

F5 Peniskarzinom

F5.1 Einleitung

Die Deutsche Gesellschaft für Urologie hatte es sich zur Aufgabe gestellt, eine interdisziplinäre Leitlinie zur Diagnose und Therapie des Peniskarzinoms entsprechend den S2-Kriterien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zu erstellen. Die Voraussetzung war die Zusage der European Association of Urology (EAU), dass die „Guidelines on Penile Cancer“ als Grundlage verwendet werden durften, sowie die harmonische Zusammenarbeit mit den Vertretern jener Fachgesellschaften, die ein Interesse daran haben, dass ein eher seltenes Malignom im gegenseitigen Einverständnis auf Basis des derzeitigen Wissens diagnostiziert und behandelt wird. Frau PD Dr. Ina Kopp hatte die Moderation übernommen und für ihre immerwährende sowie unersetzliche Hilfe danken ihr alle beteiligten Fachgesellschaften.

Deutsche Gesellschaft für Urologie (Prof. Dr. G. Jakse, Fr. Dr. E. Preis)

Deutsche Gesellschaft für Dermatologie (Prof. Dr. C. Ulrich)

Arbeitsgemeinschaft für Urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (Prof. Dr. P. Albers)

Deutsche Gesellschaft für Internistische Onkologie (PD Dr. T. Kegel)

Deutsche Krebsgesellschaft (Fr. A. Prescher)

Deutsche Gesellschaft für Pathologie (Prof. Dr. S. Störkel)

Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (PD Dr. S. Könemann)

F5.2 Methodik

Die Guidelines on Penile Cancer der European Association of Urology (2007 edition) wurden als Grundlage für die jetzt vorliegenden Leitlinien verwendet. Nach Durchsicht dieser Leitlinie durch die Arbeitsgruppe erfolgten Ergänzungen entsprechend der aktuellen Literatur. Eine Erweiterung der Leitlinie erfolgte in den Kapiteln Pathologie (F5.4), Primärläsion (F5.6), sowie Dysplasie und In-situ-Karzinom (F5.7). Die Evidenzgrade der jetzt vorliegenden Leitlinie wurden aus den EAU Guidelines on Penile Cancer übernommen. Die Empfehlungen wurden entsprechend dem Konsens der Arbeitsgruppe festgelegt.

F5.3 Epidemiologie

Das Peniskarzinom ist mit ein bis zwei Erkrankungen pro 100 000 Männern pro Jahr ein relativ seltener Tumor in den westlichen Industrieländern. Überwiegend sind ältere Männer über 60 Jahre davon betroffen. In Entwicklungsländern ist wahrscheinlich aufgrund der geringeren Sexualhygiene die Inzidenz mit bis zu 19 Erkrankungen pro 100 000 Männern deutlich höher. Die Mehrzahl der Tumoren (etwa 80 %) sind zum Zeitpunkt der Diagnose an der Glans oder/und Vorhaut lokalisiert. Bis zu 90 % der Tumoren zeigen nur eine geringe Infiltrationstiefe entsprechend einem T1- oder T2-Tumor nach der TNM-Klassifikation. Vergrößerte Lymphknoten werden bei etwa 60 % der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose getastet. Fernmetastasen treten als Spätmanifestation bei lokal fortgeschrittenen Tumoren bei bis zu 10 % der Patienten in Lunge, Leber, Knochen oder Gehirn auf.

F5.4 Klassifikation

Pathologie

Die histologische Diagnose der Penistumoren hat nach den Klassifikations-Richtlinien der WHO zu erfolgen (WHO-Classification of Tumours: Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, 2004) und soll mit der Kodierung der International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) versehen werden.

Die Klassifikation berücksichtigt folgende Tumorentitäten:

Maligne epitheliale Tumoren des Penis

Plattenepithelkarzinom	8070/3
Basaloides Karzinom	8083/3
Kondylomartiges Karzinom	8051/3
Verruköses Karzinom	8051/3
Papilläres Karzinom, NOS	8050/3
Sarkomatoides Karzinom	8074/3
Gemischtes Karzinom	
Adenosquamöses Karzinom	8560/3
Merkelzellkarzinom	8247/3
Kleinzelliges Karzinom	
vom neuroendokrinen Typ	8041/3
Talgdrüsenkarzinom	8410/3
Klarzelliges Karzinom	8310/3
Basalzellkarzinom	8090/3

Vorläuferläsionen

Intraepitheliale Neoplasie Grad III	8077/2
Morbus Bowen	8081/2
Erythroplasie de Queyrat	8080/2
Morbus Paget	8542/3
Bowenoide Papulose	
Cornu cutaneum	

Melanozytäre Tumoren

Melanozytärer Naevus	8720/0
Malignes Melanom	8720/3

Mesenchymale Tumoren

z. B. Kaposi-Sarkom, Angiosarkom

Hämatopoetische Tumoren

z. B. malignes Lymphom, Plasmozytom

Sekundäre Tumoren

z. B. Metastasen von Blasen-, Prostata-, Nieren- und Rektumkarzinomen

/0 steht für benigne Tumoren, /1 für Borderline-Tumoren oder unsicheres biologisches Verhalten, /2 für In-situ-Karzinome und Grad III intraepitheliale Neoplasien, /3 für maligne Tumoren

Bei der Beurteilung des Plattenepithelkarzinoms soll das Wachstumsmuster angegeben werden. Man unterscheidet drei Formen:

- Oberflächliches Wachstum mit horizontaler Ausbreitung und nur superfizieller Invasion
- Vertikales Wachstum mit Tiefeninfiltration
- Multizentrisches Wachstum

Die Infiltrationstiefe wird in mm angegeben, dabei geht man von der Höhe der Basalmembran des benachbarten (gesunden) Plattenepithels aus und misst bis zum tiefsten Punkt der Karzinominfiltration. Das Plattenepithelkarzinom wird in einem dreistufigen Malignitätsgrading nach *Broders* beurteilt. Alternativ kann das Score-System nach *Maiche* eingesetzt werden.

Neben dem klassischen Plattenepithelkarzinom des Penis und seiner präinvasiven Frühform (PIN) werden klinisch und histologisch vier weitere Sonderformen unterschieden:

- Die *Erythroplasie Queyrat* ist als intraepidermales Karzinom/Carcinoma in situ der Glans penis und des Präputium definiert. Im histologischen Erscheinungsbild ist es ähnlich dem Morbus Bowen, weist jedoch zusätzlich intraepidermale Neutrophile auf.
- Morbus Bowen*: Zumeist einzelne, bis zu mehrere Zentimeter große, oft leicht erhabene, scharf begrenzte, hellbraune bis braunrote Hautveränderung mit variabler Schuppung. Wie bei Erythroplasie Queyrat akantothische Epidermis mit Hyperparakeratosen in scharfer Bergrenzung zur unver-

änderten Epidermis. Ausgeprägte Kern- und Zellpolymorphie sowie Dyskeratosen in allen Lagen der Epidermis. Oft Nachweis von Riesenkernen: „Clumping cells“. Bandförmiges oder perivaskulär orientiertes Rundzellinfiltrat im Papillarkörper.

- Die *Bowenoide Papulose*: Chronische, oft multiple, flach rötliche oder pigmentierte Papillome, die in nahezu 100 % HPV-16 induziert sind. Histologisch durch erhebliche Kernatypien und Mitosen charakterisiert und bei zumeist langjährigem Verlauf und der Möglichkeit einer spontanen Regression als Carcinoma in situ definiert.
- Das *Verruköse Karzinom* ist ein seltenes, sehr chronisch verlaufendes, niedrigmalignes Plattenepithelkarzinom. Klinisch ist es durch einen verrukös-exophytischen Wuchstyp charakterisiert. Langsame, zunächst flächenhafte Ausbreitung. Erst später vertikale Ausdehnung. Metastasierung selten. Ätiologisch stark mit HPV und chronischen Irritationen assoziiert.

