

Diagnostik und Therapie des Peniskarzinoms

Naumann CM, Jünemann KP

Seif C, van der Horst C

Blickpunkt der Mann 2005; 3 (3-4)

29-36

Homepage:

www.kup.at/dermann

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

**Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz**

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Diagnostik und Therapie des Peniskarzinoms

C. M. Naumann, C. van der Horst, C. Seif, K.-P. Jünemann

Die wissenschaftliche Datenlage zum Peniskarzinom ist aufgrund des seltenen Vorkommens ungenügend, evidenzbasierte diagnostische und therapeutische Empfehlungen können daher nur eingeschränkt abgegeben werden. Der Goldstandard in der Therapie der Primärläsion ist die (partielle) Penektomie. Daneben existieren organerhaltende Strategien, deren onkologische Zuverlässigkeit noch nicht sicher bewiesen sind. Die Prognose des Peniskarzinoms wird durch das Ausmaß der lymphatischen Metastasierung und deren adäquater Therapie bestimmt. Kontroversen bestehen v. a. beim Vorgehen im klinisch unauffälligen Nodalstadium der Leisten, da zur Zeit keine nicht-invasive Methode existiert, welche zuverlässig eine Metastasierung ausschließt. Die höchste Zuverlässigkeit in der Bestimmung des Nodalstatus und der einzige kurative Therapieansatz im metastasierten Stadium des Peniskarzinoms obliegt der inguinalen Lymphadenektomie. Diese ist allerdings mit einer hohen Morbidität assoziiert und bedeutet für viele Patienten eine Übertherapie. Dagegen ist die Nachbeobachtung der Leistenregionen zwar nicht invasiv, im Falle einer okkulten Metastasierung jedoch mit einer um ca. 50 % verminderten Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden. Neuere Verfahren wie die Sentinel-Lymphknotenexstirpation werden nur in wenigen Zentren angewendet und sind für niedrige Tumorstadien noch nicht evaluiert. Das Peniskarzinom ist nur bedingt chemosensibel, Remissionen sind meist partieller Natur und von kurzer Dauer. Die Strahlentherapie findet ihre Anwendung lediglich beim Primärtumor.

Currently available scientific data on penile carcinoma are insufficient due to the rareness of the disease; therefore, evidence-based diagnostic and therapeutic recommendations can only possess restricted validity. The gold standard for therapy of a primary lesion is (partial) penectomy. Alongside, there are also some organ-sparing strategies, however, the oncological safety and reliability of these approaches has not yet been safely established. Prognostics for penile carcinoma depend on the extent of lymph node metastasis and on adequate treatment of the metastatic disease. Controversy persists with respect to the optimal proceeding during the clinically negative nodal status of the groins, as there is currently no non-invasive method that can reliably exclude metastasis. The highest reliability in determining the nodal status, and at the same time the only curative approach in the metastatic stage of penile carcinoma, is achieved by inguinal lymphadenectomy. However, this is associated with high concomitant morbidity and for many patients this approach means "overtherapy", i. e. beyond what would have been necessary in objective terms. On the other hand, although the watchful-waiting approach for the lymph node region is not invasive, it is associated with a reduction of survival chances by 50 % if occult metastasis does exist. More recent procedures, such as sentinel lymphadenectomy, are performed in very few centres so far and have not yet been evaluated for early tumor stages. Penile carcinomas are not fully susceptible to chemotherapy; remissions are only partial and of short duration. Radiotherapy, on the other hand, is only applied for the primary tumor. **Blickpunkt DER MANN 2005; 3 (3-4): 29-36.**

Einleitung

Inzidenz

Das Plattenepithelkarzinom des Penis ist mit 0,4 % bis 0,6 % aller Neoplasien in Zentraleuropa und den USA eine seltene Erkrankung. Die Epidemiologie unterliegt großen geographischen Unterschieden und stellt in einigen afrikanischen und südamerikanischen Entwicklungsländern mit bis zu 20 % der malignen Erkrankungen ein substantielles Gesundheitsproblem dar [1]. Trotz des häufigeren Vorkommens in unterentwickelten Ländern kommen penile Plattenepithelkarzinome in Gesellschaften, die eine frühkindliche Zirkumzision durchführen, praktisch nicht vor [2].

Ätiologie

Die Inzidenz des Peniskarzinoms variiert erheblich mit den penilen Hygienestandards und religiösen bzw. kulturellen Praktiken der einzelnen Populationen. Ein chronisch-irritativer Effekt durch retiniertes Smegma wurde als ätiologischer Faktor beschrieben. Ein definitiver Kausalzusammenhang konnte jedoch bisher nicht bewiesen werden [1]. Während die Zirkumzision im Neugeborenenalter das Karzinomrisiko um das mindestens Zehnfache reduziert, liefert die Beschneidung nach Abschluß der Pubertät keinen Schutz vor Ausbildung eines Peniskarzinoms [1, 3].

Eine weitere pathogenetische Rolle bei der Entstehung des Peniskarzinoms wird den humanen Papilloma-

viren (HPV) zugeschrieben. Die Prävalenz von HPV im Peniskarzinom wird, abhängig von der Detektionsmethode und histologischem Tumortypus, zwischen 15 % und 71 % beziffert [4-6]. Während andere venerische Erkrankungen wie Gonorrhoe, Syphilis oder Herpes genitalis nicht überzeugend mit dem Peniskarzinom in Verbindung gebracht werden können, wurde ein signifikanter Zusammenhang zu Tabakkonsum gezeigt [4].

Pathologie

Das Plattenepithelkarzinom des Penis stellt mit mehr als 95 % die häufigste Form aller malignen Penistumoren dar und kann weiter nach der Wachstumsform in superfiziell-spreitend, nodulär / vertikal und verrukös wachsende Formen unterschieden werden [7]. Die aktuelle TNM-Klassifikation ist in Tabelle 2 gezeigt [8]. Die mittlerweile nicht mehr gebräuchliche klinische Klassifikation nach Jackson ist zur Erleichterung des Literaturstudiums in Tabelle 3 aufgeführt [9].

Metastasierung

Die Metastasierung erfolgt primär lymphogen. Eine Absiedlung von Tumorzellen verläuft entlang des ausgeprägten lymphatischen Netzwerkes des penilen Subkutangewebes in die oberflächlichen Lymphknoten beider Leistenregionen. Bei fortschreitender Erkrankung erfolgt die weitere Metastasierung schrittweise

Tabelle 1: Lokalisation der Primärläsion (mod. nach [13]).

Häufigkeit in %	Lokalisation
48	Glans penis
21	Präputium
14	Präputium, Glans penis und Penisschaft
9	Glans penis und Präputium
6	Sulcus coronarius
< 2	Penisschaft

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel

Korrespondenzadresse: Dr. Carsten Maik Naumann, Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel, Arnold-Heller-Straße 7, D-24105 Kiel, E-mail: c.naumann@urology.uni-kiel.de

über die tiefen inguinalen Lymphknoten in das Becken [10–12]. „Skip“-Metastasen (ohne Nachweis von inguinalen Lymphknotenfiliae) oder Fernmetastasen sind extrem selten und müssen als Ergebnis hämatogener Metastasierung verstanden werden [13].

