



Universitätsklinikum Essen

Anstalt des öffentlichen Rechts

Klinik und Poliklinik für Urologie, Uroonkologie und Kinderurologie

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. H. Rübben

Ansprechpartner: OA Dr. M. Schenck

Hufelandstraße 55

45122 Essen

Tel. 0201 723 5850

Fax 0201 723 3151

marcus.schenck@uk-essen.de

**Verfahrensleitungen zu den
Leitlinien der
Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)
und der
Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU)
Seltene urologische Tumoren:
*Peniskarzinom 2007***

Urologische Universitätsklinik Essen
Westdeutschen Tumorzentrum Essen e.V. (WTZE)

1. Einleitung

Die Inzidenz des Peniskarzinoms liegt bei 1,5 Erkrankungen auf 100000 Männer pro Jahr. Das entspricht einer Rate von 0,5% aller malignen Tumoren beim Mann, in Europa bedeutet es etwa 4000 Neuerkrankungen pro Jahr (ECNR 2001). In Entwicklungsländern Afrikas und Lateinamerikas liegt die Inzidenz wesentlich höher (bis zu 9 / 100000 in Brasilien). Die Ursache liegt in niedrigen Sexualhygienestandards und der Ignoranz von angeborenen und erworbenen Phimosen. In der jüdischen und moslemischen Bevölkerung sowie bei im Kindesalter zirkumzidierten Männern kommt das Peniskarzinom praktisch nicht vor. Mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz, 60% der Betroffenen sind älter als 60 Jahre. In Europa ist in den letzten 20 Jahren keine Steigerung der Inzidenz aufgetreten, obwohl die männliche Bevölkerung im Durchschnitt deutlich älter geworden ist.

2. Risikofaktoren

Die nicht reponierbaren Phimose mit der resultierenden gesteigerten Smegmaretention ist eine der Hauptgründe aus ätiologischer Sicht. Die Phimose ist bei in bis zu 80% der Männer mit Peniskarzinom vorhanden. Dem Smegma wird eine karzinogene Wirkung zugeschrieben, allerdings konnte der eindeutige Beweis dafür nicht erbracht werden (Reddy et al. 1963). Ungefähr 20% der Peniskarzinome kommen auch bei beschnittenen Männern vor (Maden et al. 1993, Cold et al. 1997). Allerdings reduziert die frühe Zirkumzision im Kindesalter das Karzinomrisiko um den Faktor 10 (Moses et al. 1998). Die chronische Balanoposthitis und insbesondere die mangelnde Sexualhygiene sind prädisponierende Faktoren. Die Infektion mit HPV-Viren der Subtypen 16 und 18 sind beim Peniskarzinom in bis zu 80% nachweisbar und werden als mögliche kokarzinogene Faktoren angesehen (Dillner et al. 2000, Cubilla et al. 2004).

3. Diagnostik / präoperative Vorbereitung und Vorbehandlung

Klinische Untersuchung mit Einschätzung des T-Stadiums und Palpation der inguinalen Lymphknoten (N-Stadium) sind grundlegend. Die Biopsie ist der nächste diagnostische Schritt. Sie kann in regionaler (Peniswurzelblock) oder Allgemeinnarkose durchgeführt werden. Bildgebende Verfahren wie CT, MRT oder PET-CT des Beckens haben zur Darstellung der Lymphknoten eine unzureichende Aussagekraft (hohe Sensitivität, niedrige Spezifität). Die Prognose der Erkrankung hängt entscheidend von dem N-Stadium ab, deshalb hat die inguinale und pelvine Lymphadenektomie einen hohen Stellenwert. Nur im frühen Stadium eines Tumors mit niedrigem Progressionsrisiko kann auf die inguinale und pelvine Lymphadenektomie verzichtet werden (Solsona et al. 2004). Anfangs zu tastende Lymphknoten sollten vor der Operation mindestens 4 Wochen lang antibiotisch (Flurochinolon-Präparat, z.B. Ciprofloxacin 2x500mg p.o.) behandelt werden. Viele Peniskarzinomen sind bakteriell superinfiziert. Zusätzlich kann der Wundinfekt in der Leistenregion durch die präoperative Antibiotische Prophylaxe / Therapie bei der bevorstehenden inguinalen Lymphadenektomie reduziert werden.

