminologi, præparathåndtering, klassifikation, stadieinddeling, kodning og afrapportering.

Patientgruppe
Mænd under udredning for eller med diagnosticeret peniscancer.

Målgruppe for brug af retningslinjen
Denne retningslinje skal primært understøtte det histopatologiske arbejde og udviklingen af den kliniske og parakliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk og paraklinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. På grund af de berørte tilstandes sjældenhed anbefales i vidt omfang at sende præparater til revision på højt specialiseret center.

3. Grundlag

Patologirekvisitioner

1. **Kirurgen anbefales at anføre følgende kliniske oplysninger på patologirekvisitionen:**
    - **Eventuel tidligere cancer eller præmaligne læsioner**
    - **Eventuel tidligere behandling**
    - **Præparattype inklusive relevante markeringer**
    - **Tumorfokalitet og placering af tumor (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Anbefalingen beror på en konsensusbeslutning.

Patientværdier og – præferencer

Ikke relevant.

Rationale

Anbefalingen drives af ønsket om at kvalificere patologens arbejde med kendskab til patientens læsionsspecifikke sygehistorie.

Bemærkninger og overvejelser

De kliniske oplysninger og viden om det fremsendte materiale påvirker den patologiske håndtering af materialet og sætter patologen i stand til at vurdere præparatet korrekt.

Penil intraepithelial neoplasi (PeIN)

2. **Forstadier til peniscancer benævnes penil intraepithelial neoplasi (PeIN) og skal erstatte tidligere anvendt nomenklatur. Der inddeles i differentieret PeIN, HPV-uafhængig og PeIN, HPV-associeret og ved karakterisk morfologi med angivelse af undetype (basaloid, warty, warty-basaloid) (D)**

3. **Det anbefales ikke at gradere penil intraepithelial neoplasi (PeIN) (D)**

4. **Det anbefales at anvende betegnelsen "atypi som ikke opfylder kriterierne for penil intraepithelial neoplasi (PeIN)" i de sjældne tilfæde, hvor der er cytologiske abnormaliteter som ikke er sikkert reaktive og som ikke opfylder kriterierne for PeIN (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Til grund for disse anbefalinger ligger konsensus blandt erfarne patologiske eksperter med afsæt i morfologiske analyser og pragmatiske betragtninger fra to mindre retrospektive serier (21, 22) [4].

Patientværdier og – præferencer

Ikke relevant.

Rationale

Anbefalingen er formet af det paradigmeskifte som har taget form igennem de seneste 7 – 10 år, hvor de tidligere anvendte betegnelser Querats, Bowens og Buschke Löwenstein er erstattet til fordel for en ny deskriptiv systematik (23).

Bemærkninger og overvejelser

Fordelen ved den nye nomenklatur er systematik og sammenfald med andre anatomiske områder som f.eks. vulva og vagina (24).

Klassifikation, stadieinddeling og kodning

5. **Planocellulært karcinom udgør mere end 95 % af tilfældene af peniscancer. Patologisk klassifikation foretages i henhold til WHO2022 ved blandingstumorer benævnes de enkelte med %-fordeling (D)**

6. **Der anbefales stadieinddeling i henhold til International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) TNM8 (D)**

7. **Der anbefales at følge retningslinjer vedrørende patoanatomisk undersøgelse og rapportering fra The International Society of Urological Pathologists (ISUP) samt internationale dataset guidelines fra ICCR (D)**

8. **Tumorer der udgår fra huden på penisskaftet og skrotum er inkluderet i denne nomenklatur og klassifikation (D)**

9. **Det anbefales at tumorer med formodet udgangspunkt i urethra proksimalt for fossa naviculare klassificeres i henhold til retningslinjer for urethralcancer (D)**

10. **Patoanatomiske besvarelser omhandlende forstadier til peniscancer og peniscancer skal følge SNOMED kodning jævnfør kodevejledningen på www.patobank.dk**

http://www.patobank.dk/fundanemt/files/snomed/vejledninger/B. Peniscancer.pdf (D)

Litteratur og evidensgennemgang

Til grund for denne anbefaling ligger konsensus.

Patientværdier og – præferencer

Ikke relevant.

Rationale

Anbefalingen drives af ønsket om at ensrette patologens beskrivelse, klassifikation og kodning af sygdommen.

Bemærkninger og overvejelser

For mange sygdomme og særligt for sjældne sygdomme gælder det, at international konsensus om nomenklatur og klassifikation kan bidrage til bedre sammenligningaf data.

Udskæring af penispræparater

11. Anbefalinger ved udskæring af penisbiopsi

- **Stansebiopsi: mål, flækkes hvis større end 3 mm**
- **Kirurgiske biopsier: mål, resektionsrande (side og bund) tuschmarkeres under hensyntagen til evt. suturmarkering. Afhængig af størrelse skæres på tværs eller krydssnit (D)**

12. Anbefalinger ved udskæring af præputium

- **Modtages opklippet, surturmarkeret og opspændt**
- **Ved synlige læsioner herunder mistanke om karcinom, anbefales præparatfoto, desuden tusches præparatets bundflade samt indre og ydre blads resektionsrande under hensyntagen til suturmarkering**
- **Skæres i parallelle skiver vinkelret på resektionsrandene**
- **Ved Synlige læsioner indstøbes alt væv (D)**

13. Anbefalinger ved udskæring af glans resurfacing

- **Modtages suturmarkeret og opspændt**

- **Bundfladen og proksimale rand tuschmarkeres under hensyntagen til surturmarkering. (obs meatusnære væv er savtakket og kan ikke vurderes. Se pkt. 14) Præparatfoto anbefales**
- **Præparatet opskæres vinkelret på tuschmarkeret rand og alt indstøbes (D)**

14. **Anbefalinger ved udskæring af Meatus-doughnut (en kegleformet biopsi med meatus og tilstødende fossa naviculare. Hyppigt i forbindelse med glans resurfacing for at sikre radikalitet i forhold til urethra.)**

- **Modtages surturmarkeret og opspændt**
- **Bund og sideresektionsrand tuschmarkeres, med hver sin farve. Opskæres i radiære snit og alt indstøbes (D)**

