

Aus der Klinik und Poliklinik für Urologie  
der Universitätsmedizin Rostock  
Direktor: Prof. Dr. med. Oliver Hakenberg

---

**Die prognostische Bedeutung des Lymphknotenstatus und der  
inguinalen Lymphadenektomie beim Peniskarzinom**

**DISSERTATION**

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der  
Medizinischen Fakultät  
der Universität Rostock

vorgelegt von: Barakat, Bara  
geb. am: 03.07.1978 in Aleppo

Rostock, 15. Juli 2015

Tag der mündlichen Prüfung: 24.02.2016

Tag der Abgabe: 15.07.2015

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Oliver Hakenberg  
Urologische Klinik und Poliklinik - Universität Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Hans Heynemann  
Urologische Klinik und Poliklinik- Universität Halle
3. Gutachter: Prof. Dr. med. Michael Fröhner  
Urologische Klinik und Poliklinik- Universität Dresden

**Ich  
danke  
meinen Eltern,  
meiner lieben Frau  
und  
meinen Kindern.**

## Inhaltsverzeichnis

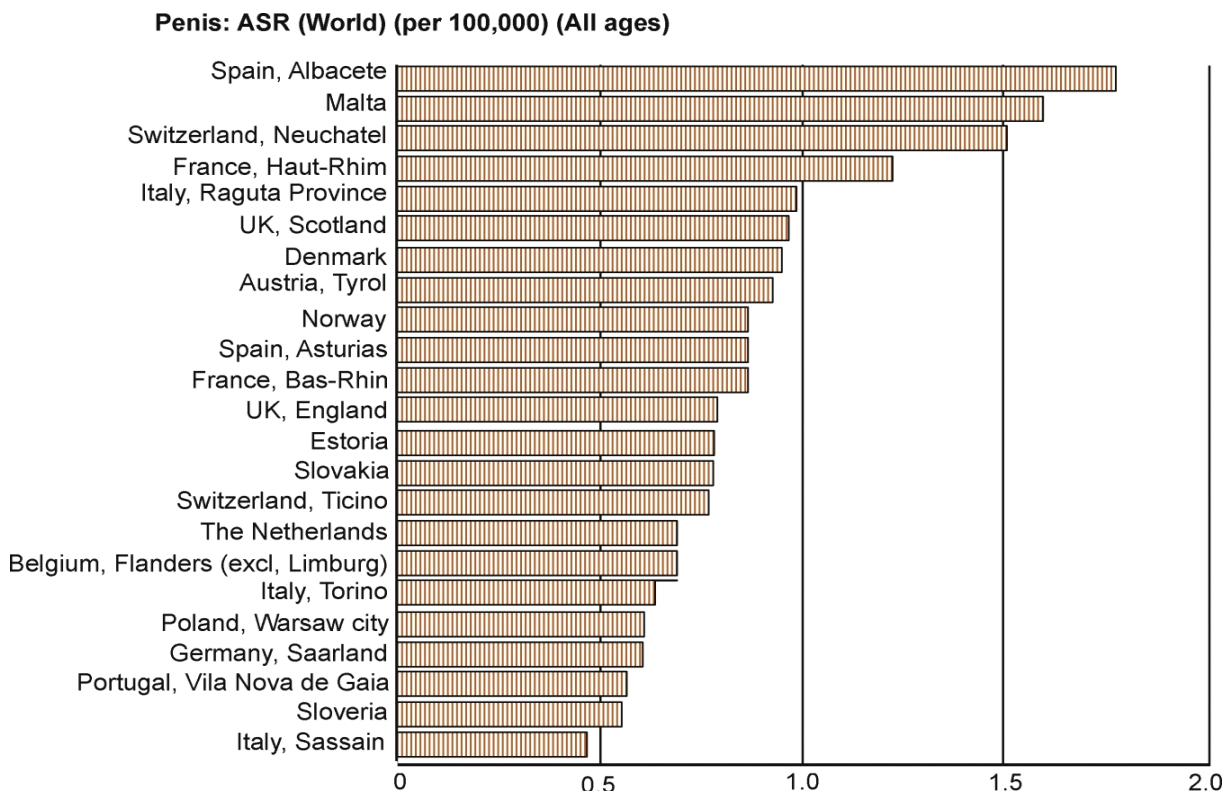
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
1.1 Inzidenz und Epidemiologie .....	5
1.2 Ätiologie und Risikofaktoren.....	6
1.3 Pathologie .....	7
1.4 Klinik und Diagnostik.....	10
1.5 Therapie .....	10
1.6 Management der inguinalen Lymphknoten.....	11
1.7 Anatomie der inguinalen Lymphknoten.....	12
1.8. Lymphadenektomie .....	14
<b>2. Materialien und Methodik</b> .....	<b>20</b>
2.1 Patientengut .....	20
2.2 Datenerhebung.....	20
2.3 Erfasste postoperative Komplikationen nach Lymphadenektomie .....	20
2.4 Ein-/ Ausschlusskriterien .....	21
2.5 Patientenkollektiv .....	21
2.6 Komorbiditäten .....	22
2.7 Telefonisches Interview .....	22
2.8 Statistische Auswertung .....	22
<b>3. ERGEBNISSE</b> .....	<b>24</b>
3.1 Klinisches Follow-Up .....	24
3.2 Body-Mass-Index (BMI).....	24
3.3 Lokale Tumorstadien .....	25
3.4 Verteilung positiver Lymphknoten.....	26
3.5 Häufigkeit von Komplikationen .....	27
3.6 Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier im eigenen Kollektiv .....	29
3.7 Alter und Komplikationen.....	39
3.8 Body-Mass-Index .....	40
3.9 Vakuumversiegelungstherapie .....	42
<b>4. DISKUSSION</b> .....	<b>44</b>
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>49</b>
<b>6. Thesen</b> .....	<b>51</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>52</b>
<b>8. Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>57</b>
<b>9. Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>58</b>
<b>10. Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>59</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Inzidenz und Epidemiologie

Das Peniskarzinom ist ein seltener Tumor des Mannes mit einer Inzidenz von 0,1-0,9/100.000 pro Jahr in Westeuropa und macht nur 0,1-1,0% aller Malignome des Mannes aus. Es scheint dabei auch geographische Unterschiede in westlichen Ländern bezüglich der Häufigkeit der Krankheitsfälle zu geben. Insbesondere wurde eine höhere Inzidenz in Nordamerika von 1,01 pro 100.000 pro Jahr gefunden (Parkin et al., 2002).

In anderen Teilen der Welt wie Südamerika, Südostasien und Teilen Afrikas ist die Inzidenz des Peniskarzinoms hingegen viel höher und macht 1-2% der malignen Erkrankungen bei Männern aus (Parkin et. al., 2002).



**Abbildung 1: Jährliche Inzidenz (weltweit standardisiert) des Peniskarzinom in europäischen Regionen.** *Quelle: Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VIII. IARC Scientific*

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose weisen zwei Drittel bis drei Viertel der Patienten einen organ-begrenzten Tumor auf, während sich bei 17-45% bereits inguinale Lymphknotenmetastase oder Fernmetastasen darstellen lassen (Bouchot O, et al., 2004). Fernmetastasen sind in der Spätmanifestation bei fortgeschrittenen Tumoren in bis zu 10% der Patienten in Lunge, Leber, Knochen oder Gehirn festzustellen.

## 1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie des Peniskarzinoms ist nicht vollständig geklärt. Verschiedene Risikofaktoren werden als Ursachen für das Auftreten eines Peniskarzinoms angesehen. Zahlreiche Studien konnten einen Zusammenhang zwischen chronisch entzündlichen Veränderungen am Penis und der Entwicklung eines Peniskarzinoms nachweisen. Chronische irritative Veränderungen des inneren Präputialblattes begünstigen die Ausbildung einer Fibrose mit Vorhautverengung (Phimose).

Die Phimose wird häufig als Risikofaktor für die Entstehung des Peniskarzinoms angeführt. Durch ungenügende Genitalhygiene entstehen chronische Entzündungen mit karzinogener Wirkung. Eine deutlich geringere Inzidenz findet sich bei Patienten mit Zirkumzision im Kindesalter.

Eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung eines Peniskarzinoms spielt die Exposition gegenüber humanen Papilloma-Viren (HPV) (Rubin MA. et al., 2001). Das HP-Virus induziert die Onkogenese durch die Wechselwirkung mit Onkogenen und Tumor-Suppressor-Genen (P53, Rb Gene) (Kayes O, et al., 2007). Es gibt etwa 70 verschiedene HP-Viren, von denen insbesondere die Subtypen 16 und 18 als kokarzinogene Faktoren bei der Entwicklung eines Peniskarzinom angesehen werden (Dillner et al., 2000; Cubilla et al., 2004). Während die Entstehung des Zervixkarzinoms zu 100% mit einer HPV- Infektion assoziiert ist, kann ein HPV jedoch nur bei etwa 30-50% aller Peniskarzinome nachgewiesen werden (Kayes O, et al., 2007). Derzeit gibt es keine Empfehlung für den Einsatz von HPV-Impfungen bei Jungen.

Andererseits sind chronisch entzündliche Vorläuferläsionen wie Lichen sclerosus und Balanitis xerotica obliterans ein Risikofaktor für ein Plattenepithelkarzinom. Bei Lichen sclerosus et atrophicus entstehen einzelne erythromatöse Plaques, die weißlich atrophische Narben ausbilden.

Das Peniskarzinom entwickelt sich über prämaligne Zwischenstufen (penile intraepitheliale Neoplasie, PIN). Das Carcinoma in situ geht den invasiven Stufen des penilen Plattenepithelkarzinoms voraus.

Obligate Präkanzerosen sind:

- **Bowenoide Papulose:** sie tritt vor allem bei jüngeren Männern als singuläre oder multiple Läsionen auf.
- **Morbus Bowen:** sie betrifft vor allem ältere Männer über 40 Jahren und imponiert als braunrote Plaque am Penis.
- **Erythroplasie de Queyrat:** sie erscheint als flaches, rötliches und erythromatöses Plaque am inneren Präputialblatt oder der Glans.

### 1.3 Pathologie

Es werden verschiedene histologische Formen des Peniskarzinoms unterschieden. Die häufigste Form stellt das „klassische Plattenepithelkarzinom“ mit einer Rate von 65% dar. Die anderen histologischen Subtypen des Peniskarzinoms sind seltener, unterscheiden sich aber in ihrer Prognose.

Dem klassischen Plattenepithelkarzinom folgt in der Häufigkeit der basaloide Subtyp mit einer Inzidenz von 4-10% und hoher Metastasierungstendenz. Der sarkomatoide Typ (1–3%) hat wie der basaloide Subtyp ein deutlich aggressiveres Potenzial mit früher Metastasierung. Im Gegensatz dazu metastasieren verruköse (3–8%) und kondylomatöse Subtypen des penilen Plattenepithelkarzinoms seltener. Die verrukösen Subtypen wachsen mit einer Inzidenz von 3-8% exophytisch und metastasieren selten.

Basaloides Karzinom	4-10% schlechte Prognose, frühe Metastasierung
Warziges Karzinom	7-10% gute Prognose, selten Metastasierung
Verruköses Karzinom	3-8% gute Prognose, keine Metastasen
Papilläres Karzinom	5-15% gute Prognose, selten Metastasierung
Sarkomatoides Karzinom	1-3% schlechte Prognose, frühe Metastasierung

**Tabelle 1: Die histologischen Subtypen des Peniskarzinoms**

Als häufigste genetische Alteration des Peniskarzinoms finden sich Heterozygotieverluste („loss of heterozygosity“) im Primärtumor (2q, 6p, 8q, 9p, 12q und 17p13). Ebenso ist die genetische Instabilität in den korrespondierenden Lymphknotenmetastasen erhöht (3p, 6p, 6q, 8q, 9p, 11q, 12q, 15q, 17p und 18q)

(Poetsch M, et al., 2007). Eine höhere Metastasierungsrate fand sich bei Heterozygotie-Verlusten bei 6p (Poetsch M, et al., 2007). Eine wesentliche Rolle bei der Entstehung und Progression des Peniskarzinoms spielt offensichtlich die Inaktivierung der Tumorsuppressorgene p16 und p53. Eine mögliche Ursache dafür ist ihre Interaktion mit den HPV-Onkogenen E6 und E7.

Die histologische Diagnose des Peniskarzinoms erfolgt nach den Klassifikations-Richtlinien der WHO (WHO-Classification of Tumours; Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2004). Wie bei allen anderen Malignomerkrankungen wird anhand der Ausbreitung des Tumorleidens eine Stadieneinteilung vorgenommen. Man unterscheidet Frühstadien, die nicht invasiv wachsen, von invasiv wachsenden Tumoren mit zunehmender Infiltration beispielsweise der Schwellkörper oder der Harnröhre.

Prognostisch spielen vor allem die Eindringtiefe (pT-Kategorie), der Malignitätsgrad und das Ausmaß der vaskulären Invasion (lymphatisch oder venös) sowie besonders die Möglichkeit einer Lymphknotenmetastasierung eine wichtige Rolle (Culkin DJ, bee TM 2003).

Im T1-Stadium wird subepitheliales Bindegewebe infiltriert. Im T1a-Stadium bleibt der Tumor des infiltrierten subepithelialen Bindegewebes ohne lymphatische Gefäßinvasion. Im Gegensatz dazu findet man im T1b-Stadium Tumoren mit lymphovaskulären Invasion.

Das T2-Stadium zeichnet sich durch Infiltration des Corpus spongiosum oder cavernosum aus. Der Nachweis einer vaskulären Invasion korreliert eng mit dem Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen. Hierbei metastasiert das Peniskarzinom zunächst in beidseitige inguinale Lymphknoten. Die Ausbreitung erfolgt im weiteren Verlauf in die tiefen ipsilateralen pelvinen Lymphknoten und in die Region der paraaortalen Lymphknoten.

<b>Klinische Klassifikation</b>	
<b>T-Primärtumor</b>	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Ta	Nicht invasives verruköses Karzinom
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe
	T1a Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe ohne lymphovasculäre Invasion und ist schlecht differenziert oder undifferenziert (T1G1-2)
	T1b Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe mit lymphovasculärer Invasion oder ist schlecht differenziert oder undifferenziert (T1G3-4)
T2	Tumor infiltriert Corpus spongiosum oder cavernosum
T3	Tumor infiltriert Urethra oder Prostata
T4	Tumor infiltriert angrenzende Strukturen
<b>N-Regionale Lymphknoten</b>	
NX	Regionale Lymphknoten können nicht bestimmt werden
N0	Keine Metastasen in regionalen Lymphknoten
N1	Metastasen in einem oberflächlichen inguinalen Lymphknoten
N2	Metastasen in multiplen oder bilateralen oberflächlichen inguinalen Lymphknoten
N3	Fixierte Lymphknotenmetastasen oder Metastasen in Beckenlymphknoten, unilateral oder bilateral
<b>M-Fernmetastasen</b>	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
GX	Grad der Differenzierung kann nicht beurteilt werden
G1	gut differenziert
G2	mäßig differenziert
G3-4	Schlecht differenziert

**Tabelle 2: 2009 TNM klinische und pathologische Klassifikation des Peniskarzinoms**

## 1.4 Klinik und Diagnostik

Nicht selten beginnt das Tumorwachstum unter einer Phimose oder mit einer Induration an der Eichel mit blutiger Sekretion. Der Primärtumor erscheint zunächst als penile Läsion (Induration, exophytische Läsion, papillärer Tumor oder pustulöse Raumforderung). Liegt der Verdacht auf einen Penistumor vor, ist die Beurteilung der Tumorgöße und Lokalisation sowie eine grobe Einschätzung der Infiltrationstiefe in Glans und Corpora cavernosa notwendig. Die Magnetresonanztomographie (MRT) liefert in ausgewählten Fällen und bei geplantem Organerhalt hilfreiche Informationen (Kayes O, et al., 2007). Das einzige zum Nachweis oder Ausschluss eines Peniskarzinoms geeignete Mittel ist die histologische Sicherung.

Eine der schwierigsten Herausforderungen ist die Diagnostik potenzieller Lymphknotenmetastasen. Zunächst sollten Größe und Verschieblichkeit der inguinalen Lymphknoten durch bilaterale Palpation der Leistenregion beurteilt werden. Weder CT noch MRT zeigen in der Diagnostik von Mikrometastasen der inguinalen Lymphknoten eine ausreichende diagnostische Sicherheit (Pizzocaro G, et al., 2010). Positronenemissionstomographie (PET-CT) liefert bei vergrößerten Lymphknoten nur in 75% der Fälle richtungsweisende Befunde (Scher B, et al., 2005). Bei 18-FDG-PET/CT wurde eine Sensitivität von 88-100% und Spezifität von 98-100% bezüglich der Diagnostik von Lymphknotenmetastasen ermittelt (Schlenker B, et al., 2012, Souillac I, et al., 2012).

