

Aus der urologischen Klinik der Universität Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. Oliver Hakenberg

Aktuelle Überlebenszeiten von Peniskarzinompatienten bei stadiengerechter Therapie

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Katharina Bani-Hani, geb. am 23.02.1991 in Aachen

aus Rheine

Rostock, Juli 2017

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Oliver Hakenberg, Professor für Urologie, Universitätsmedizin Rostock
2. Prof. Dr. med. Andreas Erbersdobler, Professor für Pathologie, Universitätsmedizin Rostock
3. Prof. Dr. med. Maurice Stephan Michel, Professor für Urologie, Universitätsmedizin Mannheim

Datum der Verteidigung: 07.03.2018

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	4
1.1	Anatomie des Penis	4
1.2	Inzidenz.....	5
1.3	Pathogenese und Risikofaktoren.....	6
1.4	Klassifikation.....	8
1.5	Diagnosestellung	11
1.6	Therapie.....	14
1.7	Prognosefaktoren.....	18
1.8	Gegenstand dieser Arbeit.....	20
2.	Material und Methoden	22
3.	Ergebnisse.....	24
3.1	Altersverteilung	26
3.2	Verteilung der Tumorstadien	29
3.3	Überlebensraten.....	33
4.	Diskussion	48
5.	Schlussfolgerung.....	57
6.	Literaturverzeichnis	58
7.	Danksagung	66
8.	Selbstständigkeitserklärung	67
9.	Thesen	68
10.	Lebenslauf.....	69

1. Einleitung

Das Peniskarzinom ist insbesondere in Europa und Nordamerika eine seltene Erkrankung. Aufgrund der geringen Inzidenz des Tumors ist die Studienlage relativ mager und die Expertenmeinungen zur optimalen Therapie gehen auseinander. Angaben zu den Überlebensraten sind teilweise schon über dreißig Jahre alt (Arya et al. 2013). Diese Arbeit beschäftigt sich mit den Überlebensraten aktueller Fälle dieser Erkrankung unter Berücksichtigung des Tumorstadiums und der erhaltenen Therapie.

1.1 Anatomie des Penis

Der menschliche Penis besteht aus Radix (Peniswurzel) und Corpus (Peniskörper). Das bewegliche Corpus wird wiederum durch Collum (Eichelhals) und Corona glandis (Eichelrand) in Penisschaft und Glans (Eichel) unterteilt. Die den Penis umschließende Haut formt am Collum glandis eine Umschlagsfalte, die als Präputium (Vorhaut) im nicht-erigierten Zustand die Glans ummantelt und durch das Frenulum preputii (Vorhautbändchen) ventral fixiert ist. Die dort am Frenulum lokalisierten Talgdrüsen sondern ein Sekret ab. Aus diesem Sekret sowie abgeschilferten Plattenepithelzellen und Schleimhautflora besteht das Smegma preputii (Vorhauttalg). Unter der Haut liegen die Fascia penis superficialis und die Fascia penis profunda. Diese umhüllen die paarigen Corpora cavernosa und das Corpus spongiosum (paarige bzw. unpaarer Schwelkörper). Die Corpora cavernosa werden von der Tunica albuginea corporum cavernosum umhüllt. Die Tunica albuginea corporis spongiosi wiederum liegt um das Corpus spongiosum, welches die Urethra (Harnröhre) umschließt.

Die arterielle Blutversorgung des Penis erfolgt durch Äste der Arteria pudenda interna. Das venöse Blut sammelt sich zum großen Teil in der Vena dorsalis profunda penis, um von dort über den Plexus venosus prostaticus in die Vena iliaca interna zu fließen. Das Blut aus der Haut des Penis wird über die Vena dorsalis superficialis abgeleitet (Schiebler und Korf 2007).

Der Lymphabfluss erfolgt hauptsächlich über die Nodi lymphatici inguinales (Haider 2010). Diese werden in oberflächliche und tiefe Knoten unterteilt. Die tiefen Lymphknoten befinden sich bei der Fossa ovalis, in der die Vena saphena magna in die Vena femoralis mündet. Die oberflächlichen Nodi liegen zwischen der Fascia lata und der Subkutanfaszie. Dabei finden sich bis zu 25 oberflächliche Lymphknoten im Trigonum femorale. Den größten Knoten der Leiste stellt meist der Rosenmüller-Lymphknoten dar, der sich medial der Vena femoralis am Übergang der Leistenregion in die Beckenregion befindet. Des Weiteren kann die inguinale Lymphknotenregion mit einer vertikalen und einer horizontalen Linie durch die Fossa ovalis in vier Quadranten eingeteilt werden. Die Einteilung der oberflächlichen Lymphknoten nach Daseler aus dem Jahr 1948 umfasst fünf Zonen: Eine zentrale Zone an der Fossa ovalis, eine medial-superiore, eine medial-inferiore, eine lateral-superiore und eine lateral-inferiore Zone (Protzel et al. 2009b).

