

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

Peniskarzinom

Schoeneich G, Heimbach D

Müller SC

Journal für Urologie und

*Urogynäkologie 1999; 6 (1) (Ausgabe
für Schweiz), 18-27*

Journal für Urologie und

*Urogynäkologie 1999; 6 (1) (Ausgabe
für Österreich), 16-27*

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

PENISKARZINOM

Summary: Penile cancer

Penile cancer is a rare disease in Western nations but remains a significant health problem in some areas of the world, where infantile circumcision and good genital hygiene are not routinely practiced. Molecular biological studies showed an association of penile cancer and human papillomvirus infection. Tis, Ta and T1 are treated with organ-preserving therapy. For tumors with stage T2 or higher partial or total penectomy is the treatment of choice. The management of the ilioinguinal lymph nodes is still controversial. In patients with Tis, Ta, T1 WHO GI-tumors and clinically not palpable lymph

nodes we do not perform an inguinal lymph node dissection and recommend a watchful-waiting and close follow up of these patients. Early bilateral lymph node dissection should be performed in penile cancer stage T1-4 WHO II-III with non-palpable lymph nodes. The value of chemotherapy or radiation is still uncertain and both are only palliative options. New treatment modalities with Interferon-alpha-2a and Retinoids or Interferon-2b and cisplatin should first be confirmed by a larger number of patients and longer follow up.

Keywords: Penile cancer, etiology, clinical presentation, diagnosis, therapy

ZUSAMMENFASSUNG

In westlichen Ländern ist das Peniskarzinom eine seltene Erkrankung. In einigen Regionen der Erde, wo die kindliche Beschneidung nicht routinemäßig durchgeführt oder eine ausreichende Genitalhygiene nicht sichergestellt wird, wurde es zu einem signifikanten Gesundheitsproblem. Darüber hinaus scheint ätiologisch der Zusammenhang mit einer humanen Papillomvirusinfektion als gesichert. Lokal begrenzte Tis, Ta, T1-Karzinome werden organerhaltend therapiert. Ab dem Stadium T2 ist die partielle oder totale Penektomie die Therapie der Wahl. Das Management der ilioinguinalen Lymphknoten ist nach wie vor kontrovers. Bei oberflächlichen Tis, Ta und T1 WHO GI-Karzinomen

kann bei nicht suspekten inguinalen Lymphknoten auf die Lymphadenektomie verzichtet werden (watchful waiting). Ab dem Stadium T1-T4 WHO G II-III sollten die Patienten früh beidseitig lymphadenektomiert werden. Chemotherapie oder Radiatio haben allein palliativen Charakter. Ihr Stellenwert ist unter kurativer Zielsetzung ebenfalls unklar. Neue Therapieansätze mit Interferon-alpha-2a und Retinoiden sowie mit Interferon-2b und Cisplatin sollten zunächst an größeren Patientenkollektiven mit ausreichender Nachbeobachtungszeit überprüft werden.

Schlüsselwörter: Peniskarzinom, Ätiologie, Klinik, Diagnostik, Therapie

1. INZIDENZ

Das Plattenepithelkarzinom des Penis ist in westlichen Ländern eine seltene Erkrankung. Die Epidemiologie und Häufigkeit des Peniskarzinoms unterliegt großen geographischen und rassischen Unterschieden, die nicht zuletzt von rituellen Gebräuchen beeinflusst werden (neonatale Zirkumzision). In Zentraleuropa und in den Vereinigten Staaten liegt die alterskorrigierte Inzidenz bei 0,9 pro 100.000 Männer/Jahr. In Israel, bezogen auf die hohe Zirkumzisionsrate, liegt die Inzidenz bei 0,1 pro 100.000 Männer/Jahr. Das steht im Gegensatz zu einigen Ländern in Asien, Afrika, Indien oder anderen Regionen der dritten Welt, in denen eine deutliche Prävalenz des Plattenepithelkarzinoms des Penis zu beobachten ist und dadurch in bestimmten Altersgruppen zu einem der häufigsten männlichen Karzinome wurde (s. Tab. 1) [1–5].

2. ÄTIOLOGIE

Ätiologische Zusammenhänge zwischen dem Verzicht auf eine neonatale Zirkumzision oder mangelnder Sexualhygiene und dem Peniskarzinom sind ausreichend beschrieben. Das retinierte Smegma wird als kausalgene Faktor diskutiert. Ca. 75 % der an einem Peniskarzinom erkrankten Männer haben anamnestisch eine präexistente Phimose [6–8]. Peniskarzinome sind nach postpartaler, ritueller Zirkumzisi-

on nahezu unbekannt. Trotzdem sollte auch bei diesen Patienten eine regelmäßige Nachsorge durchgeführt werden, da es in Einzelfällen trotz Zirkumzision zur Bildung bzw. Entwicklung eines Peniskarzinoms kommen kann [9]. Seit langem wird wie bei den Condylomata acuminata eine virale Ursache für die Entstehung von zumindest einigen Peniskarzinomen diskutiert. DNA-Sequenzen humaner Papillomviren (HPV) wurden in der Mehrzahl benignen und maligner Penisläsionen gefunden: HPV-6, 11, 42, 43 – Condylomata acuminata; HPV-16 – intra-epitheliale Neoplasien (Morbus Bowen); HPV-16, 18 – Penis- und Zervixkarzinom [17–15]. Darüberhinaus wurde über eine erhöhte Inzidenz von penilen Neoplasien bei Ehemännern von Frauen, die an zervikalen Neoplasien erkrankt waren, beschrieben [16]. Therapeutische Bestrahlung mit Ultraviolett A- oder Ultraviolett B-Phototherapie

Tabelle 1: Geografische Inzidenz des Peniskarzinoms

Europa/USA	1,0 %
Vietnam	11,5 %
Thailand	6,6 %
Uganda	12,0 %
Brasilien	17,0 %
Mexico	10,0 %
Puerto Rico	20,0 %

Tabelle 2: Lokalisation des Primärbefundes am Penis

48 %	Glans penis
21 %	Präputium
14 %	Präputium, Glans penis, Penisschaft
9 %	Glans penis und Präputium
6 %	Sulcus coronarius
2 %	Penisschaft

(PUVA) zusammen mit einer oralen Medikation von 8-Methoxysporalen zeigte bei Männern, die an einer Psoriasis erkrankt waren, eine erhöhte Inzidenz an Penis- und Skrotumkarzinomen [17].