Die aktuelle EAU-Leitlinie (Hakenberg et al., 2014) empfiehlt bei Hochrisikopatienten mit einem invasivem Primärtumor und palpatorisch unauffälligen Leistenlymphknoten die Durchführung einer dynamischen Sentinel-Lymphknotenbiopsie (DSNB) oder eine modifizierte Lymphadenektomie. Damit soll die Dignität nicht-palpabler Lymphknoten histologisch abgeklärt werden. Bei Patienten mit befallenen Lymphknoten sind CT-Abdomen- und Röntgen-Thorax-Untersuchungen zum systemischen Staging erforderlich.

## 1.5 Therapie

Das Peniskarzinom erfordert eine am Einzelfall orientierte Therapie. Bestimmend

dafür sind Tumorstadium, Malignitätsgrad und der Lymphknotenstatus. Ziel der organerhaltenden chirurgischen Therapie ist die komplette Exzision des Tumors mit Nachweis eines tumorfreien Randes. Allerdings bestehen bei organerhaltender Therapie relevante Risiken für ein Lokalrezidiv. Als Lokalthherapie des Primärtumors wird für Tis- und Ta-Stadien die lokale Exzision nach vorheriger histologischer Sicherung empfohlen. Eine Laser-Behandlung unter photodynamischer Steuerung kann für Tis-Stadien verwendet werden. (Paoly J, et al., 2006). Abhängig von Tumorgröße und Lokalisation ist die Behandlung in den Tumorstadien T1a und T1b durch Zirkumzision und Glansektomie mit anschließender Spalthautdeckung möglich (Hegarty PK, et al., 2009).

In den aktuellen EAU-Leitlinien (Hakenberg et al., 2014) wird ein Sicherheitsabstand von  $\geq 3$  mm für T1-Tumoren empfohlen. Im Falle fehlender Infiltration der Corpora cavernosa bei T2-Tumoren kann eine Glansektomie erfolgen. Ansonsten ist eine Teilamputation erforderlich. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren des Stadiums T3 und T4 besteht die Indikation zur partiellen oder radikalen Penektomie mit Anlage einer perinealen Boutonniere.

## 1.6 Management der inguinalen Lymphknoten

Das Management der regionalen Lymphknoten ist entscheidend für das langfristige Überleben der Patienten. Das Präputium, die Penisschafthaut und die oberflächlichen Anteile der Corpora cavernosa drainieren in die oberflächlichen inguinalen Lymphknoten. Die Glans und tiefe Anteile der Corpora cavernosa drainieren in die tiefen inguinalen und iliakalen Lymphknoten.

In den aktuellen EAU-Leitlinien (Hakenberg et al., 2014) wird empfohlen, dass eine invasive Lymphknotendiagnostik ab dem klinischen Stadium pT1G2 durchgeführt werden sollte. Eine dauerhafte klinische Überwachung kommt nur bei Patienten mit sehr guter Compliance und „low-risk“-Tumor infrage. Ansonsten ist eine invasive inguinale Lymphknotendiagnostik (modifizierte inguinale Lymphadenektomie oder eine dynamische Sentinel-Lymphknotenbiopsie [DSNB]) indiziert. Palpable Lymphknoten weisen in 50% der Fälle eine Lymphknotenmetastasierung auf (Protzel C, et al., 2009). Daher muss eine histologische Sicherung mit

Schnellschnittuntersuchung erfolgen, dann eine inguinale Lymphadenektomie. Bei bereits vergrößerten und fixierten Lymphknoten (cN3) verbessert eine neoadjuvante Chemotherapie mit anschließender Resektion der metastasierten Lymphknoten die Prognose (Pizzocaro G, Tana S.1997).

#### 1.6.1 Iliakale (pelvine) Lymphadenektomie

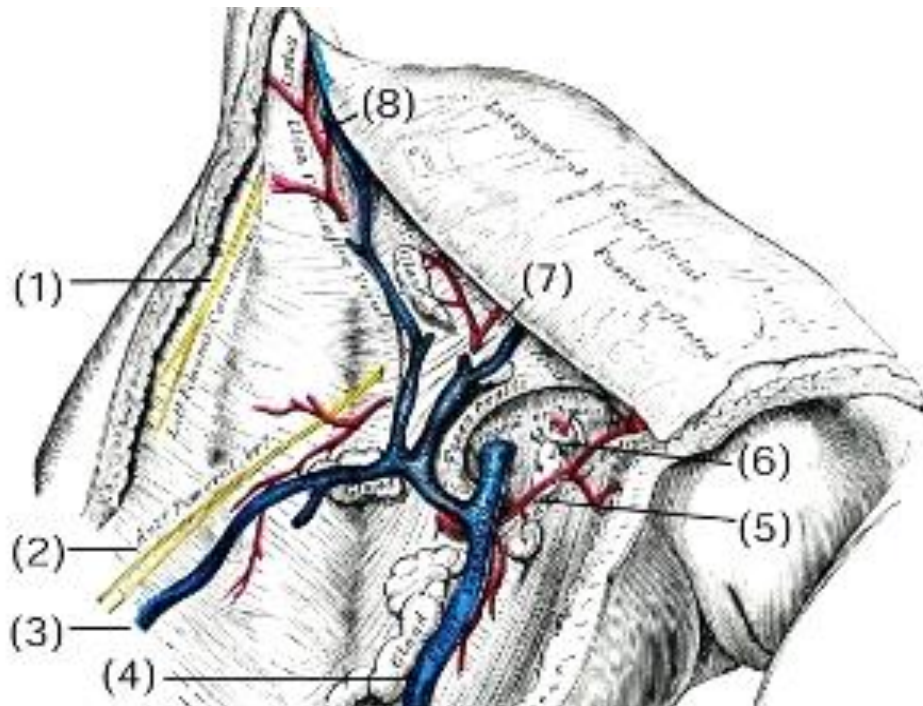
Die aktuellen EAU-Leitlinien (Hakenberg et al., 2014) empfehlen bei Vorliegen von mehr als einen positiven inguinalen Lymphknoten oder eines Knotens mit extrakapsulärer Ausbreitung (pN3) eine ipsilaterale pelvine Lymphadenektomie.

#### 1.6.2 Adjuvante Chemotherapie des lymphogen metastasierten Peniskarzinoms

Bei Patienten im Krankheitsstadium pN2/pN3 wird eine adjuvante Chemotherapie empfohlen (Pizzocaro G, Acta Oncol 1988). Eine multimodale Therapie kann den Behandlungserfolg bei vielen Tumorentitäten verbessern. Da nur Studien mit geringen Fallzahlen vorliegen, gibt es keine klar definierte Standardtherapie für die Chemotherapie. Das klassische Schema mit Vinblastin, Methotrexat und Bleomycin ist relativ toxisch. Eine bessere Verträglichkeit erzielt man mit einer Taxan-haltigen Chemotherapie. In den aktuellen EAU- Leitlinien (Hakenberg et al., 2014) wird die dreifach- kombinierte Chemotherapie im kurativen Einsatz empfohlen. Eine neoadjuvante Chemotherapie wird erst ab dem Stadium cN3 empfohlen (Pizzocaro G, et al., 2010).

#### 1.7 Anatomie der inguinalen Lymphknoten

Die oberflächlichen Lymphgefäße verlaufen in der Subkutis entlang der V. saphena parva und der V. saphena magna. Es handelt sich um 10 bis 30 oberflächlich gelegene Lymphknoten. Die Nodi lymphatici inguinales superficiales sind in der subkutanen Fettschicht auf der Fascia lata zu finden. Sie haben einen Durchmesser von 1 cm.



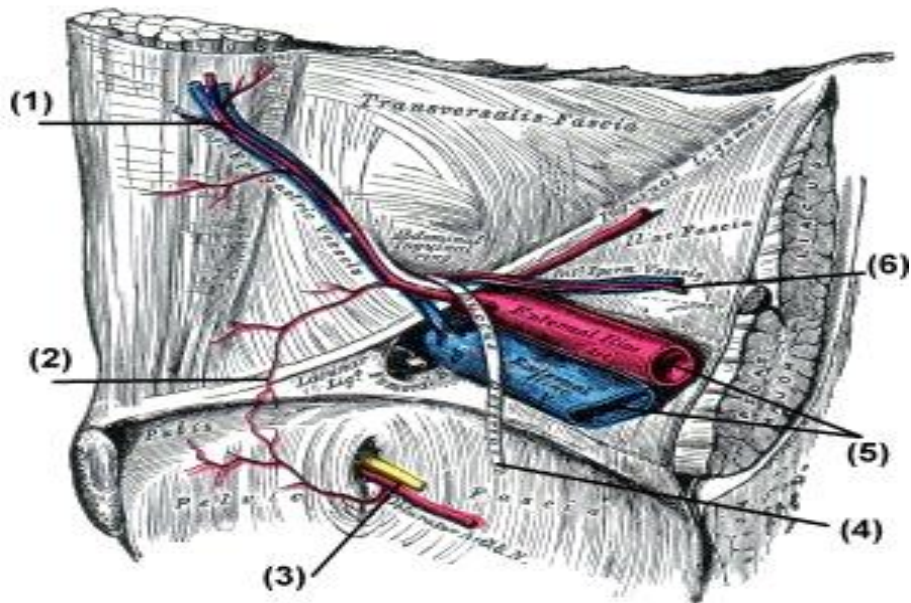
**Abbildung 2: Oberflächliche Anatomie der Leistenregion**

N. cutaneus femoris lateralis (1), Rami femoralis des N. genitofemoralis (2), V. saphena accessoria lateralis (3), V. saphena magna (4), A. (+ V.) pudenda externa (5), Hiatus saphenus (6), A. + V. epigastrica superficiales (7), A. + V. circumflexa ilicae superficiales (8), Quelle: Gray's Anatomy, Lea and Febinger 1918, Philadelphia, USA.

Man unterscheidet drei Gruppen von Leistenlymphknoten:

Eine Gruppe befindet sich flächenartig verteilt im Hiatus saphenus. Die beiden anderen Gruppen verlaufen entlang des Leistenbandes. Etwas distal davon sind weitere Lymphknoten lokalisiert. Sie leiten die Lymphe zu den Nodi lymphoidei inguinales profundi weiter. Die tiefen Lymphgefäße verlaufen mit den Arterien.

Die Lymphbahnen der Leistenregion ziehen nach kranial durch das Septum femorale in der Lacuna vasorum (sog. Lacuna lymphatica) zu den Nodi lymphatici iliaci externi und zu den Nodi lymphatici iliaci communes. Die Lymphe der tiefen Gefäßregion fließt zu den regionären Nodi gluteales superiores und inferiores und von dort zu den Nodi iliaci interni.



**Abbildung 3: Anatomie des inneren Leistenrings**

A. und V. epigastrica inferior (1), Corona mortis (2), A. und N. obturatoria (3), Ductus deferens (4), A. und V. iliaca externa (5), A. und V. testicularis (6). Quelle: Gray's Anatomy, Lea and Febinger 1918, Philadelphia, USA.

## 1.8. Lymphadenektomie

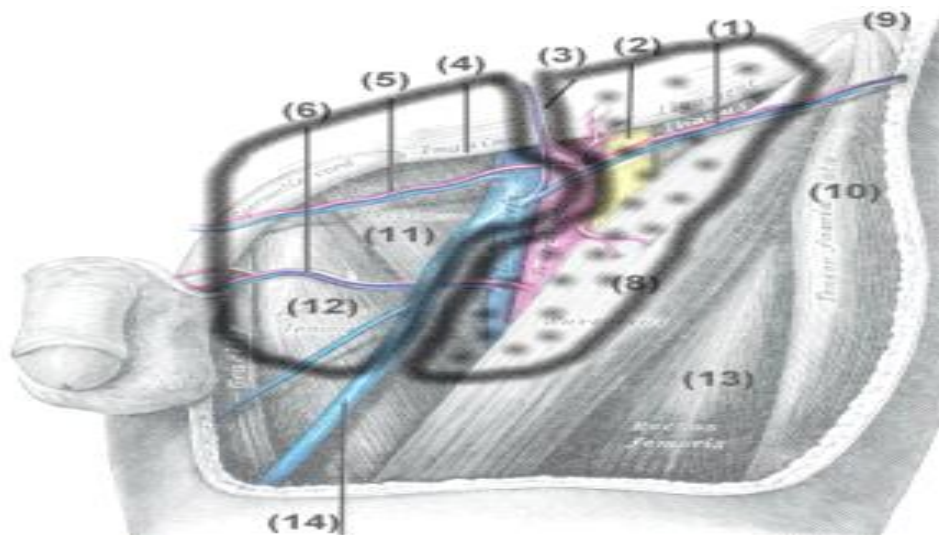
### 1.8.1 Bedeutung der Lymphadenektomie beim Peniskarzinom

Das Peniskarzinom als Plattenepithelkarzinom hat, wie andere maligne Tumoren, ein sehr hohes Potential zur lymphogenen Metastasierung. Der Metastasierungsweg verläuft über zahlreiche Lymphbahnen, die in der Subkutis der Haut des Penischaft gelegen sind. Daher stellt die Entfernung der regionalen Lymphknoten einen wichtigen Bestandteil des Therapiekonzeptes dar. Obwohl die modernen Bildgebungsverfahren sowie die Feinnadelbiopsie zum Nachweis von inguinalen Lymphknotenmetastasen geeignet sind, ist die therapeutische Maßnahme der Wahl weiterhin die Resektion der oberflächlichen inguinalen Lymphknoten.

Die Häufigkeit des Auftretens von inguinalen und iliakalen Lymphknotenmetastasen beim Plattenepithelkarzinom des Penis ist abhängig von der lokalen Tumorausdehnung (T- Kategorie), vom Tumorgrad und vom Ausmaß der vaskulären Invasion (Lopes A, 2000).

### 1.8.2 Operative Technik der inguinalen Lymphadenektomie

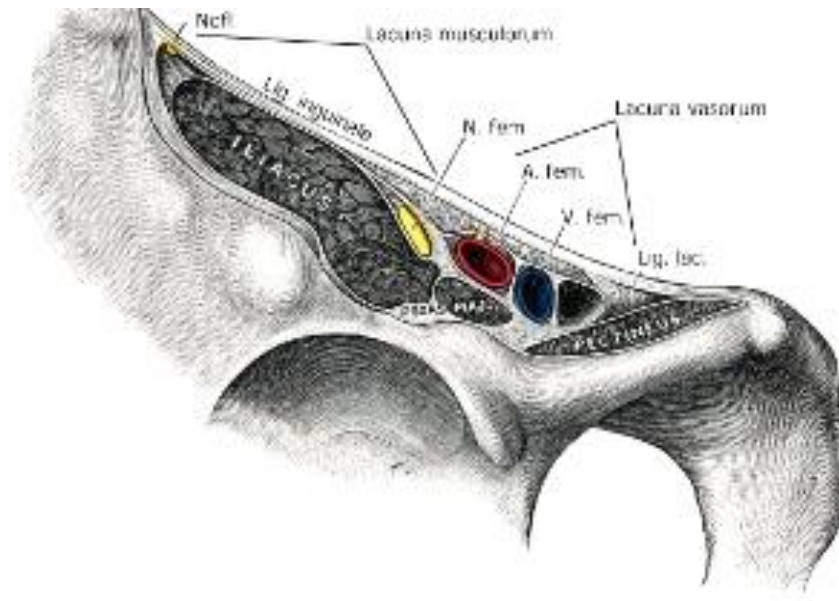
Wenn man die Einmündungsstelle der V. saphena magna in die V. femoralis („Venenstern“) als Resektionszentrum betrachtet, kann man die umgebende Fläche in 4 Quadranten unterteilen. In der Literatur werden verschiedene Zugangswege für die Resektion der inguinalen Lymphknoten beschrieben. In jüngster Zeit hat sich die inguinale Schnittführung bewährt, etwa 2 cm unterhalb und parallel des Leistenbandes. Für die beidseitige pelvine Lymphadenektomie hat sich die mediane Unterbauchinzision für die Resektion der pelvinen Lymphknoten durchgesetzt (Lopes A, 2000). Bei der modifizierten Lymphadenektomie werden die V. saphena magna sowie ihre venösen Zuflüsse am Venenstern geschont. Die Resektion berücksichtigt die oberflächlichen Lymphknoten, die oberhalb der Fascia lata liegen.



