

Redaktion

I.A. Adamietz · Herne
W.O. Bechstein · Frankfurt a.M.
C. Doehn · Lübeck
C. Garbe · Tübingen
A. Hochhaus · Jena
W. Lichtenegger · Berlin
M. Untch · Berlin
T. Wiegeler · Ulm
C. Wittekind · Leipzig

C. Protzel¹ · C. Kakies² · S. Schwarzenboeck³ · T. Kuhnt⁴ · A. Erbersdobler² · B. Krause³ ·
O.W. Hakenberg¹

¹ Urologische Klinik und Poliklinik, Universitätsmedizin Rostock

² Institut für Pathologie, Universitätsmedizin Rostock

³ Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsmedizin Rostock

⁴ Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsmedizin Rostock

Das Peniskarzinom

Zusammenfassung

Aufgrund der geringen Inzidenz des Peniskarzinoms ist die Evidenzlage zu seiner Therapie sehr schwach. Durch die zunehmend an onkologischen Zentren erfolgende Versorgung betroffener Patienten konnten jedoch in den letzten Jahren deutliche Fortschritte in der Behandlungsqualität erzielt und neue therapeutische Ansätze entwickelt werden. Bei der operativen Therapie des frühen Primärkarzinoms steht zunehmend die Organerhaltung im Vordergrund, vorausgesetzt, die tumorfreien Schnittränder können per Schnellschnittuntersuchung gesichert werden. Entscheidend für die Prognose des Peniskarzinoms ist ein stadiengerechtes Management der inguinalen Lymphknoten. Voraussetzung für einen kurativen Therapieansatz ist die Entfernung aller metastatisch befallenen Lymphknoten. Aufgrund aktueller Studienergebnisse ist der taxan- und cisplatinhaltigen Chemotherapie der Vorzug zu geben, da mit dieser Kombination im neoadjuvanten und adjuvanten Setting die besten Ergebnisse erzielt werden konnten.

Schlüsselwörter

Genitalkarzinome, männlich · Peniskarzinom · Metastasen · Lymphadenektomie · Chemotherapie

Kernpunkt der Behandlung des Peniskarzinoms ist die komplette Entfernung des Primärtumors und der befallenen Lymphknoten

Chronische Entzündungen und Phimosen sind eindeutige Risikofaktoren für die Entwicklung eines Peniskarzinoms

Lernziele

Nach Lektüre dieses Beitrags wissen Sie,

- welches die Risikofaktoren für die Entwicklung eines Peniskarzinoms sind,
- welche Bedeutung die klinische Untersuchung des sich in verschiedenen klinischen Erscheinungsbildern äußernden Primärtumors für die Diagnosestellung hat,
- dass die Diagnostik bezüglich einer potenziellen Lymphknotenmetastasierung prognostisch ausschlaggebend ist,
- was die Kernpunkte der Behandlung des Peniskarzinoms sind.

Einleitung

Die **geringe Inzidenz** des Peniskarzinoms in Europa und Nordamerika führt zu einem deutlichen Mangel an Daten und klinischen Studien. Dieser Fakt ist für Betroffene in doppelter Weise problematisch. Zum einen liegen kaum gesicherte Leitlinien für die Behandlung vor, zum anderen erfolgt diese in allen Kliniken Deutschlands zumeist als Einzelfalltherapie [1]. Ein Ausweg aus dieser schwierigen Lage wurde in Großbritannien und den Niederlanden aufgezeigt, wo Patienten mit Peniskarzinom inzwischen in wenigen spezialisierten Zentren behandelt werden. Dort konnten in den letzten Jahren relevante Daten in Studien zusammengetragen und exzellente Behandlungsergebnisse präsentiert werden [2].

Kernpunkt in der Behandlung des Peniskarzinoms bleibt die komplette Entfernung des Primärtumors und der befallenen Lymphknoten. Trotz einiger Fortschritte in der systemischen Therapie dieser Erkrankung sind fortgeschrittene Tumoren und Rezidive nach wie vor häufig inkurabel. Dieser Tatsache sollte in der Planung der Therapie Rechnung getragen werden.

Im vorliegenden Beitrag findet sich eine aktuelle Übersicht zu Standards und aktuellen Trends in Diagnostik und Therapie dieser Erkrankung.

Inzidenz, Pathogenese und Prävention

Die Inzidenz des Peniskarzinoms wird für Mitteleuropa und Nordamerika mit 0,9 bis 1,0 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern beziffert [3]. In einigen Ländern Afrikas, in Südamerika und Südostasien liegt sie deutlich höher, das Peniskarzinom stellt dort teilweise die zweithäufigste Krebserkrankung bei Männern dar [3]. Ursachen dafür sind am ehesten in sozioökonomischen Verhältnissen und somit schlechteren **hygienischen Bedingungen** zu sehen.

Eine wesentliche Rolle in der Pathogenese des Peniskarzinoms spielen chronische Infektionen. Chronische Entzündungen (Balanoposthitis, Faktor 9,5) und Phimosen (Faktor 3,5) sind eindeutige Risikofaktoren. Somit stellt sich die Frage nach einer potenziellen Rolle der Zirkumzision in der Prä-

Penile cancer

Abstract

Due to the low incidence of penile cancer, evidence regarding efficient therapeutic strategies in the existing literature is rare. The treatment of patients in oncologic referral centers has improved the establishment and quality of new therapeutic regimens. In case of small primary tumors, organ preserving surgery should be considered standard of care, providing a safe tumor-free margin zone controlled by fresh frozen section examination. The correct and thorough management of inguinal lymph node disease is of paramount importance in order to increase the chance of cure in the metastatic setting. Complete remission of penile cancer can only be achieved by complete removal of all lymph nodes, including micrometastases. According to recent studies, taxane- and cisplatin-based chemotherapy seems promising for penile cancer in the neoadjuvant and adjuvant setting. Patients should be treated in referral centers in order to obtain the best results.