Die Karzinome des Penis werden nach dem Tumor-Node-Metastasis (TNM)-System (2002) klassifiziert (Tabelle 1).

Bedingt durch die anatomischen Besonderheiten der penilen Strukturen ist auf das pT-Stadium der Tumoren mit Bezug zum koronaren Sulcus und der penilen Faszie besonders hinzuweisen. Das optionale pL- und pV-Staging wird empfohlen.

F5.5 Risikofaktoren

Chronische Irritation durch mangelhafte Hygiene und angeborene oder erworbene Phimosen mit daraus resultierender Smegmaretention werden als ursächlich für die Entstehung des Peniskarzinoms angenommen. Eine Phimose besteht bei 25–75 % der Männer mit Peniskarzinom. Durch die Zirkumzision im Neugeborenenalter wird mit einer Senkung des Erkrankungsrisikos um den Faktor 10 gerechnet. Die präventive Zirkumzision wird bei Männern mit langer und phimotischer Vorhaut in Ländern mit erhöhtem Erkrankungsrisiko empfohlen.

Bei bis zu 70 % der Patienten lässt sich eine HPV-16- und -18-Infektion nachweisen. Die Inzidenz der HPV-Infektion steigt mit der Zahl der Sexualpartner während des Lebens an. Chronische Balanitis und mangelhafte Sexual-

Tabelle 1. TNM-Klassifikation der Peniskarzinome.

T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht bestimmt werden
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Ta	Nicht invasives verruköses Karzinom
T1	Tumor invadiert subepitheliales Bindegewebe
T2	Tumor invadiert Corpus spongiosum oder cavernosum
T3	Tumor invadiert Urethra oder Prostata
T4	Tumor invadiert angrenzende Strukturen
R	Regionale Lymphknoten
NX	Regionale Lymphknoten können nicht bestimmt werden
N0	Keine Metastase in regionalen Lymphknoten
N1	Metastase in einem oberflächlichen inguinalen Lymphknoten
N2	Metastasen in multiplen oder bilateralen oberflächlichen inguinalen Lymphknoten
N3	Metastasen in tiefen inguinalen oder Beckenlymphknoten, unilateral oder bilateral
M	Fernmetastasen
MX	Fernmetastasen können nicht bestimmt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

hygiene sind auch bei diesen Männern prädisponierende Faktoren für die Entstehung eines Peniskarzinoms. Die Häufigkeit der nachweisbaren HPV-Infektion ist beim In-situ-Karzinom mit etwa 90 % deutlich höher als beim invasiven Plattenepithelkarzinom. Als mögliche andere Ursachen für die Entstehung des Peniskarzinoms werden daher auch nicht-HPV-positive Primärläsionen diskutiert.

Als weiterer Risikofaktor wurde der chronische Nikotinabusus identifiziert. Nitrosamine, die vermehrt im Genitalsekret bei Rauchern nachweisbar sind, werden für die Entstehung des Peniskarzinoms verantwortlich gemacht. Zu den obligaten Präkanzerosen zählen Leukoplakia, Erythroplasia Queyrat, Morbus Bowen. Als Pseudo-Präkanzerosen werden die bowenoide Papulosis, Condylomata acuminata, Buschke-Löwenstein-Tumor sowie die Angiome, Fibrome und Myome gesehen. Zu den fakultativen Präkanzerosen zählen Hyperkeratose mit Hornbildung, Balanitis xerotica obliterans u. a.

F5.6 Diagnose

Primärläsion

Die Diagnose des Peniskarzinoms (penile intraepitheliale Neoplasie = PIN und invasives Karzinom) basiert auf der histologischen Bestätigung des klinischen Verdachts. Bei Patienten mit länger als vier Wochen persistierenden, erythematösen bzw. krustösen, exulzerierten

oder gar blutenden Hautveränderungen sollte aus dem läsionstypischem Areal eine 3–4 mm große Stanzbiopsie oder Exzisionsbiopsie zur histologischen Verifizierung (HE-Färbung) entnommen werden. Eine HPV-Typisierung bei PIN und invasivem Peniskarzinom ist optional. Bei Nachweis onkogener Virustypen, besonders bei der PIN, ist eine Einstufung in höhere Risikogruppen zu diskutieren, welche derzeit in der aktuellen Klassifikation noch nicht berücksichtigt wird. Patienten/Sexualpartner sollten bezüglich analer intraepithelialer Neoplasie (AIN) untersucht werden. Bei weiblichen Sexualpartnern ist zudem eine CIN-Untersuchung, gegebenenfalls mit HPV-Typisierung anzuraten. Weitere Parameter, die zum Zeitpunkt der Diagnose erfasst werden sollen, sind in der Tabelle 3 angeführt. Eine direkte Korrelation zur möglichen Dignität, Invasivität und Prognose läßt sich jedoch daraus nicht herstellen.

Neben der Diagnosesicherung ist die Klassifikation des Primärtumors für die nachfolgende Therapieplanung und Einteilung in Risikogruppen zu fordern. Eine zur klinischen Untersuchung ergänzend durchgeführte Bildgebung (Ultraschall, MRT) zur Beurteilung des lokalen Tumors kann nur bei ausgedehnten Veränderungen Hinweise auf die Tiefenausdehnung unter besonderer Berücksichtigung des Corpus cavernosum geben. Eine Untersuchung in artifizieller Erektion verbessert die Sensitivität der MRT-Untersuchung.

Tabelle 2. Stadieneinteilung der Peniskarzinome.

Stadium 0	Tis Ta	N0 N0	M0 M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T1 T2	N1 N1, 2	M0 M0
Stadium III	T1, 2 T3	N2 N0, 1, 2	M0 M0
Stadium IV	T4 jedes T jedes T	jedes N N3 jedes N	M0 M0 M1

Tabelle 3. (nach Solsona E et al (2007) European Association of Urology. Guidelines on Penile Cancer)

Durchmesser der (penilen) Läsion
Lokalisation auf/am Penis
Anzahl der Läsionen
Morphologie der Läsion (Größe, papillomatöse Oberfläche, nodulär, exulzeriert, plaqueartig)
Beziehung zu weiteren Strukturen (z. B. Submukosa, Corpora spongiosa/cavernosa, Urethra)
Farbe und Begrenzung der Läsion

Die klinischen Differenzialdiagnosen des Peniskarzinoms sind in Tabelle 4 aufgeführt. Sämtliche Differenzialdiagnosen können zuverlässig histologisch ausgeschlossen werden.

Empfehlungen zur Diagnostik der Primärläsion

- Klinische Untersuchung mit Beschreibung der Primärläsion ist obligat (Grad B)
- Die histologische Sicherung der Diagnose ist erforderlich (Grad B)

- Ultraschall und/oder MRT sind optionale Untersuchungen zur Beurteilung der Invasivität (Grad C)

Regionale Lymphknoten

Nicht tastbare Lymphknoten

Die Palpation ist zur Beurteilung der regionalen inguinalen Lymphknoten ausreichend; bildgebende Verfahren (CT, MRT) erhöhen die Sensitivität nicht. Neuere Verfahren, wie die Positronenemissionstomographie oder die Ei-

Tabelle 4. Differenzialdiagnosen des Peniskarzinoms.