15. **Anbefalinger ved udskæring af partiel penektomi og total penektomi**

- **Præparatet fremsendes friskt og hvis muligt udtages tumorvæv og normalt væv til biobank under hensyntagen til efterfølgende diagnostik og stadieinddeling**
- **I nogle tilfælde er præparatet fremsendt til frysesnitsundersøgelse af urethrale og corporale resektionsrand incl. fascie og disse fraskæres til dette (i enkelte tilfælde sendes randene for sig selv)**
- **Penis deles med et mediansnit gennem urethra i en højre og en venstre del og opspændes på kork (med gaze) for yderligere fiksering**
- **Præparatfoto anbefales og vedhæftes patologisvaret**
- **Penis-/præparatlængde og diameter måles**
- **Tumors lokalisation, udbredning, vækstmønster (vertikal/horisontal), udseende beskrives og maksimale invasionsdybde måles**
- **Relation til præputium, corona, meatus og frenulum samt corpus spongiosum, urethra, corpus cavernosum og fascier beskrives**
- **Afstand til resektionsrande angives**
- **Evt. andre forandringer sv.t. f.eks. præputium beskrives**
- **Resektionsrande tuschmarkeres og sikres (præputium/hud, corporae incl. fascier og urethra hvis ikke undersøgt ved frysesnitsundersøgelse)**

- **Der udtages to centrale komplette skiver, som lægges i megakapsler. Hvis der er tale om en komplet penektomi, må snittene ofte deles på midten**
- **Herefter udtages snit vinkelret på de centrale komplette skiver, også i megakapsler. Det er hensigtsmæssigt også at indstøbe tumorvæv i små blokke med henblik på immunhistokemi (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Disse anbefalinger beror på konsensus blandt gruppens patologer og er ligeledes baseret på internationale praksisguidelines fra førende eksperter på området (25-27).

Patientværdier og – præferencer

Ikke relevant.

Rationale

Udførlige udskæringsvejledninger medfører ensartet udskæring af de mange forskellige præparttyper, hvilket letter den mikroskoppiske vurdering af præparatet som igen er med til at øge den diagnostisk sikkerhed.

Bemærkninger og overvejelser

Peniscancer præparater er meget forskelligartede og vil ofte uden kirurgens markeringer være umulige at orienterer korrekt for patologen. Udførlige udskæringsvejledninger øger uddannelseslægers mulighed for korrekt håndtering og udskæring af peniscancer præparater.

Udskæring af lymfeknudepræparater ved peniscancer

16. Anbefalinger ved udskæring og håndtering af sentinel nodes

- **Lymfeknuden/-erne modtages i formalin evt. med omgivende fedtvæv**
- **Kun præparater fra de 2 lymfeknudelokalisationer med højeste counts, håndteres som sentinel node**
- **Lymfeknuden/ -erne fridissekeres og antal vurderes**
- **Lymfeknuder større end 2 mm deles på tværs i 2 mm tykke skiver. Alt lymfeknudevæv medtages, men ikke makroskopisk normalt fedtvæv**
- **Flere snit fra samme lymfeknude i hver kapsel accepteres**
- **Blokke med sentinel lymfeknuder totalt opskæres i niveauer med 0,33 millimeters afstand. Hvert niveau farves med HE og bredspektret cytokeratin (fx CK-34BE12)**

17. **Hvis der er åbenbare metastaser i lymfeknuden, udtages kun relevant materiale til vurdering af antal lymfeknuder med metastase og snit til vurdering af eventuel kapselgennemvækst samt resektionsforhold. Blokken trinskæres ikke, men farves med HE (D)**

    - **Anbefalinger ved udskæring og håndtering af ikke-sentinel lymfeknuder/lymfeknudeexairese**
    - **Præparatet modtages i formalin og oftest som en "en bloc" resektion. Mål af hele præparatet inklusiv fedtvæv**
    - **Eventuelt tumorvæv i resektionsfladen beskrives, tusches og der sikres væv herfra til mindst en kapsel**
    - **Lymfeknuder identificeres og lymfeknuder større end 3 mm flækkes/skiveskæres på langs eller tværs afhængig af størrelse**
    - **Udelte lymfeknuder kan indstøbes i samme kapsel med maksimalt 4 i hver og flere snit fra samme lymfeknude i hver kapsel accepteres**
    - **I tilfælde af oplagt metastase udtages snit til belysning af antal lymfeknuder med metastase og til vurdering af eventuel kapselgennemvækst samt resektionsforhold**
    - **Blokke på ikke-sentinel lymfeknuder trinskæres ikke og farves ikke rutinemæssigt med bredspektret cytokeratin (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Disse anbefalinger beror på konsensus blandt gruppens patologer baseret på internationale praksisguidelines fra førende eksperter på området (25, 28).

Patientværdier og – præferencer

Ikke relevant.

Rationale

Trinskæring og Cytokeratin-immunfarvning af sentinel nodes faciliterer detektion af mindre metastatiske foci.

Bemærkninger og overvejelser

Håndteringen af sentinel lymfeknuder er meget en meget ressourcekrævende proces for de patologiske laboratorier. Hvis der sendes mere end to lymfeknuder fra en lyske, betegnet sentinel nodes, skal de to lymfeknuder med højest angivet radioaktivitet (counts) undersøges som sentinel nodes, mens de resterende lymfeknuder fra samme lyske håndteres som standard lymfeknuder.

Patologirapportering (penisbiopsier ikke-invasive læsioner)