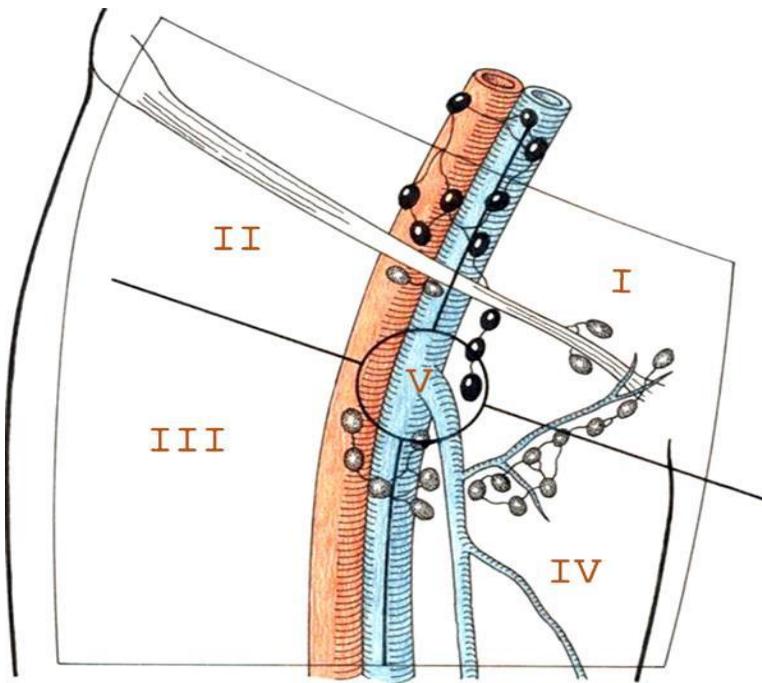


Abbildung 1: Lymphabfluss der Leiste nach Daseler et al. Die inguino-femorale Region ist in fünf Zonen eingeteilt: Eine zentrale Zone (V), eine medial-superiore (I), eine medial-inferiore (IV) sowie eine lateral-superiore (II) und eine lateral-inferiore Zone (III) (Protzel et al. 2009b).

1.2 Inzidenz

Das Peniskarzinom gehört zu den selteneren Krebserkrankungen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen dem 65. und 70. Lebensjahr, wobei die Inzidenz mit zunehmendem Alter ansteigt (Graafland et al. 2011; Barnholtz-Sloan et al. 2007; Kirrander et al. 2014). Die Gesamtinzidenz in Europa und Nordamerika liegt zur Zeit zwischen 0,5 und 1,4 pro 100 000 Männern. Speziell in Mecklenburg-Vorpommern beträgt sie 1,2 pro 100 000. Damit trägt der durchschnittliche Bewohner dieses Bundeslandes ein Risiko von 0,13 Prozent, bis zu seinem 74. Lebensjahr am Peniskarzinom zu erkranken (Forman et al. 2014). Weltweit existieren im Auftreten der Erkrankung jedoch größere Unterschiede. So liegt die Neuerkrankungsrate in einigen afrikanischen und südamerikanischen Ländern bei über 2,5 pro 100.000 in Israel jedoch bei 0,1 (Forman et al. 2014). In den USA wurden auch Unterschiede in der Inzidenz zwischen den verschiedenen ethnischen Gruppen festgestellt, wobei die Hispano-Amerikaner die höchste aufwiesen und die kaukasische Bevölkerung die niedrigste (Barnholtz-Sloan et al. 2007).

Zur Entwicklung der Inzidenz in den letzten Jahrzehnten gibt es unterschiedliche Studienergebnisse. Während in den USA und Finnland ein Rückgang im Auftreten des Peniskarzinoms seit den Siebzigerjahren beschrieben wurde (Barnholtz-Sloan et al. 2007; Pukkala und Weiderpass 2002), kam man in Dänemark und in den Niederlanden zu einer Inzidenzzunahme (Baldur-Felskov et al. 2012; Graafland et al. 2011). Die Studie in Dänemark wurde jedoch auf Grund der Methodik kritisiert (Frisch et al. 2012). Die niederländische Arbeit führt den variierenden Untersuchungszeitraum (erst

ab 1989) sowie das Einbeziehen von Vorläuferstufen als mögliche Erklärung des abweichenden Ergebnisses auf (Graafland et al. 2011). Auch in England wurde eine Zunahme der Inzidenz um mehr als 20 Prozent zwischen 1979 und 2009 festgestellt (Arya et al. 2013). Das schwedische Peniskarzinomregister beschreibt die Auftretensrate zwischen den Jahren 2000 und 2012 als stabil (Kirrander et al. 2014).