	Klinisches Erscheinungsbild	Histologische Kriterien
Condylomata acuminata	Verruköse Papeln Klinische DD mit Essigsäureprobe möglich	Akanthose, Parakeratose, charakteristische pseudoepitheliomatöse Hyperplasie Koilozyten Vakuolisierung des Stratum spinosum Mitosen, keine Dysplasiezeichen
Plane Warzen	Flache Papeln	Akanthose, Hyperkeratose, Vakuolisierung betroffener Keratinozyten Keine Atypien
Seborrhoische Keratose	Festhaftende bräunliche keratotische Papeln und Plaques, Hornperlen	Papillomatöse Hyperkeratose, Horn(pseudo)-Zysten, keine Dysplasiezeichen
Epidermaler Naevus/Naevus verrucosus	Einzelne oder gruppierte, teils linear stehende, verruköse, hautfarbene bis hellbraun pigmentierte Tumoren	Papillomatöse Verbreiterung der Epidermis Hyperorthokeratose, keine Dysplasiezeichen
Granuloma anulare	Blässlich rosige Papeln in ringförmiger Anordnung	Muzin (Mukopolysaccharide) im oberen Korium, umgeben von palisadenförmig angeordneten Histiozyten
Melanozytärer Naevus	Zunächst homogen bräunlich bis braune Makula (seltener Plaque)	Ovale bis rundliche, etwa gleich große nestförmige Ansammlung von Melanozyten intraepidermal und/oder im Papillarkörper, teils bis ins Korium reichend Keine Dysplasiezeichen
Lichen ruber (planus)	Flache, violett-farbige, polygonale Papeln, teilweise pathognomonische weiße (Wickhamsche) netzförmige Streifung	Hyperkeratose, Hypergranulose, sägezahnartige Ausfransung der Epidermis mit bandförmigem, subepidermale Infiltrat Basalzelllager der Epidermis zerstört
Psoriasis	Erythematöse Papeln und Plaques, teils silbrig-schuppig belegt	Ausgeprägte epidermale Akanthose mit Parakeratose Verlust Stratum granulosum Dilatation Gefäßschlingen des Plexus papillaris T-Zell-Infiltrate in Dermis und Epidermis
Perly penile papule	Kleine hautfarbene Papeln	Keine Dysplasiezeichen

sen-Nanopartikel-Kernspintomographie, können noch nicht empfohlen werden (Tabelle 5). 20 % der Patienten mit nicht palpablen Lymphknoten haben Mikrometastasen. Daher ist bei unauffälliger Palpation eine Diagnostik erforderlich, die sich an Risikofaktoren für eine mögliche Mikrometastasierung orientieren (Tabelle 6). Liegt ein intermediäres oder hohes Risiko für eine okkulte Metastasierung vor, soll auch bei nicht palpablen Lymphknoten eine histologische Sicherung durch eine modifizierte inguinale Lymphadenektomie erfolgen (Tabelle 7).

Grundsätzlich stehen zur histologischen Diagnosesicherung von Mikrometastasen drei Verfahren zur Verfügung:

- Modifizierte inguinale Lymphadenektomie
- Dynamische Sentinel-Lymphknotenbiopsie
- Feinnadelaspirationsbiopsie

Die modifizierte inguinale Lymphadenektomie ist die Standardmethode zum Ausschluss oder Nachweis von inguinalen Lymphknotenmetastasen. Die isolierte Entfernung des sogenannten Cabanas-Lymphknoten wird aufgrund der Rate falsch negativer Befunde von bis zu 25 % (9–50 %) nicht empfohlen.

Tabelle 5. Empfehlungen zur Diagnostik von Lymphknotenmetastasen.

Die Palpation der inguinalen Lymphknoten ist obligat (Grad A).
Bei nicht tastbar vergrößerten Lymphknoten gibt es keine Indikation für weitere bildgebende Verfahren (Grad B).
Patienten in der intermediären oder Hochrisikogruppe für Lymphknotenmetastasen benötigen eine histologische Klärung durch eine bilaterale modifizierte Lymphadenektomie (Grad A).
Die dynamische Sentinel-Lymphknotenbiopsie kann in Zentren mit entsprechender Erfahrung als Alternative zur modifizierten Lymphadenektomie durchgeführt werden (Grad B).
Die Dignität palpabler Lymphknoten muss histologisch geklärt werden (Grad A).

Tabelle 6. Risikofaktoren für okkulte Lymphknotenmetastasierung.

	pN+ (Mikrometastasen)
Tumorstadium ≥ pT2	60 %
Grading ≥ 2	40 %
Lymphovaskuläre Invasion	
p53-Positivität	
Histologischer Typ (sarkomatoid)	

Tabelle 7. Risikogruppen für okkulte Lymphknotenmetastasierung.

	pN+
Niedriges Risiko pTis pTa G1 pTa G2 pT1 G1	16 %
Intermediäres Risiko pT1 G2 pL1 pV1	
Hohes Risiko pT2 G3	68–73 %

Die dynamische Sentinel-Lymphknotenbiopsie besteht in einer kombinierten peritumoralen Injektion von Isosulphan-Blau und ^{99m}Tc-markierten Schwefelpartikeln zur Darstellung der inguinalen Lymphabflusswege. Die mit einem Gammastrahlendetektor lokalisierten und angefärbten Lymphknoten werden isoliert entfernt. Dieses Verfahren hat eine Spezifität von 100 % und eine Sensitivität von 78–80 %. Allerdings liegt aufgrund technischer Probleme die Rate falsch negativer Befunde bei 16 %. Die Morbidität dieses Verfahrens ist mit 7 % gering. Aufgrund fehlender randomisierter Vergleichsstudien zur modifizierten inguinalen Lymphadenektomie kann die dynamische Sentinel-Lymphknotenbiopsie die modifizierte Lymphadenektomie derzeit nicht ersetzen (EBM 2a). Durch die Feinnadelaspirationsbiopsie von ultrasonographisch suspekten inguinalen Lymphknoten können palpatorisch unauffällige Lymphknotenmetastasen als tumorbefallen identifiziert werden. Bei diesen Patienten ist anschließend die modifizierte inguinale Lymphadenektomie durchzuführen.

Tastbare Lymphknoten

Bei Patienten mit tastbar vergrößerten inguinalen Lymphknoten sollten folgende Parameter registriert werden:

- Durchmesser der Lymphknoten
- Anzahl der Lymphknoten
- Uni- oder bilaterale Vergrößerung
- Fixiert oder verschieblich tastbare Lymphknoten
- Infiltration von Begleitstrukturen (z. B. Cooper'sches Ligament, Haut)

- Präsenz von Lymphödemen oder skrotalen Lymphabfluss-Störungen

Bis zu 50 % der tastbar vergrößerten inguinalen Lymphknoten weisen histologisch keine Metastasen auf, sondern sind aufgrund einer Begleit-Entzündung vergrößert. Im Gegensatz dazu sind in fast allen im Rahmen der Nachsorge neu auftretenden, palpabel vergrößerten Lymphknoten Metastasen nachweisbar (EBM 2a).

Fernmetastasen

Die Indikation zur bildgebenden Diagnostik im Hinblick auf Fernmetastasen ist nur bei Patienten mit gesicherter lokoregionärer Lymphknotenmetastasierung gegeben (EBM 2b). Hierzu werden die pelvine und abdominale Computertomographie eingesetzt. Obwohl es sich dabei um eine Untersuchung mit mäßiger Sensitivität und Spezifität handelt, hat der Nachweis von Lymphknotenmetastasen einen wesentlichen Einfluss auf die weitere Therapie. Das konventionelle Röntgen-Thorax ist zur Detektion von pulmonalen Metastasen ausreichend. Die Empfehlung zur Durchführung einer Ganzkörperskelettszintigraphie besteht nur bei entsprechend symptomatischen Patienten (Tabelle 8).