18. Patologen anbefales at anføre følgende i patologibeskrivelsen

- **Biopsisted**
- **Biopsitype (stanse/incision/ekscision)**
- **Corpus spongiosum tilstede (+/-, usikkert)**
- **Differentieret PeIN, HPV-uafhængig/PeIN, HPV-associeretog ved karakterisk morfologi med angivelse af undetype (basaloid, warty, warty-basaloid)**
- **P16-blokpositivitet (+/-/ikke udført)**
- **Evt. PCR-HPV med typebestemmelse**
- **Atypi (opfylder ikke kriterierne for PeIN)**
- **Lichen sclerosus (+/-)**
- **Resektionsrande frie/ikke frie /ikke relevant (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Disse anbefalinger beror på konsensus blandt gruppens patologer baseret på internationale praksisguidelines fra førende eksperter på området (25, 26). Det vides ikke med sikkerhed, hvor mange tilfælde af planocellulært karcinom der er forudgået af præmaligne forandringer (3). På grund af den formodet lange patogenese og læsionernes sjældenhed vil det formentlig ikke lykkes at belyse dette spørgsmål med afsæt i populationsbaserede data. Der er beskrevet to former for penil intraepithelial neoplasi (tabel 1), PeIN, HPV-associeret med undertyperne "Basaloid", "Warty", "Warty-basaloid", associeret til high-risk HPV og oftest p16 positiv samt differentieret PeIN, HPV-uafhængig ikke associeret til high risk HPV og p16 negativ, men i mange tilfælde, som i vulva, associeret til lichen sclerosus et atrophicus, også kaldt balanitis xerotica obliterans (24, 25). Højrisiko HPV-infektion bidrager til patogenesen ved mange tilfælde af peniscancer. Der er identificeret over 100 virustyper, hvoraf højrisikotyperne er 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 og 68. HPV 16 og 18 er de absolut hyppigste. En positiv p16 immunhistokemi (IHC) er et stærkt indicium for højrisiko HPV infektion (28). HPV kan bl.a. identificeres med in situ-hybridisering, men denne metode fanger ikke læsioner med et lavt kopiantal (29). Polymerase Chain Reaction (PCR) undersøgelse for HPV anses for gold standard for detektion af HPV og kan, hvis klinisk indiceret, anvendes i Danmark som supplement til p16 IHC (30).

Patientværdier og – præferencer

Ikke relevant.

Rationale

Højrisiko HPV-infektion spiller en rolle i patogenesen ved mange tilfælde af peniscancer. Ligesom ved livmoderhalskræft, er HPV16 den hyppigst detekterede virustype i peniscancerpræparater.

Bemærkninger og overvejelser

I EAU guidelines anbefales stærkt at HPV detekteres systematisk hos alle patienter, men da det for øjeblikket ikke har betydning for behandlingsplanlægning, afviger de danske retningslinjer på dette punkt og lader patolog og kliniker afgøre, om HPV-analyse har en plads i udredningen hos den enkelte patient.

Patologirapportering (penisbiopsier invasive læsioner)

19. Patologen anbefales at anføre følgende i patologibeskrivelsen

- **Biopsisted**
- **Biopsitype (stanse/incision/ekscision)**
- **Corpus spongiosum tilstede (+/-; usikkert)**
- **Urethra slimhinde tilstede (+/- tilstede)**
- **Invasion (+/-)**
- **Invasionsdybde (mm) (hvis muligt)**
- **Invasion i Corpus spongiosum (+/-, usikkert)**
- **Differentieret PeIN, HPV-uafhængig/PeIN, HPV-associeret og ved karakterisk morfologi med angivelse af undetype (basaloid, warty, warty-basaloid)**
- **P16-blokpositivitet (+/-/ikke udført)**
- **Eventuelt PCR-HPV med typebestemmelse**
- **Lichen sclerosus (+/-)**
- **Resektionsrande frie/ikke frie**
- **Lymfe-, blodkar- og perineural invasion (+/-/kan ikke vurderes)**
- **Histologisk subtype, ved blandingstumorer benævnes de enkelte med %-fordeling**
- **Gradering af tumor, høj/moderat/lav (jf. tabel i appendix)**

- **Tumorklassifikation ud fra foreliggende (jf. tabel i appendix) (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Disse anbefalinger beror på konsensus blandt gruppens patologer baseret på internationale praksisguidelines fra førende eksperter på området (25, 26). Planocellulære karcinomer på penis graderes efter det tredelte WHO/ISUP graderingssystem baseret på nukleær pleomorfi og grad af keratinproduktion (26) (Tabel 3). Tumor graderes efter værste histologiske komponent, da det er påvist at enhver komponent af lavere grad medfører en dårligere prognose og derfor skal inkluderes i den endelige gradering af tumor (31, 32).

Patientværdier og – præferencer

Ikke relevant.

Rationale

Ved hensyntagen til penisbiopsiens prognostiske markører kan kirurgen planlægge behandlingens omfang.

Bemærkninger og overvejelser

På baggrund af biopsi alene, er det ofte svært at vurdere T-stadie som ofte må vente til præparatet fra den endelige behandling.

Patologirapportering (glansektomi/penektomier)

20. Patologen anbefales at anføre følgende i patologibeskrivelsen

- **Operationspræparat**
    - **Corpus cavernosum tilstede (+/-)**
    - **Invasion (+/-)**
    - **Invasionsdybde (mm) (hvis muligt)**
    - **Invasion i Corpus spongiosum (+/-, usikkert)**
    - **Invasion i corpus cavernosum (+/-, usikkert)**
- **Urethra (dysplasi/primær malignitet/invasion)**
- **Differentieret PeIN, HPV-uafhængig/PeIN, HPV-associeret og ved karakterisk morfologi med angivelse af undetype (basaloid, warty, warty-basaloid**
    - **P16-blokpositivitet (+/-/ikke udført)**
    - **Eventuelt PCR-HPV med typebestemmelse**

- **Lichen sclerosus (+/-)**
- **Resektionsrande frie/ikke frie**
- **Lymfe-, blodkar- og perineural invasion (+/-/kan ikke vurderes)**

- **Histologisk subtype, ved blandingstumorer benævnes de enkelte med %-fordeling**
  - **Gradering af tumor, høj/moderat/lav (jf. tabel i appendix)**
  - **Tumorklassifikation ud fra foreliggende (jf. tabel i appendix) (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Disse anbefalinger beror på konsensus blandt gruppens patologer baseret på internationale praksisguidelines fra førende eksperter på området (25,26). Planocellulære karcinomer på penis graderes efter det tredelte WHO/ISUP graderingssystem baseret på nukleær pleomorfi og grad af keratinproduktion (26) (Tabel 3). Tumor graderes efter værste histologiske komponent, da det er påvist at enhver komponent af lavere grad medfører en dårligere prognose og derfor skal inkluderes i den endelige gradering af tumor (31,32).

Patientværdier og – præferencer

Ikke relevant.

Rationale

Ved hensyntagen til penisbiopsiens prognostiske markører kan kirurgen planlægge behandlingens omfang.

Bemærkninger og overvejelser

På baggrund af biopsi alene, er det ofte svært at vurdere T-stadie som ofte må vente til præparatet fra den endelige behandling.