Prognose

In frühen Studien wurde gezeigt, daß das unbehandelte Peniskarzinom eine 3- bzw. 5-Jahres-Mortalitätsrate von 93,7% bzw. 97,4% hat [11]. Die Prognose des Peniskarzinoms hängt im wesentlichen vom Ausmaß an Lymphknotenmetastasen und deren adäquater Therapie ab. Während die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit histopathologischem N0-Status in einer Metaanalyse konstant über 87% liegt, verschlechtert sich die Gesamtprognose durch die Anwesenheit von Lymphknotenmetastasen erheblich [12]. Auch scheint die absolute Anzahl der befallenen Lymphknoten eine Auswirkung auf das Überleben zu haben. Sind zwei oder weniger Lymphknoten befallen, liegt die 5-Jahres-Überlebensrate nach Lymphadenektomie zwischen 82% und 88%, verglichen mit 7–50%, wenn mehr als zwei Lymphknotenmetastasen vorliegen [14–16]. Bei Befall der pelvinalen Lymphknoten verschlechtert sich die 5-Jahresüberlebensrate auf weniger als 5% [14, 16]. Die Wahrscheinlichkeit von Beckenmetastasen wird auf 23% bzw. 56% bei maximal 2 bis 3 bzw. mehr als 3 positiven Leistenmetastasen beziffert [10, 11].

Diagnostik

Patienten mit einem Peniskarzinom suchen später medizinische Hilfe als Patienten mit anderen Neoplasien. In größeren Serien wurde gezeigt, daß als Resultat von Schamgefühl, Angst und Ignoranz in 15–50% der Fälle ein Therapiebeginn um mehr als 1 Jahr durch den Patienten selbst verzögert wird [1]. Für die zügige Therapieplanung sollten bereits bei initialer Vorstellung die Primärläsion und die regionalen Lymphknoten evaluiert und die Befunde dokumentiert werden.

Diagnostik der Primärläsion

Die klinische Untersuchung der Primärläsion allein erlaubt bereits eine zuverlässige Einschätzung des lo-

kalen Tumorstadiums und ist für die Planung der lokalen Therapie zumeist ausreichend, vor der Initiierung einer Therapie sollte die Verdachtsdiagnose jedoch bioptisch gesichert werden. Entscheidende Merkmale für die Operationsplanung sind neben histologischen Parametern die Lokalisation, Größe, Morphologie, Infiltrationstiefe und Anzahl der Läsionen [10, 17, 18]. In Einzelfällen kann bei nicht eindeutigem klinischem Befund und vor organerhaltender Therapie eine weiterführende Diagnostik hinsichtlich Invasionstiefe mittels MRT unter artefizieller Erektion erwogen werden [19]. Ein prinzipieller diagnostischer Vorteil von MRT und Sonographie gegenüber der klinischen Untersuchung besteht auf dem Boden der derzeitigen Datenlage jedoch nicht [20].

Diagnostik der regionalen Lymphknoten

Von höchster prognostischer und therapeutischer Relevanz ist ein akkurates Staging der Leistenlymphknoten. Die zuverlässigste Methode zur Bestimmung des inguinalen Lymphknotenstatus ist die inguinale Lymphadenektomie. Die Morbidität dieses Eingriffes hat jedoch dazu geführt, daß die Indikation zur inguinalen Lymphknotendisektion (ILND) und deren Zeitpunkt trotz Überlebensvorteil mit potentieller Kurabilität in der Literatur seit Jahrzehnten kontrovers diskutiert wird [15, 16, 21–24].

Patienten mit einem Peniskarzinom zeigen in ca. 30–60% palpatorisch vergrößerte Lymphknoten der Leiste, wobei in ca. der Hälfte dieser Patienten diese Lymphadenopathie entzündlich bedingt ist. Dagegen beherbergen ca. 20–25% aller Patienten mit klinisch unauffälligen Leistenlymphknoten in Abhängigkeit vom lokalen Tumorstadium der Primärläsion okkulte Metastasen [10–12, 22]. Eine zuverlässige Festlegung des inguinalen Nodalstatus ist anhand der klinischen Untersuchung und bildgebenden Verfahren wie Computer- und Magnetresonanztomographie daher nicht möglich, da diese morphologischen Verfahren weder sicher zwischen entzündlichen oder tumorösen Alterationen unterscheiden noch Mikrometastasen detektieren können. Die genannten bildgebenden Verfahren erleichtern jedoch die Einschätzung des inguinalen Lymphknotenstatus bei adipösen Patienten, bei denen sich vergrößerte Lymphknoten der klinischen Untersuchung entziehen, oder erlauben eine Beurteilung der pelvinalen Lymphknoten im klinisch positiven Nodalstadium der Leisten. Es muß jedoch betont werden, daß die klinische und/oder radiologische Festlegung des initialen Nodalstadiums für die weitere Therapie von herausragender Bedeutung ist (siehe Therapie). Inwieweit funktionelle bildgebende Verfahren wie Positronen-Emissions-Tomographie (PET), ggf. in Hybridtechnik mit Schnittbildgebung, oder die Magnetresonanztomographie mit lymphotropen Nanopartikeln analog zum Prostatakarzinom [25] diagnostische Vorteile bieten, ist bisher nicht beschrieben und wird derzeit in der Kieler Urologie untersucht. Die Anwendung des Senti-

Tabelle 2: 1997/2002 TNM-Klassifikation des Peniskarzinom (mod. nach [8])

T – Primärtumor	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Ta	Nicht-invasives verruköses Karzinom
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
T2	Tumor infiltriert Corpus cavernosum oder spongiosum
T3	Tumor infiltriert Urethra oder Prostata
T4	Tumor infiltriert andere Nachbarorgane
N – regionale Lymphknoten	
Nx	Regionale Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitärem oberflächlichem Leistenlymphknoten
N2	Metastase in multiplen uni- oder bilateralen oberflächlichen Leistenlymphknoten
N3	Metastase in tiefen Leisten- oder Beckenlymphknoten (uni-/bilateral)
M – Fernmetastasen	
Mx	Fernmetastasen nicht beurteilbar
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Vorliegen von Fernmetastasen

Tabelle 3: Klinische Klassifikation (mod. nach [9])

Stadium I (A)	Tumor beschränkt auf Glans und/oder Vorhaut
Stadium II (B)	Tumorausdehnung auf Penischaft
Stadium III (C)	Tumor mit operablen Leistenmetastasen
Stadium IV (D)	Tumor infiltriert Nachbarorgane; inoperable Leistenmetastasen oder Fernmetastasen

nel-Konzeptes beim Peniskarzinom wird in einem gesonderten Abschnitt abgehandelt (s. u.).