F5.7 Therapie

Dysplasie und In-situ-Karzinom

Sämtliche vorgestellte therapeutische Verfahren sind vor dem Hintergrund des histologischen Tumortyps sowie dessen Ausbreitung zu evaluieren (Tabelle 9). Ziel ist die vollständige

Tabelle 8. Empfehlungen zur Diagnostik von Fernmetastasen (nur für Patienten mit Leistenlymphknotenmetastasen empfohlen (Grad B).

Die pelvine/abdominale Computertomographie wird zur Detektion pelviner Lymphknotenmetastasen empfohlen (Grad B).

Der Ausschluss/Nachweis von Lungenmetastasen erfolgt durch die konventionelle Röntgen-Thorax-Untersuchung in zwei Ebenen (Grad B).

Die Ganzkörperskelettszintigraphie wird nur für Patienten mit entsprechender Symptomatik empfohlen (Grad B).

Tabelle 9. Therapieempfehlungen für Dysplasie und In-situ-Karzinom.

	Bowenoide Papulose	Erythroplasie Queyrat	Morbus Bowen	Verruköses Karzinom
Exzision mit histologischer Schnitttrandkontrolle	+	+++	+++	+++
Exzision mit konventioneller Histologie	+	+	+	+
Kryotherapie	++	+	+	-
Kürettage	+	-	-	-
Laserdermaabrasion	+++	++	++	++
Röntgenweichteilbestrahlung	(+)	(+)	(+)	(+)
PDT	-	+	+	-
Imiquimod	+++	++	++	++
5-FU	+	+	+	+

- +++ Allgemeine Therapieempfehlung
- ++ Therapieempfehlung mit Einschränkung
- + Therapieempfehlung nur in besonderen Situationen
- (+) Therapiemöglichkeit mit teilweise erheblichen Nebenwirkungen
- Keine Therapieempfehlung in dieser Indikation

Entfernung des Tumors mit dem besten kosmetischen sowie funktionellen Ergebnis (EBM 3).

von 1–2 cm zwischen sichtbarer Läsion und Resektionsrand empfohlen.

Penile intraepitheliale Neoplasie (PIN)

Bei histologisch gesicherter, peniler intraepithelialer Neoplasie ist eine peniserhaltende Therapie anzustreben. Eine Zirkumzision wird generell und unabhängig von nachfolgend angeführten Therapieverfahren für alle Patienten mit PIN empfohlen. Die folgenden Therapiemethoden haben sich, in Abwägung der Präferenzen des Therapeuten und des Patienten sowie vor dem Hintergrund der vorhandenen Techniken, bewährt:

■ Operative Verfahren

Operative Therapieverfahren stellen für den Morbus Bowen und die Erythroplasie Queyrat die obligate Methode dar. Für die Behandlung flächenhaft auftretender Dysplasien sind sie aufgrund größerer Gewebedefekte mit Einschränkung geeignet. Um eine komplette Exzision der PIN sicherzustellen, wird ein Abstand

■ Destruktive Verfahren ohne histologische Kontrolle

■ Therapieverfahren für isolierte Tumoren

Kryotherapie

Lokale Anwendung extremer Kälte (flüssiger Stickstoff -195,8 °C) durch Aufsprühen oder Kontakt mit Kryosonde. Führt zur lokalen Ödembildung und gegebenenfalls Blasenbildung nach ein bis zwei Tagen. Bei wiederholten Therapiezyklen oder zu langen Kontaktzeiten sind Nekrosen möglich.

Kürettage

Vorsichtiges, mehrschichtiges Abtragen des Tumors mit der Kürette in Lokalanästhesie. Flächige Anwendung problematisch, da dies zu hohen Rezidivraten bei ausgedehnten (Flächendysplasie) oder multifokalen Tumoren führen kann. Zu tiefe Kürettage kann tiefe, narbig abheilende Defekte verursachen. Generell keine Therapie der ersten Wahl.

■ Therapieverfahren für isolierte Tumoren sowie Flächendysplasien

Da es sich bei den verschiedenen Formen einer PIN um multifokale oder flächenhaft auftretende Veränderungen handelt, empfiehlt sich eine Vorbereitung (Demarkierung) des betroffenen Areals mit 5 % Trichloressigsäure-Lösung und nachfolgend vollständige Abtragung der Dysplasie im Gesunden.

Laserdermaabration

CO₂-Lasertherapie wird zur Behandlung niedrigmaligner, frühzeitiger (PIN I–II) Läsionen, Erbium-Yag-Laser zur Entfernung von progressiven PIN-II/III-Tumoren empfohlen. Lasertherapien zeigen generell ein gutes kosmetisches Resultat bei niedrigen lokalen Rezidivraten.

Photodynamische Therapie (PDT)

Therapeutische Kombination aus einer topisch aufgetragenen Photosensibilisator-Prodrug (5-Aminolaevulin-Säure, ALA) und Induktion zytotoxischer Sauerstoffradikale mit einer Lichtquelle führt zur Zerstörung von tumorösen Hautveränderungen. Ergebnisse an großem Untersuchungsgut fehlen.

Röntgenweichteilbestrahlung

Die Röntgenweichteilbestrahlung ist wegen des Risikos der Strahlenfibrose mit Penisdeviation und Impotentia coeundi nicht zu empfehlen.

Lokale Immuntherapie

Imiquimod wird erfolgreich für die lokale Behandlung aktinischer Keratosen, superfizieller Basalzellkarzinome und genitaler Feigwarzen eingesetzt. Histologisch gesicherte, komplette Therapieerfolge nach acht bis zehn Wochen wurden beschrieben. Nachbeobachtungszeiten von sechs Monaten zeigten keinen Hinweis auf Rezidive. Die systemische Therapie mit Interferon-alpha alleine und in Kombination mit Laser oder 5-Fluorouracil wurde wegen deutlich höherer Nebenwirkungsraten und Therapiekosten durch die topische Immunmodulation abgelöst.

Lokale Chemotherapie

Die Wirksamkeit der topischen Anwendung von 5-Fluorouracil ist durch Studien im Vergleich zu anderen Therapieoptionen nicht ausreichend abgesichert.

Platteneithelkarzinom

Primärläsion

Ziel der Therapie ist die komplette Entfernung des Tumors unter Berücksichtigung eines optimalen, den Gegebenheiten entsprechenden funktionellen und kosmetischen Ergebnisses. Ein organerhaltendes Vorgehen ist wegen der möglichen psychosexuellen Konsequenzen anzustreben (Tabelle 10). Resektion des Tumors, kombiniert mit rekonstruktiv-chirurgischem Eingriff, Glansektomie oder Lasertherapie können bei einer Mehrzahl (55–84 %) der Patienten durchgeführt werden.

Ta1 G1–2

Bei Patienten, bei denen eine regelmäßige Nachsorge garantiert ist, soll eine organerhaltende Therapie durch Exzision, Glansektomie, Lasertherapie, Brachytherapie oder Strahlentherapie erfolgen (EBM 2a). Bei Patienten mit schlechter Compliance ist die Penisteilamputation zu empfehlen. Die lokale Rezidivrate wird nach organerhaltender Therapie mit 9–25 % angegeben. Die Beurteilung der Resektionsränder ist obligat. Die inkomplette Resektion ist direkt verantwortlich für die Rezidivrate (EBM 2b). Das lokale Rezidiv hat bei entsprechender Nachsorge keinen negativen Einfluss auf das Überleben (EBM 3).