**Abbildung 4: Inguinale Lymphadenektomie**

Darstellung der modifizierten Lymphadenektomie (linke unschraffierte Fläche) und der radikalen inguinalen Lymphadenektomie (unschraffierte und gepunktete Fläche). Basierend auf der anatomischen Darstellung der Regio inguinalis aus Gray's Anatomy, Lea and Febinger 1918, Philadelphia, USA: A. + V. circumflexa iliaca superficialis (1), N. femoralis (2), A. + V. epigastrica superficialis (3), Lig. inguinale (4), A. + V. pudenda externa (5 und 6), M. sartorius (8), Spina iliaca ant. sup. (9), M. tensor fasciae latae (10), M. pectineus (11), M. adductor longus (12), M. rectus femoris (13), V. saphena magna (14). Quelle: Gray's Anatomy, Lea and Febinger 1918, Philadelphia, USA.

Die Resektionsgrenze reicht lateral bis zum Rand des M. sartorius, kranial bis knapp über das Leistenband, medial bis zum M. adductor longus und einige Zentimeter distal der Einmündung der V. saphena magna in die V. femoralis.



**Abbildung 5: Lacuna vasorum und musculorum**

Dargestellt ist ein horizontales anatomisches Schnittbild entlang des Leistenbandes (Lig. inguinale). Ncfl. N. cutaneus femoris lateralis, N. fem.: Nervus femoralis, A. fem.: Arteria femoralis, V. fem.: Vena femoralis, Lig. Lac. Ligamentum lacunare. *Quelle:* Gray's Anatomy, Lea and Febinger 1918, Philadelphia, USA.

Sind die oberflächlichen Lymphknoten befallen, so ergibt sich die Indikation zur Lymphknotendissektion unterhalb der Fascia lata. Bei der radikalen Lymphadenektomie soll das Lymphgewebe zwischen folgenden anatomischen Grenzen entfernt werden: kranial – Leistenband, medial – M. adductor longus, lateral – M. sartorius, kaudal – V. femoralis und A. femoralis.

Gemäß den aktuellen deutschen Leitlinien für radikale inguinale Lymphadenektomie beim Melanom wird die V. saphena magna, sofern keine Kontraindikation besteht, zusätzlich entfernt (Garbe C, 2005). Während die Morbidität nach radikaler Lymphadenektomie bis zu 50% betragen kann (Stuiver MM, 2013), wurde in anderen Serien eine Morbidität von 25% verzeichnet (Koifman L, juro 2013, Yao K, 2010).

Bei Vorliegen mindestens zweier positiver inguinaler Lymphknoten oder eines Lymphknotens mit extrakapsulärer Ausdehnung (pN3) ist eine ipsilaterale pelvine Lymphadenektomie durchzuführen. Patienten mit positiven pelvinen Lymphknoten haben eine schlechtere Prognose im Vergleich zu Patienten mit ausschließlich inguinalen Lymphknotenmetastasen (Tobias-Machado M, 2007). Es ist kein direkter lymphogener Metastasierungsweg von Penistumoren zu den pelvinen Lymphknoten bekannt (Leijte JA, 2008). Daher ist eine pelvine Lymphadenektomie nicht indiziert, wenn keine Metastasen der inguinalen Lymphknoten auf dieser Seite vorliegen. Diese Empfehlung basiert auf einer Studie, in der der Anteil der Patienten mit positiven pelvinen Lymphknoten untersucht wurde, die bereits inguinale Lymphknotenmetastasen aufwiesen. Hierbei hatten 23% der Patienten mit positivem Beckenlymphknoten mehr als zwei positive Leistenlymphknoten und 56% der Patienten mehr als drei positive Leistenlymphknoten oder es lag eine extrakapsuläre Beteiligung an mindestens einem inguinalen Lymphknoten vor (Ornellas AA, 2008; Lughezzani G, 2013).

Bei der pelvinen Lymphadenektomie werden die iliakalen Lymphknoten bis zur Bifurkation der Iliakalgefäße sowie der Obturatorius-Lymphknoten unter Schonung des N. obturatorius ausgeräumt. Der Dissektionsbereich wird lateral durch den N. ilioinguinalis, von medial und kaudal durch den N. obturatorius sowie die A. iliaca interna und proximal durch die Bifurkation der A. iliaca communis begrenzt.

### 1.8.3 Komplikationen der Lymphadenektomie

Das Ausmaß des Lymphknotenbefalls ist ein Indikator für die Überlebenswahrscheinlichkeit. Allerdings steigt auch die Komplikationsrate, je ausgedehnter die Lymphadenektomie durchgeführt wird. Die inguinale Lymphadenektomie steht in Verbindung mit folgenden Komplikationen: Hautnekrose, Lymphödem, Lymphozele und Wundheilungsstörungen.

Durch folgende Maßnahmen können die postoperativen Komplikationen reduziert werden:

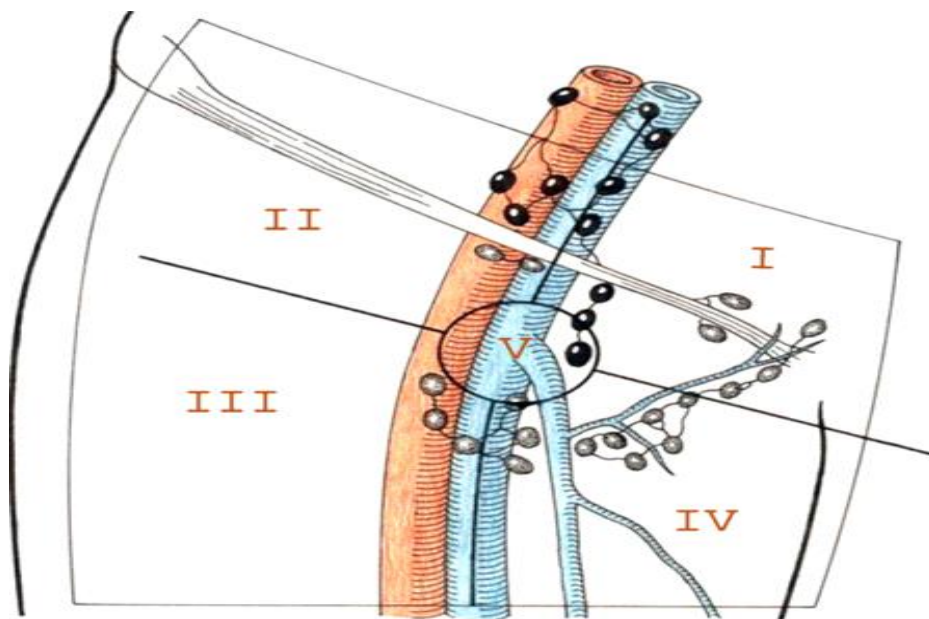
Eine Koagulation sollte möglichst vermieden werden. Stattdessen sollten zur Blutstillung die lymphatischen Gefäße sorgfältig liegiert oder Titanclips verwendet

werden (Lynch DF, 2005). Wie bei anderen Eingriffen sollte die Antikoagulation prä- und postoperativ mit niedermolekularem Heparin durchgeführt werden. Zusätzliche Maßnahmen gegen postoperativen Lymphstau und Leckage wie Kompressionsstrümpfe, Bandagieren beider Beine, Leistendruckverbände oder Vakuumsauger (La-Touche S, Surg Engl. 2012) sowie prophylaktische Antibiotika.

#### 1.8.4 Lymphozele als häufige Komplikation der Lymphknotendisektion

Lymphpe enthält nur geringe Konzentrationen von Thrombozyten und Koagulationsfaktoren, sodass es bei einer Verletzung von Lymphgefäßen nicht zur Gerinnung kommt. Die protrahierte Lymphfistel mit Ausbildung von Lymphozelen kann dazu führen, dass Patienten postoperativ noch über mehrere Wochen hinweg ambulant behandelt werden müssen.

Die folgende Abbildung zeigt die inguinalen Lymphabflusswege.



**Abbildung 6: Lymphdrainage regions of the inguino-femoral**

Die Region ist folgendermaßen eingeteilt: Zentralzone (V), superiore (I) und inferiore (IV) mediale Zonen, sowie superiore (II) and inferiore (III) laterale Zonen.

Quelle: *Radical excision of the inguinal and iliac lymph glands; Daseler EH, et al., 1948.*

### 1.9. Zielsetzung

Die Zielsetzung dieser Arbeit war es, die Gesamtüberlebensrate beim lymphogen metastasierenden Peniskarzinom sowie die postoperative Komplikationsrate bei der inguinalen Lymphadenektomie in eigenen Krankengut zu untersuchen.

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Analyse des Patientenkollektivs mit Peniskarzinom, bei dem eine inguinale Lymphadenektomie zwischen 2003 und 2014 an der Klinik für Urologie der Universitätsmedizin Rostock durchgeführt wurde.

Hierbei stellten sich folgende Fragen:

- Welche Risikofaktoren spielen bei der Entwicklung von postoperativen Komplikationen nach inguinaler und pelviner Lymphadenektomie eine Rolle?
- Welche Prognoseparameter sind für die Überlebensrate wichtig?
- Welche prophylaktischen, Maßnahmen zur Reduktion von postoperativen Komplikationen sind sinnvoll?

## 2. Materialien und Methodik

### 2.1 Patientengut

In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden alle Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Penis evaluiert, die im Zeitraum vom Dezember 2002 bis Mai 2014 in der Urologischen Klinik der Universitätsklinik Rostock unter kurativer Zielsetzung inguinal und ggf. pelvin lymphadenektomiert wurden.

### 2.2 Datenerhebung

Die Analyse erfasst das Alter der Patienten, ihren BMI, Komorbiditäten, die Tumorstadien, die Zahl der entfernten Lymphknoten, das Auftreten von postoperativen Komplikationen sowie die Dauer des Krankenhausaufenthaltes. Die Krankheitsverläufe wurden entweder aus den Krankenakten eruiert oder durch Befragung der niedergelassenen Ärzte bzw. der Patienten selbst ermittelt. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich bis zum Mai 2014.

Die durchschnittliche postoperative Nachbeobachtungszeit betrug 51 Monate, die kürzeste einen und die längste 99 Monate. Zur besseren Unterscheidung der erhobenen Daten wurden die Parameter in prä-, intra- und postoperativen Verlauf eingeteilt. Bei der Auswertung des Patientengutes in Abhängigkeit der Risikofaktoren wurden die postoperativen Komplikationen unter prophylaktischen Maßnahmen evaluiert.

### 2.3 Erfasste postoperative Komplikationen nach Lymphadenektomie

Folgende Komplikationen wurden bei der Analyse erfasst:

- Wundheilungsstörung, Wunddehiszenz oder Wundinfektion
- Lymphfistel
- Lymphozele
- Verlängerte Drainagedauer
- Nachblutung mit Notwendigkeit einer Wundrevision
- Beinödeme

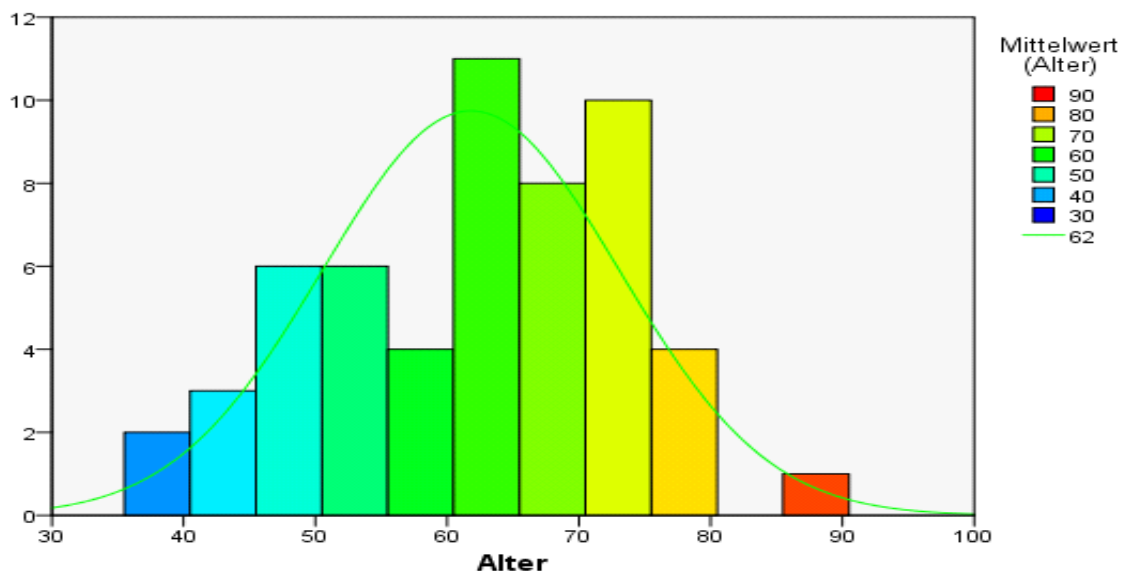
- Hautlappennekrose mit Notwendigkeit einer Sekundärnaht

## 2.4 Ein-/ Ausschlusskriterien

Die inguinale Lymphadenektomie wurde bei Patienten mit unauffälligem inguinalen Lymphknoten ab dem Tumorstadium pT1G2 durchgeführt. Weiterhin wurden Patienten in diese Studie aufgenommen, bei denen man bei der klinischen Untersuchung auffällige palpable Lymphknoten (cN1/cN2) fand. Ausgeschlossen von dieser Arbeit wurden Patienten, die nicht mit kurativer Absicht operiert worden waren.

## 2.5 Patientenkollektiv

In dieser Arbeit wurden 55 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Penis evaluiert. Der jüngste Patient in dieser Studie war 38 und der älteste 86 Jahre alt. Das Merkmal Alter unterliegt mit einem Mittelwert von 62 Jahren und einer Standardabweichung von 11 Jahren einer annähernden Normalverteilung. Die folgende Abbildung veranschaulicht die Altersverteilung der 55 Patienten.



**Abbildung 7: Altersverteilung der Patienten**

## 2.6 Komorbiditäten

In Abhängigkeit von der Altersstruktur war das Spektrum der Begleiterkrankungen der Patienten breit gefächert. Insbesondere waren 13 Patienten (23,6%) an Diabetes mellitus erkrankt. Weiterhin waren unter den Patienten altersbedingt Herz-Kreislauf-Erkrankte mit Krankheitsbildern wie koronarer Herzkrankheit oder essentieller Hypertonie. Bei 6 Patienten (3,3%) war ein zweites Karzinom bekannt. Dabei handelte es sich um ein Ösophaguskarzinom, Larynxkarzinom, Urothelkarzinom der Harnblase oder ein Non-Hodgkin-Lymphom.

## 2.7 Telefonisches Interview

Hinsichtlich der Lebensqualität, der postoperativen Komorbidität sowie des rezidivfreien Überlebens und der Gesamtüberlebensrate wurde zwischen Februar und Mai 2014 bei allen Patienten oder deren Angehörigen eine Follow-Up-Befragung per telefonischem Interview durchgeführt.

Folgende Daten wurden dabei erfasst:

- Auftreten eines Rezidivs
- Therapie eines Rezidivs
- Letzte ambulante Nachsorge-Untersuchung
- Überlebenszeit

## 2.8 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der Charakteristika erfolgte mit Hilfe der Software IBM SPSS® Statistics 20. Zur Überprüfung der Signifikanz der Übereinstimmung zweier Stichprobenverteilungen wurden der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test oder der Chi-Quadrat-Test nach Pearson herangezogen.

Unter Verwendung des U-Tests nach Mann und Whitney wurde ein Merkmal zwischen zwei Gruppen verglichen, wenn keine Gaußsche Normalverteilung der Messwerte angenommen werden konnte. Eine vorliegende Korrelation beschreibt

dann die Abhängigkeit der Merkmale. Es wurden ebenso Kreuztabellen eingesetzt. Zusätzlich wurde eine einfache Korrelationsanalyse mit Hilfe von Microsoft Excel erstellt und mithilfe des Korrelationskoeffizienten festgestellt, ob es eine Beziehung zwischen zwei Eigenschaften gab.

Der p-Wert (Überschreitungswahrscheinlichkeit, Signifikanzwert) berechnet, ob der Korrelationskoeffizient sich signifikant von 0 unterscheidet, ob es also einen signifikanten Zusammenhang gibt. Es ist allgemein üblich, einen p-Wert von unter 0,05 mit "signifikant" und unter 0,01 mit "hoch signifikant" zu bezeichnen. In einigen Fällen werden p-Werte von weniger als 0,10 als "grenzwertig signifikant" bezeichnet. Es wurden ausgewählte Patientendaten sowohl univariat deskriptiv als auch in vergleichenden Statistiken dargestellt.