Patologirapportering (lymfeknuder fra lysken herunder sentinel lymfeknuder)

21. **En lymfeknude defineres som et lymfeknudeinfiltrat med et sinussystem, som oftest er omgivet af en kapsel**
22. **Løstliggende tumorceller i kar, uden samtidig tilstedeværelse af infiltrativ vækst opfattes ikke som metastase, men som kar med tumorembolus**
23. **Antal lymfeknuder med metastase og totale antal lymfeknuder anføres**
24. **Metastasens/metastasernes største udbredning måles i mm (halve og hele mm) under hensyntagen til uregelmæssig vækstform, forstået som, at to tætliggende**

infiltrater som ikke nødvendigvis præsenterer sig i sammen snit regnes som en samlet metastase. Der er ikke veldefinerede kriterier for at inddele i mikro- og makrometastase

25. **Tilstedeværelse af kapselgennemvækst/perinodal vækst rapporteres og har betydning for TNM-stadiet**

26. **Snomed kodes for om der er kapselgennemvækst/perinodal vækst til stede eller ej. Perinodal vækst forstås ved, at der skal være tydelig gennemvækst af lymfeknudens kapsel eventuelt med dannelse af pseudokapsel og/eller vækst ud i perinodalt fedtvæv (D)**

Litteratur og evidensgennemgang

Disse anbefalinger beror på konsensus blandt gruppens patologer baseret på internationale praksisguidelines fra førende eksperter på området (25, 26). Flere studier har anerkendt at spredning til lymfeknuderne er relateret til en dårligere prognose (33-35). Multivariate analyser har vist at, antal positive lymfeknuder, perinodal vækst og lymfeknude level (inguinale vs. pelvine), er af betydning for overlevelsen. Dette afspejles i TNM klassifikationen, som klassificerer enhver spredning til pelvine lymfeknuder eller perinodal vækst som pN3. Der skelnes mellem pN1 og pN2 ved spredning til mere end 2 unilaterale lymfeknuder (36). Størrelsen af største lymfeknudemetastase angives da der er evidens for at denne har indflydelse på prognosen. Der er der er dog ikke evidens for et prognostisk cut-off point. Betydningen af enkeltliggende tumorceller i det perifere sinussystem er uvis. Sentinel lymfeknudediagnostik er et vigtigt redskab ved udredning af patienter med penis cancer (37-40). Detektion af mikrometastatisk sygdom beror på antallet af trinskæringer (41).
De danske resultater med metoden er beskrevet i tre retrospektive studier (38, 39).

Patientværdier og – præferencer

Ikke relevant.

Rationale

Detektion af mikrometastatisk sygdom beror på antallet af trinskæringer (41).

Bemærkninger og overvejelser

Ved fund af metastase i en eller flere lymfeknuder i lysken ved peniscancer er vurdering af perinodal vækst afgørende for lymfeknude (N-) stadium og prognose.

Patologirapportering – PD-L1 status

27. **Der anvendes klonen 22C3 og PD-L1 ekspressionen angives ved at anvende Combined Positive Score (CPS), som er antallet af PD-L1 positive celler (tumorceller, lymfocytter, makrofager) divideret med det totale antal tumorceller. Dette tal ganges med 100**

- **Penis cancer væv som testes for PD-L1 ekspression scores og inddeles i følgende levels baseret på Combined Positive Score (CPS):**
    - **CPS<1**
    - **CPS>=1**
    - **CPS>20**
- **Der skal som minimum være 100 vitale tumorceller i et PD-L1 farvet snit for at materialet er egnet til vurdering**
- **Overbevisende partiel eller komplet linær membranpositivitet i tumorceller skal opfattes som positiv**
- **Enhver membranøs eller cytoplasmatisk positivitet i lymfocytter og makrofager som er beliggende i tumorcelleøer eller det stromale væv imellem tumorcelleøer, skal opfattes som positive. PD-L1 positive neutrofile, eosinofile og plasmaceller skal ekskluderes fra scoren**
- **DAPECA anbefaler at anvende følgende skema ved afrapportering af PD-L1 scoring:**
    - **PD-L1 IHC 22C3 analyse foretaget d. …..**
    - **Anvendt materiale med mindst 100 vitale tumorceller: Ja/Nej**
    - **Positiv kontrol: Ja/Nej, OK: Ja/Nej**
- **Diagnostisk resultat bedømt som procent positive tumorceller (TPS):**
    - **(Opgjort som PD-L1 positivitet <1%, PD-L1 positivitet >= 1% og <25%, PD-L1 positivitet >= 25% og <50%, PD-L1 positivitet >= 50%)**
- **Diagnostisk resultat bedømt som Combined Positive Score (CPS):**
    - **(PD-L1 negativ CPS <1, PD-L1 positiv CPS >= 1, PD-L1 positiv CPS >20)**

Litteratur og evidensgennemgang

Flere studier har vist at PD-L1 ekspressionen i planocellulære karcinomer på penis er associeret med en dårligere prognose (42, 43).
Immunhistokemisk PD-L1 undersøgelse er i flere cancertyper en godkendt biomarkør for anti-PD-1 baseret immunterapi. Der findes ingen FDA godkendt anti-PD-1 baseret immunterapi til penis cancer og derfor findes

ingen internationale guidelines på området, herunder ingen definerede kriterier for evaluering af PD-L1 ekspressionen i vævet
I DK er ganske få patienter med avanceret penis cancer, forsøgt behandlet med anti-PD-1 baseret immunterapi. (Pembrolizumab)

Patientværdier og – præferencer

Evalueringen af PD-L1 ekspression anvendes til at identificerer hvilke patienter med avanceret penis cancer der kan modtage immunterapi behandling. Der gives ikke immunterapi behandling til patienter med lokaliseret peniscancer.

Rationale

DAPECA har et ønske om at standardisere behandlingen med anti-PD-1 baseret immunterapi og herunder definere kriterier for den immunhistokemiske scoringsmetode af PD-L1 ekspressionen, så det i fremtiden er muligt at sammenligne data på denne ganske lille gruppe af patienter. DAPECA har derfor besluttet at lave nationale guidelines på området.