T1 G3 ≥ T2

Bei diesen Patienten ist die partielle oder totale Amputation die Standardtherapie (EBM 2a). Eine konservative Strategie kann bei Patienten mit Tumoren, die weniger als die Hälfte der Glans umfassen, und bei denen eine engmaschige Nachsorge gewährleistet ist, eine Alternative darstellen (EBM 2b).

Tabelle 10. Empfehlungen zur Therapie der Primärläsion.

Ta1 G1-2	Organerhaltende Strategie wird dringend empfohlen (Grad B) Partielle Amputation bei Patienten mit schlechter Compliance als Alternative (Grad B)
T1 G3 T2	Partielle oder totale Amputation (Grad B) Konservative Therapie bei streng ausgewählten Patienten (Grad B) Chemotherapie, folgend den konservativen Verfahren (Grad C)
Lokalrezidiv nach einer konservativen Therapie	Zweites konservatives Verfahren, wenn keine Corpora-cavernosa-Invasion vorliegt (Grad B) Partielle oder totale Amputation, wenn die Infiltration vom Corpus cavernosum vorliegt (Grad B)

Lokalrezidiv

Das lokale Rezidiv wird bei organerhaltender Therapie in Abhängigkeit von der pT-Kategorie, der Tumorausdehnung und der durchgeführten Art der Therapie bei bis zu 25 % der Patienten beobachtet. Beim Auftreten eines Lokalrezidivs ist die partielle oder totale Amputation in Abhängigkeit von der lokalen Situation zu empfehlen. Ein neuerlich konservatives Vorgehen ist nur bei fehlender Infiltration in das Corpus cavernosum möglich (EBM 2b).

Technische Aspekte

■ **Lokale Exzision**

Die lokale Exzision von minimalinvasiven Tumoren ist möglich, wenn weniger als die Hälfte der Glans betroffen ist. Die Operation erfolgt Schnellschnitt-kontrolliert. Das exziierte Areal der Glans wird mit Penisschafthaut, Mundschleimhaut oder Spalthaut gedeckt.

■ **Glansektomie**

Patienten mit Tumoren, welche auf die Glans beschränkt sind, können organerhaltend operiert werden. Es erfolgt die Resektion der Glans mit Erhaltung des gesamten Corpus cavernosum bei gleichzeitiger Schnellschnittkontrolle. Das Corpus cavernosum wird im distalen Anteil mit Spalthaut gedeckt, um eine Glans penis zu simulieren. Die lokale Rezidivrate ist bei diesem Vorgehen etwa 5 %.

■ **Lasertherapie**

Die Lasertherapie des T1- bis T2-Plattenepithelkarzinoms erfolgt mit CO₂-Laser-Exzision oder konventioneller chirurgischer Resektion und anschließender ND-Yag-Laser-Tumorbettkoagulation. Die Resektionsgrenzen müssen histologisch untersucht werden.

■ **Penisteilamputation**

Nach Abdecken des Tumors mit einem Kondom erfolgt die Inzision der Penisschafthaut. Die Abtrennung des C. cavernosum erfolgt in einem Abstand von 10–15 mm zum Tumor (EBM 2b). Der Schnitttrand ist im Schnellschnitt auf Tumorfreiheit zu prüfen. Die Durchtrennung der Harnröhre kann in Abhängigkeit von der Lokalisation des Tumors weiter distal erfolgen.

■ **Penektomie**

Die komplette Entfernung des Penis unter Einschluss der Crura des Corpus cavernosum bei T3- und T4-Karzinomen erfordert die Harnableitung über eine am Perineum nach außen geleitete Harnröhre. Das Skrotum und die Hoden können meist erhalten werden. Die präoperative MRT-Bildgebung ermöglicht die optimale Planung des operativen Vorgehens.

Regionale Lymphknoten

Der Behandlungserfolg bei Patienten mit Peniskarzinom ist von der lokalen Tumorkontrolle, vom Lymphknotenstatus und der Therapie der Lymphknotenmetastasen abhängig. Die

Lymphadenektomie ist eine effektive Therapie von Lymphknotenmetastasen (EBM 2a). Die Morbidität der klassischen Lymphadenektomie ist allerdings mit 30–50 % erheblich. Technische Modifikationen (Erhalt der V. saphena, eingeschränktes Resektionsfeld) können die Komplikationsrate auf unter 10 % senken.

Nicht tastbare Lymphknoten

Die Indikation zur Lymphadenektomie bei nicht palpablen Lymphknoten ist abhängig von Risikofaktoren und Risikogruppen für okkulte Metastasen (EBM 2a) (Tabelle 6 und Tabelle 7). Die Überlebensrate von Patienten mit sofortiger Lymphadenektomie okkulten Metastasen ist deutlich höher als jener, die erst bei tastbaren Metastasen lymphadenektomiert werden (3-Jahres-Überlebensrate 84 % versus 35 %).

■ Gruppe mit niedrigem Risiko okkulten Metastasen

Patienten mit pTis-, pTa G1–2- oder pT1 G1-Tumoren haben ein Risiko von 16 % für okkulte Metastasen, sodass für diese Gruppe eine Überwachungsstrategie empfohlen wird. Für Patienten mit mangelhafter Compliance empfiehlt sich eine modifizierte Lymphadenektomie. Eine dynamische Sentinel-Lymphknotenbiopsie kann eine Alternative zur Überwachung sein.

■ Gruppe mit intermediärem Risiko okkulten Metastasen

Bei Patienten mit pT1 G2-Tumoren wird in Abhängigkeit von weiteren Risikofaktoren (vaskuläre Invasion, p53, sarkomatoider Tumor) eine modifizierte Lymphadenektomie empfohlen (EBM 2a). Liegen keine weiteren Risikofaktoren vor, empfiehlt sich die engmaschige Nachsorge. Eine dynamische Sentinel-Lymphknotenbiopsie kann eine Alternative zur Überwachungsstrategie sein.

■ Gruppe mit hohem Risiko okkulten Metastasen

Bei allen Patienten mit \geq pT2- und/oder G3-Tumoren wird eine bilateral modifizierte inguinale Lymphadenektomie durchgeführt. Die Rate von Lymphknotenmetastasen liegt in dieser Gruppe bei 68–73 % (EBM 2a). Im Falle eines Metastasennachweises bei modifizierter Lymphadenektomie folgt die Erweiterung zur radikalen Lymphadenektomie. Sind mehr als zwei Lymphknoten metastatisch befallen, schließt sich die bilaterale pelvine Lymphadenektomie an.

Tastbare Lymphknoten mit Tumornachweis

Bei tastbaren Lymphknoten mit histologischem Tumornachweis wird eine bilaterale radikale inguinale Lymphadenektomie empfohlen, solange die Lymphknoten resektabel und nicht fixiert sind. Die Lymphadenektomie kann zeitlich versetzt erfolgen, um bilaterale synchrone Wundheilungsstörungen zu vermeiden. Sind mehr als zwei Lymphknoten tumorpositiv, liegt die Rate pelviner Metastasen (iliakal) bei bis zu 30 % (EBM 2b), sodass im Anschluss an die inguinale Lymphadenektomie eine bilaterale pelvine Lymphadenektomie empfohlen wird. Die Langzeitergebnisse nach pelviner Lymphadenektomie mit Lymphknotenbefall liegen zwischen 14 % und 54 % (EBM 2b).