Keywords

Genital neoplasms, male · Penile cancer · Metastasis · Lymphadenectomy · Chemotherapy

Tab. 1 Histologische WHO-Klassifikation von malignen Tumoren des Penis. (Adaptiert nach [9])

Maligne epitheliale Tumoren	Konventionelles Plattenepithelkarzinom	Basaloider Subtyp
		Verruköser Subtyp
		Warziger Subtyp
		Papillärer Subtyp
		Sarkomatoider Subtyp
		Gemischtzelliges Karzinom
		Adenosquamöses Karzinom
	Merkel-Zell-Karzinom	
	Kleinzelliges Karzinom vom neuroendokrinen Typ	
	Talgdrüsenkarzinom	
	Klarzellkarzinom	
Carcinoma in situ (obligate Präkanzerosen)	Intraepitheliale Neoplasien Grad III (PIN, CIS)	
	M. Bowen	
	EQ	
Melanozytische Tumoren	Melanozytische Nävi	
	Melanome	
Mesenchymale Tumoren		
Hämatopoetische Tumoren		
Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis		

vention des Peniskarzinoms. Dessen Inzidenz ist bei Völkern und Volksgruppen mit Beschneidung im Kindesalter in der Tat niedriger (Faktor 3), jedoch sind auch Peniskarzinomfälle in diesen Bevölkerungsgruppen beschrieben (Inzidenz 0,03; [4]). **Chronischer Nikotinabusus** könnte ebenfalls ein Risikofaktor sein (Faktor 2,8; [5, 6, 7]).

Kontrovers diskutiert wird die Rolle von HPV-Infektionen bei der Entstehung des Peniskarzinoms. Im Gegensatz zum Zervixkarzinom, bei dem die Pathogenese zu fast 100% HPV-assoziiert ist, werden nur in etwa 30–60% aller Peniskarzinome HPV nachgewiesen [8]. Eine Infektion mit Hochrisiko-HPV-Typen 16 und 18 liegt laut Literatur nur in 1/3 der konventionellen Plattenepithelkarzinome des Penis vor. Die klassischen Mechanismen der HPV-assoziierten Tumorsuppressorganalteration finden sich nur bei einem Teil dieser Karzinome. Die deutlich selteneren basaloide und warzigen Subtypen des Peniskarzinoms hingegen sind in 80–100% der Fälle mit HPV assoziiert [8]. In diesem Zusammenhang erscheint eine generelle Prävention des Peniskarzinoms durch eine HPV-Vakzinierung nicht möglich. Somit kann die Empfehlung zu einer Impfung aller männlichen Jugendlichen, insbesondere unter Berücksichtigung der geringen Inzidenz in Europa, nicht allein mit der Prävention des Peniskarzinoms begründet werden. Solche Impfungen könnten allerdings die HPV-Prävalenz in der Bevölkerung insgesamt senken und wären auch protektiv gegenüber anderen HPV-assoziierten Erkrankungen beim männlichen Geschlecht, wie Genitalwarzen und dem Analkarzinom.

Pathologie

Plattenepithelkarzinome stellen die häufigste Form von malignen Raumforderungen im Bereich des Penis dar. Davon finden sich verschiedene histologische Varianten, die sich neben ihrer histomorphologischen Variabilität wahrscheinlich auch in ihrer Pathogenese und ihrem malignen Potenzial voneinander unterscheiden (■ **Tab. 1**, [9]). Am häufigsten findet sich das klassische Plattenepithelkarzinom (65%) mit und ohne Verhornungen. Danach folgt in der Häufigkeit der basaloide Subtyp (10%), welcher wie der sarkomatoide Typ (1–3%) ein deutlich aggressiveres Potenzial mit früher Metastasierung aufweist. Verruköse (3–8%) und papilläre (5–15%) Subtypen des penilen Plattenepithelkarzinoms metastasieren hingegen nur in Ausnahmefällen. Warzige (kondylomatöse) Karzinome (10%) sind typischerweise HPV-assoziiert.

Weitere maligne Raumforderungen im Bereich des Penis stellen Metastasen von Urothel- und Prostatakarzinomen, Melanome und neuroendokrine Tumoren dar.

Im histologischen Grading des Peniskarzinoms gibt es erhebliche Diskrepanzen bezüglich der Einteilung der einzelnen Grade. Es existieren 3- und 4-stufige Gradingssysteme. Aktuell wird ein 3-stu-

Abkürzungsverzeichnis

CIS	Zervikale intraepitheliale Neoplasie
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DSNB	Dynamische „sentinel node biopsy“
EAU	„European Association of Urology“
EGFR	„Epidermal growth factor receptor“
EQ	Erythroplasie Queyrat
FU	Fluorouracil
HE	Hämatoxylin-Eosin
HPV	Humanes Papillomavirus
LA	Lymphadenektomie
LOH	„Loss of heterozygosity“
MRT	Magnetresonanztomographie
PDR	„Pulsed dose rate“
PET	Positronenemissionstomographie
PIN	„Prostatic intraepithelial neoplasia“
pN	Pathologische Lymphknotenklassifikation
SPECT	„Single photon emission computed tomography“
Ta/Tis-Tumoren	Tumoren, die die Basalmembran noch nicht infiltriert haben
TNM	Tumor, „node“, Metastase
UICC	„Union internationale contre le cancer“
WHO	„World Health Organisation“

HPV werden nur in in etwa 30–60% aller Peniskarzinome nachgewiesen

Am häufigsten ist das klassische Plattenepithelkarzinom (65%)

Aktuell wird ein 3-stufiges Grading-system empfohlen

Zwischen der Infiltration des Corpus spongiosum und der des Corpus cavernosum besteht ein prognostisch relevanter Unterschied

Das Peniskarzinom ist durch zahlreiche genetische Alterationen gekennzeichnet

Für manche Tumorsuppressorgene konnte eine signifikante Assoziation mit dem Auftreten von Metastasen nachgewiesen werden

Tab. 2 Aktuelle TNM-Klassifikation nach UICC. (Adaptiert nach [11])