3.1 Staging

Die Klassifikation wird nach dem TNM-Schema der UICC, 6.Ausgabe, 2002 (Tabelle 1) vorgenommen. Meistens sind Peniskarzinome Plattenepithelkarzinome. Der Malignitätsgrad wird nach den EAU-Guidelines (Maiche et al. 1991) eingeteilt. Schwierigkeiten bei der Einteilung liegen bei den unterschiedlichen morphologischen Erscheinungsformen des Plattenepithelkarzinoms (Abbildung 1). Im klinischen Alltag wird meist die einfachere Unterteilung in Grad 1- 4 (Tabelle 2) nach Broders angewendet (Broders et al. 1921).

4. Therapie

4.1. Therapieziel

Wichtigstes Therapieziel sollte die sichere und dauerhafte Entfernung des Tumors sein. Gleichzeitig sollte auf möglichst gutes funktionelles und kosmetisches Ergebnis geachtet werden. Leider sind viele Peniskarzinome primär weiter fortgeschritten, da oft Schamgefühl und Verharmlosung des Primärbefundes die Männer erst spät zum Urologen leitet. Gerade bei größeren Tumoren werden chirurgisch rekonstruktive Verfahren eingesetzt.

4.2. operative Therapieoptionen

Das klinische Stadium bestimmt die lokale Therapie. Im **Stadium I** ist durch lokale Exzision mit entsprechendem Sicherheitsabstand das Peniskarzinom heilbar. Auf die inguinale / pelvine Lymphadenektomie kann verzichtet werden, wenn der Tumor keinen aggressiven Malignitätsgrad aufweist. Intraoperativ sollte eine Schnellschnittuntersuchung der Resektionsränder erfolgen. Die Resektion sollte einen Sicherheitsabstand von 10-15mm vom Tumor haben (Agrawal et al. 2000, Hoffmann et al. 1999, Minhas et al. 2005). Bei lokaler Exzision am Penischaft kann die plastische Deckung mit einem Hauttransplantat erforderlich werden, bei Defekten an der Glans hat sich die Mundschleimhaut bewährt (Singh et al. 2005). Gelegentlich ist die komplette Resektion der Glans mit Rekonstruktion des Orificium urethrae erforderlich (Hadway et al. 2005). Ab **Stadium II** ist die partielle oder totale Penektomie das Verfahren der Wahl (Abbildung 7+8). Die inguinale Lymphadenektomie kann sofort oder verzögert, d.h. nach 4 Wochen mit oraler Antibiose, stattfinden. Bei den lokal fortgeschrittenen Peniskarzinomen oder initial nachgewiesenen Metastasen schließt sich nach Resektion des fortgeschrittenen Primärtumors (ab T2) die inguinale und pelvine Lymphadenektomie an. Die Inzidenz positiver Lymphknoten bei T2-4 Tumoren beträgt 8-17% (Catalona et al. 1988). Die Lymphadenektomie innerhalb von 4 bis 6 Wochen nach

Entfernung des Primärtumors führt bei mikroskopischem Befall der Lymphknoten zu signifikant besseren Ergebnissen als die verzögerte Lymphadenektomie wenn Lymphknoten tastbar werden. (McDougal et al. 1986, Ornellas et al. 1994). Nicht tastbare Lymphknoten sollten durch eine eingeschränkte inguinale Lymphadenektomie behandelt werden (Catalona et al. 1988).

Die **eingeschränkte inguinale Lymphknotendisektion** wird entsprechend der Häufigkeit des Befalls medial der Vena femoralis nach caudal bis zur Einmündung der Vena saphena und nach cranial bis zum Leistenband durchgeführt (Abbildung 5). Finden sich dabei mehr als zwei tumorbefallene Lymphknoten ist eine radikale Lymphadenektomie und eine pelvine Lymphadenektomie durchzuführen. Die operative Morbidität kann bis zu 50% betragen und zeigt Infektionen, Hautnekrosen und Lymphödeme der Beine. Bei der **radikalen Lymphadenektomie** wird die Protektion der großen Gefäße ein Muskulus sartorius-Schwenklappen empfohlen (Abbildung 5+6). 30% der Patienten mit mehr als zwei inguinal positiven Lymphknoten weisen einen pelvinen Lymphknotenbefall auf. Bei ausgedehnter inguinaler Metastasierung oder im Rezidivfall ist meist ein myokutaner Lappen, wie z.B. der Musculus-tensor-fascia-latae Lappen (TFL), erforderlich (Abbildung 4).