3. KLINIK

Das Spektrum der klinischen Präsentation von Peniskarzinomen ist vielfältig. Differenzierte Patienten beobachten als Frühsymptome zirkumskripte farbliche Veränderungen oder gelegentlich druckempfindliche, kleine Knoten bzw. Erosionen im Bereich des inneren Vorhautblattes und/oder an der Glans penis. Ebenfalls führen schmerzhafte Begleitbalanitiden bei nicht retrahierbarer Vorhaut zur Arztkonsultation. Größere Sammelstatistiken über die klinische Primärmanifestation zeigten, daß karzinomatöse Veränderungen im gesamten Bereich des Penis auftreten können (s. Tab. 2) [8, 18, 19]. In Abhängigkeit von der Anamnese, Zeitverzögerung bis zur Erstdiagnostik und Tumor-

größe sind inguinale Lymphknotenkonglomerate primär zu tasten, wobei klinisch eine Differenzierung zwischen Lymphknotenmetastasen und inflammatorischer Begleitreaktion nicht zu treffen ist.

4. DIFFERENTIALDIAGNOSE

Der häufigste maligne Tumor des Penis ist das verhornende Plattenepithelkarzinom in über 95 % der Fälle [20]. Trotzdem muß primär zwischen benignen, prä-malignen und malignen tumorösen Raumforderungen unterschieden werden. Darüber hinaus müssen metastatische Absiedlungen anderer maligner Organtumore vom primären Peniskarzinom getrennt werden. Aufgrund der ansteigenden Inzidenz des Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) und des damit in Verbindung stehenden Kaposi-Sarkoms ist eine 20 %ige Mitbeteiligung des harnableitenden Systems beschrieben. In ca. 3 % findet sich die Primärläsion des Kaposi-Sarkoms am Penis [21, 22]. Einen Überblick über die

Tabelle 3: Differentialdiagnose der Penistumore

Angiome, Fibrome, Myome Condylomata acuminata	benigne benigne
Buschke Löwenstein Balanitis xerotica obliterans Leukoplakie	prä-maligne prä-maligne prä-maligne
Erythroplasie Queyrat Morbus Bowen	CIS CIS
Plattenepithelkarzinom Sarkome Kaposi-Sarkom Malignes Melanom	maligne maligne maligne maligne

Differentialdiagnose tumoröser Veränderungen im Bereich des Penis vermittelt Tabelle 3.

5. DIAGNOSE

Meist aus falsch verstandenem Schamgefühl ist trotz sichtbarer, tumoröser Veränderungen im Bereich des Penis mit einer verspäteten Arztkonsultation zu rechnen.

5.1. Klinische Untersuchung

5.1.1. Primärtumor (T)

Die makroskopische Begutachtung und klinische Untersuchung der penilen Raumforderung ist Grundlage der Primärdiagnostik. Tumorgöße, Lokalisation, Fixation und Tumoreinbruch in die Corpora cavernosa sind makroskopisch bzw. palpatorisch zu differenzieren. Neben der klinischen Untersuchung können fakultativ der penile Ultraschall, die Cavernosographie und/oder das penile MRT eingesetzt werden [23–25]. Jede suspekte Neoplasie im Bereich des Penis, welche nicht auf eine kurze konservative Therapie reagiert (max. 4 Wochen), bedarf einer sofortigen bioptischen Abklärung. Von prognostischer Bedeutung sind neben der Karzinomidentifizierung die Tumorgöße, die histologische Differenzierung (Grading) sowie die pathohistologische Klassifizierung der Primärtumorinvasion.

5.1.2. Lymphknotenstatus (N)

Neben dem Primärbefund ist der potentielle Befall oberflächlicher

oder tiefer Leistenlymphknoten von entscheidender prognostischer Bedeutung. Die klinische Klassifikation von gerade bei der Primärdiagnostik häufig zu palpierenden Lymphknoten ist mit erheblichen Unsicherheiten belastet, da entzündliche reaktive Veränderungen eine metastatische inguinale Lymphknotenbeteiligung vortäuschen können. Lymphangiographie und Computertomographie sind durch ihre begrenzte Auflösung in ihrer diagnostischen Aussage limitiert. Aufgrund der hohen Rate falsch negativer, nicht invasiver Untersuchungstechniken wurden alternative Staging-Untersuchungen wie die „sentinal node“-Biopsie [26], die Aspirationsbiopsie/-zytologie [27] oder die modifizierte Lymphadenektomie [28] beschrieben.

5.1.3. Fernmetastasen (M)

Obligate Staging-Untersuchungen zum Ausschluß oder Nachweis von möglichen Fernmetastasen sind die Röntgen-Thoraxaufnahme in 2 Ebenen, die Oberbauchsonographie inkl. dem Retroperitoneum, fakultativ das CT-Abdomen und ein Knochenszintigramm.

5.1.4. Plattenepithelzellkarzinom-Antigen (SSCA)

Das Plattenepithelkarzinom-assoziierte Antigen wird routinemäßig in der Therapiekontrolle von Plattenepithelkarzinomen der Zervix eingesetzt [29, 30]. Ca. 95 % aller penilen Neoplasien sind ebenfalls Plattenepithelkarzinome. Ein Tumormarkerabfall unter suffizienter Therapie sowie ein Anstieg des Tumormarkerprofils bei Tumorprogress wurden be-

schrieben [31, 32]. Das Plattenepithelkarzinom-assoziierte Antigen könnte nach Abschluß prospektiver Studien ein suffizienter Marker innerhalb der Verlaufskontrollen bei Patienten mit Peniskarzinom werden.

5.1.5. Biopsie

Jeglicher klinischer Verdacht auf ein Peniskarzinom muß histologisch bestätigt bzw. ausgeschlossen werden. Die Biopsie kann als alleinige Intervention oder über Schnellschnittdiagnostik in Kombination mit einer therapeutischen Exzision des Primärtumors erfolgen.