Mit Hilfe der erstellten Kaplan-Meier-Kurven könnte für nicht-parametrische Schätzungen der prognostischen Endpunkte die Gesamtüberlebensrate und die Aussicht auf ein rezidiv-freies Überleben in Abhängigkeit von Parametern wie Lymphknotenstatus und Vorhandensein von extranodalem Tumorwachstum betrachtet werden.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 Klinisches Follow-Up

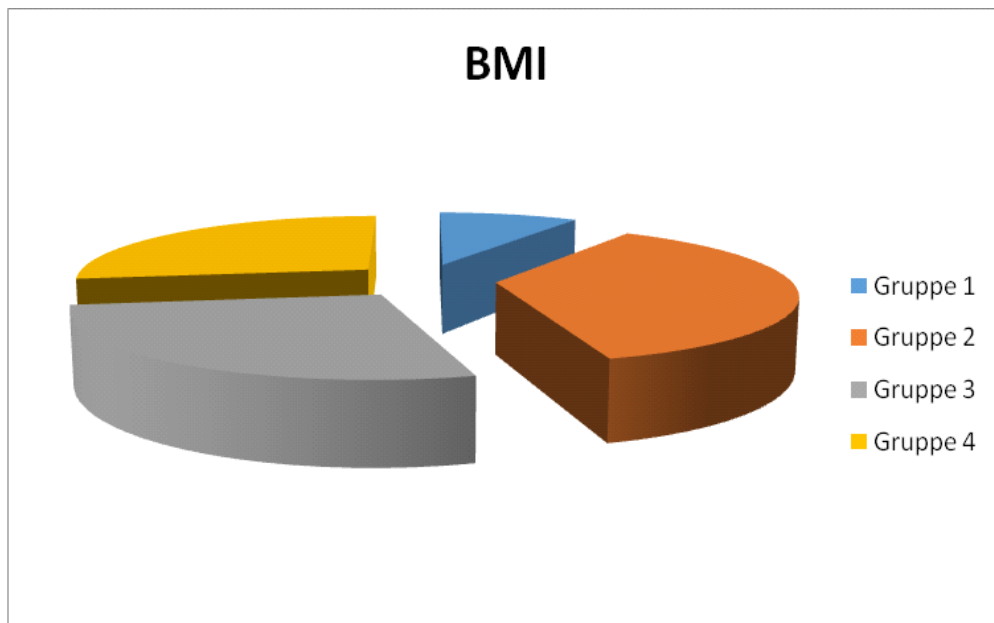
Als primärer Endpunkt der retrospektiven Studie wurde der Tod des Patienten festgelegt. Insgesamt sind 11 Patienten verstorben, davon 9 Patienten an einer Progression des metastasierten Peniskarzinoms. Es wurde bei 2 weiteren Patienten als Todesursache ein Herzstillstand aufgrund Multimorbidität im Alter und bekannter koronarer Herzkrankheit festgestellt. Ein Patient konnte telefonisch nicht erreicht werden. 43 Patienten sind rezidivfrei am Leben.

#### 3.2 Body-Mass-Index (BMI)

Der BMI berechnet sich aus dem Körpergewicht in Kilogramm (kg) dividiert durch das Quadrat der Körpergröße in Metern (m). Der BMI ist eine Maßzahl für die Bewertung des Körpergewichts eines Menschen im Verhältnis zu seiner Körpergröße. Die Verwendung des BMI dient der Diagnosestellung von Unter- oder Übergewicht.

Um eine Aussage über den BMI als Prognoseparameter treffen zu können, wurden die Patienten in folgende Gruppen eingeteilt.

- erste Gruppe: BMI 17- 21kg/m<sup>2</sup> (6 Patienten)
- zweite Gruppe: BMI 22-26kg/m<sup>2</sup> (18 Patienten)
- dritte Gruppe: BMI 27-30 kg/m<sup>2</sup> (16 Patienten)
- vierte Gruppe: BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> (15 Patienten)

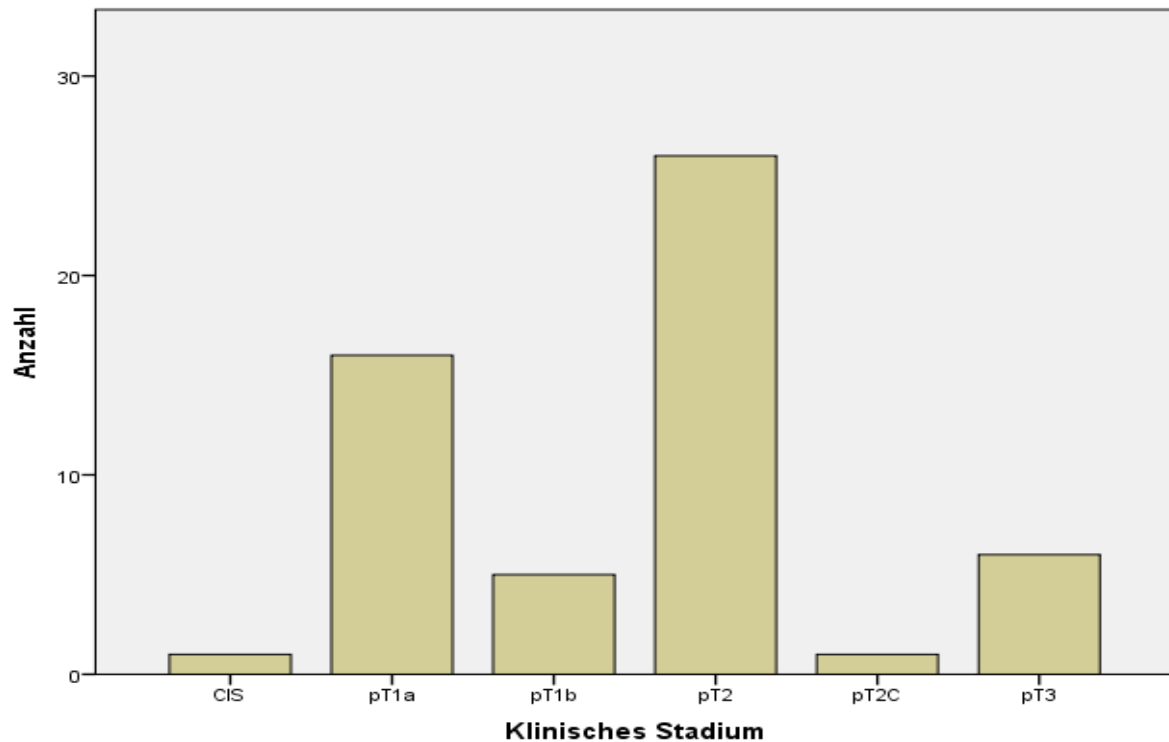


**Abbildung 8: Gliederung des Patientenkollektives entsprechend des BMI**

Insgesamt waren in diesem Patientenkollektiv 18 Patienten (32,7%) in der Gruppe mit Normalgewicht, 15 Patienten (27,3%) waren adipös, 16 Patienten waren übergewichtig (29,1%). Die BMI-Werte erstrecken sich von 17,5 kg/m<sup>2</sup> bis 40 kg/m<sup>2</sup>. Der Mittelwert lag mit einer Standardabweichung von 4,38 kg/m<sup>2</sup> bei 27,4 kg/m<sup>2</sup>.

### 3.3 Lokale Tumorstadien

Ein Patient (1,8%) hatte das klinische Stadium pTis, 16 Patienten (29,1%) das Stadium pT1a, 5 Patienten (9,1%) pT1b, 26 Patienten (47,3%) pT2, und ein Patient (1,8%) befand sich im klinischen Stadium pT2c (da der Pathologe sich nicht festlegen konnte, ob die Harnröhre befallen ist, wurde die pT2c Stadium gegeben). Schließlich hatten 5 Patienten das Stadium pT3 (10,9%) (s. Abbildung 9).



**Abbildung 9: Verteilung der Patienten nach Tumorstadium**

### 3.4 Verteilung positiver Lymphknoten

Alle Patienten wurden nach operativer Therapie des Primärtumors inguinal lymphadenektomiert. Im Falle einer extrakapsulären inguinalen lymphogenen Metastasierung oder Metastasen in multiplen bilateralen inguinalen Lymphknoten, erfolgte die pelvine Lymphadenektomie in zweiter Sitzung.

Insgesamt waren von 55 Patienten 29 Patienten (52,7%) nicht lymphogen metastasiert. Es ergab sich bei 10 Patienten (18,2%) ein pN1-Stadium und bei 8 Patienten (14,5%) ein pN2-Stadium. Schließlich befanden sich 8 Patienten (14,5 %) im Stadium pN3.

Die folgende Abbildung zeigt die Verteilung der befallenen Lymphknoten auf die rechte und linke Körperhälfte.

		Absolute Häufigkeit	Prozentuale Häufigkeit	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	links	9	16,4	36,0	36,0
	links und rechts	7	12,7	28,0	64,0
	rechts	9	16,4	36,0	100,0
	Gesamt	25	45,5	100,0	

**Tabelle 3: Prozentuale Verteilung befallener Lymphknoten der rechten und linken Körperhälfte**

Das Verhältnis befallener zu entnommenen Lymphknoten wird mit dem Lymphknotenquotienten wiedergegeben. Es waren 45,5% aller entnommenen Lymphknoten positiv.

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	pN0	29	52,7	52,7	52,7
	pN1	10	18,2	18,2	70,9
	pN2	8	14,5	14,5	85,5
	pN3	8	14,5	14,5	100,0
	Gesamt	55	100,0	100,0	

**Tabelle 4: Verteilung positiver Lymphknoten**

### 3.5 Häufigkeit von Komplikationen

Bei 35 Patienten (63,6%) verlief die inguinale Lymphknotendisektion komplikationslos. Bei 4 Patienten (7,3%) kam es zu postoperativen Wundheilungsstörungen mit sekundärer Wundheilung. Persistierende Lymphorrhoeen ohne Wundinfektion oder Lymphödeme traten bei 2 Patienten (3,6%) auf. Bei 5 Patienten (9,1%) bildete sich eine Lymphozele aus.

Eine kombinierte Wundinfektion mit Lymphorrhoe trat bei 4 Patienten (7,3%) auf. Lymphorrhoe mit Lymphödem fand sich bei weiteren 4 Patienten. Ebenso wurde bei 4 Patienten (7,3%) eine Lymphorrhoe mit begleitendem Lymphödem registriert. Bei der Mehrzahl der Patienten (63,3%) fanden sich keine Komplikationen.

Erwähnenswert ist, dass nach modifizierter inguinaler Lymphadenektomie weniger Komplikationen aufgetreten sind. Bei einem Patient kam es zu postoperativen Wundheilungsstörungen. 3 Patienten hatten eine Lymphozele. Bei 3 Patienten bildete sich Lymphorrhoe mit Wundinfektion. Somit war die Komplikationsrate bei der radikalen inguinalen Lymphadenektomie höher.

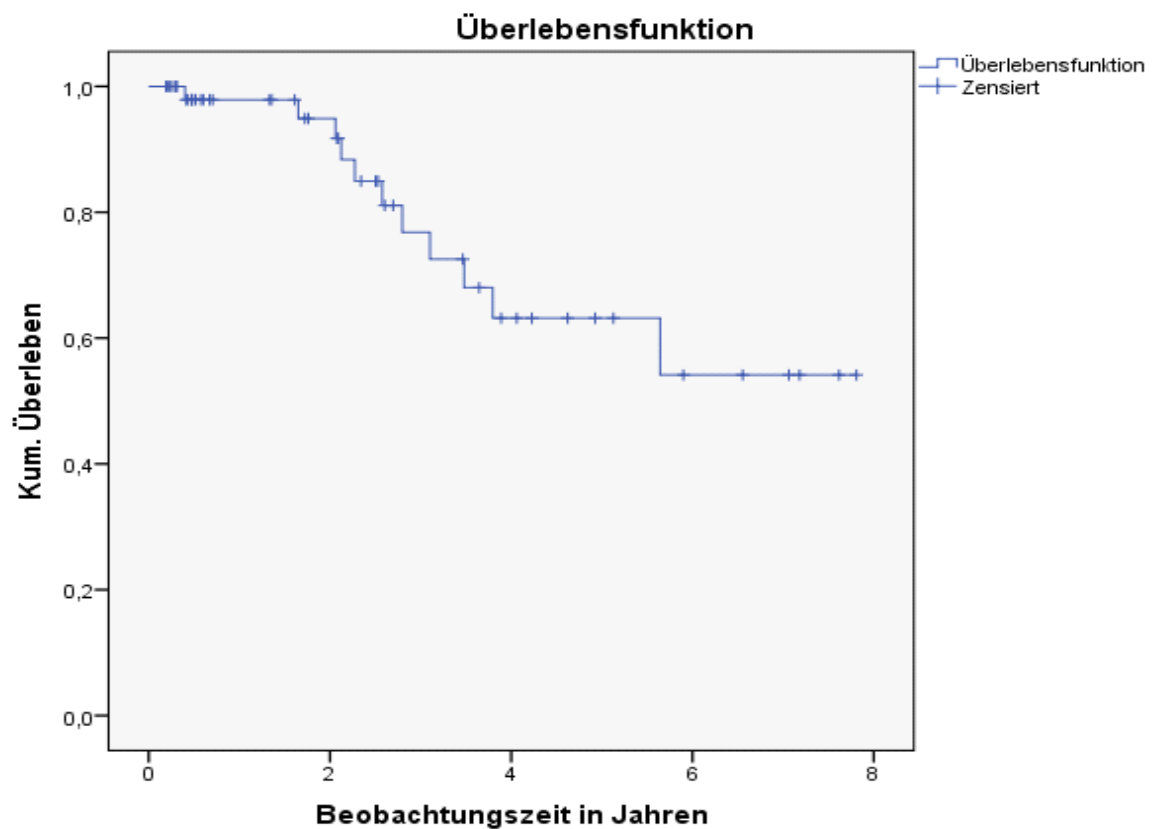
<b>Komplikationen nach Lymphadenektomie</b>					
		Absolute Häufigkeit	Prozentuale Häufigkeit	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
	Wundinfektion	4	7,3	7,3	7,3
	Lymphorrhoe	2	3,6	3,6	10,9
	Lymphozele	5	9,1	9,1	20,0
	Wundinfektion	4	7,3	7,3	90,9
	Lymphorrhoe mit Lymphödem	4	7,3	7,3	98,2
	Wundrevision	1	1,8	1,8	100,0

**Tabelle 5: Prozentuale Anteil von Komplikationen nach Lymphadenektomie**

Es ergaben sich somit bei einigen Patienten mehrere Komplikationen. diese waren Lymphödemen, Lymphozelen und Wundheilungsstörungen. Die Komplikationsrate steigt signifikant bei radikaler Lymphadenektomie auf bis zu 60-80 % an.

### 3.6 Überlebenszeitanalysen nach Kaplan-Meier im eigenen Kollektiv

Zur Beurteilung des Langzeitüberlebens eignen sich Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalysen, die auch in der vorliegenden Arbeit verwendet wurden. Die Gesamtletalität aller in der Studie erfassten Patienten bis zum letzten Follow-Up betrug 20%. Die kumulative Überlebensrate nach 4 Monaten betrug 97,9%, nach 2 Jahren 91,7 %, nach 3 Jahren 72,6 % und nach 5 Jahren 54,1 %. Da sich in der gesamten Beobachtungszeit eine Überlebensrate von 50% ergab, ist die mediane Überlebenszeit nicht zu bestimmen (s. Abb. 10).



**Abbildung 10: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan- Meier**

#### 3.6.1 Assoziation von Tumorstadium und Lymphknotenmetastasen

Die Einteilung der pathologischen Befunde in die TNM-Klassifikation ergab für die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen in den verschiedenen Tumorstadien folgende Ergebnisse:

Bei einem Patienten im Tumorstadium pTis ergab sich keine Lymphknotenmetastasierung. 21 Patienten (38,2%) befanden sich im Tumorstadium

pT1a und pT1b. Davon wiesen weniger als die Hälfte (9 Patienten) Lymphknotenmetastasen auf. Dies entspricht 42,8%. Bei 27 Patienten (49,1%) wurde das Tumorstadium pT2 und pT2c festgestellt. In diesem Tumorstadium wiesen 12 (42,3%) Patienten Lymphknotenmetastasen auf. 6 Patienten (10,9%) wiesen bereits das Tumorstadium pT3 auf. Es fand sich bei 5 Patienten (83,3%) ein Lymphknotenbefall. Daraus lässt sich schließen, dass bei fortgeschrittenem klinischen Stadium häufig ein Lymphknotenbefall zu erwarten ist.