Bemærkninger og overvejelser

DAPECA anbefaler at behandle med Pembrolizumab. Den anbefalede antistofklon til vurdering af ekspressionen er PD-L1 IHC 22C3.
Den samme scoring algoritme som for hovedhals cancer anvendes, da denne cancer type på mange måder kan sammenlignes med penis cancer. Begge er planocellulære karcinomer i slimhinder og hud, hvoraf en del er HPV associerede. (PD-L1 IHC 22C3 pharmDx Interpretation Manual – Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC) by Agilent, Dako). Dog angives resultatet både som Combined Positive Score (CPS) og Tumor Proportion Score (TPS) i definerede intervaller (jf. ovenfor).

4. Referencer

1. Barnholtz-Sloan JS, Maldonado JL, Pow-sang J, Giuliano AR. Incidence trends in primary malignant penile cancer. Urologic oncology. 2007;25(5):361-7.
2. Moses S, Bailey RC, Ronald AR. Male circumcision: assessment of health benefits and risks. Sexually transmitted infections. 1998;74(5):368-73.
3. Tsen HF, Morgenstern H, Mack T, Peters RK. Risk factors for penile cancer: results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States). Cancer causes & control : CCC. 2001;12(3):267-77.
4. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger vedrørende nationale screeningsprogrammer. 2014.
5. Albero G, Castellsague X, Giuliano AR, Bosch FX. Male circumcision and genital human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis. Sexually transmitted diseases. 2012;39(2):104-13.
6. Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, Meijer CJ. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. Scandinavian journal of urology and nephrologySupplementum. 2000;(205)(205):189-93.
7. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Jr., Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. The New England journal of medicine. 2011;364(5):401-11.
8. Goldstone SE, Jessen H, Palefsky JM, Giuliano AR, Moreira ED, Jr., Vardas E, et al. Quadrivalent HPV vaccine efficacy against disease related to vaccine and non-vaccine HPV types in males. Vaccine. 2013;31(37):3849-55.
9. Griffiths TR, Mellon JK. Human papillomavirus and urological tumours: I. Basic science and role in penile cancer. BJU international. 1999;84(5):579-86.
10. Hillman RJ, Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Jr., Vardas E, et al. Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old. Clinical and vaccine immunology : CVI. 2012;19(2):261-7.
11. Ingles DJ, Pierce Campbell CM, Messina JA, Stoler MH, Lin HY, Fulp WJ, et al. Human papillomavirus virus (HPV) genotype- and age-specific analyses of external genital lesions among men in the HPV Infection in Men (HIM) Study. The Journal of infectious diseases. 2015;211(7):1060-7.
12. Hellberg D, Valentin J, Eklund T, Nilsson S. Penile cancer: is there an epidemiological role for smoking and sexual behaviour? British medical journal (Clinical research ed). 1987;295(6609):1306-8.
13. Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, Hislop TG, Teh CZ, Ashley RL, Daling JR. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. Journal of the National Cancer Institute. 1993;85(1):19-24.
14. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. International journal of cancer. 2005;116(4):606-16.
15. Hatzichristou DG, Apostolidis A, Tzortzis V, Hatzimouratidis K, Ioannides E, Yannakoyorgos K. Glansectomy: an alternative surgical treatment for Buschke-Lowenstein tumors of the penis. Urology. 2001;57(5):966-9.
16. Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JF, Boon TA, Moonen LM, Lustig V. Squamous cell carcinoma of the penis. II. Treatment of the primary tumor. The Journal of urology. 1992;147(6):1533-8.
17. Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JF, Moonen LM, Lustig V, van Waardenburg EW. Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. The Journal of urology. 1993;149(3):492-7.
18. Leijte JA, Kirrander P, Antonini N, Windahl T, Horenblas S. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. Eur Urol. 2008;54(1):161-8.

19. Bezerra AL, Lopes A, Landman G, Alencar GN, Torloni H, Villa LL. Clinicopathologic features and human papillomavirus dna prevalence of warty and squamous cell carcinoma of the penis. The American Journal of Surgical Pathology. 2001;25(5):673-8.
20. Lont AP, Kroon BK, Horenblas S, Gallee MP, Berkhof J, Meijer CJ, Snijders PJ. Presence of high-risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. International journal of cancer. 2006;119(5):1078-81.
21. Chaux A, Velazquez EF, Amin A, Soskin A, Pfannl R, Rodriguez IM, et al. Distribution and characterization of subtypes of penile intraepithelial neoplasia and their association with invasive carcinomas: a pathological study of 139 lesions in 121 patients. Human pathology. 2012;43(7):1020-7.
22. Velazquez EF, Chaux A, Cubilla AL. Histologic classification of penile intraepithelial neoplasia. Seminars in diagnostic pathology. 2012;29(2):96-102.
23. Cubilla AL. The role of pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. World journal of urology. 2009;27(2):169-77.
24. Oparka R, Herrington CS. Pathology of the Vulva and Vagina: Springer; 2013.
25. Corbishley M, Catherine C, Corbishley, Chaux, et al. Carcinoma of the Penis and Distal Urethra Histopathology Reporting Guide 1st edition. International Collaboration on Cancer Reporting; Sydney. 2017.
26. Cubilla AL, Velazquez EF, Amin MB, Epstein J, Berney DM, Corbishley CM, Members of the IPTP. The World Health Organisation 2016 classification of penile carcinomas: a review and update from the International Society of Urological Pathology expert-driven recommendations. Histopathology. 2018;72(6):893-904.
27. Board WCoTE. Urinary and Male Genital Tumours - WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 82022.
28. Cubilla A, Lloveras B, Alejo M, Clavero O, Kasamatsu E, et al. Value of p16(INK)(4)(A) in the pathology of invasive penile squamous cell carcinomas: a report of 202 cases. Am J Surg Pathol. 2011;35(2):253–61-61.
29. Abreu AL, Souza RP, Gimenes F, Consolaro ME. A review of methods for detect human Papillomavirus infection. Virology journal. 2012;9:262-422X-9-262.
30. Zaravinos A, Mammas IN, Sourvinos G, Spandidos DA. Molecular detection methods of human papillomavirus (HPV). The International journal of biological markers. 2009;24(4):215-22.
31. Chaux A, Reuter V, Lezcano C, Velazquez EF, Torres J, Cubilla AL. Comparison of morphologic features and outcome of resected recurrent and nonrecurrent squamous cell carcinoma of the penis: a study of 81 cases. The American Journal of Surgical Pathology. 2009;33(9):1299-306.
32. Velazque EF, Ayala G, Liu H, Chaux A, Zanotti M, Torres J, et al. Histologic grade and perineural invasion are more important. Am J Surg Pathol. 2008.
33. Svatek RS, Munsell M, Kincaid JM, Hegarty P, Slaton JW, Busby JE, et al. Association between lymph node density and disease specific survival in patients with penile cancer. The Journal of urology. 2009;182(6):2721-7.
34. Graafland NM, van Boven HH, van Werkhoven E, Moonen LM, Horenblas S. Prognostic significance of extranodal extension in patients with pathological node positive penile carcinoma. The Journal of urology. 2010;184(4):1347-53.
35. Lughezzani G, Catanzaro M, Torelli T, Piva L, Biasoni D, Stagni S, et al. The Relationship between Characteristics of Inguinal Lymph Nodes and Pelvic Lymph Node Involvement in Penile Squamous Cell Carcinoma: A Single Institution Experience. Journal of Urology. 2014;191(4):977-82.
36. Brierley Jd GMKWC. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition. 2016.
37. Horenblas S. Sentinel lymph node biopsy in penile carcinoma. Semin Diagn Pathol. 2012;29(2):90-5.