1.3 Pathogenese und Risikofaktoren

Beim Peniskarzinom können verschiedene histologische Typen unterschieden werden, wobei 95% der Fälle Plattenepithelkarzinome darstellen (Squamous Cell Carcinoma = SCC). Diese können jedoch in weitere Subtypen unterteilt werden. Man unterscheidet Karzinome vom klassischen, verrukösen, warzigen, papillären, basaloiden und sarkomatösen Typ sowie das Carcinoma cuniculatum, das pseudohyperplastische, das adenosquamöse und akantholytische Karzinom (Calmon et al. 2011). Dabei stellt das SCC vom klassischen Typ die häufigste Untergruppe dar mit einer mittleren Prognose bei einer Mortalität von 20-38% (Chaux et al. 2010). Eine der schletesten Prognosen hat das SCC vom HPV-assoziierten basaloiden Subtyp, während die verrukösen, warzigen und papillären Subtypen aufgrund ihres oberflächlichen Befalls mit einer guten Prognose einhergehen (Calmon et al. 2011). Insgesamt sind die Literaturangaben zur Mortalität der verschiedenen Subtypen jedoch recht schwankend und entstammen zum größten Teil einer Studie aus dem Jahr 2001 mit Peniskarzinomfällen aus den Jahren 1949 bis 1992 (Cubilla et al. 2001).

Subtyp des SCC	Häufigkeit	Mortalität
Klassisch	48 – 65%	20 – 38%
Verrükös	3 – 8%	0%
Warzig	7 – 10%	0 – 9%
Papillär	5 – 15%	0 – 6%
Basaloid	4 – 10%	20 – 66%
Sarkomatös	1 – 3%	40 – 75%
Carcinoma Cuniculatum	1%	0%
Pseudohyperplastisch	1%	0%
Adenosquamös	1 – 2%	0 – 14%
Akantholytisch	1%	29%

Tabelle 1: Häufigkeit und krankheitsspezifische Mortalität der einzelnen Subtypen des Plattenepithelkarzinoms des Penis (Chaux et al. 2010)

Neben dem Plattenepithelkarzinom kommen am Penis auch andere Malignome vor. Dabei stellen Melanome, Basalzellkarzinome, Morbus Paget und Lymphome die häufigsten Tumorarten dar. Selten findet sich ein karzinomatöser Befall des Penis als Metastase anderer maligner Tumoren zum Beispiel aus Prostata, Harnblase, Kolorektalregion, Niere oder Hoden (Calmon et al. 2011).

Die genaue Pathogenese zur Entstehung des Peniskarzinoms konnte bislang noch nicht abschließend geklärt werden. Es konnten jedoch einige sehr verschiedene Risikofaktoren identifiziert werden,

weshalb von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen wird (Calmon et al. 2011). Einen Hauptrisikofaktor zur Entwicklung eines Peniskarzinoms stellt die Phimose dar, die in 25-75% der Patienten zu finden ist (Misra et al. 2004). Die verminderte Retraktierbarkeit der Vorhaut in Kombination mit herabgesetzter Intimhygiene führt zu chronischen Entzündungen im Bereich der Glans penis, was die Krebsentstehung zu begünstigen scheint (Misra et al. 2004). Für die lange Zeit vermutete kanzerogenetische Wirkung des Smegmas gibt es jedoch keinen wissenschaftlichen Nachweis (Calmon et al. 2011). Mit dem verringerten Auftreten einer Phimose wird auch die protektive Wirkung der Zirkumzision im Kindesalter in Bezug auf das Peniskarzinom erklärt (Calmon et al. 2011). Dagegen scheint eine spätere Beschneidung das Tumorrisiko zu erhöhen, was vielleicht mit der anschließenden Narbenbildung erklärt werden kann (Chaux et al. 2013). Auch Verletzungen im Bereich des Penis stellen Risikofaktoren zur Entwicklung eines Karzinoms dar (Calmon et al. 2011). In vielen Studien wurde besonders die tumorfördernde Wirkung von penilem Lichen sclerosus beschrieben. Patienten mit dieser chronisch entzündlichen Hauterkrankung scheinen besonders gefährdet für die Entwicklung eines Peniskarzinoms zu sein, weshalb sie engmaschig kontrolliert werden sollten (Barbagli et al. 2006).

Ein weiterer Hauptrisikofaktor zur Entwicklung eines Peniskarzinoms ist das Rauchen. Der genaue Pathomechanismus ist nicht geklärt, allerdings geht ein hoher Zigarettenkonsum mit einem noch höheren Risiko einher als ein moderater Konsum. So konnte Rauchern allgemein ein 2,8-fach erhöhtes Risiko für Peniskarzinome nachgewiesen werden, was beim Überschreiten von 45 Pack-Years sogar auf 3,2 anstieg (Calmon et al. 2011). Auch die Behandlung von Hauterkrankungen mit Psoralen und UV-A-Strahlung (PUVA) sowie die intrapenile Injektion von Mineralöl werden als Risikofaktoren zur Peniskarzinomentstehung beschrieben (Calmon et al. 2011).