Die folgende Tabelle zeigt die Anzahl von Patienten mit Metastasen im jeweiligen klinischen Stadium:

		Lymphknotenstatus				Gesamt
		pN0	pN1	pN2	pN3	
Klinisches Stadium	CIS	1	0	0	0	1
	pT1a	9	3	2	2	16
	pT1b	3	1	1	0	5
	pT2	15	5	2	4	26
	pT2C	0	0	1	0	1
	pT3	1	1	2	2	6
Gesamt		29	10	8	8	55

**Tabelle 6: Kreuztabelle, klinische Stadien der Lymphknotenmetastasen**

### 3.6.2 Assoziation von klinischem Stadium und Gesamtüberlebenszeit

Die Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen beschreiben die durchschnittliche Überlebensdauer im Beobachtungszeitraum. Von 55 Patienten starben bis zum letzten Nachbeobachtungszeitpunkt im Mai 2014 insgesamt 11 Patienten an einem metastasierenden Peniskarzinom. 43 Patienten lebten bis zum letzten Follow-Up-Termin. Daten von einem Patienten konnten nicht erhoben werden. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 51 Monate.

Aus der Tabelle 7 ist zu entnehmen, dass 7 von insgesamt 19 Patienten (73,1%) im klinischen Stadium pT2 nicht mehr am Leben waren. 5 Patienten (100%) wiesen

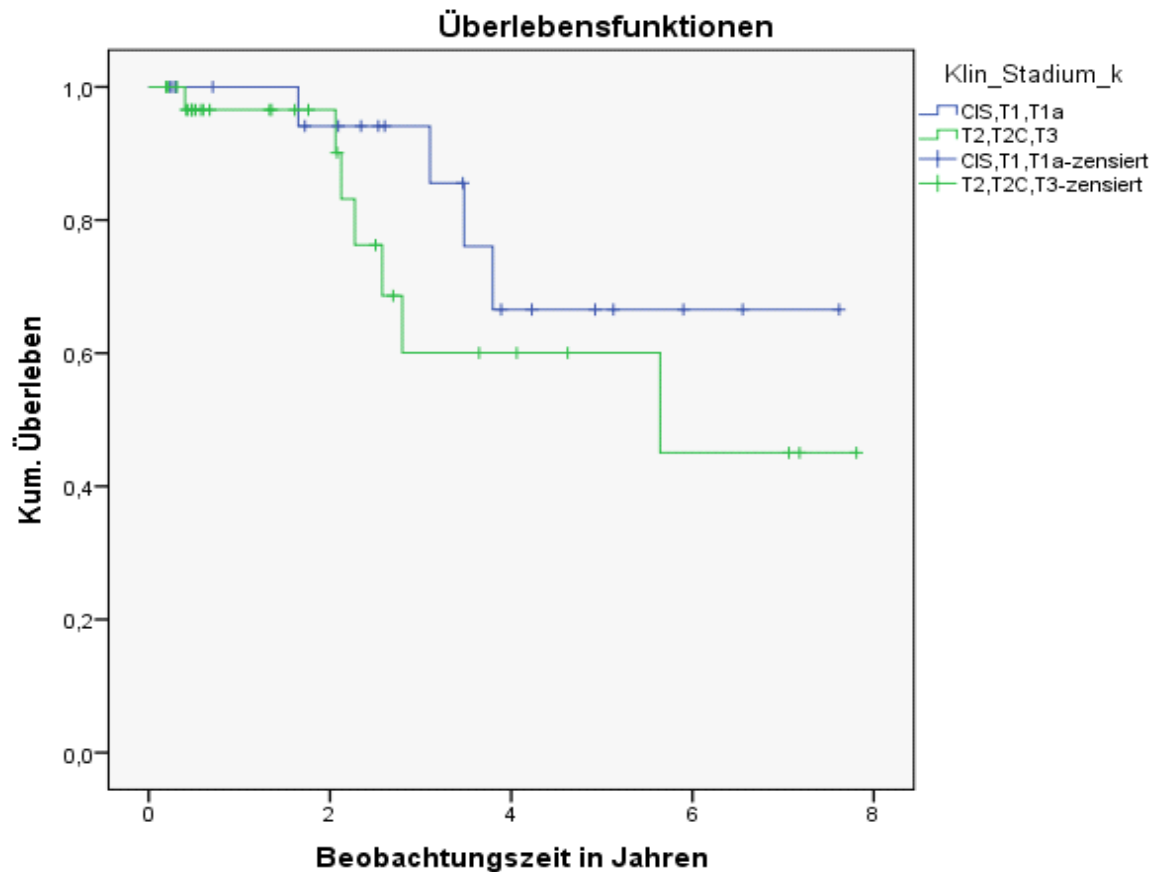
bereits das Tumorstadium pT3 auf, diese überlebten aber alle.

	Klinisches Stadium						Gesamt
	CIS	pT1a	pT1b	pT2	pT2C	pT3	
Lebend	1	12	5	19	1	5	43
Verstorben	0	4	0	7	0	0	11
Gesamt	1	16	5	26	1	5	54

**Tabelle 7: lebende und verstorbene Patienten mit jeweiligem klinischen Stadium**

Der Chi-Quadrat-Tests ergab für dieses Patientenkollektiv keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Tumorstadium und Patientengruppe „Lebend/Verstorben ( $P=0,554$ ). Um trotzdem mögliche Einflüsse des klinischen Stadiums auf das Gesamtüberleben zu überprüfen, wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Zur ersten Gruppe gehören Patienten in den klinischen Stadien CIS, pT1a, pT1b und zur zweiten Gruppe Patienten in den Stadien, pT2, pT2c und pT3. Die Überlebenszeiten von beiden Gruppen wurden miteinander verglichen. Zum deskriptiven Vergleich der Überlebenszeiten der beiden Therapiegruppen wurde der Log-Rank-Test angewendet. Der p-Wert des Log-rank-Tests zum Vergleich der beiden Gruppen beträgt 0,286. Es ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang.

Für die extrapolierte 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate in der Patientengruppe mit CIS, pT1a und pT1b betrug der Mittelwert 6 Jahre mit einer Standardabweichung von 6 Monaten ( $x=6,123 \pm 0,62$ ). In der Patientengruppe mit pT2, pT2c und pT3 betrug der Mittelwert der 5-Jahres-Überlebensrate 5 Jahre mit einer Standardabweichung von 6 Monaten ( $x=5,252 \pm 0,716$ ). Es ergibt sich folglich kein signifikanter Unterschied im Langzeitüberleben zwischen den beiden Gruppen.



**Abbildung 11: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse und klinisches Stadium**

	Klin. Stadium	CIS,pT1a,pT1b		pT2,pT2c, pT3	
		Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	CIS,pT1,pT1a			1,139	,286
	pT1b,T2,T3	1,139	,286		

**Tabelle 8: Paarweiser Vergleich der klinischen Stadien in Gruppen**

### 3.6.3 Assoziation von Lymphknotenmetastasen und prognostischem Endpunkt

Von den 29 Patienten ohne Lymphknotenmetastasen waren 2 Patienten zum Nachbeobachtungszeitpunkt nicht mehr am Leben. Als Todesursache wurde

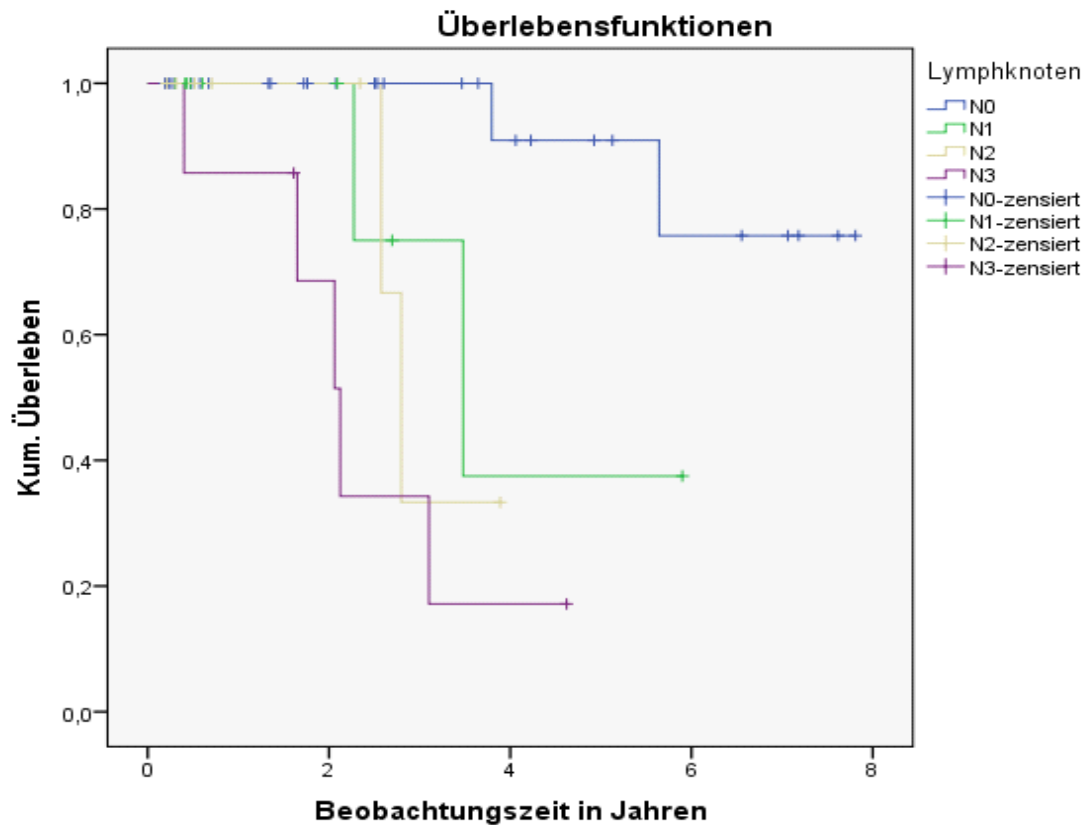
Herzstillstand bei bekannter koronarer Herzkrankheit festgestellt. Von 25 Patienten mit Lymphknotenbefall waren 9 im letzten Follow-Up nicht mehr am Leben. Diese Patienten sind an einem metastasierenden Peniskarzinom verstorben.

	Lymphknotenstatus				Gesamt
	pN0	pN1	pN2	pN3	
Lebend	27	8	6	2	43
Verstorben	2	2	2	5	11
Gesamt	29	10	8	7	54

**Tabelle 9: Kreuztabelle, Lymphknotenstatus verstorbener und lebender Patienten**

Die Gesamtüberlebensrate für 29 Patienten im Stadium pN0 betrug 93,1%, für Patienten im pN1-Stadium 80,0%, für Patienten im pN2-Stadium 75% und für Patienten im Stadium pN3 28,6%.

Für die extrapolierte Gesamtüberlebensrate in einem Beobachtungszeitraum von 8 Jahren von Patienten mit Stadium pN0 betrug der Mittelwert 7 Jahre mit einer Standardabweichung von 5 Monaten ( $x=7,116\pm 0,436$ ; KI [6,262; 7,07]). Es ergeben sich zum Teil statistisch signifikante Unterschiede im Langzeitüberleben zwischen den einzelnen N-Stadien. Im Vergleich der Gruppe mit Stadium pN0 mit Gruppen anderer N-Stadien wurde ein signifikanter Unterschied festgestellt ( $p<0,05$ ). Das heißt, dass sich die Gruppen pN0 und pN1, pN0 und pN2 sowie pN0 und pN3 signifikant unterscheiden. Im Vergleich der Stadien pN1 und pN2, pN1 und pN3 sowie pN2 und pN3 ergaben sich jedoch keine signifikanten Unterschiede (Abb.12).



**Abbildung 12: Kaplan-Meier- Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Lymphknoten**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	14,602 <sup>a</sup>	3	,002

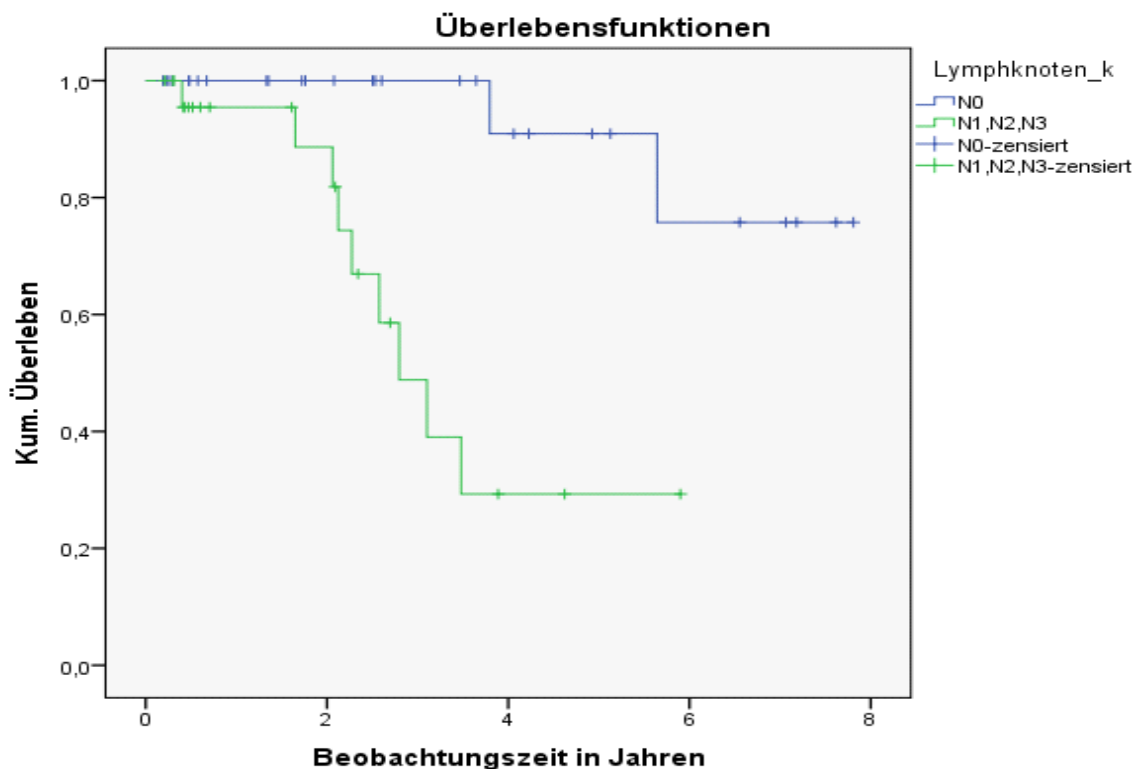
**Tabelle 10: Chi-Quadrat-Tests bezogen auf verstorbene und lebende Patienten je nach Lymphknotenstatus**

Anhand des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson wurde überprüft, ob die Stichprobenverteilungen der Variablen „Lebend“ und „Verstorben“ bezüglich des Faktors „Lymphknotenstatus“ aus derselben Grundgesamtheit stammen. Hier müssen unterschiedliche Verteilungen vermutet werden ( $P=0,02$ ).

	Lymphknoten	N0		pN1,pN2,pN3	
		Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel- Cox)	pN0			12,069	,001
	pN1,pN2,pN3	12,069	,001		

**Tabelle 11: Paarweise Vergleiche der Lymphknoten**

Beim Vergleich der Gruppen zeigte der Log-Rank-Test jeweils zwischen pN0 und pN1, pN2 und pN3 signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben ( $p=0,001$ ). Für den Vergleich der Gruppe pN0 mit den Gruppen pN1, pN2 und pN3 wurde mit Hilfe des Log-Rank-Tests eine Überschreitungswahrscheinlichkeit von  $p=0,001$  ermittelt. Das heißt, dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen vorliegt.

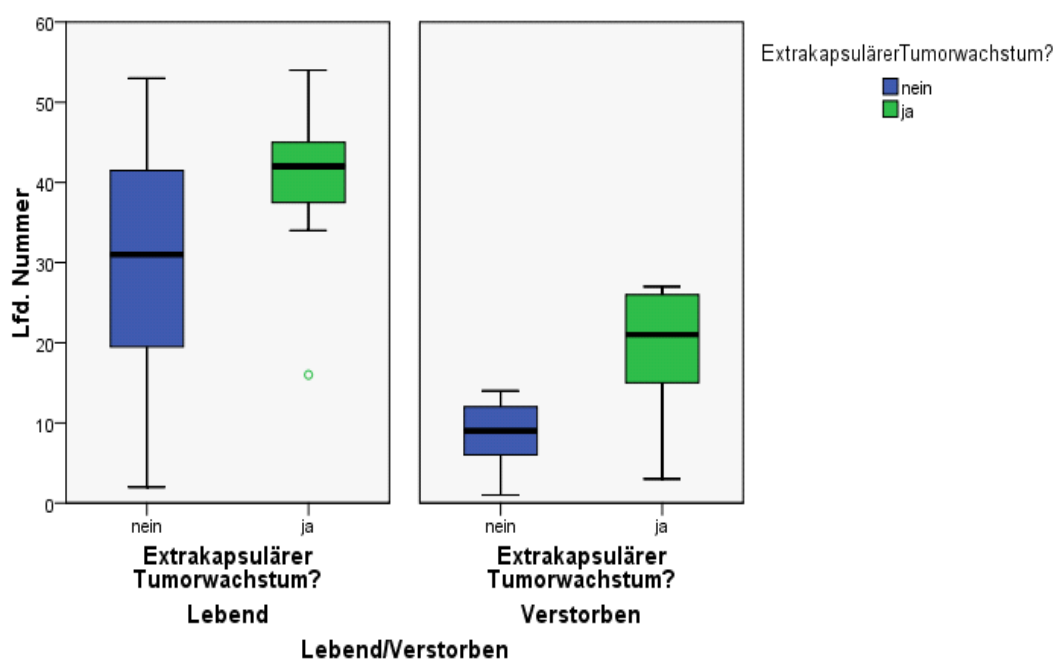


**Abbildung 13: Kaplan-Meier- Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus**

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt einen deutlichen Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen der Patientengruppe ohne Lymphknotenmetastasen und der Gruppe mit Lymphknotenbefall.