T	Primärtumor	Tcis	Carcinoma in situ
		Ta	Nichtinvasives verruköses Karzinom
		T1a	Keine lymphovaskuläre Infiltration, kein G3 oder G4
		T1b	Lymphovaskuläre Infiltration oder G3/G4
		T2	Tumor infiltriert Corpus spongiosum oder cavernosum
		T3	Tumor infiltriert Urethra
		T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
N	Regionäre Lymphknoten	N0	Keine inguinalen tumorösen Lymphknoten
		N1	Ein befallener unilateraler Lymphknoten
		N2	Multiple und/oder bilaterale mobile inguinale Lymphknoten
		N3	Fixierte inguinale Lymphknotenpakete oder pelvine Lymphknoten
pN	Lymphknoten	pN0	Keine tumorösen Lymphknoten
		pN1	Ein befallener unilateraler Lymphknoten (intranodale Tumorausbreitung)
		pN2	Multiple und/oder bilaterale inguinale Lymphknotenmetastasen
		pN3	Pelvine Lymphknotenmetastasen oder extranodale Tumorausbreitung in inguinalen Lymphknoten
M	Fernmetastasen	M0	Keine Fernmetastasen
		M1	Fernmetastasen

Abkürzungen s. Abkürzungsverzeichnis

figes Gradingssystem empfohlen, das auch in publizierten Nomogrammen [10] zur Vorhersage einer lymphogenen Metastasierung anwendbar ist.

Vor dem Hintergrund der **großen Interobservervariabilität** erscheint die neue Version der TNM-Klassifikation (■ **Tab. 2**) in Bezug auf die Unterscheidung des T1-Tumors in T1a und T1b problematisch. Dabei wird in Abhängigkeit von histologisch nachweisbarer Gefäßinvasion und der Differenzierung klassifiziert. T1b-Tumoren weisen dabei eine Gefäßinvasion oder eine schlechte Differenzierung auf. Die prognostisch relevante und histologisch eindeutige Stratifizierung anhand der Unterscheidung der Infiltration des Corpus spongiosum von der des Corpus cavernosum in T2a- und T2b-Tumoren wurde hingegen bisher nicht berücksichtigt. Die T3-Klassifizierung beschreibt die Infiltration der Urethra, T4 die Infiltration von Nachbarorganen. Neu klassifiziert wurde der Lymphknotenbefall. Die mit schlechter Prognose assoziierten fixierten inguinalen Lymphknoten zählen nunmehr zur N3-Kategorie. Der histologische nachgewiesene Kapseldurchbruch (extranodaler Befall) einer Metastasierung führt aufgrund seiner schlechten Prognose ebenfalls zu einer Einordnung in die pN3-Kategorie [11].

Bezüglich prognostischer Aussagen und auch zur therapeutischen Stratifizierung (Lymphadenektomieindikation und Target-Therapie) lassen sich perspektivisch neue Erkenntnisse aus den molekularpathologischen Charakteristika der Peniskarzinome erwarten. Diese sind, wie auch andere Malignome, durch zahlreiche genetische Alterationen gekennzeichnet. So finden sich häufig **Heterozygotieverluste** in der Nähe von Tumorsuppressorgenen (LOH) in Primärtumoren (2q, 6p, 8q, 9p, 12q und 17p13) und mit noch höherer Frequenz in korrespondierenden Lymphknotenmetastasen (3p, 6p, 6q, 8q, 9p, 11q, 12q, 15q, 17p und 18q, [12]). Eine besonders hohe Frequenz zeigen Allelverluste in der Region 9p21 (kodiert *p16*) und in der Region 17p (kodiert *p53*; [12]). Die nachfolgende Inaktivierung der mit den HPV-Onkogenen *E6* und *E7* interagierenden Tumorsuppressorgene *p16* und *p53* scheint somit in der Pathogenese des Peniskarzinoms eine wesentliche Rolle zu spielen. Dabei sind *p16*-Promotorhypermethylierungen und LOH-Verluste im Bereich von *p16* mit einer höheren Metastasierungsrate assoziiert [13]. Die prognostische Rolle von *p53*-Veränderungen ist aufgrund widersprüchlicher Befunde unklar [13, 14]. Für andere Tumorsuppressorgene (*KAI1* und *NM23H1*) konnte eine signifikante Assoziation mit dem Auftreten von Metastasen nachgewiesen werden. Hier ergeben sich perspektivisch, ähnlich wie für die nachgewiesene verstärkte Expression von EGFR in Peniskarzinomen, neue therapeutische Ansätze.

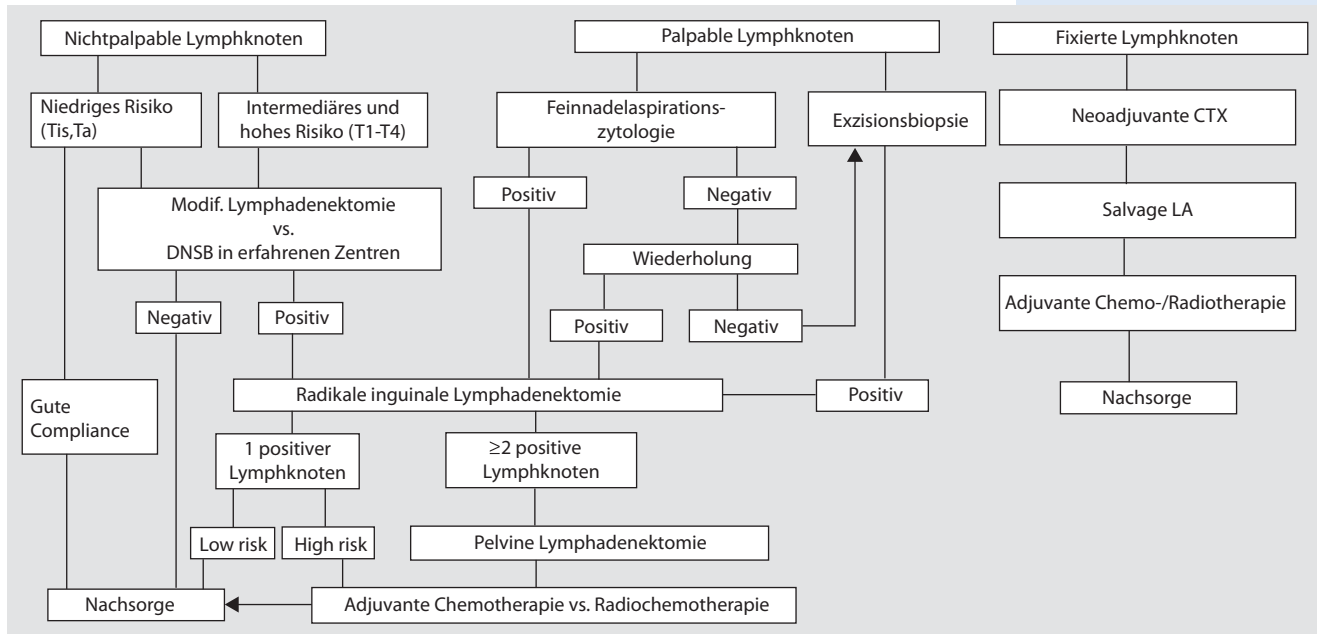


Abb. 1 ▲ Flussschema Lymphadenektomie. (Adaptiert nach [18])