Das humane Papillomavirus spielt eine große Rolle bei der Entstehung von Peniskarzinomen. Wie hoch der Anteil der HPV-Positiven unter den Peniskarzinompatienten ist, ist jedoch je nach sozioökonomischem Status sehr unterschiedlich und schwankt zwischen 3,6 und 84% (de Sousa et al. 2015). Dabei sind die Karzinome vom basaloiden und warzigen Typ in bis zu 100% der Fälle mit HPV assoziiert, während die Zellen der verrukösen Peniskarzinome nur sehr selten von dem Virus befallen sind (Kuasne et al. 2013). Von den über 100 humanen Papillomavirusarten sind vor allem Typ 16 und 18 (Hochrisikotypen) für die Krebsentstehung von Bedeutung (Calmon et al. 2011). Eine verbreitete Theorie besagt, dass es zwei Entstehungswege für das Peniskarzinom gibt: einen HPV-assoziierten und einen nicht viral bedingten, bei dem die anderen Risikofaktoren die Hauptrolle spielen (Kuasne et al. 2013). Der genaue Pathomechanismus ist auch für die HPV-assoziierte Peniskarzinomerkrankung noch nicht abschließend geklärt. Man vermutet jedoch einen ähnlichen Ablauf wie beim besser erforschten HPV-assoziierten Zervixkarzinom der Frau. Das bedeutet, dass die

Infektion der Zellen mit dem Papillomavirus zu deren genetischen und epigenetischen Veränderungen führt. Daraus resultiert eine Überexpression der Onkoproteine E6 und E7, wodurch die tumorsuppressiven Proteine p53 und pRB gebunden und inaktiviert werden. Zu wenig aktive pRB-Proteine münden in eine Überexpression des Proteins p16INK4A. Durch all diese Vorgänge wird schließlich Einfluss auf den Zellzyklus genommen, wodurch dieser unkontrolliert verläuft und die Zelle nicht in Apoptose geht (Calmon et al. 2011).

Das Protein P16INK4A ist dabei eigentlich ein Tumorsuppressor, der einen verlangsamtem und kontrollierten Zellzyklus fördert (Gunia et al. 2012a). Ferreux, Lont et al. fanden bei HPV-negativen Peniskarzinomerkrankungen eine verringerte Aktivität von p16INK4A (Ferreux et al. 2003). Dazu beschrieben sie zwei Mechanismen. Zum einen führt die Methylierung der Promoterregion des p16INK4A-Gens zu einer geringeren Expression des Proteins (Ferreux et al. 2003), zum anderen nimmt auch eine erhöhte Expression des Gens BMI-1 Einfluss auf den INK4A/ARF-Locus, wodurch p16INK4A verringert exprimiert wird (Ferreux et al. 2003). Auch Cubilla et al. konnten nachweisen, dass eine Überexpression von p16INK4a mit einer hohen Spezifität (91%) einen positiven HPV-Status anzeigt (Cubilla et al. 2011). Ebenso konnte gezeigt werden, dass eine höhere p16INK4a-Expression des Peniskarzinoms mit einer besseren Prognose einhergeht (Gunia et al. 2012a). In einer afrikanischen Studie konnte jedoch kein Unterschied in der Expression von p53 und p16INK4a zwischen HPV-positiven und HPV-negativen Peniskarzinompatienten festgestellt werden (Senba et al. 2009).

1.4 Klassifikation

Zur Klassifikation und Stadieneinteilung des Peniskarzinoms wurden im Laufe der Jahre verschiedene Systeme entwickelt. Die gebräuchlichsten sind dabei die Jackson- und die Tumor-Node-Metastasis (TNM)-Klassifikation. Bei der 1966 entwickelten Jackson-Klassifikation werden die Patienten mit Peniskarzinom nach dessen Operabilität und dem Lymphknotenbefall in vier Gruppen eingeteilt (Leijte, Joost A P und Horenblas 2009).

Die TNM-Einteilung wurde vor über 50 Jahren von der Union for International Cancer Control (UICC) zur Stadieneinteilung (staging) für alle möglichen bösartigen Tumore entwickelt und wird bis heute von ihr regelmäßig aktualisiert (Union for International Cancer Control (UICC) 2016). Da diese Einteilung sehr viel präziser und für die Prognose aussagekräftiger ist, wird sie auch von der European Association of Urology (EAU) zur Festlegung der Therapie-Leitlinien verwendet. Für das Peniskarzinom wurde 1968 zum ersten Mal die TNM-Klassifizierung festgelegt und seitdem mehrfach überarbeitet (Leijte, Joost A P und Horenblas 2009). Die zum Zeitpunkt der Datenerfassung aktuelle und für diese Arbeit relevante Überarbeitung ist aus dem Jahr 2009. Im Dezember 2016 wurde eine weitere Überarbeitung veröffentlicht. An erster Position steht dabei das T, das die Ausbreitung des