Fixierte inguinale Lymphknotenmetastasen und/oder klinisch positive pelvine Lymphknoten (nach CT/MRT-Kriterien)

Bei fixierten, nicht resektablen inguinalen Lymphknoten und/oder klinisch positiven pelvinalen Lymphknoten (nach CT/MRT-Kriterien) wird vor der Lymphadenektomie die systemische Chemotherapie eingesetzt. Bei 21–66 % der Patienten ist mit einer partiellen oder kompletten Remission zu rechnen (EBM 2b). Eine radikale bilaterale inguinale und pelvine Lymphadenektomie nach Tumorremission ist zu empfehlen (EBM 2b). Eine präoperative Radiotherapie der fixierten Lymphknoten hat

Tabelle 11. Empfehlungen zur Therapie regionaler Lymphknotenmetastasen.

Nicht tastbare Lymphknoten
Gruppe mit niedrigem Risiko (pTis, pTa G1-2, pT1 G1) Eine Überwachungsstrategie wird empfohlen (Grad B). Bei Kontraindikationen für eine Überwachungsstrategie ist die bilaterale modifizierte inguinale Lymphadenektomie angezeigt (Grad B).
Gruppe mit intermediärem Risiko (pT1 G2) Eine bilaterale modifizierte inguinale Lymphadenektomie wird empfohlen (Grad B). In Zentren mit entsprechender Erfahrung kann eine dynamische Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt werden (Grad B). Die Überwachungsstrategie ist für Patienten ohne weitere Risikofaktoren und sicherer Compliance eine Therapieoption (Grad B).
Gruppe mit hohem Risiko (\geq pT2 und/oder G3) Eine bilaterale modifizierte inguinale Lymphadenektomie ist Standard.
Tastbare inguinale Lymphknoten
Als Standardtherapie wird die bilaterale radikale Lymphadenektomie empfohlen (Grad B).
Sind die Lymphknoten nur auf einer Seite tastbar, so kann eine modifizierte inguinale Lymphadenektomie der Gegenseite erfolgen (Grad B).
Eine pelvine Lymphadenektomie ist an die inguinale Lymphadenektomie anzuschließen, sobald mehr als zwei Lymphknoten tumorbefallen sind und/oder ein extrakapsuläres Wachstum histologisch nachgewiesen wurde (Grad B).
Bei fixierten inguinalen Lymphknoten ist eine neoadjuvante Chemotherapie mit nachfolgender radikaler Lymphadenektomie zu empfehlen (Grad B).
Bei metachron tastbar vergrößerten Lymphknoten soll nach histologischer Sicherung eine radikale Lymphadenektomie durchgeführt werden (Grad B).

eine hohe Morbidität der postradio-/postradiochemotherapeutischen Lymphadenektomie zur Folge und wird nicht empfohlen (EBM 3).

Technische Aspekte (Abbildung 1 und Abbildung 2)

■ **Radikale inguinale Lymphadenektomie**
Bei der radikalen Lymphadenektomie soll das Lymphgewebe zwischen folgenden anatomischen Grenzen entfernt werden: kranial – Leistenband, medial – M. adductor longus, lateral – M. sartorius, kaudal – V. femoralis und A. femoralis (komplette Entfernung der V. saphena magna mit Begleitvenen).

■ **Modifizierte inguinale Lymphadenektomie**
Bei der modifizierten Lymphadenektomie wird die V. saphena magna möglichst mit ihren venösen Zuflüssen am sogenannten Venenstern geschont. Das Lymphgewebe wird ent-

lang der Gefäße entfernt (V. pudenda externa), sodass das Dissektionsfeld lateral und medial etwa 1–2 cm verkleinert wird (EBM 2b).

■ **Technische Details der modifizierten inguinalen Lymphadenektomie**

Zur Vermeidung der typischen Komplikationen (Hautnekrose, Lymphfistel, Lymphödem) sind folgende technische Details angezeigt:

- Inzision der Haut etwa 2 cm parallel und distal des Leistenbandes (keine rechteckige Präparation eines Hautlappens)
- Erhalt des subkutanen Gewebes bei der Präparation der Haut
- Nach Dissektion des Lymphgewebes entlang der V. saphena magna und der V. pudenda externa wird der Defekt mit den Fasern des M. sartorius gedeckt, der lateral von der Spina iliaca anterior superior gelöst wird.

- Antikoagulation präoperativ und postoperativ durch hochdosierte niedermolekulare Heparine
- Kurzfristige Entfernung einer Drainage nach 24 Stunden

■ Pelvine Lymphadenektomie

Die pelvine Lymphadenektomie bei mehr als zwei positiven inguinalen Lymphknoten erfolgt klassischerweise über eine mediane Unterbauchinzision extraperitoneal. In folgenden anatomischen Grenzen werden die Lymphbahnen reseziert: proximal – Bifurkation der A. iliaca communis, lateral – N. ilioinguinalis, medial/kaudal – N. obturatorius, A. iliaca interna.

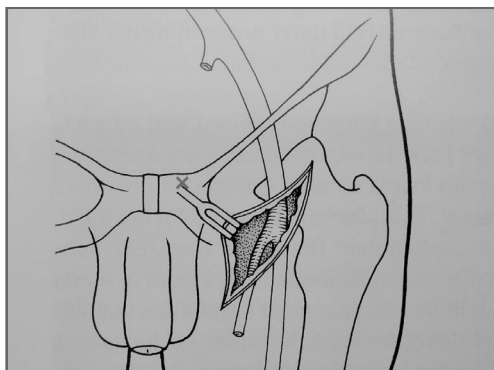


Abbildung 1. Inguinale Inzision zur Lymphadenektomie links.

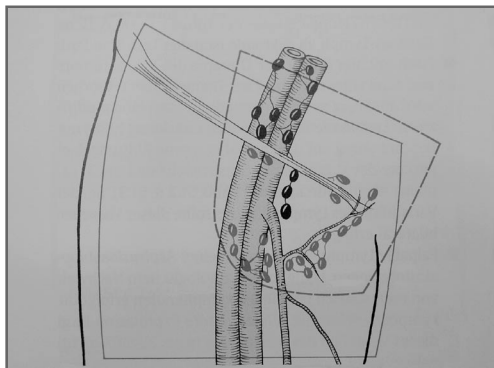


Abbildung 2. Dissektionsfelder: radikale (LK schwarz) und modifizierte (LK grau) inguinale Lymphadenektomie.

Strahlentherapie

Primärtumor

Die Strahlentherapie als primäre Therapie nodal-negativer Patienten bietet den Vorteil des Organerhalts. Mit Teletherapie- und/oder Brachytherapie-Techniken können, abhängig vom initialen Tumorstadium, Tumorkontrollraten von bis zu zirka 85 % erzielt werden. Die klinische Evaluation inguinaler Lymphknoten ist beim Peniskarzinom nicht verlässlich. Die Sensitivität des klinischen Stagings wird mit 40–60 % angegeben, falsch negative Befunde werden in 10–20 % der Fälle gefunden. Deshalb ist bei primärer Strahlentherapie die Bestrahlung der inguinalen und gegebenenfalls der Becken-Lymphknotenstationen integraler Bestandteil einer erfolgreichen Strahlentherapie. Beim Auftreten lokaler Rezidive kann eine erneute Kontrolle durch eine „Salvage-Operation“ erreicht werden. Typische Spätreaktionen der Strahlentherapie sind Meatus-Stenosen (15–30 %), Urethra-Strikturen (20–35 %) und Teleangiektasien bei > 90 % der Patienten. Außerdem können lokale Hautveränderungen wie Ulzerationen bis hin zu Nekrosen auftreten, die im zeitlichen Verlauf klinisch häufig nur schwierig von persistierendem Tumor differenziert werden können. Das Ausmaß und die Lokalisation der Nebenwirkungen sind von den jeweilig angewendeten Strahlentherapie-Techniken abhängig.