Diagnostik

Die Symptomatik des Primärtumors mit verschiedenen klinischen Erscheinungsbildern führt zur Vorstellung der Patienten. Häufig zeigen sich exophytische vulnerable Tumoren im Bereich der Glans penis oder des Präputiums. Es finden sich allerdings auch **ulzerierende Tumoren** und **flache Läsionen** (typisch für Carcinomata in situ). Nicht selten werden durch mangelnde Hygiene Tumoren unter einer Phimose sehr spät entdeckt oder eine ärztliche Vorstellung erfolgt sehr spät mit fortgeschrittenen Tumoren bis hin zu einem tumorbedingten Kompletverlust des Penis.

Bei der Diagnostik des Primärtumors spielt die klinische Untersuchung mit der Beurteilung der Tumorgroße, den Lagebeziehungen zu den Schwellkörpern von Glans und Penis die entscheidende Rolle. Zur Beurteilung der **Schwellkörperinfiltration** kann die Sonographie ergänzende Informationen liefern [15]. In Ausnahmefällen kann vor geplanter Organ erhaltender Therapie des Primärtumors ein MRT sinnvolle Zusatzinformationen liefern [16]. Die histologische Sicherung des Befunds sollte als **Keilexzision** erfolgen. Dabei kann mittels intraoperativer Schnellschnittuntersuchung, insbesondere bei gut differenzierten Tumoren, nicht in jedem Fall eine sichere Aussage getroffen werden [17]. Im Zweifelsfall sollte eine erneute Beurteilung nach Paraffineinbettung und HE-Färbung erfolgen.

Von entscheidender Bedeutung für die Prognose des Patienten ist die Diagnostik bezüglich einer potenziellen Lymphknotenmetastasierung. Die Aussagekraft der klinischen Untersuchung ist im Gegensatz zur Diagnostik des Primärtumors trotz guter Zugänglichkeit der inguinalen Lymphknoten nur von begrenztem Wert. Auch klinisch unauffällige, d. h. nicht palpable, Lymphknoten wiesen in 10–25% der in Studien untersuchten Patienten Mikrometastasen auf [18]. Für deren diagnostische Sicherung ist derzeit keines der verfügbaren bildgebenden Verfahren (CT, MRT, Ultraschall) von ausreichender Sensitivität [15].

Das Vorliegen von nichtdetektierten Lymphknoten hat erhebliche prognostische Bedeutung für das Langzeitüberleben. Die Diagnose bzw. der Ausschluss von Mikrometastasen sind bei nichtpalpablen Lymphknoten nur durch ein invasives Lymphknotenstaging mittels DNSB oder modifizierte Lymphadenektomie (■ Abb. 1) möglich [15, 19].

Hinsichtlich palpabler inguinaler Lymphknoten vollzog sich in den letzten Jahren ein Wandel der Therapieempfehlungen. Die lange angeratene probatorische antibiotische Vorbehandlung zum differenzialdiagnostischen Ausschluss einer reaktiven Lymphknotenschwellung erscheint obsolet, da sie zu einer signifikanten Verzögerung der Therapie lymphknotenpositiver Patienten führt [18]. Bei palpablen inguinalen Lymphknoten ist der Metastasennachweis mittels sonographisch gestützter Feinnadelpunktion mit guter Sensitivität möglich. Bei negativem Ergebnis wird eine **Exzisionsbiopsie**

Häufig zeigen sich exophytische vulnerable Tumoren im Bereich der Glans penis oder des Präputiums

Bei der Diagnostik des Primärtumors spielt die klinische Untersuchung die entscheidende Rolle

Von entscheidender Bedeutung für die Prognose des Patienten ist die Diagnostik bezüglich einer potenziellen Lymphknotenmetastasierung

Bei palpablen inguinalen Lymphknoten ist der Metastasennachweis mittels sonographisch gestützter Feinnadelpunktion mit guter Sensitivität möglich