Primärtumors beschreibt. Dabei wird seit 2009 in der Kategorie T1 auch der Differenzierungsgrad des Tumorgewebes (grading) mit berücksichtigt und danach in zwei prognostisch relevante Untergruppen (T1a und T1b) eingeteilt. Mit der Überarbeitung von 2016 wurde die Definition der Stadien T2 und T3 verändert. Seitdem wird nicht mehr zwischen Tumorbefall irgendeines Schwellkörpers und der Urethra unterschieden. Stattdessen gilt ein Befall des Corpus spongiosum nun als Stadium T2 und ein Befall der Corpora cavernosa als T3. Ein Befall der Urethra hat keine Auswirkungen auf die Stadieneinteilung mehr (Wittekind 2017). Auf das T folgt die Definierung des Ausmaßes des inguinalen Lymphknotenbefalls (N). Auch hier wurde 2009 eine Änderung vorgenommen, sodass nun jeder kapselüberschreitende Lymphknotenbefall schon der Höchststufe N3 zugeteilt ist (Hakenberg et al. 2015). Für die klinische Diagnosestellung bedeutet dies, dass nicht verschiebbliche Lymphknoten als N3 einzustufen sind, da dies meist ein extrakapsuläres Tumorwachstum anzeigt (Leijte, Joost A P et al. 2008a). Seit 2016 gilt außerdem der pathologisch nachgewiesene Befall von zwei inguinalen Lymphknoten der gleichen Seite noch als N1 und erst ein Befall eines weiteren Lymphknotens bzw. ein beidseitiger Befall der Lymphknoten als N2 (Wittekind 2017). Das an dritter Stelle stehende M zeigt an, ob entfernte Metastasen vorhanden sind. Außerdem kann bei dem TNM-System mit vorangestellten Kleinbuchstaben angezeigt werden, wie die Diagnose gestellt wurde. Ein kleines c steht dabei für eine klinische (clinical) Entscheidung und ein p zeigt das Ergebnis einer pathologischen Untersuchung an (Union for International Cancer Control (UICC)).

Stadium	2009	2016
T	Primärtumor	Primärtumor
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Nachweis eines Primärtumors	Kein Nachweis eines Primärtumors
Tis	Carcinoma in situ	Carcinoma in situ (penile intraepitheliale Neoplasie)
Ta	Nichtinvasives verruköses Karzinom	Nichtinvasives lokalisiertes Plattenepithelkarzinom
T1	Tumor infiltriert subepitheliales Bindegewebe	Glans: Tumor infiltriert Lamina propria Vorhaut: Tumor infiltriert Dermis, Lamina propria oder Darton'sche Faszie Schaft: Tumor infiltriert das Bindegewebe zwischen Epidermis und Corpora unabhängig von der Lokalisation
T1a	keine lymphovaskuläre Infiltration, nicht schlecht differenziert/ undifferenziert	Tumor ohne lymphovaskulären oder perineurale Infiltration, nicht schlecht differenziert/undifferenziert/sarkomatoid
T1b	mit lymphovaskulärer Infiltration oder schlecht differenziert/ undifferenziert	Tumor mit lymphovaskulärer Infiltration oder perineuraler Invasion oder ist schlecht differenziert/undifferenziert/sarkomatoid

T2	Tumor infiltriert Corpus spongiosum oder cavernosum	Tumor infiltriert Corpus spongiosum (entweder Glans oder ventraler Schaft) mit/ohne Invasion der Urethra
T3	Tumor infiltriert Urethra	Tumor infiltriert Corpus cavernosum (eingeschlossen Tunica albuginea) mit/ohne Invasion der Urethra
T4	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen (z.B. Skrotum, Prostata, Schambein)
cN	Regionäre Lymphknoten – klinisch erfasst	Regionäre Lymphknoten – klinisch erfasst
cNx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
cN0	Keine palpablen oder sichtbar vergrößerten Leistenlymphknoten	Keine palpablen oder sichtbar vergrößerten Leistenlymphknoten
cN1	Ein palpabler mobiler unilateraler Leistenlymphknoten	Ein palpabler mobiler unilateraler Leistenlymphknoten
cN2	Multiple oder bilaterale palpable mobile Leistenlymphknoten	Multiple oder bilaterale palpable mobile Leistenlymphknoten
cN3	Fixierte Leistenlymphknotenpakete oder uni- oder bilaterale pelvine Lymphadenopathie	Fixierte Leistenlymphknotenpakete oder uni- oder bilaterale pelvine Lymphadenopathie
pN	Regionäre Lymphknoten – pathologisch erfasst	Regionäre Lymphknoten – pathologisch erfasst
pNx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Metastase(n) in einem Leistenlymphknoten	Metastase(n) in einem oder zwei Leistenlymphknoten
pN2	Metastasen in multiplen oder bilateralen Leistenlymphknoten	Metastasen in mehr als zwei unilateralen inguinalen oder bilateralen Leistenlymphknoten
pN3	Metastase(n) in Beckenlymphknoten (uni- oder bilateral) oder extranodale Ausbreitung regionärer Lymphknotenmetastasen	Metastase(n) in Beckenlymphknoten (uni- oder bilateral) oder extranodale Ausbreitung regionärer Lymphknotenmetastasen
M	Fernmetastasen	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen vorhanden	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden	Fernmetastasen

Tabelle 2: TNM-Klassifikation des Peniskarzinoms nach UICC 2009 im Vergleich zu 2016 (Wittekind und Meyer 2010; Wittekind 2017)

Differenzierungsgrad	Beschreibung
GX	Differenzierungsgrad kann nicht beurteilt werden
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3 – 4	Schlecht bis undifferenziert

Tabelle 3: Histologischer Differenzierungsgrad nach UICC (Wittekind und Meyer 2010)

1.5 Diagnosestellung

Die häufigste Lokalisation des Peniskarzinoms ist die Glans penis. Das klinische Erscheinungsbild kann dabei zwischen einer Rötung, einer Gewebeverhärtung, einem nicht heilenden Ulkus oder einem warzigen Auswuchs variieren. Die ersten Anzeichen für den Patienten können ein Brennen oder Jucken unter der Vorhaut sowie ein Geschwür an der Glans sein (Bertolotto et al. 2005).