Der prädiktive Wert prognostischer Marker des Primarius hinsichtlich lymphatischer Metastasierung wie die Immunoexpression von p53 und Ki-67 oder Serummarker wie SCC-Antigen ist unklar. Die verfügbaren Studien lassen aufgrund ihrer jeweiligen Patientenkohorte keine zuverlässigen Aussagen über die Metastasierungswahrscheinlichkeit im T1- bis T2-Stadium bei klinisch unauffälligen Lymphknoten zu [26–29]. Auf die Ultraschall-gesteuerte Feinnadelpunktion von inguinalen Lymphknoten wird in einem späteren Absatz eingegangen.

Therapie der Primärläsion

Der Goldstandard in der Therapie des Peniskarzinoms im T1- bis T2-Stadium besteht in der partiellen Penisamputation. Klassischerweise wird ein makroskopischer Sicherheitsabstand von 2 cm von der proximalen Tumorausdehnung empfohlen. Verbleibt nach Einhaltung des Sicherheitsabstandes ein Penisstumpf, welcher eine stehende Miktion nicht mehr erlaubt (ca. 3–4 cm), oder im Falle einer Infiltration der Harnröhre (T3), sollte eine komplette Penisamputation mit Anlage einer perinealen Urethrokutaneostomie durchgeführt werden. Eine Emaskulinisierung ist Patienten mit T4-Tumoren vorbehalten [1, 10, 30, 31]. Die Lokalrezidivrate nach radikalem Vorgehen liegt gemittelt bei ca. 4–5 % [30]. Eine neuere Studie hat die mikroskopische Tumorausdehnung jenseits der makroskopisch sichtbaren Tumorgrenze in Abhängigkeit der Tumordifferenzierung untersucht. Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß ein 10 mm-Sicherheitsabstand bei guter und mittelgradiger Differenzierung (G1–2) bzw. ein 15 mm-Sicherheitsabstand bei schlechter Differenzierung (G3) möglicherweise ausreichend ist [31].

Neben diesen radikalen Verfahren existieren auch organerhaltende operative oder strahlentherapeutische Therapieoptionen. Die Strahlentherapie der Primärläsion wird in einem gesonderten Absatz abgehandelt.

Organerhaltende operative Therapie

Ziele der organerhaltenden Therapie sind neben der kompletten Entfernung des Primärtumors die funktionelle und anatomisch-kosmetische Erhaltung des Penis und somit Steigerung der Lebensqualität. Aufgrund der erhöhten Rezidivrate nach organerhaltender Therapie müssen die Patienten streng selektioniert und nachbeobachtet werden. Einschlußkriterien für ein organerhaltendes Vorgehen sind kleine Tumorgöße (<3–4 cm), geringes T-Stadium (Ta–T1), günstige Tumordifferenzierung (G1–2) und distale Lokalisation [10, 30, 32]. Es werden verschiedene Verfahren wie Lasertherapie, lokale Exzision, Glansekтомie und Strahlentherapie beschrieben.

Einen Sonderfall stellt das Carcinoma in situ dar. Neben den nachfolgend aufgeführten interventionellen Maßnahmen bildet die topische Therapie mit 5-FU oder Imiquimod eine Alternative [10]. Wir empfehlen jedoch eine lokale Exzision zum sicheren Ausschluß eines invasiven Wachstums.

Konservative chirurgische Verfahren wie Zirkumzision und lokale Tumorexzision sollten kleinen, distal gelegenen Tumoren der Vorhaut bzw. Glans vorbehalten bleiben und fordern, neben ausgiebigen Biopsien der Resektionsränder bei Lokalrezidivraten von 11–50 %, eine engmaschige Nachsorge [30, 33, 34]. Eine Alternative bei glandulären Tumoren ist die Glansekтомie, welche gegenüber der Tumorexzision onkologisch zuverlässiger ist und gegenüber der partiellen Amputation weniger Schwellkörpergewebe beeinträchtigt [35].

Ein weiteres, aber nicht sehr verbreitetes Verfahren ist Moh's Chirurgie [36]. Hierbei wird der Tumor in konsekutiven horizontalen Schichten unter Schnellschnittdiagnostik bis in gesundes Gewebe abgetragen. Das Verfahren ist sehr zeit- und kostenintensiv, die Heilungsraten betragen bei Läsionen unter 1 cm 100 %, dagegen bei Läsionen größer 3 cm 50 %.

Die Lasertherapie ist ein allgemein akzeptiertes Verfahren in der organerhaltenden Therapie des Peniskarzinoms. Es werden Neodymium-YAG-, Kohlendioxid-Laser oder deren Kombination zur Exzision und Ablation des Tumors verwendet. Die Rate der Lokalrezidive liegt zwischen 0 und 25 % [10, 30, 32].

Eine organerhaltende Strategie zwingt zu einer strengen onkologischen Nachbeobachtung, um im Falle eines Rezidivs durch radikale Verfahren eine lokale Tumorkontrolle zu erreichen [10].

Lebensqualität nach onkologischen Eingriffen am Penis

Der operative Eingriff am Penis bewirkt für den Patienten selbst, neben einer psychischen Belastung, eine Einschränkung der anatomischen und funktionellen Integrität des Penis. Es existieren jedoch nur wenige Studien, welche die Lebensqualität und Sexualität nach den verschiedenen operativen Verfahren untersuchten. Der Vergleich eines konstruierten Sexualitäts-Scores von Patienten nach partieller Penektomie und organerhaltender Therapie zeigte keinen signifikanten Unterschied, während die totale Penektomie eine schwerwiegende Auswirkung auf den Punktwert [37–39] hatte.

Die Strahlentherapie scheint den operativen Maßnahmen hinsichtlich Lebensqualität überlegen zu sein [37, 38]. Neuere Daten nach Lasertherapie zeigen eine unveränderte erektile Funktion in 72 % und in der Hälfte der Fälle eine sexuelle Zufriedenheit [40].

Management der regionalen Lymphknoten

Die Therapieoptionen hinsichtlich der regionalen Lymphknoten reichen von engmaschiger Nachbeobachtung, operativer Intervention, über (neo-) adjuvante Radiatio oder Chemotherapie und deren Kombination. Ein individueller Therapieplan sollte anhand des klinischen Befundes bei initialer Diagnose und des Verlaufes festgelegt werden.

Klinisch suspekте Leistenlymphknoten (cN+)

Patienten mit einem Peniskarzinom zeigen bei erstmaliger Vorstellung in ca. 30–60 % palpatorisch vergrößerte Lymphknoten der Leiste, wobei in ca. der Hälfte der Patienten diese Lymphadenopathie entzündlich, die andere Hälfte tumorös bedingt ist [10–12, 22]. Eine vierwöchige antibiotische Therapie nach Versorgung

der Primärläsion reduziert möglicherweise falsch-positive Untersuchungsbefunde im weiteren Verlauf, ein therapeutischer Nutzen ist jedoch bisher nicht überprüft worden [41–43]. Besteht klinisch oder radiologisch der Verdacht auf extranodales, infiltratives Tumorwachstum, welches eine Resektion *in sano* unwahrscheinlich werden läßt, sollte zunächst die Indikation zu einer neoadjuvanten Therapie geprüft werden [11, 42].