### 3.6.4 Assoziation von Kapselüberschreitung und prognostischem Endpunkt

Es fanden sich bei 29 Patienten (52,7%) keine Lymphknotenmetastasierung „N-“. 26 Patienten gehören zu der Gruppe mit positivem Lymphknotenbefall „N+“ (47,3%). Unter den Patienten mit Lymphknotenmetastasen fand sich bei 13 Patienten (24,1%) ein extrakapsuläres Tumorwachstum. Davon verstarben 5 Patienten (45,5 %). Der exakte Test nach Fischer zeigt, dass sich die Stichprobenverteilungen für die Patientengruppen „Lebend“ und „Verstorben“ bezüglich des Faktors „extrakapsuläres Tumorwachstum“ nicht unterscheiden ( $p=0,098$ ).



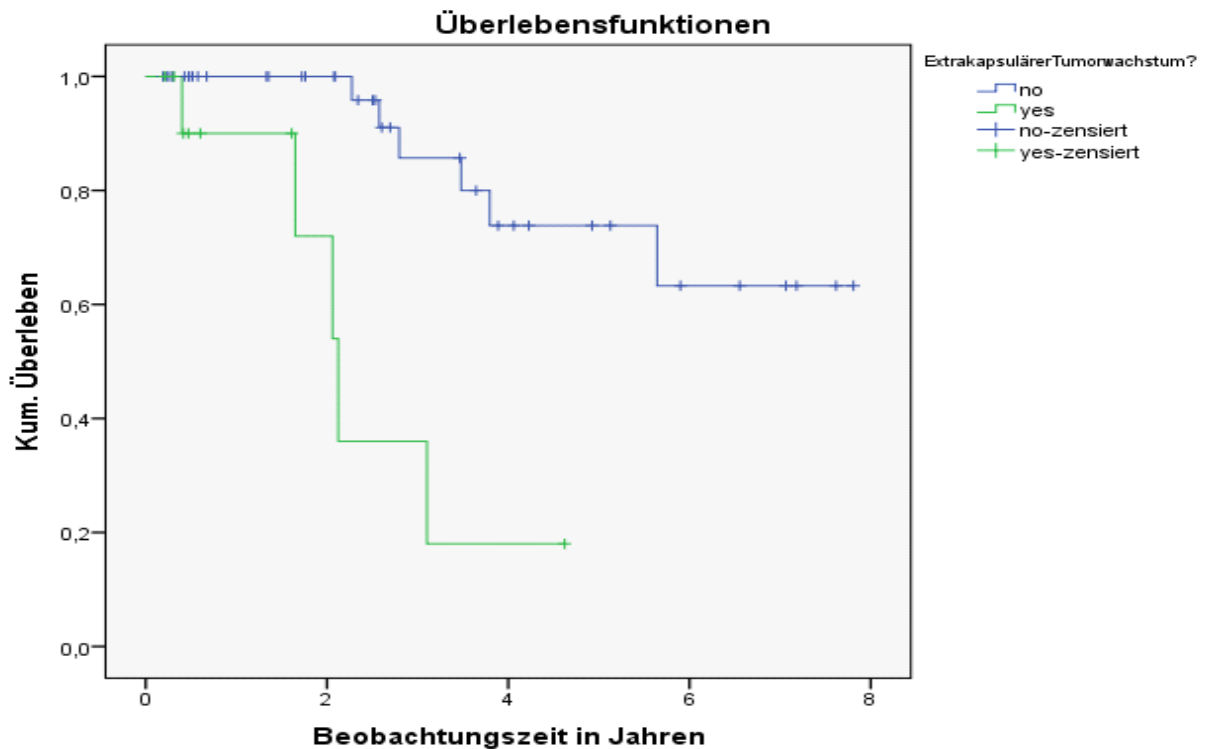
**Abbildung 14: Box-Plot zur Häufigkeit extrakapsulären Tumorwachstum bei lebenden und verstorbenen Patienten**

Somit stellt das extrakapsuläres Tumorwachstum mit Lymphknotenmetastasierung einen Risikofaktor für eine Progression der Metastasierung dar. Beim Vergleich der Gruppen zeigte der Log-Rank-Test jedoch jeweils zwischen Patienten mit und ohne extrakapsuläres Tumorwachstum einen signifikanten Unterschied in der Gesamtüberlebenszeit ( $p < 0,001$ ).

		Extrakapsuläres Tumorwachstum?	nein		ja	
			Chi- Quadrat	Sig.	Chi- Quadrat	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	nein			15,201	0	
	ja	15,201	0			

**Tabelle 12: Paarweise Vergleich des extrakapsulären Tumorwachstums mit Lymphknotenmetastasierung**

13 Patienten (22,6%) zeigten ein extrakapsuläres Tumorwachstum. Davon sind 5 Patienten (41,7%) gestorben. Der Medianwert der Gesamtüberlebenszeit für 12 Patienten (22,6%) mit extrakapsulärem Tumorwachstum lag bei 2,4 Jahre und für 41 Patienten (77,4%) ohne extrakapsuläres Tumorwachstum bei 6,3 Jahre. Daher weisen Patienten ohne extrakapsuläres Tumorwachstum einen signifikanten Überlebensvorteil ( $p < 0,001$ ) auf.



**Abbildung 15: Kaplan-Meier- Überlebenszeitanalyse bei lymphogen metastasiertem Karzinom mit extrakapsulärem Tumorwachstum**

### 3.6.5 Assoziation von Kapselüberschreitung und Metastasenbildung

Hinsichtlich des Auftretens von Lymphknotenmetastasen wurde bei 13 (50%) von insgesamt 26 Patienten ein kapselüberschreitendes Tumorwachstum festgestellt. Um die Patientengruppe mit kapselüberschreitendem Tumorwachstum genauer zu betrachten, wurde diese entsprechend der N-Stadien eingeteilt. Bei 10 (18,5%) Patienten wurden pN1-Stadien beschrieben. Davon wiesen 3 Patienten ein kapselüberschreitendes Tumorwachstum auf.

Im pN2-Stadium lagen laut dem pathologischen Bericht bei 2 (28,6%) von 7 Patienten Lymphknotenmetastasen mit extranodalem Tumorwachstum vor. Der prozentuale Anteil des Vorliegens von kapselüberschreitendem Tumorwachstum stieg im N3-Stadium steil an, da Kapselüberschreitung seit der Neufassung des TNM-stadiums als pN3 definiert ist.

Der Chi-Quadrat-Test zeigt, dass die verschiedenen Formen einer extrakapsulären Lymphknotenmetastasierung von dem histo-pathologischen N-Stadium beeinflusst werden ( $p < 0,001$ ).

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	34,695 <sup>a</sup>	3	0
Likelihood-Quotient	39,016	3	,000

**Tabelle 13: Chi-Quadrat- Test bezogen auf extrakapsuläre Lymphknotenmetastasierung je nach N-Stadium**

Besonders auffällig war im Gesamtkollektiv, dass bei 4 (30,8 %) von 13 Patienten mit Kapselpenetration Fernmetastasen vorlagen. Dies bedeutet, dass Patienten mit Kapselpenetration ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten von Fernmetastasen haben.

		Extrakapsuläres Tumorwachstum?		Gesamt
		nein	ja	
Metastasen	M0	41	9	50
	M1	0	4	4
Gesamt		41	13	54

**Tabelle 14: Kreuztabelle, Metastasenbildung bei extrakapsulärem Tumorwachstum**

Anhand des exakten Tests nach Fischer erkennt man, dass die Variablen „M0“ und „M1“ durch den Faktor „extrakapsuläres Tumorwachstum“ beeinflusst werden. Die Stichprobenverteilungen unterscheiden sich signifikant ( $p=0,002$ ).

### 3.7 Alter und Komplikationen

Dem Merkmal „Alter“ ist ein Medianwert von 62 Jahren zuzuordnen. Im Patientenkollektiv sind postoperativ verschiedene Komplikationen aufgetreten. Die Komplikationsrate betrug bei 55 Patienten 36,4%. Am häufigsten sind Wundheilungsstörungen mit Wundinfektion und Lymphorrhoe aufgetreten. Mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson konnte die Abhängigkeit der Stichprobenverteilung der Patienten mit und ohne Komplikationen bezüglich des Faktors „Alter“ nicht bestätigt werden, da der Wert  $P=0,357$  beträgt.

		Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson		29,071 <sup>a</sup>	27	,357

**Tabelle 15: Chi-Quadrat-Test (Komplikationen in Abhängigkeit vom Alter)**

	Komplikationen(Nein/Ja)		Statistik	Standardmessfehler
Alter	nein	Mittelwert	60,69	1,922
		Median	62,00	
		Minimum	38	
		Maximum	79	
	ja	Mittelwert	63,75	2,474
		Median	63,00	
		Minimum	39	
		Maximum	86	

**Tabelle 16: Deskriptive Statistik des Alters**

### 3.8 Body-Mass-Index

Hinsichtlich postoperativer Komplikationen wurden die Patienten nach BMI sortiert. In der dritten Gruppe mit einem BMI von 27-30 kg/m<sup>2</sup> konnten bei 7 von insgesamt 15 Patienten postoperative Komplikationen beobachtet werden. Bei übergewichtigen Patienten mit einem BMI >30 kg/m<sup>2</sup> traten bei der Hälfte (5 Patienten) postoperative Komplikationen auf.

		Komplikationen (Nein/Ja)		Gesamt
		Ja	Nein	
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) (Gruppen)	1,00	3	3	5
	2,00	5	13	20
	3,00	7	9	15
	4,00	5	10	15
Gesamt		20	35	55

**Tabelle 17: Komplikationen( Ja/ Nein) in Abhängigkeit vom BMI(kg/m<sup>2</sup>)**

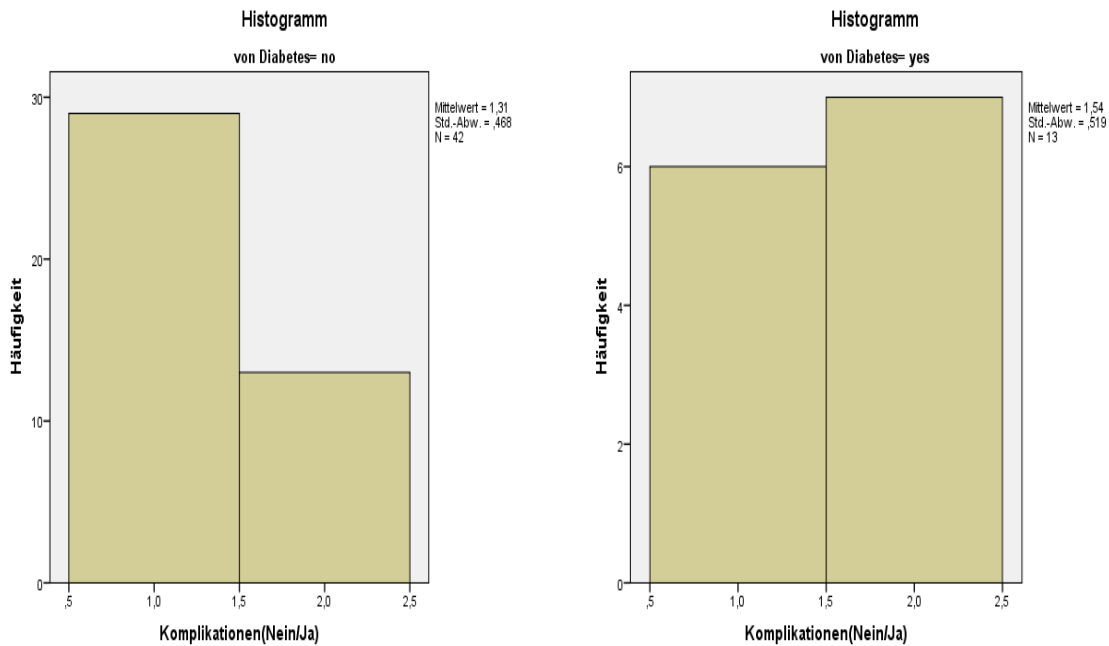
Durch Anwendung des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson wurde geprüft, ob die Stichprobenverteilungen der Variablen „Komplikationen (Ja/Nein)“ bezüglich des Einflussfaktors „BMI“ aus ein- und derselben Grundgesamtheit stammen. Da  $P=0,771$  muss die Hypothese über die unterschiedlichen Verteilungen des BMI für die Patientengruppen mit und ohne Komplikationen abgelehnt werden. Somit konnte nicht bestätigt werden, dass bei Patienten mit einem BMI von über 30 das Gewicht als Einflussfaktor für das Auftreten von postoperativen Komplikationen in Frage kommt.

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,126 <sup>a</sup>	3	,771

**Tabelle 18: Chi-Quadrat-Test (Komplikationen in Abhängigkeit vom BMI)**

### 3.8.1 Diabetes mellitus

In unserem Patientenkollektiv wurde der mögliche Einfluss von Diabetes auf die Wundheilung bzw. das Auftreten von postoperativen Komplikationen untersucht. Um die erhobenen Daten miteinander zu vergleichen, wurde der exakte Test nach Fischer durchgeführt. Hier ergab die Auswertung einen Wert von  $P=0,189$  und somit über dem Signifikantsniveau von  $p<0,05$  ebenfalls keine signifikanten Verteilungsunterschiede bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus hinsichtlich des Risikos für postoperative Komplikationen.



**Abbildung 16: Auswirkung eines *Diabetes mellitus* auf die *Komplikationsrate***

### 3.9 Vakuumversiegelungstherapie

Trotz medizinischer Fortschritte, unter anderem subtilerer Präparationstechnik, findet sich nach inguinaler Lymphknotendisektion eine erhebliche Komplikationsrate. Besonders leiden die Patienten unter Wundheilungsstörungen mit Wundinfektion, Lymphozelenbildung und Lymphorrhoe. Seit 2011 wurden die Patienten in unserer Klinik unmittelbar nach inguinaler Lymphadenektomie mit einem Vakuumversiegelungsverband therapiert.

Vermutet wird, dass die kontinuierliche Absaugung von Wundsekreten durch eine Absaugpumpe bei gleichzeitigem Erhalt eines feuchten Wundmilieus, sowie der Förderung der Blutzirkulation zu einer schnelleren Granulation der Wunde führen kann. Im Patientenkollektiv wurde bei 24 (43,6%) Patienten unmittelbar ein Vakuumverband aufgebracht. 31 ( 56,4%) Patienten haben keine VAC bekommen (vor 2011). Um den Nutzen des Vakuumverbandes in der Wundversorgung zu beurteilen, wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. In der ersten Gruppe befanden sich Patienten, die bezüglich der Wundheilung einen unauffälligen postoperativen Verlauf zeigten. In dieser Gruppe befanden sich insgesamt 35

Patienten (63,6%). In die zweite Gruppe wurden alle Patienten mit primärer Wundheilungsstörung, Lymphozelenbildung und Lymphorrhoe aufgenommen. Einen solchen komplizierteren Verlauf wiesen 20 Patienten (36,4%) auf.

		Vakuumverband		Gesamt
		nein	ja	
Komplikationen (Nein/Ja)	ja	24	11	35
	nein	7	13	20
Gesamt		31	24	55

**Tabelle 19: Kreuztabelle, Häufigkeit von Komplikationen bei VAC- Anlage**

Im Anschluss an die Datenerfassung wurden die Patientengruppen mit und ohne VAC miteinander verglichen. Dafür wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson verwendet. Hier erhielt man nach der Auswertung einen Wert von  $P=0,016$ . Dies bedeutet, dass signifikante Verteilungsunterschiede bei Patienten mit und ohne Vakuumversiegelungsverband hinsichtlich des Auftretens postoperativer Komplikationen bestanden und die Komplikationen unter der Vakuumtherapie signifikant seltener auftreten.