6. TUMORKLASSIFIKATION

6.1. Jackson- vs. TNM (UICC)-Klassifikation

Für die Stadieneinteilung des Peniskarzinoms existieren zwei konkurrierende Klassifikationen, zum einen die Klassifikation nach Jackson [33] und zum anderen die Klassifikation nach den Richtlinien der UICC [34]. Die von Jackson beschriebene Klassifikation basiert auf einer retrospektiven Analyse von Operationspräparaten und ist nach unserer Auffassung von geringer klinischer Relevanz. Die neue TNM-Klassifikation ist unseres Erachtens zu favorisieren. Die Einteilung ist äußerst präzise und spezifisch. Oberflächliche Peniskarzinome werden z. B. in einzelne Untergruppen aufgegliedert. Ferner werden dezidierte Unterschiede gemacht, ob eine oder mehrere Lymphknotenmetastasen pathohistologisch gefunden

werden. In Zukunft sollten einheitlich alle Studien bzw. Publikationen nach dem neuen TNM-System klassifiziert werden (Tab. 4).

7. THERAPIEALTERNATIVEN DER PRIMÄRLÄSION BEIM PENISKARZINOM

7.1. Tumorstadien: T_{IS} , T_A , T_1

7.1.1. Organerhaltene operative Therapie

Die operative Therapie des Peniskarzinoms ist streng stadienorientiert. Wir empfehlen eine organerhaltene operative Therapie für die Tumorstadien T_{IS} , T_A und T_1 -Tumoren. Radikale Zirkumzision, lokale Tumorexzision oder die ND-YAG-/CO₂-Laserkoagulation nach lokaler Tumorexzision sind beschriebene Therapiemodalitäten. T_A - oder T_{IS} -Tumore, die auf oder im distalen Vorhautblatt lokalisiert sind,

können – nach pathohistologischer Bestätigung eines ca. 2 cm weiten Sicherheitsabstandes – durch alleinige radikale Zirkumzision behandelt werden [35–37]. Peniskarzinome, die auf oder am proximalen Vorhautblatt lokalisiert sind, zeigten nach alleiniger Zirkumzision eine erhöhte Inzidenz an lokalen Rezidiven, so daß diese Patienten in ein engmaschiges Nachsorgeprogramm aufgenommen werden sollten [4, 38]. Indikation für eine ND-YAG- oder CO₂-Laserkoagulation sind oberflächliche Peniskarzinome der Vorhaut oder der Glans penis im Stadium T_{IS} , T_A und T_1 [39–41]. Rothenberger und Hofstetter berichteten über ihre krankheitspezifische 7-Jahres-Überlebensrate von 95 % nach ND-YAG-Laserkoagulation bei insgesamt 23 Patienten mit Peniskarzinomen: 4 Patienten zeigten ein lokales Tumorrezidiv, welches bei 3 Patienten erfolgreich nach einer zweiten Laserkoagulationssitzung behandelt wurde; bei einem der 4 Patienten wurde eine partielle Penektomie durchgeführt [42].

Der Vollständigkeit halber sei als weitere organerhaltene operative Therapie an dieser Stelle die Mohs Micrographic Surgery erwähnt [43]. Die Autoren berichteten über eine krankheitspezifische 5-Jahres-Überlebensrate von 86 % bei Patienten im Stadium I und 62 % im Stadium II (Jackson-Klassifikation) [44].

7.1.2. Nicht operative organerhaltene Therapie

Oberflächliche Peniskarzinome können auch durch alleinige Bestrahlungstherapie organerhaltend behandelt werden. Gebraulet und Lambin berichteten über ihre Erfahrungen mit der interstitiellen Brachy-Therapie mit Iridium-192, welches sie bei 109 Patienten therapeutisch eingesetzt hatten: Die 5- bzw. 10- Jahreskrankheitsspezifische Überlebensrate lag bei 74 bzw. 52 % [45]. Die alleinige Strahlentherapie der Primärläsion ist aber im Gegensatz zur alleinigen operativen Therapie mit einer erhöhten posttherapeutischen Morbidität verbunden. Urethrale und/oder meatale Strikturen, oberflächliche oder tiefe penile Haut- bzw. Gewebenekrosen, welche makroskopisch schwer von einem Tumorrezidiv zu unterscheiden sind, wurden beschrieben [46, 47]. Patienten, die durch eine alleinige Radiotherapie des Primärbefundes behandelt wurden, sollten bei erhöhter Inzidenz an potentiellen Spätrezidiven in eine engmaschige und langfristige Tumornachsorge aufgenommen werden. Sollte es nach Strahlentherapie zu einem Rezidiv kommen, ist die Indikation für eine partielle bzw. totale Penektomie gegeben.

Tabelle 4: TNM-Klassifikation des Peniskarzinoms (1993)

T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ (CIS)
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 benachbarte Organe
N0	Kein Anhalt für Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in solitärem oberflächlichem Leistenlymphknoten
N2	Metastase in multiplen uni- oder bilateralen oberflächlichen Leistenlymphknoten
N3	Metastasen in tiefen Leisten- oder Beckenlymphknoten (uni-/bilateral)
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Vorliegen von Fernmetastasen

7.2. Partielle oder totale Penektomie – Tumorstadium $T_{2, T_{3-4}}$

Peniskarzinome im Stadium T_2 , die die Glans penis oder den distalen Penisschaft befallen, sollten partiell penektomiert werden. Dabei muß ein 2 cm tumorfreier Sicherheitsabstand zum Primärbefund eingehalten werden. Ist der Penisstumpf nach partieller Penektomie inkl. Einbehaltung des geforderten Sicherheitsabstandes zu gering (< 2 cm), empfehlen wir in diesen Fällen die totale Penektomie mit gleichzeitiger Anlage eines perinealen Urethrostomas. Um die totale Penektomie in diesen Fällen zu vermeiden, wurde in Einzelfällen darüber berichtet, daß nach Durchtrennung des Ligamentum suspensorium penis und entsprechender Mobilisation im präpubischen Fettgewebe eine gewisse Penisstumpfverlängerung erzielt werden konnten [48]. Peniskarzinome im Bereich des proximalen Penisschaftes im Stadium T_2 sowie alle Peniskarzinome $> T_2$ sollten primär total penektomiert werden. Nach Anlage eines perinealen Urethrostomas erfolgt die Miktion im Sitzen.