4.3. strahlentherapeutische Therapieoptionen

Eine adjuvante Bestrahlungstherapie nach der radikalen inguinalen Lymphadenektomie kann nach Literaturangaben von Vorteil sein, ist jedoch mit einer erhöhten Komplikationsrate verbunden (Banon et al. 2000, Mahlmann et al. 2001). Die prophylaktische Bestrahlung der nicht tastbaren Lymphknoten bringt keinen Vorteil, da die Bestrahlung die Bildung von Lymphknotenmetastasen nicht verhindern kann (Kulkarni et al. 1994, Ravi et al. 1994). Die Patienten sind zusätzlich den Bestrahlungskomplikationen ausgesetzt und fibrotische

Veränderungen erschweren die Nachsorge Untersuchungen erheblich (Theodorescu et al. 1996).

4.4 chemotherapeutische Therapieoptionen

Chemotherapeutika mit den höchsten Ansprechraten (zwischen 15% und 60%) beim Peniskarzinom sind Bleomycin (Mono- oder Kombinationstherapie), Methotrexat (Mono- oder Kombinationstherapie), Cisplatin-haltige Kombinationen und Taxane. Da nur wenige, kleine prospektive oder retrospektive Phase II Studien, Abstracts oder Fallbeispiele bei der chemotherapeutischen Behandlung des Peniskarzinoms vorliegen, ist Chemotherapie im neoadjuvanten, primären oder palliativen Konzept im Rahmen klinischer Studien zu fordern. Das Patientenkollektiv, das nach Ansprechen auf Chemotherapie, radikal operabel sind oder werden, scheint einen Überlebensvorteil und die Chance auf ein längeres krankheitsfreies Überleben zu haben (Roth et al. 2000, Sheen et al. 2003).

Nachsorgebehandlung und Nachsorgeempfehlung

Charakteristisch für das Wachstum und das Metastasierungsverhalten des Peniskarzinoms ist der schrittweise Progress der Erkrankung. Bei engmaschigen Nachsorgekontrollen weist diese Tumorerkrankung eine gute Überlebensrate auf (Gotsadze et al. 2000 und Koch et al. 1994). Häufig sehen wir das Problem der anfänglichen eingeschränkten Radikalität und der daraus resultierenden Unterschätzung des Fortschreitens der Tumorerkrankung. Die meisten Rezidive treten innerhalb der ersten 2 Jahre auf, so dass diese Zeit besonders zu berücksichtigen ist. Die Nachsorgeempfehlung der EAU sind in der Tabelle 3 zusammengefasst (Solsona et al. 2004).

Literatur

Agrawal A, Pai D, Ananthakrishnan N, Smile SR, Ratnakar C (2000) The histological extent of the local spread of carcinoma of the penis and its therapeutic implications BJU.Int. 85:299

Banon P, V, Nicolas Torralba JA, Valdevira NP, Server PG, Garcia Hernandez JA, Guardiola MA, Gomez GG, Prieto GA, Martinez BE, Perez AM (2000) [Squamous carcinoma of the penis] Arch.Esp.Urol. 53:693

Broders A.C. (1921) Squamous cell epithelioma of the skin. Ann.Surg 73:656

Catalona WJ (1988) Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous veins: technique and preliminary results J Urol. 140:306

Cold CJ, Storms MR, Van Howe RS (1997) Carcinoma in situ of the penis in a 76-year-old circumcised man J Fam.Pract. 44:407

Cubilla AL, Velazquez EF, Young RH (2004) Epithelial lesions associated with invasive penile squamous cell carcinoma: a pathologic study of 288 cases Int.J Surg.Pathol 12:351

Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, Meijer CJ (2000) Etiology of squamous cell carcinoma of the penis Scand.J Urol.Nephrol.Suppl:189

ECNR (2001) ENCR (European Network of Cancer Registries)

Eurocim version 4.0, European incidence database, V 2.2 (1999) Lyon, ENCR ENCR

Gotsadze D, Matveev B, Zak B, Mamaladze V (2000) Is conservative organ-sparing treatment of penile carcinoma justified? Eur.Urol. 38:306

Hadway P, Pietrzak P, Kommu S, Corbishley C, Watkin N (2005) Penile preserving surgery for invasive penile cancer. The first 100 cases from a UK centre J Urol. 173:198, Abstr. 728

Hinman (2007) Atlas urologischer Operationen im Kindes- und Erwachsenenalter. Springer Medizin Verlag Heidelberg.