Lymphknoten

Die Bestrahlung von operablen Patienten mit tastbar vergrößerten Lymphknoten soll nicht durchgeführt werden, da die Lymphadenektomie bei diesen Patienten eine um 50 % bessere 5-Jahres-Überlebensrate ergibt. Bei Patienten mit großen und/oder fixierten Lymphknoten kann die präoperative Strahlentherapie die spätere R0-Resektabilität ermöglichen. Möglicherweise ist in dieser Situation die induktive Chemotherapie wegen der Remissionsraten und der fehlenden Störung der Wundheilung die günstigere Option. Die Erfahrungen mit

simultaner Radiochemotherapie sind sehr begrenzt und somit ist die Stellung im therapeutischen Vorgehen ungeklärt. Es werden Cisplatin, Methotrexat, Bleomycin und Vincristin eingesetzt.

Adjuvante Strahlentherapie

Nach inguinaler Lymphadenektomie und pN0-Status kann die adjuvante Strahlentherapie nicht empfohlen werden, da sie das Auftreten von Tumorrezidiven nicht verhindern kann. Die adjuvante Bestrahlung kann bei lokal nodal metastasierten Patienten die lokale Tumorkontrolle verbessern.

Kombinierte Radiochemotherapie

Die Kombination von Chemotherapie z. B. mit Doxorubicin und Radiotherapie kann bei lokal fortgeschrittenen Tumoren zu länger anhaltenden Tumorremissionen führen. Diese Therapie ist jedoch ähnlich wie die Kombination von Hyperthermie, Strahlentherapie und Chemotherapie als experimentel einzustufen und der Einsatz ist außerhalb von Studien nicht zu empfehlen.

Systemische Chemotherapie

Die Indikation zur und die Durchführung der Chemotherapie soll das Ergebnis einer interdisziplinären Konsultation sein. Daten zur Monochemotherapie liegen für Methotrexat, Bleomycin und Cisplatin vor. Die objektiven Remissionsraten werden mit 71 % für Methotrexat, 20–60 % für Bleomycin und 21 % für Cisplatin angegeben. Die Remissionsdauer beträgt in der Regel weniger als sechs Monate. Weitere Substanzen mit nachgewiesener Aktivität sind 5-FU, Vincristin und Vinblastin. Vincristin-/Bleomycin-/Methotrexat- und Cisplatin-haltige Protokolle wie Cisplatin/5-FU oder Cisplatin/Methotrexat/Bleomycin wurden bisher eingesetzt. Die Implementierung anderer Substanzen, wie der Taxane sowie molekular zielgerichteter Substanzen und deren Kombinationen, sind Gegenstand aktueller Untersu-

chungen. Die neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie müssen in prospektiv randomisierten Studien überprüft werden, da sich die vorliegenden Empfehlungen nicht auf entsprechende Daten stützen können.

Neoadjuvante Chemotherapie

Bei Patienten mit fixierten inguinalen Lymphknotenmetastasen und/oder klinisch positiven pelvinen Lymphknoten (nach CT/MRT-Kriterien) können durch neoadjuvante Kombinations-Chemotherapie mit Cisplatin/5-Fluorouracil (drei bis vier Zyklen) oder Cisplatin/Methotrexat/Bleomycin objektive klinische Ansprechraten (CR plus PR) von 21–66 % erreicht werden. Fasst man die bisher publizierten Ergebnisse zusammen, so ergeben sich klinische Remissionsraten von 68,5 %. Bei 42,8 % der Patienten ist eine radikale Resektion möglich und die Langzeitüberlebensraten betragen 23 % (EBM 2b). Die neoadjuvante Chemotherapie kann auch bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Primärtumor ohne nachgewiesene Fernmetastasierung (T4 NX M0) eingesetzt werden, sofern sie einen Karnofsky-Index ≥ 60 aufweisen.

Adjuvante Chemotherapie

Patienten mit einem Tumorstadium pT ≥ 2 und/oder zwei oder mehr befallener Lymphknoten und/oder histopathologisch bestätigtem kapselüberschreitenden Lymphknotenbefall sollten nach R0-Resektion eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Derzeit wird die adjuvante Chemotherapie nach dem VBM-Protokoll (Vincristin/Bleomycin/Methotrexat) über drei Monate empfohlen. Hierdurch konnte eine 5-Jahres-Überlebensrate von 82 % erreicht werden, gegenüber 37 % bei alleiniger chirurgischer Therapie. Subgruppen-Analysen ergaben, dass keiner der Patienten mit pN1-Stadium von der adjuvanten Chemotherapie profitiert. Tumorrezidive (50 %) traten ausschließlich bei Patienten mit bilateral inguinalen und/oder mit pelvinen Lymphknotenmetastasen auf (EBM 2b). Bei bilateraler

inguinaler Lymphknotenmetastasierung, insbesondere bei jüngeren Patienten (< 65 Jahre) ohne limitierende Komorbidität nach R0-Resektion, ist die adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin/5-FU ± Paclitaxel-Protokoll für sechs Monate in Erwägung zu ziehen.

Palliative Chemotherapie

Die Indikation zur palliativen Chemotherapie kann bei Patienten mit lokal fortgeschrittener, nicht kontrollierter Erkrankung und/oder bei Patienten mit Fernmetastasen gestellt werden. Patientenalter, Performance-Status, Komorbidität und Therapieerwartung des Patienten sind bei der Indikationsstellung mit zu berücksichtigen. Wird Cisplatin mit anderen Substanzen kombiniert, so werden komplette und partielle Remissionen bei 32 % der Patienten erzielt, dem stehen jedoch 12 % behandlungsassoziiertes Todesfälle gegenüber. Obwohl diese Ergebnisse nicht sehr ermutigend sind, sollte bei jüngeren Patienten (< 65 Jahre) eine systemische Chemotherapie eingesetzt werden. Für ältere Patienten (> 65 Jahre) oder für Patienten mit reduziertem Performance-Status und/oder Komorbidität sollte wegen des günstigeren Nebenwirkungsprofils eine Monotherapie, z. B. mit Methotrexat, erfolgen.

F5.8 Nachsorge

Nachsorge PIN

Zur Nachsorge der PIN gibt es keine aussagekräftige Literatur. Nach einer histologisch kontrollierten, erfolgreichen Therapie, Partnerdiagnostik und gegebenenfalls Behandlung auch in Hinblick auf das Vorliegen weiterer, mit onkogenen HPV-Typen assoziierten Tumoren sowie einer Zirkumzision ist das Risiko von Lokalrezidiven gering. Aufgrund des oft multifokalen oder auch flächenhaft-dysplastischen Auftretens der bowenoiden Papulose, der Erythroplasie Queyrat sowie des Morbus Bowen wird das Risiko von regionalen Rezidiven generell als hoch bewertet. Eine engmaschige dermatologisch/urologische, primär klinische

Nachsorge wird angeraten. Obwohl Rezidive generell in den ersten zwei Jahren auftreten, sollte die Nachsorge grundsätzlich über fünf Jahre erfolgen. Das Untersuchungsintervall variiert hier zwischen jährlichen und halbjährlichen Kontrollen.

Nachsorge Peniskarzinom

Nachsorge - Warum?

Die Rezidivraten sind variabel und abhängig von der Art des Tumors und der Therapie. Nach einer partiellen oder totalen Penektomie tritt ein Lokalrezidiv in bis zu 7 % der Fälle auf (EBM 2a). Bei organerhaltender Therapie werden Rezidive bei bis zu 50 % der Patienten beobachtet. Kontrovers bleibt die Frage, ob bei Patienten mit initial nicht tastbar vergrößerten inguinalen Lymphknoten eine frühe oder verspätete Lymphadenektomie durchgeführt werden sollte. Es fehlen randomisierte Studien, aber es ist Fakt, dass vernachlässigte Nachsorge mit zu spät gestellter Diagnose des lokalen Rezidivs oder von Lymphknotenmetastasen ein negativer prognostischer Faktor ist.