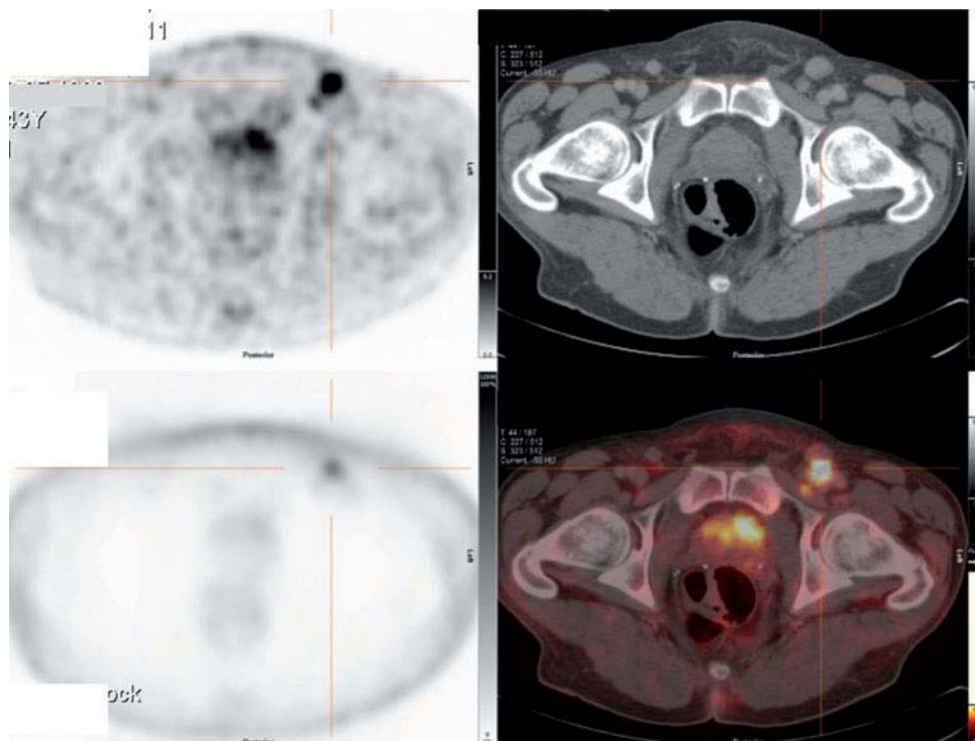


Abb. 2 ▲ Darstellung einer inguinalen Metastase im PET-CT

erforderlich [20]. Die Sensitivität des PET-CT liegt bei vergrößerten inguinalen Lymphknoten bei 75% ([21]; ■ **Abb. 2**).

Lymphknotenfernmetastasen und Organmetastasen werden bei Patienten mit Peniskarzinom nur selten beobachtet. Ein Ganzkörper-CT oder PET-CT werden bei fortgeschrittenen Tumorstadien empfohlen [15].

Therapie

Eine kurative Therapieoption für fortgeschrittene metastasierte Peniskarzinome besteht derzeit nicht, da aufgrund des mäßigen Ansprechens auf Chemotherapie keine systemischen Therapieoptionen existieren.

Diese Tatsache ist eine klare Indikation für eine frühzeitige aggressive Therapie mit kompletter Entfernung des Primärtumors und aller metastatisch befallenen Lymphknoten einschließlich möglicher Mikrometastasen. Nur bei kompletter und radikaler Tumorentfernung mit ggf. adjuvanter Chemotherapie besteht die Chance auf ein Langzeitüberleben [18].

Der verstümmelnde Charakter der Primärtumorentfernung und die potenzielle Morbidität der inguinalen Lymphadenektomie führen nicht selten zu therapeutischen Kompromissen. Folge sind Lymphknotenmetastasenrezidive, die häufig mit einer infausten Prognose einhergehen [22].

Primärtumor des Peniskarzinoms

Seine Therapie bleibt eine Domäne des operativen Vorgehens. Bei Patienten mit frühen Stadien findet jedoch derzeit ein Paradigmenwechsel statt, so zeigt sich zunehmend ein Trend zum Organ erhaltenden Vorgehen, welches insbesondere bei T1-Tumoren unter Beachtung von Sicherheitsabständen und intraoperativem Schnellschnitt möglich erscheint [15]. Der Wunsch nach Organerhalt sollte jedoch immer kritisch gegen die Gefahr einer unzureichenden Behandlung abgewogen werden. Denn bei Organ erhaltender Therapie bestehen relevante Risiken für ein **Lokalrezidiv**. Die Lokalrezidiv-raten scheinen dabei nicht unerheblich von der Expertise der Zentren abzuhängen, wie eine aktuelle Publikation einer britischen Arbeitsgruppe zeigte [23]. Für T2-Tumoren liegt diese jedoch auch in größeren Zentren im Bereich von 30% [22]. Lokalrezidive sind zumeist operativ zu beherrschen. Ein

Ein Ganzkörper-CT oder PET-CT werden bei fortgeschrittenen Tumorstadien empfohlen

Nur bei kompletter und radikaler Tumorentfernung mit ggf. adjuvanter Chemotherapie besteht die Chance auf ein Langzeitüberleben

Der Wunsch nach Organerhalt sollte immer kritisch gegen die Gefahr einer unzureichenden Therapie abgewogen werden

alleiniges Lokalrezidiv führt bei Ta/Tis-Tumoren nicht zu einer wesentlichen Verschlechterung der Prognose, wenn die Sekundärtherapie suffizient ist. Bereits für einige T1-Tumoren jedoch ist sie im Fall eines Lokalrezidivs aufgrund einer **systemischen Tumoraussaat** deutlich schlechter.

Bei der operativen Entfernung des Primärtumors spielt insbesondere bei Organ erhaltendem Vorgehen der **Sicherheitsabstand** zwischen Tumor und Schnittrand eine entscheidende Rolle. Auch hier wurden, trotz der nach wie vor schlechten Evidenzlage, die Empfehlungen geändert. Die traditionell geforderten Sicherheitsabstände von 2–3 cm erscheinen obsolet. In den aktuellen **EAU-Leitlinien** wird ein Sicherheitsabstand von ≥ 3 mm für T1-Tumoren empfohlen. Diese Aussage basiert auf einer Studie mit 51 Patienten mit sehr unterschiedlichen Exzisionsverfahren und Tumorsektatrandabständen [24]. Für T2-Tumoren wird ein Sicherheitsabstand von 5–10 mm empfohlen [15]. Keine eindeutigen Empfehlungen werden bezüglich G3-Karzinomen und T3/T4-Tumoren gegeben. Hier sollten nach unserer Ansicht mindestens 10–15 mm Sicherheitsabstand eingehalten werden, was ein Organ erhaltendes Vorgehen für T1G3-Tumoren teilweise schwierig erscheinen lässt.

Grundsätzlich sollte die Tumorfreiheit des Schnittrandes intraoperativ mittels Schnellschnitt gesichert werden [15].