Radikale inguinale Lymphknotendisektion

Die Therapie der Wahl bei Patienten mit klinisch evidenten inguinalen Lymphknotenmetastasen ist die radikale inguinale Lymphknotendisektion (ILND). Besteht die Lymphadenopathie nur einseitig, sollte kontralateral eine modifizierte ILND (siehe unten) durchgeführt werden [10, 42, 44], da in ca. 80 % aller Patienten mit einem beidseitigen Lymphabfluß gerechnet werden muß [45, 46]. Die radikale ILND bietet ein akkurates Staging und neben einem Überlebensvorteil in Abhängigkeit der Anzahl und Lokalisation der Metastasen (uni- oder bilaterale Leistenlymphknoten, pelvine Lymphknoten, siehe „Prognose“) die Option der Kurabilität [10, 18, 42]. Bei mehr als 2 positiven inguinalen Lymphknoten oder extranodalem Tumorwachstum sollte syn- oder metachron eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt werden. Die Heilungsrate für diese Patienten durch eine pelvine Lymphknotenausräumung mit anschließender adjuvanter Chemotherapie wird zwischen 14 % und 54 % beschrieben [10, 47, 48].

Klinisch unauffällige regionale Lymphknoten (cN0)

Das therapeutische Vorgehen bei klinisch unauffälligen Leistenlymphknoten bleibt eine der größten Kontroversen in der Therapie des invasiven Peniskarzinoms, da 20–25 % aller Patienten mit klinisch unauffälligen Leistenlymphknoten okkulte Metastasen beherbergen [10–12, 22].

Inguinale Lymphadenektomie versus Nachbeobachtung, ein diagnostisches und therapeutisches Dilemma

Die höchste diagnostische Treffsicherheit hinsichtlich des inguinalen Nodalstadiums obliegt der beidseitigen ILND. In diesem Zusammenhang muß erwähnt werden, daß man in Abhängigkeit der Indikation eine prophylaktische ILND bei unauffälligen Leistenlymphknoten von einer therapeutischen ILND bei klinisch evidenten Metastasen unterscheiden kann [10, 44, 49–53]. Führt man alle Patienten im cN0-Stadium einer prophylaktischen ILND zu, so setzt man 75–80 % der Patienten ohne Überlebensvorteil der Morbidität einer ILND aus. Im Falle einer Nachbeobachtung und konsekutiven therapeutischen ILND verliert man dagegen bei 20–25 % der Patienten mit initialem N0-Stadium die Option der chirurgischen Kurabilität und reduziert die 5- bzw. 3-Jahres-krankheitsspezifische Überlebensrate von ca. 83 % auf 36 % bzw. 84 % auf 35 % [21, 51]. Diese Daten zeigen, daß 20–25 % der nachbeobachteten Patienten eine therapeutische ILND nicht erspart bleibt, sondern darüber hinaus deren krankheitsspezifisches Überleben signifikant eingeschränkt und die Morbidität der ILND im Angesicht von klinisch evidenten Metastasen deutlich erhöht ist [54, 55].

Morbidität und Modifikation der Lymphadenektomie

Die Ursache für die Kontroversen bei der Indikation zur ILND im klinisch unauffälligen Nodalstadium liegt

in der Morbiditätsrate der radikalen ILND von 24–87 %. Diese beinhaltet im wesentlichen: Wundinfektionen, Hautnekrosen, Lymphozelen, Thrombosen und Lymphödem [12, 16, 22]. In der Annahme einer über das notwendige Maß hinaus bestehenden Radikalität der klassischen ILND nach Daseler et al. [56] hat Catalona 1988 die ILND modifiziert [52]. Durch diese Modifikationen, welche die Einschränkung der Resektionsausmaße und Erhaltung der Scarpa'schen Faszie sowie Vena saphena magna beinhalten, konnte diese Morbidität hinsichtlich Ausprägung und Inzidenz deutlich auf ca. 10–38,9 % [53, 57–59] gesenkt werden.

Die modifizierte ILND sollte als eine chirurgische Stagingprozedur im unauffälligen Nodalstadium betrachtet werden, die im Falle eines Lymphknotenbefalls zu einer radikalen ILND komplettiert werden sollte [10, 53]. Analog zur radikalen ILND bei klinisch auffälligen Leistenlymphknoten (s.o.) sollte bei mehr als zwei positiven Lymphknoten eine pelvine Lymphadenektomie durchgeführt werden.

Risikogruppen

Der hohe Staging-Error der nicht-invasiven Maßnahmen im klinischen N0-Stadium hat zusammen mit der Morbidität der ILND aufgrund der hohen prognostischen und therapeutischen Relevanz des inguinalen Nodalstadiums dazu geführt, daß prognostische Parameter der Primärläsion für Lymphknotenmetastasen untersucht worden sind. Die am häufigsten untersuchten pathologischen Merkmale sind: T-Stadium, Tumordifferenzierung, (Lymph-) Angioinvasion und Infiltrationstiefe. Die retrospektive Natur dieser Serien, die fehlende Charakterisierung der unterschiedlichen Patientenkohorten und somit eingeschränkte Vergleichbarkeit der Studien untereinander limitieren zusammen mit den unizentrischen und teils unvollständigen Datenerhebungen die Aussagekraft der einzelnen Studien deutlich [10, 54, 60–65]. Durch die Kombination von T-Stadium, Grading, Angioinvasion und Wachstumsmuster der Primärläsion wurde versucht, unterschiedliche Risikogruppen für lymphatische Metastasierung zu definieren. Die verschiedenen Ansätze unterscheiden sich im wesentlichen in der Zusammensetzung der Gruppe des sogenannten mittleren Risikos [60–62]. Die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologen (EAU) liefern eine Risikogruppierung für lymphatische Metastasierung und deren Therapieempfehlung im klinischen N0-Stadium, welche auf Basis der derzeitigen Datenlage mit den oben genannten Einschränkungen entstanden ist (Tabelle 4) [10].

Die Anwendung des Sentinel-Konzeptes

Als ein mögliches Verfahren, welches aus dem Dilemma zwischen Morbidität und Benefit einer prophylaktischen ILND im klinischen N0-Status heraus helfen vermag, gilt die Anwendung der sogenannten Sentinel-Lymphknotenbiopsie. Die Exstirpation des sogenannten „Cabanas“-Lymphknoten im Sinne einer statischen Lymphknotenbiopsie an der Vena epigastrica superficialis war der interindividuellen Variation des penilen Lymphabflusses nicht gerecht geworden und wurde mit inakzeptablen Falsch-negativ-Raten wieder verlassen [66]. Dagegen hat sich das dynamische Sentinelverfahren als vielversprechend gezeigt.