Als Möglichkeiten zur klinischen Beurteilung des Primärtumors gibt es die körperliche Untersuchung des Patienten, die Ultraschall-Untersuchung und die Magnetresonanztomographie (MRT). Wie allgemein beim Peniskarzinom gibt es wegen der geringen Inzidenz keine groß angelegten randomisierten prospektiven Studien, sondern lediglich kleine Studien mit geringen Patientenzahlen (Heyns et al. 2010b). In einer Studie mit 33 Patienten zum Vergleich der verschiedenen diagnostischen Methoden werteten Lont et al. die körperliche Untersuchung als die am besten geeignete Möglichkeit zur Beurteilung der Tumogröße. Außerdem konnte bei ihnen eine so eingeschätzte Infiltration des Corpus cavernosum am häufigsten später vom Pathologen bestätigt werden (höchster positiv prädiktiver Wert) (Lont et al. 2003). Die MRT wurde hingegen als sensitivstes Vorgehen zum Erkennen von Corpus cavernosum – Infiltrationen beschrieben, während dem Ultraschall nur ein geringgradiger Stellenwert in der Diagnostik des Peniskarzinoms eingeräumt wurde (Lont et al. 2003). Agrawal et al. folgerten hingegen aus ihrer Studie, die die körperliche Untersuchung mit der Ultraschall-Diagnostik verglich, dass der Ultraschall die überlegenere Methode sei, da bei der körperlichen Untersuchung die Tumorexpansion häufig überschätzt werde. Dadurch würde bei großzügigen Operationen viel gesundes Penisgewebe verloren gehen (Agrawal et al. 2000). In einer Metaanalyse dieser und weiterer Studien gaben Heyns et al. die Empfehlung, die körperliche Untersuchung als erste und wichtigste Maßnahme zur Begutachtung des Tumors anzusehen.

Eine Diagnosestellung mit Hilfe von Ultraschall wird nicht empfohlen. Dieses Verfahren könnte lediglich bei größeren Tumoren hilfreich sein, um zu beurteilen, welche tieferen Schichten vom Karzinom befallen sind (Heyns et al. 2010b). Eine Klassifizierung des Tumors mit Hilfe einer MRT sei schon eher zu empfehlen, entscheidend sei jedoch die histopathologische Untersuchung des Resekts (Heyns et al. 2010b). Auch die europäischen Leitlinien von 2014 raten bei einem Empfehlungsgrad C zur körperlichen Untersuchung in Hinblick auf Erscheinung, Ausmaß und Eindringtiefe des Tumors. Die MRT wird nur in ausgewählten Fällen empfohlen (Hakenberg et al. 2015).

Auch bei der Diagnostik der inguinalen Lymphknoten erfolgt zunächst die körperliche Untersuchung. Die Tastbarkeit der Nodi in der Leiste gilt als ein wichtiger Parameter um vorherzusagen, ob eine lymphogene Metastasierung stattgefunden hat. Sie allein reicht jedoch nicht aus, um eine

Lymphadenektomie zu rechtfertigen bzw. abzulehnen (Alkatout et al. 2011). Die Lymphknoten können gelegentlich auch nur reaktiv geschwollen oder bei mikrometastatischem Befall gar nicht zu tasten sein (Protzel et al. 2009b; Hughes et al. 2009). Tatsächlich sind bei bis zu 24% der Patienten mit nicht palpablen Lymphknoten durch pathologische Untersuchung dort Metastasen zu finden (Hadway et al. 2007).

Es konnte bislang kein bildgebendes Verfahren gefunden werden, das klar vorhersagt, ob ein Lymphknotenbefall vorliegt oder nicht. Krishna et al. erreichten zwar in ihrer Studie zur sonographischen Diagnostik von lymphogenen Peniskarzinommetastasen durch das Zusammenzählen jeglicher beschriebener sonographischer Veränderungen eine Sensitivität von 95% Prozent, allerdings bei einer Spezifität von lediglich 65%. Außerdem waren in die Studie nur Patienten mit tastbaren Lymphknoten einbezogen worden (Krishna et al. 2008). In einer Studie mit Peniskarzinompatienten mit klinisch unauffälligen Leisten erlangte die Ultraschall-Untersuchung in Kombination mit Feinnadel-Aspiration eine Sensitivität von lediglich 39% (Kroon et al. 2005). Auch bei einfachen CT- oder MRT-Aufnahmen besteht das Problem, dass sie die Lymphknoten nur anhand der Größen- oder Strukturveränderung als maligne erscheinen lassen. Diese Veränderungen können aber auch unspezifisch sein, wodurch die Untersuchung nicht sehr aussagekräftig ist (Mueller-Lisse et al. 2008). In einer Studie von Tabatabaei et al. wurde die MRT-Diagnostik durch die Infusion von Ferumoxtran-10 als Kontrastmittel erweitert. Dabei konnte bei den gesunden Lymphknoten ein Signalverlust festgestellt werden, während befallene Nodi ein buntes Muster ohne Signalverlust darboten, was als Zeichen des Gewebeumbaus durch die Tumorzellen gedeutet wurde (Tabatabaei et al. 2005). Die guten Ergebnisse dieser Studie wurden jedoch als zu optimistisch kritisiert, da die Studie nur sieben Patienten umfasste und die Auflösung der MRT eine Detektion von Metastasen erst ab einer Größe von ein bis zwei Millimetern erlaubt (Kroon und Horenblas 2006).