Folgende Empfehlungen können auf Basis der aktuellen Datenlage und der EAU-Leitlinien in Abhängigkeit von der T-Kategorie und der Lokalisation des Tumors gegeben werden:

Tis- und Ta-Tumoren. Sie sind eine Domäne des **minimalinvasiven Organerhalts**. Tumoren im Bereich des Präputiums werden durch **lokale Exzision**, ggf. Zirkumzision, oder eine **Lasertherapie** nach vorheriger histologischer Sicherung des Befunds behandelt. Zur exakten Bestimmung der Tumorausdehnung kann bei Tis-Tumoren zusätzlich eine penoskopische Kontrolle mittels Fluoreszenzangefärbung erfolgen [25]. Bei ausgedehntem CIS-Befall der Glans kann eine komplette operative Abtragung des Glansepithels erforderlich sein. Anschließend erfolgt die plastische Deckung der Glans penis mit Spalthaut („**glans resurfacing**“ ; [26]). Die topische therapeutische Chemotherapie (5-FU, Imiquimod) zeigt begrenzte lokale Kontrollraten von unter 60% und sollte daher nur unter konsequenter Nachbeobachtung erfolgen [27]).

T1-Tumoren. Bei **T1a-Tumoren** kann der Versuch einer Exzision unter Beachtung der Sicherheitsabstände erfolgen. Der entstehende Defekt kann primär verschlossen oder plastisch gedeckt werden. Bei ausgedehnten pT1a- oder bei multilokulären Tumoren erfolgt eine **Glansektomie** mit anschließender Deckung mit Spalthaut [26]. Die alleinige Laserabtragung von T1-Tumoren erscheint aufgrund der fehlenden Kontrolle des Schnittrandes in der Tiefe problematisch.

T1b-Tumoren, die auf die die Glans penis begrenzt sind, können ebenfalls mit einer Glansektomie therapiert werden.

T2-Tumoren. Bei fehlender Infiltration des Corpus cavernosum (perspektivisch T2a-Klassifikation) kann bei Wunsch nach Organerhalt ebenfalls die Indikation zur Glansektomie gestellt werden. Für alle anderen T2-Tumoren ist eine **Penisteilamputation** erforderlich (■ Abb. 3).

T3- und T4-Tumoren. Bei ihnen besteht die Indikation zur Penisteilamputation mit entsprechenden Sicherheitsabständen oder zur **kompletten Penisamputation** mit der Anlage einer perinealen **Urethrostomie** (Boutonniere). Bei fortgeschrittenen Befunden kann die Möglichkeit einer neoadjuvanten Chemotherapie geprüft werden.

Lymphknotenmanagement

Die korrekte Behandlung der regionären Lymphknoten bei Peniskarzinom ist prognostisch von entscheidender Bedeutung. Ein inguinales Lymphknotenmetastasenrezidiv führt zu einer Verringerung der 5-Jahres-Überlebensrate auf unter 40% [19]. Die relevante Zahl von Patienten mit nichtpalpablen Lymphknoten ohne Metastasennachweis (75–90%) sollte daher nicht vom dringend notwendigen invasiven Lymphknotenstaging und der ggf. erforderlichen Lymphadenektomie abhalten [15].

Es gibt keine klare Evidenz, ob Primärtherapie und invasives Lymphknotenstaging bzw. therapeutische Lymphadenektomie besser ein- oder zweizeitig durchgeführt werden sollen. Möglich ist beides, wobei in unserer Klinik zweizeitig vorgegangen wird, auch um die endgültige Histologie des Primärtumors abzuwarten.

Grundsätzlich sollte die Tumorfreiheit des Schnittrandes intraoperativ mittels Schnellschnitt gesichert werden

Bei ausgedehntem CIS-Befall der Glans kann eine komplette operative Abtragung des Glansepithels erforderlich sein

Die alleinige Laserabtragung von T1-Tumoren erscheint aufgrund der fehlenden Kontrolle des Schnittrandes in der Tiefe problematisch

Ein inguinales Lymphknotenmetastasenrezidiv verringert die 5-Jahres-Überlebensrate auf unter 40%



Abb. 3 ◀ Primärtumor pT2 mit begleitendem Carcinoma in situ

Für die Stratifizierung des Lymphknotenmanagements lassen sich 3 klinische Konstellationen unterscheiden (■ **Abb. 1**):

- nicht palpable, klinisch unauffällige inguinale Lymphknoten,
- palpable, verschiebbliche, vergrößerte Lymphknoten und
- vergrößerte und bereits fixierte inguinale Lymphknotenmetastasen.

Klinisch unauffällige Lymphknoten

In dieser klinischen Konstellation bestehen 2 Therapieoptionen. Patienten mit sehr guter Compliance und Niedrigrisikotumoren (pTcis, pTa, pT1aG1) kann eine Surveillancestrategie angeboten werden. Für alle anderen Patienten wird ein invasives Staging empfohlen. Im Falle des positiven Metastasenachweises werden die Patienten durch **inguinale Lymphadenektomie** therapiert. Der Überlebensvorteil einer sofortigen Lymphknotendiagnostik und ggf. -therapie gegenüber der Surveillance mit Rezidivtherapie konnte in einer randomisierten Studie eindeutig nachgewiesen werden [19].

Optionen für die invasive Lymphknotendiagnostik sind die DSNB und die modifizierte inguinale Lymphadenektomie. Bei Ersterer wird der Sentinellymphknoten nach Applikation eines radioaktiven Tracers sowie Patentblau in den Primärtumor intraoperativ optisch und mittels Gamma-Kamera detektiert. Dieses Verfahren wurde vom Vorgehen bei Melanomen und Mammakarzinomen übernommen. Die Methode erfordert ausreichende Erfahrung. Sie wird für andere Tumorentitäten nur für Zentren mit mindestens 20 Eingriffen/Jahr empfohlen [28]. Problematisch bleibt die auch in ausgewiesenen Zentren hohe Rate von 5–8% falsch-negativen Befunden. Folge sind Regionalrezidive mit der bereits berichteten erheblichen Prognoseverschlechterung.