Die größten Studien hierzu liefert die Arbeitsgruppe um Horenblas [67]. In einem kombinierten Verfahren werden nach peritumorale Injektion von radioaktivem Nanokolloid am Tag vor der Versorgung des Primärtumors lymphszintigraphisch die Schildwächterlymphknoten markiert. Am Operationstag erfolgt intraoperativ die peritumorale Injektion von Patentblau, welches über die penilen Lymphbahnen in die inguinalen Schildwächterlymphknoten abtransportiert wird. Die so markierten Sentinel-Lymphknoten werden bei der Exploration der Leiste visuell über eine Blaufärbung und unter Zuhilfenahme einer Gammakamera identifiziert (Abbildung 1). Im Falle eines Tumorbefalls der Sentinel-Lymphknoten folgt eine inguinale Lymphadenektomie [45]. Die jüngste Auswertung von 140 Patienten mit klinisch unauffälligen Leistenlymphknoten zeigte, daß 6 von 37 Patienten (16 %) mit histologisch negativem Schildwächterlymphknoten im Nachbeobachtungszeitraum evidente Metastasen entwickelt haben, 4 dieser 6 Patienten sind tumorbedingt verstorben [46]. Die Morbidität wird mit ca. 7 % angegeben [67].

Diese Daten zeigen, daß das Sentinel-Verfahren beim Peniskarzinom durchaus durchführbar und anwendbar ist. Erwähnenswert scheint jedoch, daß die Rate der falsch negativen Lymphknoten durch die klinische Untersuchung von 20–25 % durch dieses aufwendige Verfahren auch in den erfahrensten Händen auf nur 16 % gesenkt wird [10–12, 22, 46]. Neben der Kostenintensität von ca. 11.000 Euro pro Sentinel-Verfahren führt die Seltenheit des Peniskarzinoms und die damit verbundene langwierige Lernkurve dieses Verfahrens dazu, daß diese Technik nur in spezialisierten Zentren mit ausreichender Erfahrung durchgeführt werden kann [68]. Weiterhin muß die Auswahl der Patienten in den bisherigen Studien kritisiert werden, da diese Technik erst ab einem T2-Stadium angewendet wurde [46]. Es bleibt daher unklar, ob diese Methode im bereits invasiven T1-Stadium und im besonderen in der mittleren Risikogruppe (T1G2) für Lymphknotenmetastasen nach den Leitlinien der EAU [10] Vorteile bringt. In der Kieler Urologie erfolgt die Anwendung bereits ab einem T1-Stadium und wird ab einer mittelgradigen Tumordifferenzierung (G2) von einer modifizierten ILND gefolgt, um das Verfahren auch für die mittlere Risikogruppe zu evaluieren.

Feinnadelaspirationszytologie der Leistenlymphknoten
Kroon et al. haben die Ultraschall-gesteuerte Feinnadelaspirationszytologie (FNAC) von inguinalen

Lymphknoten in 26 Patienten untersucht [68]. Aufgrund der niedrigen Sensitivität von nur 39 % bei einer Spezifität von 100 % scheint diese Methode als alleiniges Verfahren zur Detektion von (Mikro-) Metastasen jedoch ungeeignet und sollte daher nur in Kombination mit weiteren Techniken eingesetzt werden.

Strahlentherapie

Therapie des Primärtumors

Die Strahlentherapie kann in verschiedenen Techniken bei der Behandlung des Peniskarzinoms eingesetzt werden. Ein potentieller Vorteil der Radiatio besteht in der Möglichkeit der Organerhaltung. Neben perkutanen Techniken wird auch die Brachytherapie eingesetzt.

Die Brachytherapie ist mit einer kompletten Ansprechrate von ca. 70 % der perkutanen Technik mit 56 % offensichtlich überlegen, Lokalrezidive wurden in 16 % bzw. 40 % beobachtet [11, 44]. Der Einsatz der Strahlentherapie ist jedoch aus verschiedenen Gründen problematisch. Neben der erhöhten Rate der Lokalrezidive muß gegenüber der operativen Therapie ebenfalls mit einer deutlich erhöhten Komplikationsrate gerechnet werden. Es wurden Meatusstenosen in bis zu 30 %, Harnröhrenstrikturen und -fisteln in 20–35 %, Teleangiektasien in 90 % und Nekrosen in bis zu 15 % beobachtet [10, 11, 69]. Darüber hinaus gestaltet sich eine klinische Nachbeobachtung extrem schwierig, da eine klinische Unterscheidung zwischen Strahlenulcus, -nekrose oder -fibrose von einem Tumorrezidiv oft unmöglich erscheint und zu wiederholten Biopsien zwingt [44]. Entgegen den Lokalrezidiven nach chirurgischer Sanierung handelt es sich bei den Lokalrezidiven nach Strahlentherapie vor allem um Spätrezidive bis zu 2 Jahren nach Radiatio.

Die primäre Strahlentherapie sollte aus diesen Gründen einer ausgewählten Gruppe junger, sexuell aktiver Männer mit oberflächlichen Tumoren oder Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren vorbehalten bleiben, die eine (partielle) Penektomie oder eine organerhaltende chirurgische Therapie ablehnen [1]. Vor einer geplanten Strahlentherapie sollte eine Zirkumzision durchgeführt werden, um eine volle Herddosis in den zumeist distal gelegenen Tumoren zu gewährleisten und eine radiogene Phimose zu verhindern [32].

Strahlentherapie der regionalen Lymphknoten

Die Interpretation der Datenlage ist durch die verschiedensten Bestrahlungspläne, das Fehlen eines akkuraten pathologischen Stadiums und die unzuverlässige klinische Stadieneinteilung vor der eigentlichen Strahlentherapie praktisch nicht möglich. Eine prophylaktische Radiatio im klinisch unauffälligen Nodalstadium kann bei einer lokalen Progressionsrate von 25 % (dies entspricht in etwa der Inzidenz von okkulten Metastasen) nicht empfohlen werden [10, 11, 23]. Darüber hinaus scheint die Radiatio in der Therapie von evidenten inguinalen Lymphknotenmetastasen keine Rolle zu spielen, da die 5-Jahresüberlebensrate mit 25 % etwa der Hälfte der Überlebensrate von Patienten nach Lymphadenektomie (50 %) entspricht [12]. Ein Nutzen der Strahlentherapie der regionalen Lymphknoten ist demnach äußerst fraglich.

Tabelle 4: Risikogruppierung für Metastasierung und Therapieempfehlung im klinischen N0-Stadium nach den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie [10].