38. Jakobsen JK, Krarup KP, Sommer P, Nerstrom H, Bakholdt V, Sorensen JA, et al. DaPeCa-1: diagnostic accuracy of sentinel lymph node biopsy in 222 patients with penile cancer at four tertiary referral centres - a national study from Denmark. BJU international. 2016;117(2):235-43.
39. Jensen JB, Jensen KM, Ulhoi BP, Nielsen SS, Lundbeck F. Sentinel lymph-node biopsy in patients with squamous cell carcinoma of the penis. BJU international. 2009;103(9):1199-203.
40. Lam W, Alnajjar HM, La-Touche S, Perry M, Sharma D, Corbishley C, et al. 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. 2013;63(4):657-63.
41. Elversang J, Gronkaer Toft B, Predbjorn Krarup K, Jakobsen JK. Lessons learned from histological step-sectioning of sentinel lymph nodes in penile cancer. Histopathology. 2021;78(4):627-33.
42. Davidsson S, Carlsson J, Giunchi F, Harlow A, Kirrander P, Rider J, et al. PD-L1 Expression in Men with Penile Cancer and its Association with Clinical Outcomes. Eur Urol Oncol. 2019;2(2):214-21.
43. De Bacco MW, Carvalhal GF, MacGregor B, Marçal JMB, Wagner MB, Sonpavde GP, Fay AP. PD-L1 and p16 Expression in Penile Squamous Cell Carcinoma From an Endemic Region. Clin Genitourin Cancer. 2020;18(3):e254-e9.

5. Metode

De danske retningslinjer for diagnostik og behandling af peniscancer er baseret på European Association of Urology (EAU) guidelines med væsentlige ændringer tilpasset danske forhold. For peniscancerpatologiens vedkommende anvendes klassifikation i henhold til WHO2022 og stadieinddeling i henhold til ICCR TNM8. Retningslinjer vedrørende patoanatomisk undersøgelse og rapportering følger anbefalinger fra ISUP (The International Society of Urological Pathologists) samt internationale dataset guidelines fra International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). Danske retningslinjer for peniscancer har eksisteret og er udbygget gennem mere end 10 år og er udarbejdet og tilpasset gennem årene først af den uro-onologiske gruppe for peniscancer som senere skiftede navn til det nuværende danske multidisciplinære gruppe for peniscancer, DaPeCa.

Litteratursøgning og litteraturgennemgang

EAU guidelines har gennem årene været rettesnor for opbygningen af de danske kliniske retningslinjer og disse bliver til i en hvert andet år gentaget proces med kritisk gennemgang af tilgængelig litteratur på området. Nye og relevante studier identificeres, samles og vurderes gennem en struktureret gennemgang. En omfattende litteratursøgning, der dækker alle afsnit af retningslinjerne, bliver udført. Anvendte databaser ved litteratursøgning inkluderer Medline, EMBASE og Cochrane Bibliotekerne. Alle artikler vedrørende peniscancer i de relevante litteraturdatabaser bliver gennemgået og nye studier af relevans og god kvalitet danner grundlag for udarbejdelsen af anbefalinger.

De reviderede retningslinjer bliver udarbejdet ved hjælp af den herved opdaterede vidensbase sammen med flere nationale og internationale retningslinjer for peniscancer (National Comprehensive Cancer Network, Den Franske Forening for Urologi og European Society for Medical Oncology).

Anbefalingerne i EAU -retningslinjerne udformes ved hjælp af GRADE-metoden. Den overordnede kvalitet af tilgængelig evidens vurderes med et klassifikationssystem modificeret fra Oxford Center for Evidence-Based Medicine, Niveauer af Evidens, der medinddrager størrelsen af effekten (individuelle eller kombinerede effekter), resultaternes sikkerhed (præcision, konsistens, heterogenitet og andre statistiske eller studierelaterede faktorer), balancen mellem ønskelige og uønskede resultater, patienters værdier, indstilling til og præferencer i forhold til interventionen samt sikkerheden af disse.

Disse nøgleelementer er det grundlag, som et udvalgt ekspertpanel af aktive klinisk arbejdende urinvejskirurger, onkologer og patologer bruger til at definere styrken for hver anbefaling.

Styrken af hver anbefaling bestemmes af balancen mellem ønskelige og uønskede konsekvenser af alternative strategier, evidensens kvalitet (herunder skønnes sikkerhed) og natur og variabilitet af patientværdier og præferencer.