Hoffman MA, Renshaw AA, Loughlin KR (1999) Squamous cell carcinoma of the penis and microscopic pathologic margins: how much margin is needed for local cure? Cancer 85:1565

Koch MO and Smith JA, Jr. (1994) Local recurrence of squamous cell carcinoma of the penis Urol.Clin North Am 21:739

Kulkarni JN and Kamat MR (1994) Prophylactic bilateral groin node dissection versus prophylactic radiotherapy and surveillance in patients with N0 and N1-2A carcinoma of the penis Eur.Urol. 26:123

Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, Hislop TG, Teh CZ, Ashley RL, Daling JR (1993) History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer J Natl.Cancer Inst. 85:19

Mahlmann B, Doehn C, Feyerabend T (2001) [Radiotherapy of penis carcinoma] Urologe A 40:308

Maiche AG, Pyrhonen S, Karkinen M (1991) Histological grading of squamous cell carcinoma of the penis: a new scoring system Br.J Urol. 67:522

Minhas S, Kayes O, Hegarty P, Kumar P, Freeman A, Ralph D (2005) What surgical resection margins are required to achieve oncological control in men with primary penile cancer? BJU.Int. 96:1040

Moses S, Bailey RC, Ronald AR (1998) Male circumcision: assessment of health benefits and risks Sex Transm.Infect. 74:368

Ravi R, Chaturvedi HK, Sastry DV (1994) Role of radiation therapy in the treatment of carcinoma of the penis Br.J Urol. 74:646

REDDY DG and BARUAH IK (1963) Carcinogenic action of human smegma Arch.Pathol 75:414

Roth AD, Berney CR, Rohner S, Allal AS, Morel P, Marti MC, Aapro MS, Alberto P (2000) Intra-arterial chemotherapy in locally advanced or recurrent carcinomas of the penis and anal canal: an active treatment modality with curative potential Br.J Cancer 83:1637

Sheen MC, Sheu HM, Huang CH, Wang YW, Chai CY, Wu CF (2003) Penile verrucous carcinoma successfully treated by intra-aortic infusion with methotrexate Urology 61:1216

Singh R, Hadway P, Corbishley C, Watkin N (2005) Total glans resurfacing for pre-invasive carcinoma of the penis: a new approach J Urol. 173:120, Abstr. 440

Solsona E, Algaba F, Horenblas S, Pizzocaro G, Windahl T (2004) EAU Guidelines on Penile Cancer Eur.Urol. 46:1

Theodorescu D, Russo P, Zhang ZF, Morash C, Fair WR (1996) Outcomes of initial surveillance of invasive squamous cell carcinoma of the penis and negative nodes J Urol. 155:1626

Tabellen

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Peniskarzinoms (Solsona et al. 2004)

T- Primärtumor	Beschreibung TNM
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Keine Evidenz für einen Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Ta	Nicht-invasives verruköses Karzinom
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T2	Tumor infiltriert Corpus spongiosum oder cavernosum
T3	Tumor infiltriert Urethra oder Prostata
T4	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen
N- Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine Evidenz für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in einem solitären inguinalen Lymphknoten
N2	Metastasen in multiplen oder bilateralen oberflächlichen Lymphknoten
N3	Metastase (n) in tiefen inguinalen oder Beckenlymphknoten, uni- oder bilateral
M- Fernmetastasen	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Evidenz für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden

Tabelle 2: Histopathologisches Grading nach Broders et al. 1921

Grad nach Broders	Merkmale	Anteil undifferenzierter Tumorzellen
G1	Gut differenziert	<25%
G2	Mäßig differenziert	<50%
G3	Schlecht differenziert	<=75%
G4	Undifferenziert	>75%