Risikogruppe	Pathologie	Metastasierung- risiko (%)	Therapie
„low-risk“	pTis, pTa G1–2, pT1G1	bis 16,5	Nachbeobachtung
„intermediate risk“	pT1 G2	Keine Angabe	Nachbeobachtung alternativ ILND
„high-risk“	ab pT2 oder G3	68–73	ILND

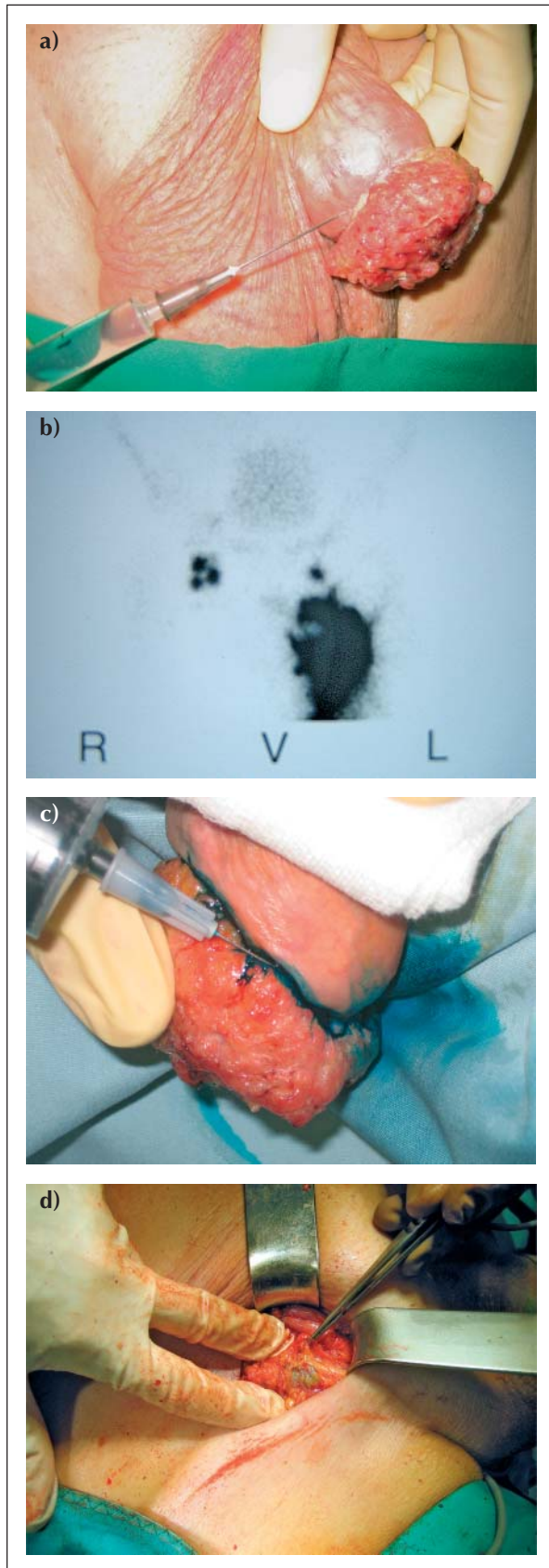


Abbildung 1: Dynamische Sentinel-Lymphknotenexstirpation. a) Peritumorale Aufsättigung mit Technetium-markiertem Nanokolloid am präoperativen Tag. b) Szintigramm mit drei Sentinel-Lymphknoten rechts und einem links. c) Peritumorale Injektion von Patentblau unmittelbar präoperativ. d) Die Identifikation der Sentinel-Lymphknoten erfolgt durch die Gammakamera und visuell über die Blaufärbung.

Chemotherapie

Aufgrund der Seltenheit des Peniskarzinoms sind die Erfahrungen mit der zytostatischen Therapie limitiert. Die am erfolgreichsten evaluierten Therapieregime sind Kombinationen von Methotrexat, Bleomycin und Cisplatin (MBP); Vinblastin, Bleomycin und Methotrexat (VBM) sowie Cisplatin und 5-Fluorouracil. Die verfügbaren Publikationen sind aufgrund ihrer geringen Patientenzahl, unterschiedlicher Patientenselektion, variablen Dosen und unterschiedlicher Therapiepläne schwer zu interpretieren. Insgesamt wurden in bis zu 15 % komplette und in bis zu 64 % partielle Remissionen beobachtet, jeweils mit nur kurzen medianen Ansprechdauern von ca. 6 Monaten [70–72]. Es wurde weiterhin gezeigt, daß diese vorwiegend partiellen Remissionen chirurgisch und/oder strahlentherapeutisch konsolidiert werden sollten und nur so zu Langzeitüberleben führen können [18, 42, 72, 73]. Die deutlich eingeschränkte Datenlage mit Kohorten von maximal 40 Patienten erlaubt nach unserer Meinung keine Empfehlungen für unterschiedliche Therapieregime in adjuvanten, neoadjuvanten oder palliativen Ansätzen.

Zusammenfassend ist jedoch festzustellen, daß das Peniskarzinom auf eine Chemotherapie anspricht, dieses Ansprechen in der Regel allerdings partiell und von kurzer Dauer ist. Inwieweit die genannten Chemotherapieregime oder auch neuere Substanzen wie Taxole ein integraler Bestandteil der multimodalen Therapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Peniskarzinoms sein werden, muß weiter überprüft werden.

Tumornachsorge

Die Tumornachsorge sollte neben einer gründlichen urologischen Nachuntersuchung aus regelmäßigen Selbstuntersuchungen durch den Patienten bestehen. Die Nachsorgeintervalle richten sich nach der initialen Therapie der Primärläsion und regionalen Lymphknoten.

Nach organerhaltenden Therapiemaßnahmen empfehlen die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU), in den ersten zwei Jahren nach Diagnose alle 2 Monate, im dritten Jahr alle 3 Monate und im vierten sowie fünften Jahr alle 6 Monate, eine kli-

Tabelle 5: Nachsorgeintervalle des Primärtumors und der regionalen Lymphknoten in Monaten, Übersicht nach initialer Therapie. ILND = inguinale Lymphknotendissektion, cN0 = klinisch unauffälliges Stadium im Rahmen einer Nachbeobachtung (mod. nach [10]).

	Jahr 1 + 2	Jahr 3	Jahr 4 + 5
Primärtumor			
Organerhaltende Therapie	2	3	6
Radikale OP	4	6	12
Regionale Lymphknoten			
cN0	2	3	6
ILND (pN0)	4	6	Nicht nötig
ILND (pN+)	2–4*	4–6*	6–12*
Patient mit Symptomatik	symptombezogen		

* in Abhängigkeit des Nodalstadiums, der Therapie und des institutseigenen Protokolls

nische Untersuchung durchzuführen. Nach partieller oder totaler Penektomie können die Nachsorgeintervalle aufgrund der geringeren Rate von Lokalrezidiven verdoppelt werden [10].

Patienten, deren inguinaler Nodalstatus überwacht wird, sollten in Intervallen wie nach organerhaltender Therapie untersucht werden. Diese Intervalle verdoppeln sich, wenn nach Lymphadenektomie ein pathologischer N0-Status nachgewiesen worden ist. Ein spezifisches Nachsorgeprogramm nach positivem Nodalstadium kann nicht empfohlen werden, in diesem Fall sollten die Untersuchungsintervalle je nach Nodalstadium, durchgeführter Therapie und institutseigenem Protokoll festgelegt und die klinische Untersuchung ggf. um eine Schnittbilddiagnostik ergänzt werden [10]. Eine Übersicht zur Tumornachsorge zeigt Tabelle 5.