DaPeCa har gennem årene (og gør fortsat) lænet sig op af dette store og grundige arbejde og har suppleret ovenstående med ad hoc søgninger på emner af særlig interesse enten ud fra kendskab til området eller ved hjælp af reference på fremsøgte studier. Søgningen foregår i Embase eller Pubmed og inkluderer ofte søgetermen ”Penile Cancer” i en AND søgestreng med relevante nøgleord f.eks ”Organ Sparing Surgery” , ”Recurrence Rate”, ”Population Based” eller lignende. I tilfælde af manglende evidens (f.x. henvisningsveje og

logistikspørgsmål) har gruppen diskuteret lokale praksisser og muligheder og formuleret anbefalinger der kan dække området så alle betydende forhold tilgodeses og uhensigtsmæssige forløb så vidt muligt undgås. Ekspertkonsensus er opnået gennem diskussion på internatmøder med tilstedeværelse af DaPeCa-gruppens medlemmer.

Formulering af anbefalinger

Til grund for styrken i anbefalingerne i nærværende retningslinjer ligger først og fremmest den afvejning at der med baggrund i sygdommens sjældenhed ikke findes større veldesignede randomiserede studier. Alle kliniske beslutning har derfor sin vidensfundering i mindre retrospektive kirurgiske serier eller enkelte meget små randomiserede onkologiske opgørelser. Arbejdet med evidensvurdering og styrken i anbefalinger får yderligere fokusnår retningslinjerne videreudvikles og revideres.
DaPeCa DMCGen har formuleret anbefalingerne i nærværende retningslinje, således at den/ de ansvarlige for specialiseret diagnostik/ behandling (patologi, kirurgi, onkologi) har haft hovedansvar for eget fagområde og de øvrige gruppemedlemmer har læst og diskuteret med løbende på gruppemøder, via e-mail-korrespondance og på internatmøder.
Indenfor kirurgisk peniscancerbehandling går trenden mod at afvejning af positiv effekt overfor skadevirkning balancerets i stadig stigende grad sådan, at man ønsker mindst mulig skadevirkning under iagttagelse af en lidt større risiko for sygdomstilbagefald. Denne vægtning drøftes med hver patient for sig og der er taget højde for dette i retningslinjernes anbefalinger.

Interessentinvolvering

Der har ikke været patienter eller pårørende involveret i udarbejdelsen af nærværende retningslinjer.

Høring

Har ikke været i offentlig høring.

Godkendelse

Faglig godkendelse:
Efter udarbejdelse har retningslinjen været rundsendt til gennemlæsning og kommentering i DaPeCa DMCG, hvor også medlemmer som ikke har deltaget aktivt i årets retningslinjeopdatering har haft mulighed for at kommentere

Efter tilpasning i gruppen og første vurdering i retningslinjesekretariatet holdt gruppens formand et møde med retningslinjesekretariatet, hvor det blev besluttet at gøre retningslinjen mere let og tilgængelig for ikkeeksperter ved at dele den meget store oprindelige retningslinje op i tre mindre retningslinjer, stramme op på AGREEII konceptet, og placere tekstblokke med præg af detaljeret gennemgang af figurer og tekstblokke med mere lærebogsagtigt præg uden direkte relevans for anbefalingerne i appendix bagest i retningslinjen. Herefter blev de tre resulterende retningslinjer sendt til kommentering og gennemlæsning i gruppen mens de blev vurderet i retningslinjesekretariatet. Retningslinjen er endeligt godkendt af DaPeCa formand Jakob Kristian Jakobsen på vegne af DaPeCa.

Administrativ godkendelse:
22. april 2024.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Ingen af de anførte anbefalinger vurderes at udløse en betydelig merudgift. De aktuelle anbefalinger kan udføres med allerede forhåndenværende apparatur, tests og undersøgelser. Ressourceforbruget til behandling af peniscancer ændres ikke af aktuelle retningslinjeopdatering.

Behov for yderligere forskning

Peniscancer er en sjælden sygdom og kun sparsomt belyst med få studier og oftest med retrospektive studiedesigns. Der er behov for flere prospektive projekter og evt. større internationale studier med mulighed for randomisering. Der er behov for en nærmere forståelse af patogenesen ved tumorudvikling, herunder HPVs rolle i carcinogenesen. Der er behov for at studere intratumorøs heterogenitet med fokus på metastaseringspotentiale og primærtumor-relaterede prediktorer for metastasering.

Forfattere og habilitet

- Jakob Kristian Jakobsen, urinvejskirurgi, overlæge, Urinvejskirurgisk afdeling, Aarhus Universitetshospital
  Ingen interessekonflikter
- Mikael Aagaard, urinvejskirurgi, overlæge, Urinvejskirurgisk afdeling, Rigshospitalet
  Ingen interessekonflikter (formand)
- Pernille Skjold Kingo, urinvejskirurgi, afdelingslæge, Urinvejskirurgisk afdeling, Aarhus Universitetshospital
- Kim Predbjørn Krarup, urinvejskirurgi, overlæge, Urinvejskirurgisk klinik Klinik, Rigshospitalet
- Ingen interessekonflikter
- Helle Kiellberg Larsen, Dermatologi, Overlæge, Dermato-venerologisk afd D, Bispebjerg Hospital
- Anne Birgitte Als, onkologi, afdelingslæge, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital
  Ingen interessekonflikter
- Birgitte Grønkær Toft, patologi, overlæge, Patologiafdelingen, Rigshospitalet
  Ingen interessekonflikter
- Christina Stilling, patologi, overlæge, Patologi, Aarhus Universitetshospital
  Ingen interessekonflikter
- Peter Meidahl Petersen, onkologi, overlæge, Onkologisk Klinik, Rigshospitalet
  Ingen interessekonflikter
- Kirsten Bouchelouche, nuklearmedicin og PET, overlæge, Aarhus Universiteteshospital
  Ingen interessekonflikter.

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Plan for opdatering

Ej anført.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 9.3 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra DaPeCa-data i regi af Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer.

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen.

Standarder og indikatorer

I DaPeCa-data regi foregår løbende monitorering af forskellige kvalitetsindikatorer for klinisk håndtering af peniscancer, se https://www.rkkp.dk/om-rkkp/de-kliniske-kvalitetsdatabaser/penis-cancer/.
Der henvises til de løbende årsrapporter for resultater og kommentering, se https://www.sundhed.dk/content/cms/86/15686_%C3%A5rsrapport-for-peniscancer_2016_2017_tiloffentligg%C3%B8relse.pdf
Indikator 3 vedrører andelen af patienter med peniscancer med et inguinalt lymfeknudepræparat (enten fra sentinel node procedure eller fra lymfeknudeexairese), hvor der er kodet for kapselgennemvækst. Denne indikator er valgt ud fra lymfeknudekapselstatus' centrale betydning for klinisk beslutningstagning.