Als Standardmethode ist daher die modifizierte inguinale Lymphadenektomie anzusehen. Sie unterscheidet sich von der klassischen inguinalen Lymphadenektomie in einer Einschränkung des Resektionsfeldes und dem Erhalt der V. saphena magna, wodurch die Komplikationsrate des Eingriffs erheblich reduziert werden konnte (um etwa 25–30%). Wesentlicher Aspekt zur Vermeidung von Wundheilungsstörungen und Störungen des Lymphabflusses (Lymphozelen, Lymphödem) sind ein subtiles Schonen der Wundränder und der konsequente Verschluss von zu durchtrennenden Lymphbahnen [18]. Die radioaktive Markierung des Sentinellymphknotens mit nachfolgender SPECT-CT-Untersuchung (■ **Abb. 4**) könnte perspektivisch eine wertvolle Ergänzung der modifizierten Lymphadenektomie darstellen, da mit ihr atypische Drainagewege nachgewiesen werden können. Die modifizierte Lymphadenektomie erfolgt als Stagingeingriff in jedem Fall beidseitig und einzeitig, bei fehlendem Nachweis eines Sentinellymphknotens in der DSNB muss auf der nicht markierten Seite eine modifizierte Lymphadenektomie durchgeführt werden.

Palpabel vergrößerte und nicht fixierte inguinale Lymphknoten

Im Fall von palpablen inguinalen Lymphknoten (■ **Abb. 5**) liegt die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung bei mindestens 50% [18]. Deshalb muss bei Betroffenen zeitnah eine Diagnosesicherung angestrebt werden. Diese erfolgt entweder als Exzisionsbiopsie mit **Schnellschnittuntersuchung** oder als **sonographisch gestützte Feinnadelbiopsie**. Beim Nachweis einer Metastasierung muss auf der betroffenen Seite eine radikale inguinale Lymphadenektomie mit erweitertem Dissektionsfeld als therapeutische Maßnahme durchgeführt werden [15, 18]. Auf der

Optionen für die invasive Lymphknotendiagnostik sind die DSNB und die als Standardmethode anzusehende modifizierte inguinale Lymphadenektomie

Bei fehlendem Nachweis eines Sentinellymphknotens in der DSNB muss auf der nicht markierten Seite eine modifizierte Lymphadenektomie durchgeführt werden

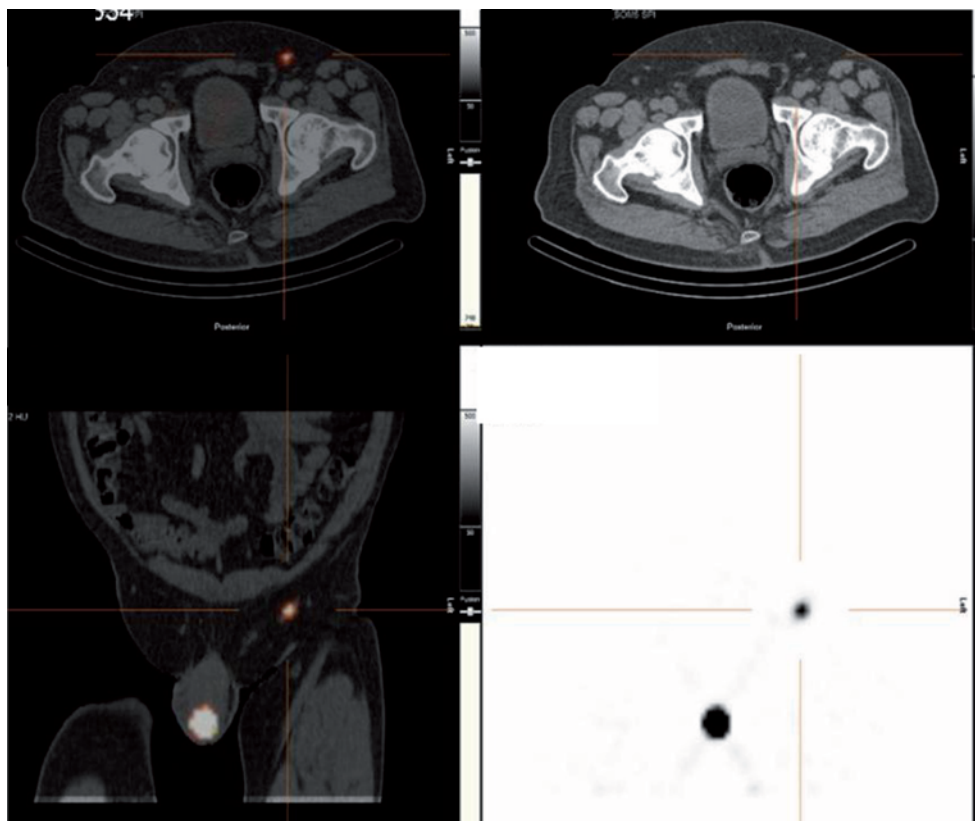


Abb. 4 ▲ Darstellung eines Sentinellymphknotens im SPECT-CT

kontralateralen Seite sollte im Falle von nichtpalpablen Lymphknoten ein nichtinvasives Lymphknotenstaging erfolgen.

Fixierte/exulzerierte inguinale Lymphknoten

Die Prognose der Patienten mit fixierten inguinalen Lymphknotenmetastasen ist ausgesprochen schlecht, da es trotz Resektion der Metastasen häufig zu Rezidiven kommt und oft eine weitergehende Metastasierung besteht. In Studien konnte gezeigt werden, dass durch eine neoadjuvante Chemotherapie eine Verbesserung der Prognose erzielt werden kann [29]. Bei einer Remission unter der neoadjuvanten Chemotherapie und nachfolgender kompletter Resektion der Lymphknotenmetastasen ist ein Langzeitüberleben der Patienten möglich. Daher wird in den aktuellen EAU-Leitlinien für dieses Tumorstadium eine neoadjuvante **taxanhaltige Chemotherapie** empfohlen [13].

Pelvine (iliakale) Lymphadenektomie

Das Vorliegen von 2 und mehr inguinalen Lymphknotenmetastasen und/oder eine extranodale Metastasenausbreitung gehen mit einem deutlich erhöhten Risiko für Lymphknotenmetastasen im iliakalen Abstrombereich einher. Daher wird in den EAU-Leitlinien eine ipsilaterale pelvine Lymphadenektomie bei Vorliegen von >2 befallenen Lymphknoten der gleichen Leiste oder bei Kapselüberschreitung im Lymphknoten (>pN1) empfohlen [15]. Ob diese bereits in früheren Tumorstadien durchgeführt werden sollte, bleibt aufgrund der gegenwärtigen Datenlage diskutabel.