Auch die Untersuchung mit Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose (18F-FDG) – Positronen - Emissions - Tomographie(PET) in Kombination mit einer CT konnte bisher nicht überzeugen. Zwar erbrachte eine Studie aus München zu dieser Methode recht vielversprechende Ergebnisse, jedoch war dabei nicht zwischen klinisch tastbaren und nicht tastbaren Lymphknoten differenziert worden (Schlenker et al. 2012). Gerade bei den nicht tastbaren Lymphknoten konnte eine französische Studie aus dem gleichen Jahr mit Werten von 75% für die Sensitivität und 87,5% für die Spezifität nicht überzeugen (Souillac et al. 2012). Außerdem war bei der Münchener Studie bereits angegeben worden, dass durch die wegen frühzeitiger Diagnosestellung geringe Inzidenz von lymphogenen Metastasen die Ergebnisse möglicherweise zu positiv ausfielen (Schlenker et al. 2012). Eine weitere Studie mit guten Ergebnissen zur Detektion von Beckenlymphknotenbefall mit Hilfe von 18F-FDG-PET/CT war wegen

des nachträglichen Ausschließens von mehr als der Hälfte der Patienten und der fehlenden Verlaufskontrolle kritisiert worden (Hakenberg und Protzel 2010).

Eine weitere jedoch umstrittene Möglichkeit zur Diagnostik der Lymphknoten ist die minimal-invasive dynamische Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (DSNB). Sie beruht auf der Vorstellung, dass der Tumor bei lymphogener Ausbreitung zunächst einen oder mehrere Wächter- (sentinel-) Lymphknoten infiltriert, bevor weitere Lymphknoten befallen werden. Dabei werden also zunächst diese Lymphknoten entfernt und pathologisch untersucht. Wenn das Ergebnis negativ ausfällt, der Lymphknoten also nicht befallen ist, soll eine weitere lymphogene Metastasierung ausgeschlossen werden können. Damit bliebe dem Patienten die komplikationsreiche totale Lymphadenektomie erspart.

Diese Idee wurde bereits 1977 von R.M. Cabanas beschrieben. In seiner Studie versuchte er mit Hilfe der Lymphangiographie eine anatomisch festgelegte Position des Sentinel-Lymphknotens zu zeigen (Cabanas 1977). Daraufhin wurden jedoch einige Fälle publiziert, in denen diese Theorie nicht aufgegangen war und Patienten trotz tumorfreier Sentinel-Lymphknoten später eine ausgeprägte lymphogene Metastasierung aufwiesen (Perinetti et al. 1980) (Wespes et al. 1986). Auch Pettaway et al. erreichten bei Ihrer Studie eine Falsch-Negativ-Rate von 25% (5 von 20 Patienten mit tumorfreien Sentinel-Knoten wiesen später doch Metastasen der Lymphknoten auf) und dass, obwohl sie die ganze Region ausgeräumt hatten, die Cabanas als Lage des Wächterlymphknoten beschrieben hatte. Sie schlussfolgerten selbst daraus, dass diese Methodik nicht weiter zu empfehlen sei (Pettaway et al. 1995).

Erst seit der Einführung der Lymphoszintigraphie kann die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie bessere Ergebnisse liefern, weil dadurch ein individuell spezifischer Wächterlymphknoten für die meisten Patienten identifiziert werden kann. Das Standardprotokoll sieht vor, dass am Tag vor der Operation das Lymphoszintigramm erstellt wird. Dazu wird dem Patienten ein mit Technetium-99m markiertes Nanokolloid in die Haut um den Tumor herum injiziert. Direkt danach sowie im Abstand von 30 Minuten und zwei Stunden werden mit Hilfe einer Doppelkopfgammakamera Bilder gemacht, anhand derer der Sentinel-Lymphknoten ausgemacht und auf der Haut markiert wird. Zur zusätzlichen Markierung erhält der Patient eine Injektion von Patentblau V kurz vor der OP ebenfalls in die Haut um den Tumor herum. So kann dann schließlich intraoperativ der Sentinel-Nodus anhand der angefertigten Bilder, einer mobilen Gammakamera sowie der makroskopischen Blaufärbung ermittelt werden. Dieser wird dann pathologisch aufgearbeitet, und bei Tumorbefall erfolgt eine komplett inguinale Lymphknotenausräumung. Bei negativem pathologischem Befund sowie bei nicht möglicher Identifizierung des Wächterlymphknotens folgt eine enge Nachsorge der Patienten,

um eine doch auftretende lymphogene Metastasierung frühzeitig zu erkennen (Leijte, Joost A P et al. 2007).