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	5,832 <sup>a</sup>	1	,016
Kontinuitätskorrektur	4,547	1	,033

**Tabelle 20: Chi-Quadrat-Tests nach Pearson (postoperative Komplikationen bei Patienten mit und ohne V.A.C.®)**

## 4. DISKUSSION

Das Ziel der vorliegenden retrospektiven Arbeit über Patienten mit Peniskarzinom war es, einerseits am beschriebenen Patientenkollektiv zu zeigen, welche präoperativen Parameter eine Lymphknotenmetastasierung vorhersagen können und andererseits, welche Auswirkung Lymphknotenmetastasen in ihren verschiedenen Ausprägungen auf prognostische Endpunkte haben. Weiterhin sollten mögliche prophylaktische Maßnahmen zur Reduktion des unmittelbaren Auftretens von postoperativen Komplikationen evaluiert werden.

Das nicht lymphogen metastasierende Peniskarzinom hat im Frühstadium als lokalisierter Tumor die besten Heilungschancen. So liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 70-90% (Preis E, 2007). Sobald eine Lymphknotenmetastasierung besteht, sinkt die 5-Jahres-Überlebensrate ab.

Die Tatsache, dass das Gesamtüberleben signifikant mit dem Lymphknotenstatus zusammenhängt, ist bekannt. Es wurde in der Studie von Ficarra et al. mit 147 Patienten gezeigt, dass bestimmte T-Stadien mit lymphogener Metastasierung mit dem Rezidiv als unabhängigen Faktor korrelieren ( $p < 0,01$ ), sodass eine aggressive chirurgische Therapie und eine adjuvante Chemotherapie bei einem Karzinom ab dem Stadium pT2 und Lymphknotenmetastasen gefordert werden ((Ficarra et al., 2005).

In einer Analyse von 217 Patienten mit Peniskarzinom zeigte sich eine durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensrate von 77% bei Patienten mit zwei oder weniger positiven Lymphknoten, verglichen mit nur 25%, wenn eine größere Anzahl von Lymphknoten befallen war (Pettaway CA, 2007). Die Lymphadenektomie ist die wesentliche Behandlung von positiven Lymphknoten bei Peniskarzinom und kann bei Patienten mit lokal begrenzten Lymphknotenmetastasen maßgeblich zur Heilung beitragen (Protzel C, et al., 2009; Johnson TV, 2010).

Das Ausmaß des Lymphknotenbefalls ist wiederum ein Indikator für die Überlebenswahrscheinlichkeit. Dies bedeutet, dass die Überlebensraten von Patienten ohne lymphogene Metastasierung wesentlich höher sind. Ein weiterer

Prognosefaktor für eine Lymphknotenmetastasierung ist die Lymphgefäßinvasion, die mit einem kürzeren Progressions-freien Intervall verbunden ist. Das hat sich in der aktualisierten und modifizierten TNM-Klassifikation niedergeschlagen (Pizzocaro G et al., 2010).

Bis heute ist nicht vollständig geklärt, welche einzelnen Faktoren bei positivem Lymphknotenstatus die prognostischen Endpunkte, Gesamtüberleben und rezidiv-freies Überleben am meisten beeinflussen. Die Lymphadenektomie ist nicht selten mit signifikanten Komplikationsraten assoziiert (Spiess et al., 2009). Je radikaler die Lymphadenektomie ist, umso höher ist auch deren Komplikationsrate.

Die chirurgische Morbidität nach einer radikalen inguinalen Lymphadenektomie stellt ein erhebliches Problem dar. Unterschiedliche Komplikationsraten wurden hierzu veröffentlicht. In der Studie von Bouchots et al. erlitten nur 8 der 118 Patienten Komplikationen (Bouchots et al., 2004). Jedoch wurden die onkologischen Ergebnisse dieser Serie nicht mitgeteilt. Hingegen wurden in einer Studie von Jacobellis in über 30% der Fälle Lymphozelen und in 20% der Fälle Beinödeme festgestellt (Jacobellis et al., 2003). Dies hat zur Modifizierung der Operationsansätze und zur Entwicklung neuer Techniken geführt.

Die folgende Tabelle stellt die chirurgische Morbidität nach inguinaler Lymphadenektomie verschiedener Publikationen dar.

	n	Haut, %	Infektion, %	TVT, %	Seroma, %	Ödem, %	Lymphozele, %	Gesamte Patienten mit Komplikationen, %	
								Haupt	gering
Jacobellis et al	10	0	0	0	–	20	30	–	--
D’Ancona et al]	26	–	–	–	26.3	–	–	0	36.8
Bouchot et al	118	2.5	0.8	0	–	3.4	0	0	6.8
Milathianakis et al	7	–	14.2	–	–	–	–	0	14.2
Bevan-Thomas et al	66	4.5	6.1	0	12.1	3.0	0	14	33

TVT= tiefe Beinvenenthrombose

Im klinischen Stadium pT2 stieg der prozentuale Anteil von positiven Lymphknoten auf 42,8 % an. Weiterhin wiesen die Patienten im klinischen Stadium pT3 häufiger Lymphknotenmetastasen auf. In 83,3 % der Fälle waren die Patienten lymphogen metastasiert ( $p < 0,01$ ).

Ornellas zeigte in einer retrospektiven Analyse mit 350 Fällen, dass eine Metastasierung bei pTis eine Rarität darstellt. Ebenso metastasieren G1-Tumoren extrem selten. Anders verhält es sich mit pT2- sowie G3-Tumoren, die ein Metastasierungsrisiko von bis zu 80% haben (Ornellas et al., 1994).

Bei fraglicher Metastasierung bleibt trotz geeigneter Alternativmethoden die inguinale oder pelvine Lymphadenektomie nach wie vor die exakteste Staging-Methode zur Detektion von okkulten Lymphknotenmetastasen. Die Präsenz von Lymphknotenmetastasen verursacht eine Verschlechterung der Prognose und begünstigt außerdem die spätere Entwicklung von Fernmetastasen. Bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen zeigte sich für unabhängige Stichproben, dass der Zusammenhang statistisch signifikant war ( $p < 0,01$ ).

Wenn man das Langzeitüberleben bei Patienten mit Lymphknotenmetastasierung im Gesamtkollektiv vergleicht, beträgt bei 29 Patienten im Stadium pN0 die Überlebensrate 93,1%, für Patienten mit pN1 80,0%, für Patienten mit pN2 75%, und für pN3 28,6 %. Aufgrund dieser Ergebnisse lässt sich festhalten, dass der Lymphknotenstatus der entscheidende prognostische Faktor für das Überleben ist.

In der vorliegenden Arbeit wies man bei 13 Patienten (23,6%) mit Lymphknotenmetastasen ein extrakapsuläres Tumorwachstum nach. Davon verstarben 5 Patienten an einer Progression des metastasierten Peniskarzinoms (41,7%). Der Zusammenhang zwischen der Kapselüberschreitung und dem Gesamtüberleben eines Patienten war statistisch hochsignifikant ( $P = 0,042$ ).

Graafland und Horenblas kamen 2010 zu ähnlichen Ergebnissen bezüglich des extranodalen Tumorwachstums, welches eine deutliche Verschlechterung der 5-Jahres-Überlebensrate im Vergleich zu Patienten ohne extranodalem Tumorwachstum

nach sich zog (42% vs 80%) (Graafland et al., 2010).

Ähnliches stellte Wang in einer retrospektiven Analyse fest, die Inzidenzrate von extranodalen Tumorwachstum war 51,8% bei Patienten mit positivem Lymphknoten (Wang et al., 2014). Für diese ergab sich eine mediane 5-Jahres-Überlebensrate von nur 18 Monaten (23%). Besonders auffällig bezüglich des Patientenkollektivs war, dass bei 4 von 13 Patienten mit Kapselpenetration (30,8 %) Fernmetastasen aufwiesen. Dies bedeutet, dass der Patientenanteil mit extranodalem Tumorwachstum eine signifikante Korrelation mit dem Auftreten von Fernmetastasen aufweist. Die Gesamtüberlebenszeit der Patienten in dieser Arbeit lag im mittleren Follow-Up bei 51 Monaten. 11 von 55 beobachteten Patienten verstarben. Das Alter der verstorbenen Patienten war mit einem Mittelwert von 56,45 Jahren nur geringfügig höher als das mittlere Alter des gesamten Patientenkollektivs.

Es fällt auf, dass 15 Patienten im eigenen Kollektiv einen BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> aufwiesen. Übergewicht wurde in mehreren Studien mit einem erhöhten Risiko für Wundheilungsstörungen assoziiert. In eigenem Patientenkollektiv könnte diese nicht nachgewiesen werden.

In der Literatur findet sich eine Studie von Thomas et al. die zeigt, dass insbesondere adipöse Frauen mit einem BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> im Gegensatz zu Normalgewichtigen bei 60 abdominal durchgeführten chirurgischen und gynäkologischen Eingriffen eine erhöhte Rate an Wundheilungsstörungen aufwiesen (Thomas et al., 1997). Eine Erklärung für diese Theorie ist eine mögliche Minderdurchblutung des Fettgewebes.

Dieselbe Studie von Thomas zeigte auf der anderen Seite, dass bei anderen Eingriffen kein Zusammenhang zwischen Wundheilungsstörungen und erhöhtem BMI festgestellt werden konnte (Thomas et al., 1997). In unserem Patientenkollektiv konnte ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang bezüglich der Häufigkeit postoperativer Komplikationen und erhöhten BMI festgestellt werden.

Im Mai 2006 wurde der Abschlussbericht des IQWiG zur Vakuumversiegelungstherapie (Stand März 2006) veröffentlicht. Ziel der Literaturrecherche war die Bewertung des Nutzens der

Vakuumversiegelungstherapie zur Behandlung akuter und chronischer Wunden im Vergleich zu konventionellen Formen der Wundversorgung und die Betrachtung verschiedener Formen der Vakuumversiegelungstherapie im Vergleich miteinander. Dabei wurden Patienten mit akuten oder chronischen Hautwunden jeglicher Ursache und Lokalisation hinsichtlich patienten-relevanter Therapieziele analysiert.

Zusammenfassend sagt der Abschlussbericht aus, dass es zwar Hinweise für einen relevanten Nutzen bei der Behandlung von Wunden durch die Anwendung der Vakuumversiegelungstherapie gibt, jedoch diese Hinweise mit einer erheblichen Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Die Evidenzgrundlage könnte sich aber aufgrund zu erwartender Ergebnisse aus randomisierten Studien in den nächsten Jahren verbessern.

Es steht noch aus, die Sinnhaftigkeit der prophylaktischen Vakuumversiegelungstherapie unmittelbar postoperativ zu bewerten, um das Risiko für postoperative Komplikationen besser voraussehen zu können.

In unserem Patientenkollektiv wurden die Patienten in unsere Klinik seit 2011 nach inguinaler Lymphadenektomie mit einem V.A.C. ® (Vakuum Assisted Closure™) therapiert. Insgesamt wurde bei 24 Patienten (43,6%) unmittelbar ein Vakuumverband nach Lymphadenektomie aufgebracht. 31 Patienten (56,4%) erhielten keinen Vakuumverband. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang bezüglich der Komplikationsrate zugunsten der Patientengruppe mit VAC.

Ebenso stellte die Arbeitsgruppe von Tauber in einer Analyse mit insgesamt 24 Patienten fest, dass die V.A.C. Therapie nach inguinaler Lymphadenektomie zur deutlich weniger Komplikationen führte. Somit scheint die V.A.C. Therapie in der Management der Wundkomplikationen vorteilhaft (Tauber et al., 2012).

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Das Peniskarzinom stellt sich als aggressiver, aber erfreulicherweise seltene Krebserkrankung des Mannes dar. Standardtherapie bei Behandlung des Peniskarzinoms ist die lokale Entfernung je nach Tumorausmaß. Bei der Behandlung des Peniskarzinoms spielt das Management der regionalen Lymphknoten für ein langfristiges tumorfreies Überleben eine entscheidende Rolle. Die inguinale Lymphknotendissektion ist ab dem klinischen Stadium pT1G2 indiziert.

Lymphogene Metastasierungen sind ein schlechtes prognostisches Zeichen. Trotz präziser Operationstechnik und postoperativem Wundmanagements gelang es bisher nicht, postoperative Komplikationen völlig zu verhindern. Viele Patienten leiden nach inguinaler Lymphadenektomie unter Komplikationen, die zur Einschränkung der Lebensqualität und Prognoseverschlechterung durch Verzögerung der Chemotherapie führten. Da der Anteil übergewichtiger und älterer Patienten in unserer Gesellschaft zunimmt, wurde geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen dem Body-Mass-Index (BMI) oder deren Alters der Patienten und dem Auftreten von postoperativen Komplikationen besteht. Dies war in unserem Patientenkollektiv nicht der Fall ( $P = 0,771$ ,  $P = 0,134$ ).

Auf der anderen Seite war es Ziel der vorliegenden Arbeit zu zeigen, inwiefern befallene Lymphknoten einen Einfluss auf den prognostischen Endpunkt nehmen und welche einzelnen Faktoren eine Rolle spielen.

Eine Vorhersage über das Stadium der Metastasen in Lymphknoten konnte durch prätherapeutisch erhobene Parameter im jeweiligen klinischen Stadium aus den Tabellendaten getätigt werden ( $p < 0,001$ ).

Hinsichtlich des Auftretens von Lymphknotenmetastasen konnte für das Gesamtüberleben ein hochsignifikanter Zusammenhang festgestellt werden ( $P = 0,002$ ). Ebenso korrelierte der prognostische Parameter der Überlebensdauer in der Patientengruppe mit Lymphknotenmetastasierung mit dem Vorliegen eines extranodalen Tumorwachstums ( $P = 0,042$ ). Die Patienten, die postoperativ einen prophylaktischen Vakuumversiegelungsverband erhielten, erlitten weniger

Komplikationen im Vergleich zu den restlichen Patienten ( $p=0,016$ ). Somit lässt sich zeigen, dass die Therapie mit einem Vakuumversiegelungsverband einen patientenrelevanten Nutzen bei der Wundversorgung hat.

## 6. Thesen

1. Die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen korreliert mit dem T-Stadium und der lympho-vaskulären Invasion.
2. Kapselüberschreitendes Wachstum führt zu einer deutlichen Verschlechterung der Prognose.
3. Alter und BMI sind keine signifikanten Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer Komplikationen bei der inguinalen Lymphadenektomie.
4. Die prophylaktische Anwendung der Vakuumversiegelungstherapie führt zu einer Verringerung der Komplikationsrate bei der inguinalen Lymphadenektomie.

## 7. Literaturverzeichnis

Lopes, A, Santiago Hidalgo, G, Kowalski, LP, Torloni, H, Rossi, BM & Fonseca, FP 1996, 'Prognostic factors in carcinoma of the penis: Multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy' *Journal of Urology*, vol 156, no. 5, pp. 1637-1642., 10.1016/S0022-5347(01)65471-5

Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, et al. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes Control* 2009 May;20(4):449-57.

Bouchot O, Rigaud J, Maillet F, Hetet JF, Karam G. Morbidity of inguinal lymphadenectomy for invasive penile carcinoma. *Eur Urol* 2004; 45:761–6, discussion 765–6.

Cabanas RM (1977) Anatomy and biopsie of sentinel lymph nodes. *Urol. Clin. North am* 92:267-276.

Culkin DJ,bee TM (2003) Advanced penile carcinoma. *J Urol* 170:359-365.

Chaux A, Netto GJ, Rodríguez IM, et al. Epidemiologic profile, sexual history, pathologic features, and human papillomavirus status of 103 patients with penile carcinoma. *World J Urol* 2013 Aug;31(4): 861-7.

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

Daseler E.H, Anson B.J, Reimann A.F, Radical excision of the inguinal and iliac lymph glands; a study based upon 450 anatomical dissections and upon supportive clinical observations. *Surg Gynecol Obstet.* 1948; 87:679-694.

Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, et al. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2000;(205):189-93.

Ficarra V, Zattoni F, Cosciani Cunico S, et al. Lymphatic and vascular embolizations are independent predictive variables of inguinal lymph node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *Cancer* 2005;103:2507–16.

Garbe C, Hauschild A, Volkenandt M, Schadendorf D, Stolz W, Kortmann RD, Kettelhack C, Frerich B, Keilholz U, Dummer R, Sebastian G, Tilgen W, Schuler G, Mackensen A, Kaufmann R (2006): Brief guidelines: malignant melanoma of the skin In: *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 4, 344-9.

Graafland NM, van Boven HH, van Werkhoven E, Moonen LM, Horenblas S. Prognostic significance of extranodal extension in patients with pathological node positive penile carcinoma. *J Urol.* 2010 Oct; 184(4):1347-53.