Tabelle 3: Peniskarzinom - EAU - Nachsorgeschema (Solsona et al. 2004)

	Therapie	Intervall			Untersuchungen	
		Jahr 1 –2	Jahr 3	Jahr 4-5	obligatorisch	Empfehlenswert
Primärtumor	Konservative Therapie	2 Monate	3-Monate	6-Monate	Klinik/Selbstuntersuchung/ QoL	
	Teil- oder totale Penektomie	4-Monate	6-Monate	12-Monate	Klinik/Selbstuntersuchung/ QoL	
Inguinalregion	Surveillance	2-Monate	3-Monate	6-Monate	Klinik/Selbstuntersuchung/ QoL	Biospie falls unklarer Status
	pN0	4-Monate	6-Monate	Nicht notwendig	Klinik/Selbstuntersuchung/ QoL	
	pN+	Institutspezifisch	Institutspezifisch	Institutspezifisch	Klinik/Selbst Untersuchung/ QoL/CT/Rö.-Thorax	Knochenszintigraphie

Abbildungen

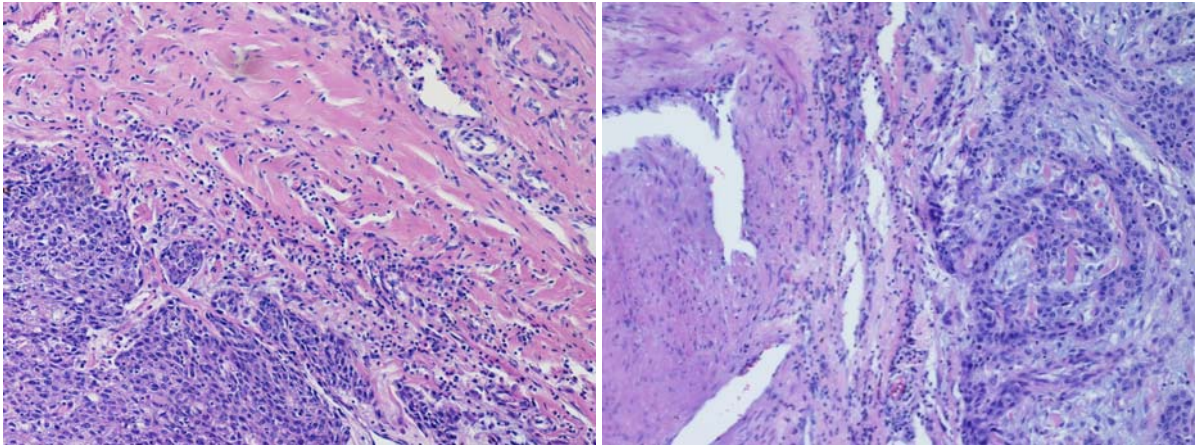


Abbildung 1: Die Abbildungen zeigen das typische histologische Bild eines Peniskarzinoms mit Infiltration in den Schwellkörper (HE Färbung, links 100-fach, rechts 400-fach). (Foto: Schenck)



Abbildung 2: Das Bild zeigt einen großen Primäraffekt des Peniskarzinoms mit deutlicher Schwellung des Penis. (Foto: Schenck)