Literatur:

- Misra S, Chaturvedi A, Misra NC. Penile carcinoma: a challenge for the developing world. *Lancet Oncol* 2004; 5: 240–7.
- Licklider S. Jewish penile carcinoma. *J Urol* 1961; 86: 98.
- Moses S, Bailey RC, Ronald AR. Male circumcision: assessment of health benefits and risks. *Sex Transm Infect* 1998; 74: 368–73.
- Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, Hislop TG, Teh CZ, Ashley RL, Daling JR. History of circumcision, medical conditions and sexual activity and risk of penile cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 19–24.
- McCance DJ, Kalache A, Ashdown K, Andrade L, Menezes F, Smith P, Doll R. Human papillomavirus types 16 and 18 in carcinomas of the penis from Brazil. *Int J Cancer* 1986; 37: 55–9.
- Rubin MA, Kleter B, Zhou M, Ayala G, Cubilla AL, Quint WGV, Pirog EC. Detection and typing of human papillomavirus DANN in penile carcinoma. *Am J Pathol* 2001; 159: 1211–8.
- Cubilla AL, Reuter V, Velazquez E, Piris A, Saito S, Young RH. Histologic classification of penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primary resection. *Int J Surg Pathol* 2001; 9: 111–20.
- Sobin LH, Wittekind Ch. TNM Classification of Malignant Tumors. 6th edn. Wiley-Liss, New York, 2002.
- Jackson SM. The treatment of carcinomas of the penis. *Br J Surg* 1966; 53: 33–5.
- Solsona E, Algaba F, Horenblas S, Pizzocaro G, Windahl T. Guidelines on penile cancer. European Association of Urology. http://www.uroweb.org/files/uploaded_files/guidelines/22891_Penile_Cancer.pdf. Update March 2004.
- Culkin JC, Beer TM. Advanced penile carcinoma. *J Urol* 2003; 170: 359–65.
- Horenblas S. Lymphadenektomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 2: The role and technique of lymph node dissection. *BJU International* 2001; 88: 473–83.
- Burgers JK, Badalament RA, Drago JR. Penile Cancer. Clinical presentation, diagnosis and staging. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 247–56.
- Srinivas V, Morse MJ, Herr HW, Sogani PC, Withmore WF Jr. Penile cancer: relation of extent of nodal metastasis to survival. *J Urol* 1987; 137: 880–2.
- Fraley EE, Zhang G, Manivel C, Niehans GA. The role of ilioinguinal lymphadenectomy and significance of histological differentiation in treatment of carcinoma of the penis. *J Urol* 1989; 142: 1478–82.
- Ravi R. Correlation between the extent of nodal involvement and survival following groin dissection for carcinoma of the penis. *Br J Urol* 1993; 72: 817–9.
- Busby JE, Pettaway CA. What's new in the management of penile cancer? *Curr Opin Urol* 2005; 15: 350–7.
- Lynch DF Jr, Pettaway CA. Tumors of the penis. In: Walsh P, Retik A, Vaughan E, Wein A (ed). *Campbells urology*. 8th edition. Saunders, Philadelphia, 2002; 2945–82.
- Scardino E, Villa G, Bonomo G, Matei DV, Verweij F, Rocco B, Varela R de Cobelli O. Magnetic resonance imaging combined with artificial erection for local staging of penile cancer. *Urology* 2004; 63: 1158–62.
- Lont AP, Besnard APE, Gallee MPW, van Tinteren H, Horenblas S. A comparison of physical examination and imaging in determining the extent of primary penile carcinoma. *BJU* 2003; 91: 493–5.
- McDougal WS, Kirchner FK Jr, Edward RH, Killion LT. Treatment of carcinoma of the penis: the case for primary lymphadenectomy. *J Urol* 1986; 136: 38–41.
- Ornellas AA, Seixas AL, Marota A, Wisnesky A, Campos F, de Moraes JR. Surgical Treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. *J Urol* 1994; 151: 1244–9.
- Ekstrom T, Edsmyr F. Cancer of the penis; a clinical study of 229 cases. *Acta Chir Scand* 1958; 115: 25–45.
- Skinner DG, Leadbetter WF, Kelley SB. The surgical management of squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 1972; 107: 273–7.
- Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabataei S, van de Kaa CH, de la Rosette J, Weissleder R. Noninvasive Detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 2491–9.
- Lopes A, Bezerra ALR, Pinto CA, Serrano SV, De Mello CA, Villa LL. p53 as a new prognostic factor for lymph node metastasis in penile carcinoma: a analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *J Urol* 2002; 168: 81–6.
- Martins ACP, Faria SM, Cologna AJ, Suaid HJ, Tucci S Jr. Immunoeexpression of p53 protein and proliferating cell nuclear antigen in penile carcinoma. *J Urol* 2002; 167: 89–93.
- Laniado ME, Lowdell C, Mitchell H, Christman TJ. Squamous cell carcinoma antigen: a role in the early identification of nodal metastases in men with squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* 2003; 92: 248–50.
- Berdjjs N, Meye A, Nippgen J, Dittert D, Hakenberg O, Baretton GB, Wirth MP. Expression of Ki-67 in squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* 2005; 96: 146–8.
- Ficarra V, Maffei N, Piacentini I, Al Rabi N, Cerruto MA, Artibani V. Local treatment of penile squamous cell carcinoma. *Urol Int* 2002; 69: 169–73.
- Agrawal A, Pai D, Ananthakrishnan N, Smile SR, Ratnakar C. The histological extent of the local spread of carcinoma of the penis and its therapeutic implications. *BJU Int* 2000; 85: 299–301.
- Pizzocaro G, Piva L, Bandieramonte G, Tana S. Up-to-date management of carcinoma of the penis. *Eur Urol* 1997; 32: 5–15.
- Hakenberg OW, Wirth MP. Issues in the treatment of penile carcinoma. A short review. *Urol Int* 1999; 62: 229–33.
- Saint F, Legeais D, Leroy X, Biserte J, Gosselin B, Mazeman E. Therapeutic management of epidermoid carcinoma of the penis: anatomoclinical discussion and review of the literature. *Prog Urol* 2000; 10: 128–33.
- Austoni E, Fenice O, Kartalas Goumas Y, Colombo F, Mantovani F, Pisani E. New trends in the surgical treatment of penile carcinoma. *Arch Ital Urol Androl* 1996; 68: 163–8.
- Mohs FE, Snow SN, Larson PO. Mohs micrographic surgery for penile tumors. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 291–304.
- Opjordsmoen S, Fossa SD. Quality of life in patients treated for penile cancer. A follow-up study. *Br J Urol* 1994; 74: 652–7.
- Opjordsmoen S, Waehre H, Aass N, Fossa SD. Sexuality in patients treated for penile cancer: patients' experience and doctors' judgement. *Br J Urol* 1994; 73: 554–60.
- D'Ancona CA, Botega NJ, De Moraes C, Lavoura NS Jr, Santos JK, Rodrigues Netto N Jr. Quality of life after partial penectomy for penile carcinoma. *Urology* 1997; 50: 593–6.
- Windahl T, Skeppner E, Andersson SO, Fugl-Meyer KS. Sexual function and satisfaction in men after laser treatment for penile carcinoma. *J Urol* 2004; 172: 648–51.
- Borchers H, Jakse G. Lymphadenektomie beim Peniskarzinom. *Urologe [A]* 2005; 44: 657–61.
- Sanchez-Ortiz RF, Curtis A, Pettaway CA. The role of lymphadenectomy in penile cancer. *Urol Oncol* 2004; 22: 236–44.
- Jacobellis U. Modified radical inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis: technique and results. *J Urol* 2003; 169: 1349–52.
- Sanchez-Ortiz RF, Pettaway CA. Natural history, management, and surveillance of recurrent squamous cell penile carcinoma: a risk-based approach. *Urol Clin North Am* 2003; 30: 853–67.
- Horenblas S, Jansen L, Meinhardt W. Detection of occult metastasis in squamous cell carcinoma of the penis using a dynamic sentinel node procedure. *J Urol* 2000; 163: 100–4.
- Kroon BK, Horenblas S, Meinhardt W, van der Poel HG, Bex A, van Tinteren H, Valdes Olmos RA, Nieweg OE. Dynamic sentinel node biopsy in penile carcinoma: Evaluation of 10 years experience. *Eur Urol* 2005; 47: 601–6.
- Lopes A, Bezerra AL, Serrano SV, Hidalgo GS. Iliac nodal