8. DIE BEHANDLUNG DER REGIONALEN LYMPHKNOTEN UND IHRE KONTROVERSE

Peniskarzinome metastasieren primär in die oberflächlichen und tiefen Leistenlymphknoten. Vorhaut und Penisschafthaut drainieren Lymphe in die oberflächlichen, medial der Vena femoralis

liegenden Leistenlymphknoten. Der Lymphabfluß der Corpora cavernosa und der Glans penis liegt in den tiefen Leisten und/oder iliakalen Lymphknoten. Aufgrund der Kreuzung der Lymphabflußwege am distalen Penisschaft ist ein beidseitiger Lymphknotenbefall beschrieben [49–51]. Neben der Tumorgöße und der histologischen Differenzierung ist das pathohistologische Lymphknotenstadium einer der wichtigsten Prognosefaktoren bei Patienten, die an einem Peniskarzinom erkrankt sind. Bis zum heutigen Datum herrscht nach wie vor Uneinigkeit, welches therapeutische Verfahren bzw. welches diagnostische Vorgehen zum Ausschluß von Lymphknotenmetastasen das beste ist. Kontroversen bestehen auf der einen Seite darin, ob der metastatische Befall der Leistenlymphknoten in Abhängigkeit von der klinischen Präsentation des Patienten, dem Tumorstadium oder seiner Differenzierung feststellbar ist, oder ob bei Patienten mit Peniskarzinom und klinisch tastbaren Leistenlymphknoten eine frühe oder eine verzögerte inguinale Lymphadenektomie durchgeführt werden sollte.

In ca. 26–94 % der Fälle finden sich bei Patienten mit Peniskarzinomen tastbare Leistenlymphknoten bei der Erstuntersuchung [4, 52–54]. Es ist aber bekannt, daß 40 % dieser tastbaren Lymphknoten pathohistologisch keine Metastasen zeigen (falsch-positiv) und, daß normale, nicht tastbare Lymphknoten bei der Erstuntersuchung in 10–15 % pathohistologisch doch Karzinomanteile aufweisen können (falsch-negativ) [55].

Einseitig vergrößerte Lymphknoten sind pathohistologisch eher Lymphknotenmetastasen als bilateral tastbare Lymphknoten.

In der Literatur herrscht Einigkeit darüber, daß eine gewisse Korrelation zwischen Tumorgöße/-lokalisierung und der Inzidenz von Lymphknotenmetastasen zu sehen ist: Bei oberflächlich invasiven Tumoren oder Karzinomen, die auf die Glans penis begrenzt waren, lag die durchschnittliche Inzidenz bei 9 % (4–42 %); bei Männern mit Corpus cavernosum-infiltrierenden Karzinomen oder Tumoren, die den gesamten Penisschaft involvierten, lag die durchschnittliche Inzidenz einer Lymphknotenmetastasierung bei 47 % (21–66 %) [4, 38, 51, 52, 56–58]. Ebenfalls bietet die pathohistologische Differenzierung des Peniskarzinoms wertvolle Hinweise auf die mögliche Inzidenz einer Lymphknotenmetastasierung: Karzinome des Malignitätsgrades G1 14 %, G2 72 % und G3 96 % entsprechend der Klassifikation der WHO [51, 52].

Kombiniert man Tumorstadium und Tumordifferenzierung, so ist es einleuchtend, daß Patienten mit gut differenzierten T_1 -Tumoren selten lymphogene Metastasen aufweisen, im Gegensatz zu Patienten, die an einem schlecht differenzierten Peniskarzinom $> T_1$ erkrankten. Horenblas et al. [59] untersuchten an 118 Peniskarzinom-Patienten die verschiedenen Prognosefaktoren und berichteten über eine eindeutige Signifikanz zwischen dem Stadium des Primärtumors, dem Lymphknotenstadium und der Tumordifferenzierung: Die 5-Jahres-krankheitsspezifische

Überlebensrate für T₁-, T₂- und T₃-Tumoren lag bei 94 %, 59 % und 52 %; die 5-Jahres-krankheitsspezifische Überlebensrate bezogen auf die N-Kategorie lag bei 99 %, 57 %, 50 % und 17 % für das Lymphknoten-Stadium N₀, N₁, N₂ und N₃. Karzinome des Malignitätsgrades G3 zeigten im Vergleich zu G1-Tumoren ebenfalls eine deutliche Signifikanz bezogen auf die 5-Jahres-krankheitsspezifische Überlebensrate (47 % zu 79 %). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen G1- und G3-Tumoren wurde nicht beschrieben.

8.1. Klinisch nicht tastbare Lymphknoten

Die Ungewißheit über das beste Management von nicht tastbaren, oberflächlichen Leistenlymphknoten verstärkt sich durch die Tatsache, daß die uns zur Verfügung stehenden diagnostischen Verfahren mit geringer postoperativer Morbidität eine akkurate Lymphknoten-Staginguntersuchung nicht zulassen. Cabanas [26] favorisiert die „sentinal node biopsy“. In seinen Untersuchungen an durchgeführten Lymphangiogrammen bei Patienten mit Peniskarzinomen konnte er zeigen, daß die erste Lymphknotenstation bei Patienten mit Peniskarzinomen im Bereich des sogenannten sentinal node lag. Dieser Lymphknoten liegt topographisch medial der Kreuzung der Vena epigastrica superficialis und Vena saphena magna. In der Literatur wurden aber mehrere Fälle von lymphogen disseminierten Peniskarzinomen beschrieben, bei denen allsamt initial eine unauffällige, das heißt karzinomfreie sentinal node biopsy durchgeführt wurde [38,

60, 61]. Pettaway et al. beschrieben, daß 25 Patienten ihres Kollektivs nach unauffälliger sentinal node biopsy im späteren Verlauf eine inguinale Metastasierung aufwies und forderten aufgrund der hohen falsch-negativen Aussagekraft, daß diese Staging-Untersuchung in Zukunft vermieden werden sollte.