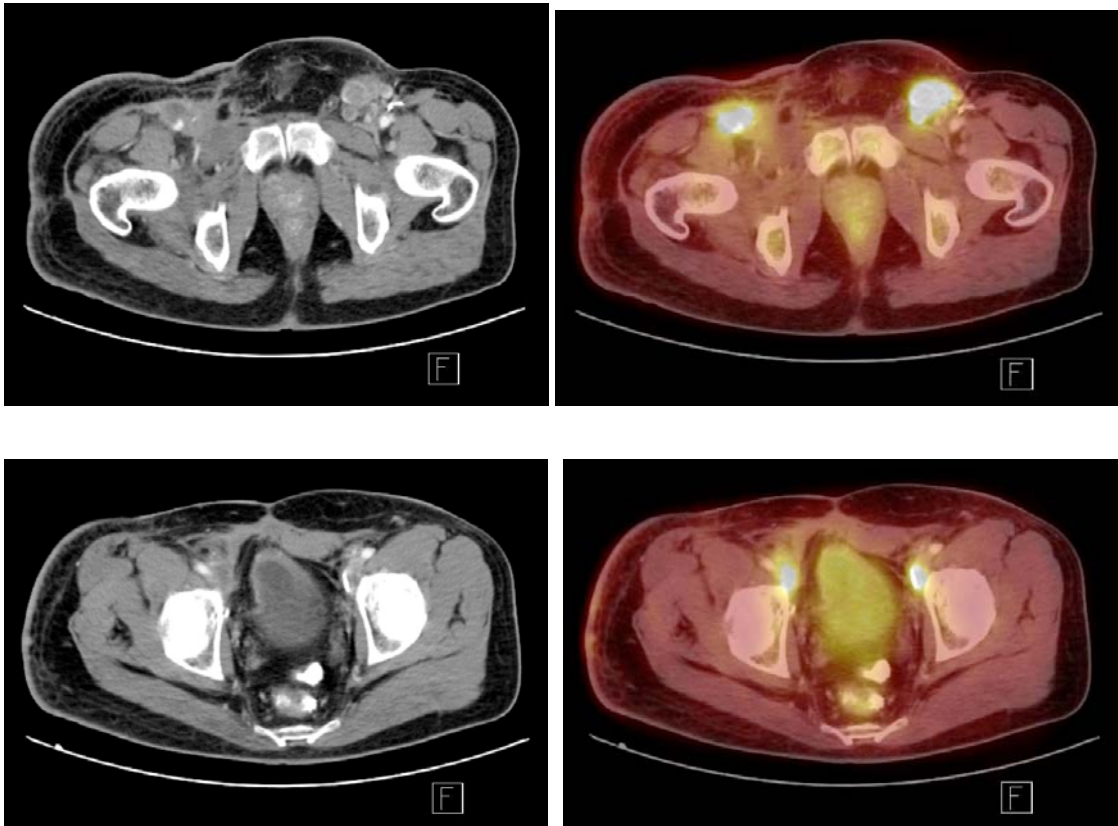


Abbildung 3: Die Abbildungen zeigen das Beispiel eines 35-jährigen Mannes mit einem schon initial inguinal und pelvin lymphonodulär metastasierenden Peniskarzinom. In diesem Fall konnte mittels FDG-PET-CT (mit ^{18}F markiertes Glukoseanalogon ^{18}F -FDG und 140ml jodhaltigen Kontrastmittel) vitale Malignommanifestationen beiderseits inguinal und iliakal nachgewiesen werden. (Bilder: Schenck)

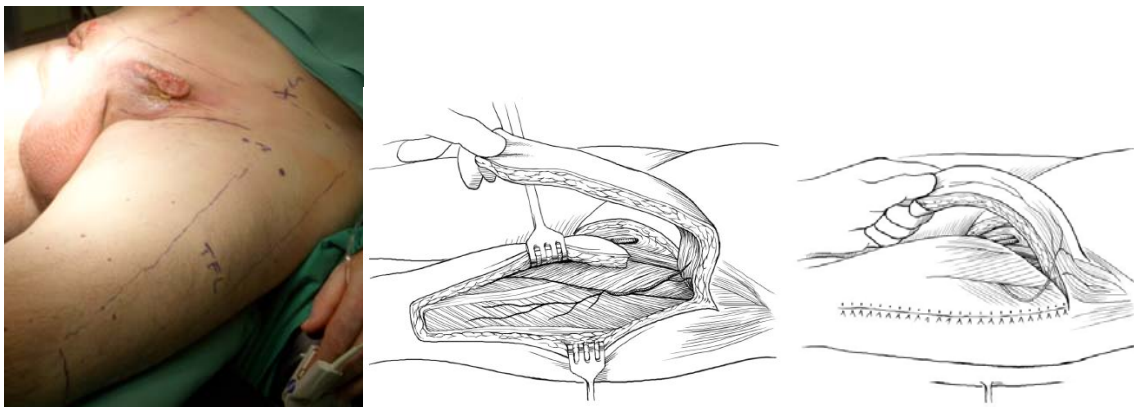


Abbildung 4: Gezeigt werden exulzierende Lymphknotenrezidive beiderseits inguinal nach initialer Penektomie und erweiterter inguinaler Lymphknotenexstirpation. Zur Defektdeckung wird ein 6cm breiter und 30cm langer Hautlappen exakt über dem Muskel (TFL) umschnitten und mit der Faszie und Muskel mobilisiert. Der Hauptast der A. circumflexa femoris lateralis (A), der den TFL ernährt, muss unbedingt geschont werden. (Foto: Schenck, Abbildung aus Hinman, deutsche Übersetzung Rübgen, Springer Verlag)