Plan for audit og feedback

I løbet af de næste par år observeres indikator 3 med henblik på fastsættelse af standard.

7. Bilag

Bilag 1 – karakteristika ved PeIN

Præmaligne læsioner

Mikroskopiske træk ved penil intraepithelial neoplasi (PeIN) subtyper

Differentieret PeIN, HPV-uafhængig

Fortykket epitel med hyperkeratose, parakeratose og hypergranulose

Forlængede og anastomoserende rete tappe

Diskret abnorm opmodning (forstørrede keratinocytter med rigeligt eosinofilt cytplasma)

Hornløgsformationer

Prominente intercellularbroer (spongiose)

Dysplatiske basalceller med hyperkromatiske kerner
Evt. samtidig lichen sclerosus

PeIN, HPV-associeret

Mest almindelige mønstre (subtyper) er basaloid (udifferentieret), Warty (kondylomatør, bowenoid) og blandet Warty-basaloid.

Basaloid type

Epitelet er i hele tykkelsen erstattet af en monoton population af små til middelstore blå celler med høj kerne/cytoplasmaration

Parakeratose med en flad overflade

Talrige mitoser og apoptoser

Isolerede koilocytter kan ses i de superficielle lag

Warty type

Fortykket epitel med undulerende og "spiking" overflade og udtalt cellulær pleomorfi
Atypisk parakeratose og dyskeratose

Tydelig koilocytose (hyperkromatiske, rynkede kerner, perinukleær halo, flerkernede celler)

Talrige mitoser

Warty-basaloid type

Varierende blanding af warty og basaloide celler.

Bilag 2 – Histologiske subtyper af planocellulært karcinom

Det planocellulære karcinom inddeles i forskellige subtyper med forskellige histologiske karakteristika og er som de præmaligne læsioner opdelt efter association til high risk HPV.

De verruciforme karcinomer (papillært, warty og verrukøst karcinom) har bedre prognose end basaloide og sarkomatoide. Blandede mønstre er ofte til stede og i disse tilfælde skal alle erkendte subtyper rapporteres med % fordeling.

Planocellulære karcinomer – histologiske undertyper

Planocellulært karcinom, **HPV-associeret**
- planocellulært karcinom, basaloid type
- planocellulært karcinom, warty (kondylomatøs) type
- planocellulært karcinom, clear cell type
- lymfoepitelialt karcinom

planocellulært karcinom, **HPV-uafhængig**
- planocellulært karcinom, usual type (incl. pseudohyperplastisk og pseudoglandulær subtype)
- verrukøst karcinom*
- cuniculat karcinom
- planocellulært karcinom, papillær type
- planocellulært karcinom, sarkomatoid type

Adenosquamøst karcinom

MuKoepidermoidt karcinom

* Såfremt der også ses områder med reel infiltrativ vækst i form af mikroinvasion betegnes tumor som et blandet verrukøst karcinom og planocellulært karcinom. Såfremt der ikke påvises infiltrativ vækst betegnes tumor som stadium pTa og der afståes fra sentinel node procedure.

Bilag 3 – Gradering af planocellulære karcinom

Gradering af planocellulære karcinomer

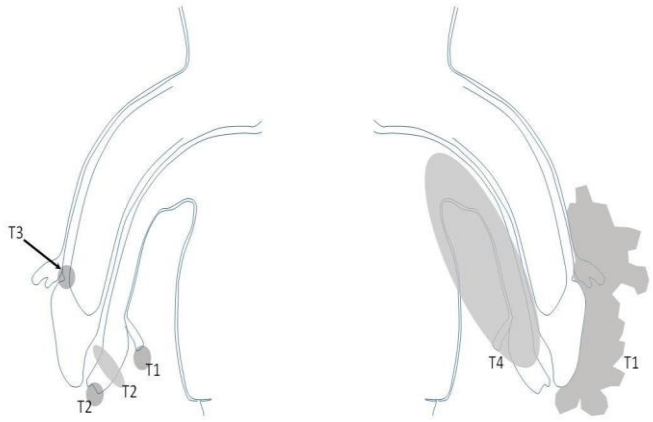
Grad	Differentieringsgrad	Histologiske træk
G1	Høj	Vokser i store grupper med et irregulært ”nesting” mønster og sparsomt mellemliggende reaktivt stroma, cellerne har sparsom pleomorfi og ligner normale pladeepithelceller, keratinløg
G2	Moderat	Vokser i irregulære, mindre ”nests” af moderat pleomorfe tumorceller med mellemliggende stromareaktion, moderat keratindannelse
G3	Lav	Irregulær vækst og udtalt pleomorfe tumorceller, ingen eller sparsom keratindannelse

Bilag 4 – Patologisk TNM klassifikation

Patologisk TNM klassifikation pTNM-8 (2017) klassifikation af peniscancer

pTX	Primærtumor kan ikke vurderes
pT0	Ingen tegn på primærtumor
pTis	Carcinoma in situ (PeIN)
pTa	Verrukøst karcinom
pT1	Tumor invaderer subepitheliale bindevæv
pT1a	Tumor invaderer subepithelialt bindevæv uden karinvasion og er ikke lavt differentieret eller udifferentieret
pT1b	Tumor invaderer subepithelialt bindevæv med karinvasion eller er lavt differentieret eller udifferentieret
pT2	Tumor invaderer corpus spongiosum med eller uden invasion i urethra
pT3	Tumor invaderer corpus cavernosum med eller uden invasion i urethra
pT4	Tumor invaderer andre tilstødende strukturer
pNX	Regionale lymfeknuder kan ikke vurderes
pNO	Ingen regionale lymfeknudemetastaser
pN1	Metastase i en eller to inguinale lymfeknuder
pN2	Metastase i mere end to unilaterale inguinale lymfeknuder eller bilaterale inguinale lymfeknuder
pN3	Metastase i pelvine lymfeknuder (unilateral eller bilateral), eller ekstranodal vækst af regionale lymfeknudemetastaser
pM1	Mikroskopisk verificeret fjernmetastase

T-stadie ved peniscancer



8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på: www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).
Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her:

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: https://www.sst.dk/

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.