Nachsorge - Wie?

Die Nachsorge bei Patienten mit Peniskarzinom beruht auf Inspektion und klinischer Untersuchung. Allerdings ist die Palpation bei adipösen Patienten und bei Vernarbungen in der Leistengegend unzuverlässig, sodass bei diesen Patienten die Sonographie sowie die Feinnadelbiopsie bei sichtbaren Lymphknoten durchgeführt werden soll. Bei Patienten mit anfänglich vergrößert tastbaren inguinalen Lymphknoten korreliert das Ergebnis der klinischen Untersuchung im Vergleich zum pathologischen Befund bei 47–86 %. Die Vergrößerung der Lymphknoten bei Patienten mit initial nicht palpablen Lymphknoten in der Nachsorgezeit bedeutet zu 100 % die Metastasierung. CT des kleinen Beckens, Ultraschall der Leber und Röntgen-Thorax sind zusätzliche diagnostische Maßnahmen bei Patienten mit \geq pN2, um pelvine Lymphknoten oder

Fernmetastasen zu identifizieren. Eine Lebensqualität-Einschätzung sollte Bestandteil der Nachsorgeuntersuchung sein, wobei Sexualität und die Morbidität der Lymphadenektomie zu beachten sind.

Nachsorge - Wann?

Die Intervalle und die Untersuchungsart sind von der initialen Behandlung des Primärtumors und der regionalen Lymphknoten abhängig.

■ **Primärtumor**

Wenn die lokale Läsion organerhaltend behandelt wurde (lokale Resektion, Lasertherapie, Brachytherapie, MOHS-Verfahren), wird die engmaschige Nachsorge in zweimonatigen Abständen für die ersten zwei Jahre empfohlen, da die meisten Lokalrezidive während dieser Zeit auftreten. Anschließend sind die Nachkontrollen alle drei Monate im dritten Jahr sowie alle sechs Monate im vierten und fünften Jahr empfohlen, weil auch Spätrezidive beobachtet wurden. Die Selbstuntersuchung durch den Patienten ist ratsam und die Patienten sollten über die möglichen Warnsignale informiert werden.

Für Patienten nach partieller oder totaler Penektomie werden die Intervalle zwischen den Kontrolluntersuchungen auf vier Monate in den ersten zwei Jahren, sechs Monate im dritten Jahr und danach auf einmal jährlich verlängert. Dieser Zeitplan wird empfohlen, weil Lokalrezidive, obwohl selten, normalerweise sehr früh vorkommen und eine frühe Diagnose wegen des aggressiven Verhaltens des Tumors notwendig ist.

■ **Lymphknoten**

Nach Entfernung des Primärtumors ohne anschließende Lymphadenektomie ist die Palpation und Sonographie der inguinalen Lymphknoten in den ersten zwei Jahren zweimonatlich, dann alle drei Monate während des nächsten Jahres, und schließlich in sechsmonatlichen Intervallen für weitere zwei Jahre anzuraten. Die Empfehlung basiert auf der Tatsache, dass sich inguinale Lymphknotenmetastasen vorwiegend während der ersten zwei Jahre entwickeln und sie eine hohe Wachstumstendenz aufweisen. Die Prognose hängt von der Zahl, Größe und Bilateralität der Lymphknoten ab. Wurde eine inguinale Lymphadenektomie durchgeführt

Tabelle 12. Nachsorgeplan für Peniskarzinome.

	Therapie	Intervall			Untersuchungen	
		Jahr 1-2	Jahr 3	Jahr 4-5	Obligatorisch	Empfehlenswert
Primärtumor	Konservativ	2 Monate	3 Monate	6 Monate	KU/Selbstuntersuchung/ QoL	
	Partielle/ totale Penektomie	4 Monate	6 Monate	12 Monate	KU/Selbstuntersuchung/ QoL	
Inguinalregion	Surveillance	2 Monate	3 Monate	6 Monate	KU/Selbstuntersuchung/ QoL	Zytologie oder Biopsie, falls unklarer Status
	pN0	4 Monate	6 Monate	Nicht notwendig	KU/Selbstuntersuchung/ QoL	
	pN+	Institutspezifisch	Institutspezifisch	Institutspezifisch	KU/Selbstuntersuchung/ QoL/ CT/Röntgen-Thorax	

Tabelle 13. Empfehlungen zur Nachsorge.

Nach organerhaltender Therapie wird die Selbstuntersuchung und klinische Untersuchung in kurzen Intervallen empfohlen (siehe Nachsorgeplan) (Grad C).

Nach Teil- oder kompletter Amputation klinische Untersuchung in regelmäßigen Abständen (siehe Nachsorgeplan) (Grad C).

Die Beurteilung der inguinalen Lymphknotenregion erfolgt klinisch. Bei adipösen Patienten und im Rahmen der Überwachungsstrategie zusätzlich mit Ultraschall (Grad C).

Nach Lymphadenektomie und Nachweis von Lymphknotenmetastasen ist das inguinale und pelvine Lymphknotenabflussgebiet in die Nachsorge einzubeziehen (Grad C).

Die Suche nach Fernmetastasen sollte dem Patienten angepasst erfolgen. CT-Abdomen, Thorax-Röntgen und Knochenszintigraphie (bei symptomatischen Patienten) sind die Untersuchungen der Wahl (Grad C).

und war histopathologisch kein Tumor nachweisbar, wird die klinische Untersuchung alle drei Monate in den ersten zwei Jahren und anschließend in sechsmonatlichen Intervallen im dritten Jahr durchgeführt. Nach den drei Jahren ist eine weitere Nachsorge optional. Fragen der Lebensqualität sollten beachtet werden. Nach erfolgter inguinaler Lymphadenektomie mit Tumornachweis kann kein bestimmter Nachsorgeplan empfohlen werden (Tabelle 12). Er hängt von Variablen ab wie:

- Anzahl der positiven Lymphknoten (uni- oder bilateral)
- Pelvine Lymphadenektomie mit oder ohne positiven Lymphknoten

- Art der durchgeführten adjuvanten Therapie

In Abhängigkeit von diesen Variablen sollte jede Institution die geeigneten Intervalle für die klinische Untersuchung, CT und Röntgen-Thorax definieren. Skelettszintigraphie und andere Untersuchungen werden nur bei symptomatischen Patienten empfohlen.

Literatur

Die Literatur finden Sie auf der beiliegenden CD.

Verfahren der Konsensbildung

Im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft erstellt durch die DGU.

Autoren: Gerhard Jakse, Aachen; Peter Albers, Kassel; Thomas Kegel, Halle; Stefan Köne-
mann, Münster; Ina Kopp, Marburg; E. Preis, Stephan Störkel, Wuppertal; Ulrich Claas, Berlin

Leitlinienkoordinator: Gerhard Jakse, Aachen

Die Guidelines on Penile Cancer der European Association of Urology (2007 edition) wurden als Grundlage für die jetzt vorliegende Leitlinien verwendet. Nach Durchsicht dieser Leitlinie durch die Arbeitsgruppe erfolgten Ergänzungen entsprechend der aktuellen Literatur.

Die Leitlinie wurde mit folgenden Fachgesellschaften, Arbeitsgemeinschaften und kooperierenden Institutionen abgestimmt:

- DGU, DDG, DGP (Pathologie), DEGRO
- AUO, AIO