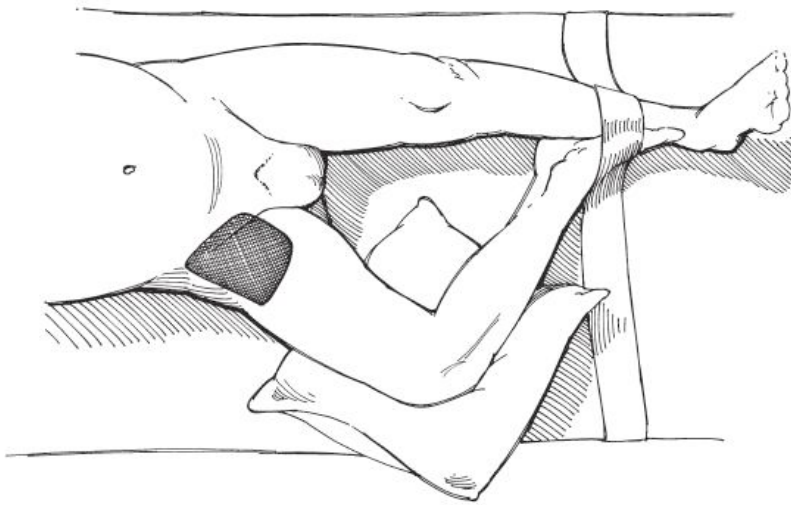


Abbildung 5: Lagerung des Oberschenkels in Abduktion und Außenrotation bei der inguinalen Lymphadenektomie. Markierung der Inzision und des zu präparierenden Gebiets mit einem Stift auf der Haut. Linien 1 cm oberhalb und parallel zum Leistenband, beginnend am Tuberculum pubicum und 12 cm nach lateral reichend. Rechtwinklig dazu 2 parallele Linien über etwa 17–18 cm nach kaudal, die durch eine 4. Linie zu einem Rechteck vervollständigt werden. (Abbildung aus Hinman, deutsche Übersetzung Rübgen, Springer Verlag)

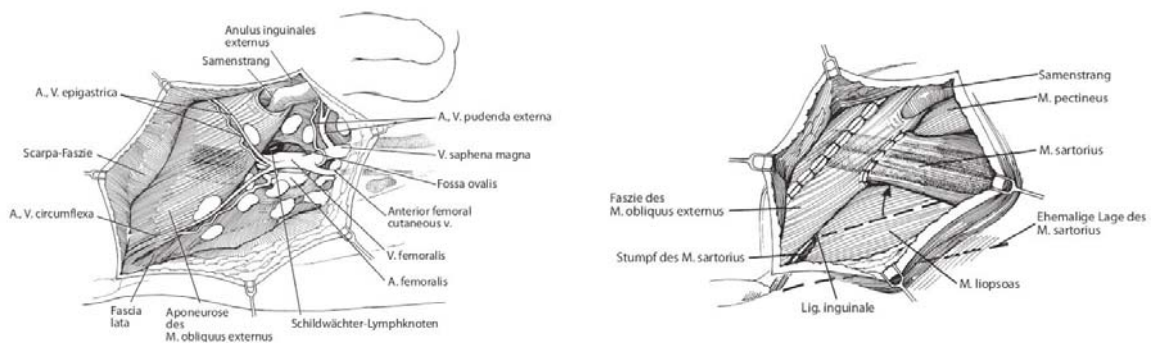


Abbildung 6: Anatomie der Leistenregion. Die Abbildung zeigt die Besonderheiten der anatomischen Strukturen und Lagerung bei der inguinalen Lymphadenektomie. Präoperativ sollte eine mindestens 4-6 Wöchige Antibiotikagabe (Fluochinolone) erfolgt sein, da in über 50% bakterielle Superinfektionen vorhanden sind. Bei der erweiterten Lymphadenektomie empfiehlt sich die Deckung der Femoralgefäße mit einer Musculus sartorius Plastik. (Abbildung aus Hinman, deutsche Übersetzung Rübgen, Springer Verlag)