- metastases from carcinoma of the penis treated surgically. *BJU Int* 2000; 86: 690–3.
48. Ornellas AA, Seixas AL, Marota A, Wisnesky A, Campos F, de Moraes JR. Surgical Treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. *J Urol* 1994; 151: 1244–9.
 49. McDougal WS. Carcinoma of the penis: improved survival by early regional lymphadenectomy based on the histological grade and of invasion of the primary lesion. *J Urol* 1995; 154: 1364–6.
 50. Parra RO. Accurate staging of a carcinoma of the penis in man with nonpalpable inguinal lymph nodes by modified inguinal lymphadenectomy. *J Urol* 1996; 155: 560–3.
 51. Kroon BK, Horenblas S, Lont AP, Tanis PJ, Gallee MPW, Nieweg OE. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. *J Urol* 2005; 173: 816–9.
 52. Catalona WJ. Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous veins: technique and preliminary results. *J Urol* 1988; 140: 306–10.
 53. D'Ancona CLA, De Lucena RG, De Oliveira Querne FA, Martins MHT, Denardi F, Netto NR Jr. Long-term followup of penile carcinoma treated with penectomy and bilateral modified inguinal lymphadenectomy. *J Urol* 2004; 172: 498–501.
 54. Theodorescu D, Russo P, Zhang ZF, Morash C, Fair WR. Outcomes of initial surveillance of invasive squamous cell carcinoma of the penis and negative nodes. *J Urol* 1996; 155: 1626–31.
 55. Coblentz TR, Theodorescu D. Morbidity of modified prophylactic inguinal lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 2002; 168: 1386–9.
 56. Daseler EH, Anson BJ, Reimann AF. Radical excision of inguinal and iliac lymph glands; study based upon 450 anatomical dissections and upon supportive clinical observations. *Surg Gynec & Obst* 1948; 87: 679.
 57. Bouchot O, Rigaud J, Maillet F, Hetet JF, Karam G. Morbidity of inguinal lymphadenectomy for invasive penile carcinoma. *Eur Urol* 2004; 45: 761–6.
 58. Colberg JW, Andriole GL, Catalona WJ. Long term follow-up of men undergoing modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis. *Br J Urol* 1997; 79: 54–7.
 59. Nelson BA, Cookson MS, Smith JA, Chang JR, Chang SS. Complications of inguinal and pelvic lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis: A contemporary series. *J Urol* 2004; 172: 494–7.
 60. Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova JL, Ricos JV, Calabuig C. Prospective validation of the association of local tumor stage and grade as predictive factor for occult lymph node micrometastasis in patients with penile carcinoma and clinically negative inguinal lymph nodes. *J Urol* 2001; 165: 1506–9.
 61. Solsona E, Iborra I, Ricos JV, Monros JL, Dumont R, Casanova J, Calabuig C. Corpus cavernosum invasion and tumor grade in the prediction of lymph node condition in penile carcinoma. *Eur Urol* 1992; 22: 115–8.
 62. Villavicencio H, Rubio-Briones J, Regalado R, Chechile G, Algaba F, Palou J. Grade, local stage and growth pattern as prognostic factors in carcinoma of the penis. *Eur Urol* 1997; 32: 442–7.
 63. Lopes A, Hidalgo GS, Kowalski LP, Torloni H, Rossi BM, Fonseca FP. Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. *J Urol* 1996; 156: 1637–42.
 64. Slaton JW, Morgenstern N, Levy DA, Santos MW Jr, Tamboli P, Ro JY, Ayala AG, Pettaway CA. Tumor stage, vascular invasion and percentage of poorly differentiated cancer: independent prognosticators for inguinal lymph node metastasis in penile squamous cancer. *J Urol* 2001; 165: 1138–42.
 65. Ficarra V, Zattoni F, Cunico SC, Galetti TP, Luciani L, Fandella A, Guazzieri S, Maruzzi D, Sava T, Siracusano S, Pilloni S, Tasca A, Martignoni G, Gardiman M, Tardanico R, Zambolin T, Cisternino A, Artibani W; Gruppo Uro-Oncologico del Nord Est (Northeast Uro-Oncological Group) Penile Cancer Project. Lymphatic and vascular embolizations are independent predictive variables of inguinal lymph node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis: Gruppo Uro-Oncologico del Nord Est (Northeast Uro-Oncological Group) Penile Cancer data base data. *Cancer* 2005; 103: 2507–16.
 66. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456–66.
 67. Kroon BK, Lont AP, Valdes Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Morbidity of dynamic sentinel node biopsy in penile carcinoma. *J Urol* 2005; 173: 813–5.
 68. Kroon BK, Horenblas S, Deurloo EE, Nieweg OE, Teertstra HJ. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration cytology before sentinel node biopsy in patients with penile carcinoma. *BJU Int* 2005; 95: 517–21.
 69. Delannes M, Malavaud B, Douchez J, Bonnet J, Daly NJ. Iridium-192 interstitial therapy for squamous cell carcinoma of the penis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 479–83.
 70. Haas GP, Blumenstein BA, Gagliano RG, Russell CA, Rivkin SE, Culkun DJ, Wolf M, Crawford ED. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: A southwest oncology group study. *J Urol* 1999; 161: 1823–5.
 71. Pizzocaro G, Piva L. Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. *Acta Oncologica* 1988; 27: 823–4.
 72. Corral DA, Sella A, Pettaway CA, Amato RJ, Jones DM, Ellerhorst J. Combination chemotherapy for metastatic or locally advanced genitourinary squamous cell carcinoma: a phase II study of methotrexate, cisplatin and bleomycin. *J Urol* 1998; 160: 1770–4.
 73. Pizzocaro G, Nicolae N, Piva L. Chemotherapy for cancer of the penis. In: Raghavan D, Scher HI, Leibel SA, Lange PH (eds). *Principles and practice of genitourinary oncology*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997; 973–7.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)