Der akkurate Lymphknotenstatus sollte so früh wie möglich evaluiert werden. Dies wiederum ist gleichbedeutend mit der seit langem bestehenden Kontroverse zwischen der Indikation für eine frühe oder verzögerte Lymphadenektomie bei Patienten mit nicht tastbaren Leistenlymphknoten und gesichertem Peniskarzinom. Die frühe oder auch prophylaktische ilioinguinale Lymphadenektomie wird entweder bei der operativen Therapie des Primärtumors gleichzeitig oder in einem Zeitintervall von ca. 4–5 Wochen nach Primärtumorthherapie durchgeführt. Die verzögerte Lymphknotendisektion ist definiert als operative Intervention suspekt bzw. tastbar gewordener Lymphknotenkonglomerate während der Tumornachsorge. Einige Autoren sehen die Indikation einer frühen Lymphadenektomie dahingehend gerechtfertigt, da sich im Vergleich zur verzögerten Lymphadenektomie ein deutlicher Unterschied in der Überlebensrate bei Patienten mit Peniskarzinomen und nicht palpablen Lymphknoten zeigte: Die 5-Jahres-krankheitsspezifische Überlebensrate lag bei Männern mit invasivem Peniskarzinom und nicht palpablen Lymphknoten bei der frühen Lymphadenektomie zwischen 57 und 100 %, dagegen bei nur 8 bis

24 % bei Patienten, bei denen eine verzögerte Lymphadenektomie durchgeführt wurde [3, 38, 51, 63]. Die ilioinguinale Lymphadenektomie ist mit einer deutlich erhöhten postoperativen Morbidität verbunden, und dieses Faktum wird von vielen als Begründung bzw. Rechtfertigung für eine verzögerte Lymphadenektomie herangeführt [38, 51, 64]. Ravi [65] berichtete über 231 inguinale und 174 ilioinguinale Lymphknotendisektionen bei 234 Patienten mit Peniskarzinom. In der Gruppe der inguinal Lymphadenektomierten zeigte sich eine Wundinfektionsrate von 18 %, Hautnekrosen in 61 % und eine Serombildung in 5 %. In der Patientengruppe, die ilioinguinal lymphadenektomiert wurden, fand sich eine Wundinfektionsrate von 14 %, Hautnekrosen von 16 % und Serombildung in 29 %. Um diese erhöhte Inzidenz an postoperativer Morbidität senken zu können, empfahl die Arbeitsgruppe um Ravi den plastischen Verschluss des Dissektionsgebietes mit einem Muskelhaut-Schwenklappen. Mit dieser Operationstechnik zeigte sich eine fast 100 %ige primäre Wundheilung in ihrem Krankengut. Wir haben gute Erfahrungen mit dem Omentum majus gemacht, welches nach entsprechender Mobilisation unter dem Leistenband durchgezogen wird, um es über der Dissektionsstelle auszubreiten.

8.2. Klinisch und pathologisch positive Leistenlymphknoten

Unabhängig davon, ob eine frühe oder verzögerte Lymphknotendisektion durchgeführt wurde, ist die Präsenz pathohistologisch

positiver Lymphknoten einer der schlechtesten Prognosefaktoren bei Patienten mit Peniskarzinomen. Wenn die tiefen inguinalen Lymphknoten metastatisch befallen sind, ist die Überlebenschance des Patienten minimal. Beim Befall der tiefen Beckenlymphknoten ist die Prognose infaust [3, 38, 51, 54, 56, 58, 66].

8.3. Was ist die ideale Indikation zur Lymphknotendisektion?

Horenblas et al. [67] fanden eine klare Relation zwischen Tumorstadium, histologischer Differenzierung und der Möglichkeit einer Lymphknotenmetastasierung. Bei Patienten mit T_{1,2}, WHO GI-II-Karzinomen fand sich eine statistisch signifikant geringe Lymphknotenmetastasierung. Aus diesem Grunde empfahlen sie, bei diesen Patienten auf eine inguinale Lymphadenektomie zu verzichten und die Patienten in ein engmaschiges Nachsorgeprogramm aufzunehmen. Patienten mit Stadium T₂-, WHO GIII- oder Tumorstadien T₃- oder operablen T₄-Tumoren sollten wegen der hohen Wahrscheinlichkeit von klinisch okkulten Lymphknotenmetastasen frühzeitig lymphadenektomiert werden. Darüberhinaus empfahlen die Autoren eine kontralaterale und pelvine Lymphknotendisektion, wenn 2 oder mehrere positive Lymphknoten auf einer Seite gefunden wurden. Eine primäre pelvine Lymphknotendisektion sollte nach ihrer Meinung bei Männern durchgeführt werden, bei denen initial über eine Biopsie pathohistologisch positive inguinale Lymphknoten diagnostiziert wurden.

Abi-Aad und deKernion [68] definieren ihre Indikation zur Lymphknotendisektion wie folgt: Patienten mit oberflächlichem, nicht in die Corpora cavernosa infiltriertem Peniskarzinom und unauffälligen, nicht tastbaren Leistenlymphknoten sollten nach operativer Therapie des Primärtumors in ein engmaschiges Follow up-Programm aufgenommen werden, ohne daß eine frühe Lymphknotendisektion durchgeführt wurde. Patienten, bei denen auch nach einer antibiotischen Therapie sich nach 4–5 Wochen nach wie vor tastbare Lymphknotenkonglomerate in der Leistenregion zeigten, sollten lymphadenektomiert werden. Bei positiven oberflächlichen Lymphknoten sollte eine bilaterale tiefe inguinale Dissektion durchgeführt werden. Bei Peniskarzinom-Patienten mit Infiltration in die Corpora cavernosa, unabhängig, ob die Lymphknoten tastbar sind oder nicht, sollte eine bilaterale inguinale und pelvine Lymphadenektomie durchgeführt werden.