Giannatempo P, Paganoni A, Sangalli L, et al. Survival analyses of adjuvant or neoadjuvant combination of a taxane plus cisplatin and 5-fluorouracil (T-PF) in patients with bulky nodal metastases from squamous cell carcinoma of the penis (PSCC): Results of a single high-volume center. *J Clin Oncol* 2014, Suppl (ASCO abstract 2014).

Hackert T, Werner J, Loos M et al. Successful doxycycline treatment of lymphatic fistulas: report of five cases and review of the literature. *Langenbecks Arch. Surg.* 2006; 391: 435–438.

Hakenberg O, Eva M, Compérat, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N. EAU Guidelines on Penile Cancer: 2014 Update. *Eur Urol* 2015;67:142-50.

Hegarty PK, Shabbir M, Hughes B et al (2009) Penile preserving surgery and surgical strategies to maximize penile form and function in penile cancer: recommendations from the United Kingdom experience. *World J Urol.* 27:17-187.

Johnson TV, Hsiao W, Delman KA, et al. Extensive inguinal lymphadenectomy improves overall 5-year survival in penile cancer patients: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program. *Chinese Journal of Cancer Research* 2010; 116:2960-6.

Jacobellis U., Modified radical inguinal lymphadenectomy for carcinoma of the penis: technique and results *J Urol.* 2003 Apr; 169(4):1349-52.

Kayes O, Ahmed HU, Arya M, et al. Molecular and genetic pathways in penile cancer. *Lancet Oncol* 2007 May; 8(5):420-9.

Kayes O, Minhas S, Allen C et al (2007) The role of magnetic resonance imaging in the staging of penile cancer. *Eur Urol* 51:1313-1318.

Koifman L, Hampl D, Koifman N, Vides AJ, Ornellas AA. Radical open inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: surgical technique, early complications and late outcomes. *J Urol.* 2013 Dec; 190(6).

Kroon BK, Horenblas S, Meinhardt W et al. (2005) Dynamic sentinel node biopsy in penile carcinoma: evaluation of 10 years' experience. *Eur Urol* 47: 601-606.

La-Touche S, Ayres B, Lam W, Alnajjar HM, Perry M, Watkin N. Trial of ligation versus coagulation of lymphatics in dynamic inguinal sentinel lymph node biopsy for staging of squamous cell carcinoma of the penis. *Ann R Coll Surg. Engl.* 2012 Jul; 94(5):344-6.

Leijte JA, Valdés Olmos RA, Nieweg OE, Horenblas S. Anatomical mapping of lymphatic drainage in penile carcinoma with SPECT-CT: implications for the extent of inguinal lymph node dissection. *Eur. Urol.* 2008 Oct; 54(4):885-90.

Lopes A, Bezerra AL, Serrano SV, Hidalgo GS. Illac nodal metastases from carcinoma of the penis treated surgically. *BJU Int.* (2000) 86:690-693.

Luc M, Moonen, Simon Horenblas. Prognostic significance of extranodal extension in 46. Patients with pathological node positive penile carcinoma. *The Journal of Urology.* 06.2010.

Lucky MA, Rogers B, Parr NJ. Referrals into a dedicated British penile cancer centre and sources of possible delay. *Sex Transm. Infect* 2009 Dec; 85(7):527-30.

Lughezzani G, Catanzaro M, Torelli T, Piva L, Biasoni D, Stagni S, Crestani A, Guttilla A, Raggi D, Giannatempo P, Necchi A, Pizzocaro G, Colecchia M, Salvioni R, Nicolai N. The relationship between characteristics of inguinal lymph nodes and pelvic lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma: a single-institutional experience. *J Urol*. 2014 Apr; 191(4):977-82.

Lynch DF (2005) Penectomy and ilioinguinal Lymphadenektomy. In:Richie JP, D'Amico AV(eds) *Urological oncology*.Elsevier Saunders,Philadelphia,pp 723-w735.

Minhas S, Kayes O, Hegarty P et al (2005) What surgical resection margins are required to achieve oncological control in men with primary penile cancer? *BJU Int* 96:1040–1043.

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

Neu B, Gauss G, Haase W et al. Radiotherapy of lymphatic fistula and lymphocele. *Strahlenther Onkol* 2000; 176: 9–15.

Ornellas AA, Seixas ALC, Marota A et al (1994) Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis retrospective analysis of 350 cases. *J Urol* 151:1244–1249.

Ornellas AA, Kinchin EW, Nóbrega BL, Wisnescky A, Koifman N, Quirino R. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. *J Surg Oncol*. 2008 May 1; 97(6):487-95.

Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. *Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VIII. IARC Scientific Publications. No. 155. Lyon, France: IARC, 2002*

Paoly J, Ternesten Bratel A, Löwhagen GB, et al. Penile intraepithelial neoplasia: results of photodynamic therapy. *Acta Derm Venereal* 2006; 86(5):418-21.

Pettaway CA, Lynch Jr DF, Davis JW. Tumors of the Penis. In Wein AJ ed, *Campbell-Walsh Urology*, 9th edn. Chapt 31 Saunders Elsevier 2007.

Pizzocaro G, Piva L, Bandieramonte G, Tana S(1997) Up-to-date management of carcinoma of the penis.*Eur Urol* 32:5-15.

Pizzocaro G, Piva L, Nicolai N (1995) Improved management of nodal metastases of squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 153:246 A69.

Preis E, Jakse G: Optionen der palliativen Therapie des Peniskarzinoms. In: *Urologe*. Band 46, Januar 2007, S. 49–53, PMID 17203267.

Poetsch M,Schuart BJ, Schwesinger G et al(2007) Screening of microsatellite markes in penile cancer reveals differences between metastatic and non-metastatic carcinoms. *Mod Pathol* 20:1069-1077.

Protzel C, Alcaraz A, Horenblas S, et al. Lymphadenectomy in the surgical management of penile cancer. *Eur Urol* 2009; 55:1075-88.

Reetz C, Neuss H, Raue W et al. Prospektiv randomisierte Studie zur Reduktion postoperativer Lymphfisteln nach radikaler axillärer Lymphadenektomie durch die Applikation von Fibrinkleber bei 58 Patienten mit lymphogen metastasierendem Melanom. 123. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie German Medical Science; 2006,

Rau O, Reiher F, Tautenhahn J et al. V.A.C.® (Vacuum Assisted Closure) Therapie als Behandlungsalternative bei Komplikationen nach Durchführung einer Lymphadenektomie bei fortgeschrittenen Peniskarzinomen. *Zentralbl Chir* 2006; 131: 153–156.

Rubin MA, Kleiter B, Zhou M et al (2001) Detection and typing of human papilloma virus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. *Am J Pathol* 159; 1211-1218.

Scher B, Seitz M, Reiser M et al (2005) 18F-FDG PET/CT for staging of penile cancer. *J Nucl Med* 46:1460-1465.

Schlenker B, Scher B, Tiling R, et al. Detection of inguinal lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma by 18-F-fluorodeoxyglucose PET/CT: a prospective single-center study. *Urol Oncol* 2012 Jan-Feb; 30(1):55-9.

Sisorn I, Lawrentschuk N, Leewansangtong S, Bolton DM (2006) Fine needle aspiration cytology predicts inguinal lymph node metastasis without antibiotic pretreatment in penile carcinoma. *BJU Int* 97:1225-1228.

Souillac I, Rigaud J, Ansquer C, et al. Prospective evaluation of 18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computerized tomography to assess inguinal lymph node status in invasive squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 2012 Feb; 187(2):493-7.

Spieß PE, Hernandez MS, Pettaway CA. Contemporary inguinal lymph node dissection: minimizing complications. *World J Urol.* 2009 Apr; 27 (2):205-12.

Steen Voorde P, Slotema E, Adhin S et al. Deep infection after ilioinguinal node dissection: vacuum-assisted closure therapy, *Int J Low Extrem Wounds* 2004; 3: 223–226.

Stuiver MM, Djajadiningrat RS, Graafland NM, Vincent AD, Lucas C, Horenblas S. Early wound complications after inguinal lymphadenectomy in penile cancer: a historical cohort study and risk-factor analysis. *Eur Urol.* 2013 Sep; 64(3):486-92.

Tauber R, Schmid S, Horn T, Thalgott M, Heck M, Haller B, Kübler H, Autenrieth M, Retz M, Gschwend JE, Maurer T. Inguinal lymph node dissection: Epidermal vacuum therapy for prevention of wound complications. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* June, 2012;66(3):390-6.

Tobias-Machado M, Tavares A, Ornellas AA, Molina WR Jr, Juliano RV, Wroclawski ER. Video endoscopic inguinal lymphadenectomy: a new minimally invasive procedure for radical management of inguinal nodes in patients with penile squamous cell carcinoma. *J Urol.* 2007

Mar; 177(3):953-7; discussion 958.

Wang JY, Zhu Y, Tang SX, Zhang HL, Qin XJ, Zhang SL, Dai B, Ye DW. Prognostic significance of the degree of extranodal extension in patients with penile carcinoma. *Asian J* 2014 May-Jun; 16.

Yao K, Tu H, Li YH, Qin ZK, Liu ZW, Zhou FJ, Han H. Modified technique of radical inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: morbidity and outcome. *J Urol*. 2010 Aug; 184(2):546-52.

## 8. Abkürzungsverzeichnis

Die folgenden Abkürzungen werden im Text verwendet:

HPV	humanes Papilloma Virus
CIS	Carcinoma in situ
PIN	Penile intraepitheliale Neoplasie
MRT	Magnetresonanztomographie
PET-CT	Positronenemissionstomographie
DSNB	Dynamische Sentinel-Lymphknotenbiopsie
CT	Computertomographie
LAD	Lymphadenektomie
BMI	Body-Mass-Index
Tc-99m	Technetium-99m
M	Fernmetastasen
T	Primärtumor
N	Lymphknoten
V.A.C. ®	Vacuum Assisted Closure
EAU	European Association of Urology
WHO	World Health Organisation
UICC	Union for International Cancer Control
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## 9. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1: Jährliche Inzidenz (weltweit standardisiert) des Peniskarzinom in europäischen Regionen.</b> Quelle: <i>Cancer Incidence in Five Continents. Vol. VIII. IARC Scientific</i> .....	5
<b>Abbildung 2: Oberflächliche Anatomie der Leistenregion</b> .....	13
<b>Abbildung 3: Anatomie des inneren Leistenrings</b> .....	14
<b>Abbildung 4: Inguinale Lymphadenektomie</b> .....	15
<b>Abbildung 5: Lacuna vasorum und musculorum</b> .....	16
<b>Abbildung 6: Lymphdrainage regions of the inguino-femoral</b> .....	18
<b>Abbildung 7: Altersverteilung der Patienten</b> .....	21
<b>Abbildung 8: Gliederung des Patientenkollektives entsprechend des BMI</b> .....	25
<b>Abbildung 9: Verteilung der Patienten nach Tumorstadium</b> .....	26
<b>Abbildung 10: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan- Meier</b> .....	29
<b>Abbildung 11: Kaplan-Meier Überlebenszeitanalyse und klinisches Stadium</b> .....	32
<b>Abbildung 12: Kaplan-Meier- Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Lymphknoten</b> .....	34
<b>Abbildung 13: Kaplan-Meier- Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit vom Lymphknotenstatus</b> .....	35
<b>Abbildung 14: Box-Plot zur Häufigkeit extrakapsulären Tumorwachstum bei lebenden und verstorbenen Patienten</b> .....	36
<b>Abbildung 15: Kaplan-Meier- Überlebenszeitanalyse bei lymphogen metastasiertem Karzinom mit extrakapsulärem Tumorwachstum</b> .....	37
<b>Abbildung 16: Auswirkung eines Diabetes mellitus auf die Komplikationsrate</b> .....	42

## 10. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1: Die histologischen Subtypen des Peniskarzinoms</b> .....	7
<b>Tabelle 2: 2009 TNM klinische und pathologische Klassifikation des Peniskarzinoms</b> .....	9
<b>Tabelle 3: Prozentuale Verteilung befallener Lymphknoten der rechten und linken Körperhälfte</b> .....	27
<b>Tabelle 4: Verteilung positiver Lymphknoten</b> .....	27
<b>Tabelle 5: Prozentuale Anteil von Komplikationen nach Lymphadenektomie</b> .....	28
<b>Tabelle 6: Kreuztabelle, klinische Stadien der Lymphknotenmetastasen</b> .....	30
<b>Tabelle 7: lebende und verstorbene Patienten mit jeweiligen klinischen Stadium</b> .....	31
<b>Tabelle 8: Paarweiser Vergleich der klinischen Stadien in Gruppen</b> .....	32
<b>Tabelle 9: Kreuztabelle, Lymphknotenstatus verstorbener und lebender Patienten</b> .....	33
<b>Tabelle 10: Chi-Quadrat-Tests bezogen auf verstorbene und lebende Patienten je nach Lymphknotenstatus</b> .....	34
<b>Tabelle 11: Paarweise Vergleiche der Lymphknoten</b> .....	35
<b>Tabelle 12: Paarweise Vergleich des extrakapsulären Tumorwachstums mit Lymphknotenmetastasierung</b> .....	37
<b>Tabelle 13: Chi-Quadrat- Test bezogen auf extrakapsuläre Lymphknotenmetastasierung je nach N-Stadium</b> .....	38
<b>Tabelle 14: Kreuztabelle, Metastasenbildung bei extrakapsulärem Tumorwachstum</b> .....	39
<b>Tabelle 15: Chi-Quadrat-Test (Komplikationen in Abhängigkeit vom Alter)</b> .....	39
<b>Tabelle 16: Deskriptive Statistik des Alters</b> .....	40
<b>Tabelle 17: Komplikationen( Ja/ Nein) in Abhängigkeit vom BMI(kg/m<sup>2</sup>)</b> .....	40
<b>Tabelle 18: Chi-Quadrat-Test (Komplikationen in Abhängigkeit vom BMI)</b> .....	41
<b>Tabelle 19: Kreuztabelle, Häufigkeit von Komplikationen bei VAC- Anlage</b> .....	43
<b>Tabelle 20: Chi-Quadrat-Tests nach Pearson (postoperative Komplikationen bei Patienten mit und ohne V.A.C.®)</b> .....	43

## **Danksagung:**

Herr Prof. Dr. Oliver Hakenberg, dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie der Universitätsmedizin Rostock, möchte ich an dieser Stelle für die freundliche Vergabe des interessanten Promotionsthemas herzlich danken. Ich verdanke ihm darüber hinaus jede erdenkliche, hilfreiche Unterstützung und viele anregende Diskussionen. Jede Phase dieser Arbeit wurde von ihm intensiv, professionell begleitet.

Mein Dank gilt ebenso

Herrn Prof. Dr.-Ing. Kundt, Institut für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altersforschung, für die Unterstützung des statistischen Teils der Arbeit,  
Frau Doreen Diedrich, für die Hilfe beim Bewältigen des statistischen Teils der Arbeit.

Und nicht zuletzt möchte ich mich ganz besonders bei meiner Familie für die liebevolle und vielseitige Unterstützung bedanken.

## **Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Die prognostische Bedeutung des Lymphknotenstatus und der inguinalen Lymphadenektomie beim Peniskarzinom

selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst und keine anderen Hilfsmittel als angegeben verwendet habe.

Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen in Anspruch genommen habe.

Ort: Rostock

Datum:

Unterschrift:

---

# Lebenslauf

## Persönliche Daten:

---

Name: Barakat  
Vorname: Bara  
Geburtsdatum: 03.07.1978  
Geburtsort: Aleppo  
Familienstand: verheiratet  
Nationalität: deutsch-syrer

## Schulbildung:

---

06/1996                      Abschluß: Allgemeine Hochschulreife / Abitur (Aleppo)

## Studium:

---

1997-2003                      Medizinstudium an der Universität Grodno- Weißrussland

## Berufstätigkeit:

---

2005 – 2007                      Assistenzarzt in der Abteilung Urologie und Kinderurologie  
des Krankenhauses Alrazi in Aleppo.

2008 -2009                      Facharztausbildung an der Urologischen Klinik des  
Klinikums CTK., Cottbus (Chefarzt Dr. Hoschke).

2009- 2013                      Facharztausbildung an der Urologischen Klinik des  
Klinikums Aschaffenburg (Chefarzt Prof. Dr. Weißmüller).

2013 – 08/2015                      Facharzt an der Klinik und Poliklinik für Urologie der  
Universitätsmedizin Rostock (Direktor Prof. Dr. Hakenberg).

08.2015                      Oberarzt an der Urologischen Klinik des Klinikums St.  
Josefshospital Krefeld (Chefarzt PD.Dr. Horstmann).

Rostock, den 13.07.2015

Barakat Bara