Chemotherapie des metastasierten Peniskarzinoms

Sie charakterisiert eindrucksvoll die Situation mit unzureichender Evidenzlage und daraus folgenden individuellen Therapieversuchen. Das Fehlen einer Standardchemotherapie führt zu einer Vielfalt an verschiedenen Schemata [1].

Das *klassische* Dexeus-Schema (Cisplatin, Methotrexat, Bleomycin) konnte in Folgestudien die Effektivität der Dexeus-Studie nicht erreichen, zeigte jedoch erhebliche Toxizitäten mit einer relevanten Zahl therapieassoziiierter Todesfälle (5 von 40 Patienten; [30, 31, 32]; ■ **Tab. 3**). Besonders Bleo-

Neoadjuvante Chemotherapie kann die bei fixierten inguinalen Lymphknotenmetastasen ausgesprochen schlechte Prognose verbessern

Besonders Bleomycin geht mit einer erheblichen pulmonalen Toxizität einher, taxanhaltige Schemata sind besser verträglich und effektiv

Der mögliche kurative Ansatz der Chemotherapie bei Peniskarzinom liegt in der neoadjuvanten und/oder adjuvanten Anwendung bei inguinalen Lymphknotenmetastasen

Bei ausgedehnter Metastasierung und Fernmetastasen ist bei den meisten Patienten nur ein palliativer Therapieansatz möglich

Die Brachytherapie kommt nur für Tumoren kleiner 4 cm Größe in Betracht, wenn ein optischer Organerhalt als zwingend angesehen wird



Abb. 5 ▶ Palpabler inguinaler Lymphknoten mit Metastase

mycin geht mit einer erheblichen pulmonalen Toxizität, v. a. bei älteren Patienten, einher [32]. Weniger toxisch, allerdings auch mit pulmonaler Toxizität belegt, ist das Schema Vinblastin, Methotrexat, Bleomycin, welches von Pizzocaro u. Piva [33] in der adjuvanten und palliativen Therapie eingesetzt wurde. Besser verträglich und effektiv sind taxanhaltige Schemata, welche auch bei Plattenepithelkarzinomen anderer Organe ein Ansprechen zeigten. In aktuellen Untersuchungen wurde die Wirksamkeit der Schemata Paclitaxel, Cisplatin, 5-FU und Paclitaxel, Cisplatin, Ifosfamid im neoadjuvanten Ansatz nachgewiesen [34, 35].

Der mögliche kurative Ansatz der Chemotherapie des Peniskarzinoms liegt eindeutig in der neoadjuvanten und/oder adjuvanten Anwendung bei inguinalen Lymphknotenmetastasen. So konnten nach einer neoadjuvanten taxanhaltigen Chemotherapie (Paclitaxel/Cisplatin/5-FU vs. Paclitaxel/Cisplatin/Ifosfamid) komplette Remissionen histologisch nachgewiesen werden [34, 35].

Leider ist die Studienlage für die adjuvante Chemotherapie ausgesprochen schlecht (■ **Tab. 3**). Es gibt lediglich Daten einer retrospektive Vergleichsstudie von Pizzocaro u. Piva [33] und Pizzocaro et al. [29], die eine Prognoseverbesserung für Patienten mit einem Stadium $\geq pN2$ mit adjuvanter Therapie gegenüber einem historischen Kontrollkollektiv ohne adjuvante Therapie zeigen konnten. Daher wird in den EAU-Leitlinien eine adjuvante Chemotherapie erst ab dem Stadium pN2 empfohlen [15]. Unklar bleibt hingegen die Situation für pN1-Patienten, da auch bei ihnen von einer systemischen Erkrankung ausgegangen werden muss.

Bei ausgedehnter Metastasierung und Fernmetastasen ist bei den meisten Patienten nur ein palliativer Therapieansatz möglich. Langzeitremissionen sind eine Ausnahme. In einer Studie mit Cisplatin-Methotrexat-Bleomycin-Schema erreichten 5/40 Patienten eine komplette Remission (keiner davon hatte Fernmetastasen), 36/40 Patienten verstarben (31 tumorbedingt, 5 therapiebedingt; [32]).

Perspektivisch erscheint auch für das Peniskarzinom der Einsatz der Target-Therapie sinnvoll, erste Fallberichte liegen zum Einsatz von **EGFR-Antikörpern** vor [37].

Aufgrund der mangelnden Datenlage sollten die Chemotherapie des Peniskarzinoms nur im Rahmen von Studien erfolgen oder die Daten in Registern erfasst werden, was in Deutschland im **Peniskarzinomregister** (<http://www.urologie.uni-rostock.de/Peniskarzinom/peniskarzinom.htm>) erfolgt.

Strahlentherapie

Sie kann prinzipiell als externe Bestrahlung oder als Brachytherapie erfolgen [38]. Die Datenlage zur Strahlentherapie ist noch unbefriedigender als die zur Chemotherapie. Potenzielle Ansätze der Strahlentherapie sind

- die Behandlung des Primärtumors,
- eine adjuvante inguinale Strahlentherapie nach Lymphadenektomie sowie
- der palliative Einsatz zur Linderung von Schmerzen.

Die Brachytherapie kleinerer Primärtumoren kann als Oberflächentherapie (**Plesiobrachytherapie**) oder als Moulagenbrachytherapie (Iridium-192) durchgeführt werden, kommt aber nur für Tumoren kleiner 4 cm Größe in Betracht, wenn ein optischer Organerhalt als zwingend angesehen wird [39]. In einer Serie mit 67 Patienten verschiedener Stadien über einen Zeitraum von 20 Jahren wurde über

Weiterbildung Onkologie

CME-Beiträge aus: Der Onkologe, Januar 2013 - Juni
2014

Adamietz, I.A.; Bechstein, W.O.; Christiansen, H.; Doehn,
C.; Hochhaus, A.; Hofheinz, R.-D.; Lichtenegger, W.;
Schadendorf, D.; Untch, M.; Wittekind, C.F. (Hrsg.)
2015, VIII, 194 S. 55 Abb., 37 Abb. in Farbe., Softcover
ISBN: 978-3-662-44834-2