An der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universität Bonn empfehlen wir momentan folgendes Therapieschema: Anlehnend an die fast 100 %ige Überlebenschance von oberflächlichen T_{1s}, T₁, WHO GI-Karzinomen [51, 67] empfehlen wir bei nicht suspekten Leistenlymphknoten beidseits eine engmaschige Tumornachsorge nach operativer Therapie des Primärtumors. Eine frühe beidseitige Lymphadenektomie sollte bei allen Tumorstadien T₁ bis T₄, WHO GII–III bei nicht tastbaren Lymphknoten durchgeführt werden. Sollten die schon bei der Erstbefundung beidseits klinisch auffälligen Lymphknoten-

konglomerate trotz einer 4- bis 6-wöchentlichen Antibiose nach operativer Primärtumorversorgung weiterhin persistieren, ist in Relation zum Ausmaß der Lymphknotenbeteiligung die Indikation zur palliativen Lymphknotendisektion äußerst streng zu stellen, da neben dem prognostisch fehlenden Benefit mit einer erhöhten postoperativen Morbidität trotz modifizierter Operationstechnik zu rechnen ist.

9. DIE ROLLE DER CHEMOTHERAPIE BEIM PENISKARZINOM BLEIBT UNKLAR

Der Einsatz bzw. die Rolle der Chemotherapie ist ebenfalls unsicher bzw. umstritten. Einzig und allein werden gute bzw. komplette Remissionen unter kurativer Zielsetzung in der oberflächlichen topischen Anwendung bei Carcinomata in situ (CIS) mit 5-Fluorouracil-Creme berichtet [69]. Der Einsatz von Cis Platin als Monotherapie oder in Kombination mit 5-Fluorouracil, Methotrexat oder Bleomycin bei Patienten mit Peniskarzinom und lymphogener Metastasierung zeigt in einigen Fällen partielle Remissionen [69–71]. Eine neoadjuvante (induktive) Polychemotherapie mit der Kombination Vincristin, Bleomycin und Methotrexat wurde von Pizzocarro et al. [72] bei Patienten mit großen, fixierten inguinalen Lymphknotenmetastasen vorgestellt. Bei insgesamt 8 von 11 Patienten konnte nach induktiver Polychemotherapie eine Tumormassenreduktion erzielt werden, so daß nach einer

Salvage-Lymphadenektomie 4 von diesen 8 Patienten für 2 bis 6 Jahre ohne Nachweis einer Tumorprogression waren.

10. MÖGLICHE NEUE THERAPIEOPTIONEN

Anlehnend an zufriedenstellende Ergebnisse einer Kombinationstherapie mit Interferon-alpha-2a und einem Vitamin-A-Derivat-Retinoid bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Haut könnte sich zukünftig möglicherweise eine induktive bzw. adjuvante Therapiealternative bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Penis etablieren [73, 74]. Die hohe Prävalenz humaner Papillom-Virus-DNA bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Penis ist beschrieben, und demzufolge scheinen Therapieversuche mit Interferon-Alpha-2b in Kombination mit einer Cisplatin-Monotherapie vielversprechende Ansatzpunkte einer organerhaltenden Therapiealternative nicht invasiv wachsender Peniskarzinome zu wählen [75]. In ihrer Serie beobachteten die Autoren, daß nach induktiver Therapie mit der Kombination Interferon-alpha-2b und Cisplatin in 75 % ihrer Fälle Remissionen beobachtet wurden. Für die Behandlungsalternative mit Interferon-alpha-2a und Retinoid sowie für die Kombination mit Interferon-alpha-2b und Cis Platin sind aber prospektive Studien an größeren Fallzahlen gefordert, um die klinische Relevanz bzw. die mögliche Therapiealternative zukünftig einsetzen zu können.

11. LEBENSQUALITÄT

Die operative Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Penis ist oft aufgrund des partiellen oder totalen Organverlustes mit einem hohen psychologischen Trauma verbunden. „Verstümmelung“ und das kosmetische Resultat verbunden mit einer Verminderung der sexuellen Aktivität des Patienten sind Gründe für Therapieverweigerung. Opjordsmoen und Fossa [76] berichteten über ihre retrospektive Studie über operativ erfolgreich therapierte Patienten mit Peniskarzinom bezüglich der postoperativen Lebensqualität und des psychologischen Wohlbefindens. 23 % von 30 Männern berichteten im Nachhinein, daß sie, wenn sie noch einmal über das therapeutische Konzept zu entscheiden hätten, aufgrund des jetzt bestehenden Verlust der sexuellen Aktivität ein therapeutisches Konzept wählen würden, welches eine kürzere Überlebenschance mit sich bringt, und auf der anderen Seite die sexuelle Aktivität sichert. Aus diesem Grunde ist es nach Aussage der Autoren wünschenswert, das therapeutische Konzept und die Alternativen bzw. die postoperative Morbidität und die Konsequenzen bzw. Einschränkungen in der Lebensqualität ausführlichst mit den Patienten und seinem Umfeld zu besprechen. In besonderen Fällen ist sicherlich sogar eine psychologische Begleittherapie indiziert.

Literatur:

1. Persky L. Epidemiology of cancer of the penis. *Recent Results Cancer Res* 1977; 60: 97–109.
2. Paymaster JC, Gangadharan P. Cancer of the penis in India. *J Urol* 1967; 97: 110–3.
3. Ornellas AA, Seixas AL, Marota A. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. *J Urol* 1994; 151: 1244–9.
4. Narayana AS, Olney LE, Loening SA. Carcinoma of the penis: Analysis of 219 cases. *Cancer* 1982; 49: 2185–7.
5. Hellberg GJ, Valentin J, Eklund T, Nilsson St. Penile cancer: is there an epidemiological role for smoking and sexual behaviour? *Br Med J* 1987; 295: 1306–8.
6. Buddington WT, Kickham CJE, Smith WE. An assesment of malignant disease of the penis. *J Urol* 1963; 89: 442–5.
7. Brühl P. Das Peniskarzinom. *Urologe B* 1987; 27: 3–7.
8. Fraley EE, Zhang G, Sazama R. Cancer of the penis: Prognosis and treatment plans. *Cancer* 1985; 55: 1618–20.
9. Peterson RO. Penis. In: Lippincott JB (ed). *Urologic Pathology*. Saunders WB, Philadelphia, 1986; 691.
10. Gissmann L, DeVilliers EM, Hausen H. Analysis of human genital warts (condylomata acuminata) and other genital tumors for human papilloma virus type 6 DNA. *Int J Cancer* 1982; 29: 143–6.
11. Gissmann L, Wolnik L, Ikenberg H, Koldovsky U, Schnürich HG, Hausen H. Human papilloma virus types 6 and 11 sequences in genital and laryngeal papillomas and some cervical cancers. *Proc Natl Acad Sct USA* 1983; 80: 560–3.
12. Ikenberg H, Gissmann L, Gross G, Grussendorf-Cohnen EI, Hausen H. Human Papilloma virus type 16 related DNA in genital Bowen's disease and in Bowenoid papulosis. *Int J Cancer* 1983; 32: 563–5.
13. McCane DJ, Kalache A, Ashdown K, Andrade L, Menezes F, Smith P, Doll R. Human papilloma viruses types 16 and 18 in carcinoma of the penis from Brazil. *Int J Cancer* 1986; 37: 55–9.
14. Strohmeyer T. Das Peniskarzinom: Ätiologische Bedeutung der Papillomviren. *Hautarzt* 1993; 44: 113–34.