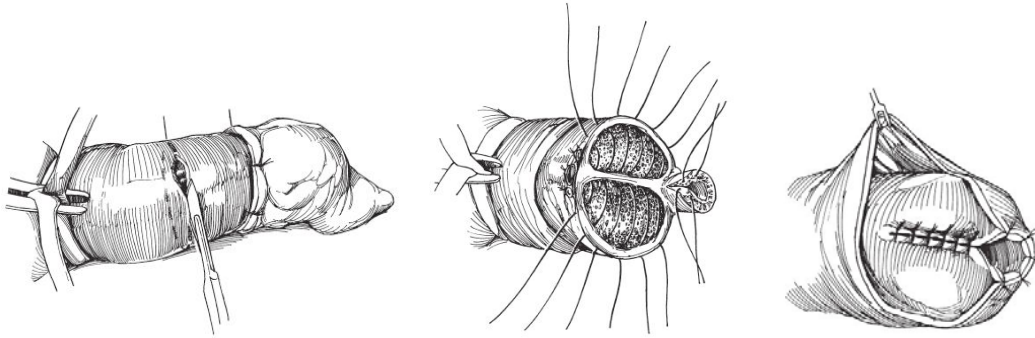


Abbildung 7: Bei der Teilamputation wird der Tumor mit einem Gummihandschuh oder med. Kondom gesichert, die Inzision zur Amputation erfolgt mit einem Sicherheitsabstand von 2cm. Gefäße werden ligiert oder koaguliert. Verschluss der Corpora mit 2-0-Monophilen Natmaterial, das dabei Septum sollte mitgefasst werden. Der Hautverschluss wird ventral begonnen. Adaption der spatulierten Harnröhre an die Haut, sodass ein schräger Meatus mit der Öffnung nach oben gebildet wird. Dorsale Adaption der übrigen Haut. (Abbildung aus Hinman, deutsche Übersetzung Rübben, Springer Verlag)

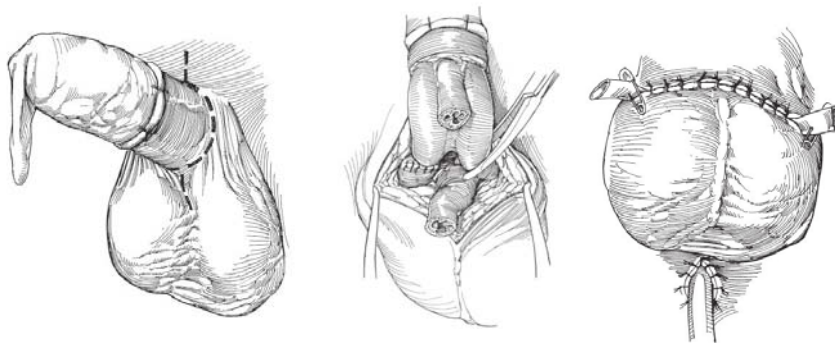


Abbildung 8: Komplettes Abdecken des Penis mit einem Kondom oder Gummihandschuh. Ellipsenförmige Inzision an der Penisbasis und Fortführen entlang der Raphe und der dorsalen Mittellinie über 2–3 cm. Präparation der Harnröhre nach proximal; diese wird vollständig von den Crura befreit. Abklemmen und Durchtrennung der Crura an den Rami ossis pubis und Verschluss mit 3-0-Monophilen-Matraxennähten. Dorsales Spatulieren der Urethra, Einführen eines 20-Ch.-Ballonkatheters in die Harnblase und Adaption der Harnröhre mit 3-0-Monophilen-Einzelknopfnähten an die Haut. Einlage von 2 Laschen in die primäre Inzision und transurethraler Verschluss des Skrotums. (Abbildung aus Hinman, deutsche Übersetzung Rübben, Springer Verlag)