Priv.-Doz. Dr. med. G. Schoeneich

1984 Approbation. 1984–1987 Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefäßchirurgie der Universität Bonn. 1987 bis 1992 Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universität Bonn. 1992 Facharzt für Urologie. 1992 Oberarzt an der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universität Bonn. Seit 1997 Leitender Oberarzt ebenda. Mai 1998 Venia legendi für das Lehrgebiet Urologie der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

Korrespondenzadresse:

OA Priv.-Doz.
Dr. med. G. Schoeneich
Klinik und Poliklinik für Urologie der Universität Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25
D-53105 Bonn

15. Cupp MR, Malek RS, Goellner JR, Smith TF, Espy MJ. The detection of human papillomavirus desoxyribonucleic acid in intraepithelial, in situ, verrucous and invasive carcinoma of the penis. *J Urol* 1995; 154: 1024–9.
16. Barasso R, de Brux J, Croissant O. High prevalence of papillomavirus-associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 1987; 317: 916–8.
17. Stern RS and Members of the Photochemotherapy Follow up Study. Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralens and ultraviolet A radiation (PUVA) and ultraviolet B radiation. *N Engl J Med* 1990; 322: 1093–6.
18. Burgers JK, Badalement RA, Drago JS. Penile Cancer: Clinical presentation, diagnosis and staging. *Urol Clin N Am* 1992; 19: 247–56.
19. Maiche AG, Pyrhönen S. Clinical staging of cancer of the penis: by size, by location or depth of infiltration. *Eur Urol* 1990; 18: 16–22.
20. Chesney TM, Murphy WM. Diseases of the penis and scrotum. In: Murphy WM (ed) *Urologic Pathology*. Saunders WB. Philadelphia, 1989; 392.
21. Casado M, Jimenez F, Borbujo J. Spontaneous healing of Kaposi's angiosarcoma of the penis. *J Urol* 1988; 139: 1313–4.
22. Lowe FC, Lattimer DG, Metroka CE. Kaposi's sarcoma of the penis in patients with acquired immunodeficiency syndrom. *J Urol* 1989; 142: 1475–8.
23. Vapnek JM, Hricak H, Carroll PR. Recent advances in imaging studies for staging of penile and urethral carcinoma. *Urol Clin N Am* 1992; 19: 257–66.
24. Raghavaiah NV. Corpus cavernosogram in the evaluation of carcinoma of the penis. *J Urol* 1978; 120: 423–5.
25. Horenblas S, Kröger R, Gallee MPW, Newling DWW, van Tinteren H. Ultrasound in squamous cell carcinoma of the penis: a useful addition to clinical staging? *Urology* 1994; 43: 702–7.
26. Cabanas RM. An approach for treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456–66.
27. Luciani L, Pisciole F, Scappini P, Pusioli T. Value and role of percutaneous regional node aspiration cytology in the management of penile cancer. *Eur Urol* 1984; 10: 294–302.
28. Catalona WJ. Modified inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis with preservation of saphenous veins: technique and preliminary results. *J Urol* 1988; 140: 306–9.
29. Kato HT, Torigoe T. Radioimmunoassay for tumor antigen of human cervical squamous cell carcinoma. *Cancer* 1977; 40: 1621–8.
30. Meier W, Eiermann W, Stieber P, Fateh-Moghadam A, Hepp H. Erfahrungen mit dem SSC Antigen, einem neuen Tumormarker für Karzinome der Cervix uteri. *Geburtsh Frauenheilk* 1989; 49: 625–9.
31. Wishonow KI, Johnson DE, Fritsche H. Squamous cell carcinoma antigen (TA-4) in penile carcinoma. *Urology* 1990; 36: 315–7.
32. Wiese M, Jansen D, Schlichter A. Unpublished data, 1995.
33. Jackson SM. The treatment of carcinoma of the penis. *Br J Surg* 1966; 53: 33–5.
34. International Union Against Cancer. TNM-Atlas. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, New York. 3. Auflage 1993; 234–40.
35. Bissada NK. Conservative extirpative treatment of carcinoma of the penis. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 283–90.
36. Brühl P. Penistumoren. In: Krück F, Kaufmann W (eds). *Therapieshandbuch*, E 21. Urban Schwarzenberg, München, 1992; 1–4.
37. Dekernion JB, Tynberg P, Pesky L, Fegen JP. Carcinoma of the penis. *Cancer* 1973; 32: 1256–62.
38. McDougal WS, Kirchner FK jr, Edwards RH, Killon LT. Treatment of carcinoma of the penis: The case of primary lymphadenectomy. *J Urol* 1986; 136: 38–41.
39. Kriegmaier M, Rothenberger KH, Spitzenpfeil E, Schmeller N, Hofstetter A. Neodymium-YAG laser treatment for carcinoma of the penis. *J Urol* 1990; 143: 351A.
40. Schoeneich G, Vogel J, Miersch WD. Carcinoma of the penis: The possibility of organ preservation by Nd:YAG laser treatment. *Onkologie* 1993; 16: 94–9.
41. Malloy JJ, Wein AJ, Carpinello VL. Carcinoma of the penis treated with neodymium YAG-laser. *Urology* 1988; 31: 25–9.
42. Rothenberger KH, Hofstetter A. Lasertherapie des Peniskarzinoms. *Urologe A* 1994; 33: 291–4.
43. Mohs FE, Snow SN, Messing EM, Kulgitsch ME. Microscopically controlled surgery in the treatment of carcinoma of the penis. *J Urol* 1985; 133: 961–6.

44. Mohs FE, Snow SN, Larson PO. Mohs micrographic surgery for penile tumors. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 291–304.
45. Gebraulet A, Lambin P. Radiation therapy of cancer of the penis: Indications, advantages and pitfalls. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 325–32.
46. Haile K, Delclos L. The place of radiation therapy in the treatment of carcinoma of the distal end of the penis. *Cancer* 1980; 45: 1980–4.
47. Salaverria JC, Hope-Stone HF, Paris MD. Conservative treatment of carcinoma of the penis. *Br J Urol* 1979; 52: 32–5.
48. Das S. Penile amputations for the management of primary carcinoma of the penis. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 277–82.
49. Daseler GH, Anson BH, Reiman AF. Radical excision of the inguinal and iliac lymph glands: A study based upon 450 anatomical dissections and supportive clinical observations *Surg Gynecol Obstet* 1948; 87: 679–84.
50. Dewire D, Lepor H. Anatomic considerations of the penis and its lymphatic drainage. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 211–9.
51. Fraley EE, Zhang G, Manivel C, Niehans G. The role of ilioinguinal lymphadenectomy and significance of histological differentiation in treatment of carcinoma of the penis. *J Urol* 1989; 142: 1478–82.
52. Solsona E, Oborra I, Ricos JV. Corpus cavernosum invasion and tumor grade in the prediction of lymph node condition in penile carcinoma. *Eur Urol* 1992; 22: 115–8.
53. Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JFM. Squamous cell carcinoma of the penis: accuracy of tumor, nodes and metastases classification system, and role of lymphography, computerized tomography scan and fine needle aspiration cytology. *J Urol* 1991; 146: 1279–83.
54. Srinivas V, Morse MF, Herr HW. Penile cancer: relation of extent of nodal metastases to survival. *J Urol* 1987; 137: 880–2.
55. DeKernion JB, Tynbery P, Persky L, Fegen JP. Carcinoma of the penis. *Cancer* 1973; 32: 1256–9.
56. Young MJ, Reda DJ, Waters WB. Penile carcinoma: a twenty-five-year experience. *Urology* 1991; 38: 528–32.
57. Pettaway CA, Stewart D, Vuitch F. Penile squamous carcinoma: DNA flow cytometry versus histopathology for prognosis. *J Urol* 1991; 145: 367A (abstr 618).
58. Fraley EE, Zhang G, Sazyma R, Lange PH. Cancer of the penis. Prognosis and treatment plans. *Cancer* 1985; 55: 1618–24.
59. Horenblas S, van Tinteren H. Squamous cell carcinoma of the penis: IV. Prognostic factors of survival: analysis of tumor, nodes and metastases classification system. *J Urol* 1994; 151: 1239–43.
60. Perinetti E, Crane DB, Catalona WJ. Unreability of sentinel lymph node biopsy for staging penile cancer. *J Urol* 1980; 124: 734–6.
61. Wespes E, Simon J, Schulman CC. Cabanas approach: Is sentinel node biopsy reliable for staging penile carcinoma? *Urology* 1989; 28: 279–82.
62. Pettaway CA, Pisters LL, Dinney CPN, Jularbal FE, Swanson DA, von Eschenbach AC, Ayala A. Sentinel lymph node dissection for penile carcinoma: the M.D. Anderson cancer center experience. *J Urol* 1995; 154: 1999–2003.
63. Johnson DE, Lo RK. Management of regional lymph nodes in penile carcinoma. Five-year results following therapeutic groin dissection. *Urology* 1984; 24: 308–11.
64. Ornellas AA, Seixas ALC, de Moraes JR. Analysis of 200 lymphadenectomies in patients with penile carcinoma. *J Urol* 1991; 146: 330–2.
65. Ravi R. Morbidity following groin dissection for penile carcinoma. *Br J Urol* 1993; 72: 941–5.
66. 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.
67. Horenblas S, van Tinteren H, Delemarre JF, Moonen LM, Lustig V, van Waardenburg EW. Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. *J Urol* 1993; 149: 492–7.
68. Abi-Aad AS, deKernion JB. Controversies in ilioinguinal lymphadenectomy for cancer of the penis. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 319–24.
69. Roth St, Rathert P. Chemotherapie des Peniskarzinoms. *Urologe A* 1990; 30: 10–6.
70. Kattan J, Culine S, Droz JP, Fadel E, Court B, Perrin JL, Wibault P, Haie-Meder C. Penile cancer chemotherapy: 12-years' experience at Institut Gustave-Roussy. *Urology* 1993; 42: 559–62.
71. Eisenberger MA. Chemotherapy of carcinoma of the penis and urethra. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 333–8.
72. Pizzocarro G, Piva L. Primary chemotherapy and surgery for fixed inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 1992; 147: 369A.
73. Ubrig B, Roth ST. Peniskarzinom - Neues zu Ätiologie, Prognose und Therapie. *Akt Urol* 1995; 26: 281–389.
74. Lippmann SM, Parkinson DR, Itri LM, Weber RS, Schantz StP, Ota DM. 13-cis retinoic acid and interferon alpha-2a: effective combination therapy for advanced squamous cell carcinoma of the skin. *J Nat Cancer Inst* 1992; 84: 235–41.
75. Mitropoulos D, Dimopoulos MA, Kiroudi-Voulgari A, Zervas A, Dimopoulos C, Logothetis CF. Neoadjuvant cisplatin and interferon-alpha 2B in the treatment and organ preservation of penile carcinoma. *J Urol* 1994; 152: 1124–6.
76. Opjordsmoen S, Fossa SD. Quality of life in patients treated for penile cancer. a follow up study. *Br J Urol* 1994; 74: 652–7.

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](#)