Dieses Standardverfahren ist im Laufe der Jahre modifiziert worden. So wird dem ganzen Prozedere manchmal eine sonographisch gestützte Feinnadelpunktion vorangestellt oder die szintigraphisch nicht identifizierbaren Sentinel-Lymphknoten werden intraoperativ zu erkennen oder zu ertasten versucht (Leijte, Joost A P et al. 2007). Obwohl auf diese Art in einigen Zentren gute Ergebnisse erzielt werden konnten (Naumann et al. 2015) (Leijte, Joost A P et al. 2009), ergab eine Metaanalyse von zehn Studien von 2003 bis 2009 eine Gesamtsensitivität der DSNB von nur 84,4%. Bei den Studien, bei denen im Anschluss an die DSNB bei allen Patienten zur Kontrolle eine inguinale Lymphadenektomie durchgeführt wurde, lag die Sensitivität insgesamt sogar nur bei 77,1% (Neto et al. 2011). In Anbetracht der Tatsache, dass der Tumorbefall der Lymphknoten der größte prognosebestimmende Faktor ist und das Überleben der Patienten mit dem Entfernen von lymphogenen Metastasen steht und fällt, erscheint dieses Verfahren immer noch als unsicher.

Eine hämatogene Metastasierung des Peniskarzinoms ist selten (<5% der Fälle) und tritt erst im fortgeschrittenen Stadium auf (Suh et al. 2015, S. 430) (Rippentrop et al. 2004). Daher wird eine diesbezügliche Diagnostik nur bei gesichertem Lymphknotenbefall (Hakenberg et al. 2015) oder bei entsprechender Symptomatik empfohlen. Am häufigsten finden sich dabei Metastasen in Lunge, Leber, Knochen und Retroperitoneum (Suh et al. 2015, S. 430). Auch der Befall von iliakalen oder Becken-Lymphknoten gilt teilweise schon als systemische Tumorausbreitung (Chaux et al. 2011). In einzelnen Fallberichten sowie bei der Obduktion von neun letalen Erkrankungsfällen fanden sich außerdem Metastasen in Gehirn, Herz, Niere, Nebenniere, Haut, Schilddrüse, Pankreas und Pleura (Moiyadi et al. 2010) (Chaux et al. 2011). Als Untersuchungsmethoden werden eine CT von Bauch und Becken sowie eine Röntgenaufnahme bzw. ebenfalls CT des Thorax empfohlen (Hakenberg et al. 2015). Insbesondere zur Detektion von Lymphknotenmetastasen im Beckenbereich kann eine PET/CT hilfreich sein (Graafland et al. 2009). Bei Herzrhythmusstörungen, die teilweise unter der Chemotherapie des Peniskarzinoms auftreten, sollte auch an die Möglichkeit von Metastasen gedacht werden (Chaux et al. 2011). Eine MRT- bzw. CT-Aufnahme des Gehirns kann bei Verdacht auf Hirnmetastasen Klarheit verschaffen und eine Entscheidungshilfe geben, ob diese symptomatisch (z.B. zur Reduktion des Hirndrucks) operiert werden sollen (Moiyadi et al. 2010).

1.6 Therapie

Auch bei der stadiengerechten Therapie des Peniskarzinoms gehen die Meinungen auseinander, denn auch hier liegt in gleicher Weise ein durch die geringe Inzidenz begründeter Mangel an prospektiven randomisierten Studien vor. Bei jeder Behandlung muss dabei abgewogen werden, wieviel Organerhalt verantwortbar ist. Jede Operation entstellt den Patienten, was Auswirkungen auf

das Selbstbild des Patienten, seine Lebensqualität und seine Sexualfunktion haben kann. In einer Studie von Ficarra et al. konnte gezeigt werden, dass Patienten nach Operationen mit einem größeren Gewebeverlust später auch unter stärkeren Beeinträchtigungen des Wohlbefindens und der Sexualfunktion zu leiden hatten (Maddineni et al. 2009). Andererseits liegt die lokale Rezidivrate bei organerhaltender Therapie bis zu fünf Mal höher als bei Amputation des Penis. Dies scheint jedoch bei regelmäßiger Nachsorge kaum Auswirkungen auf das Überleben zu haben (Leijte, Joost A P et al. 2008b). Aufgrund der schwachen Studienlage kann die EAU zur Therapie des Primärtumors nur Empfehlungen vom Empfehlungsgrad C basierend auf der Evidenzklasse 3 geben (Hakenberg et al. 2015).

Stadium	Empfohlene Therapiemöglichkeiten	Evidenzklasse	Empfehlungsgrad
Tis	Lokale Behandlung mit 5-Fluorouracil oder Imiquimod für oberflächliche Läsionen mit oder ohne photodynamische Kontrolle	3	C
	Laserablation mit CO ₂ - oder Nd:YAG - Laser		
	Exzision des Glansepithels mit Spalthautdeckung (Glans resurfacing)		
Ta, T1a	Lokale Exzision mit Zirkumzision	3	C
	Laserablation mit CO ₂ - oder Nd:YAG - Laser		
	Glans resurfacing		
	Glansektomie mit Rekonstruktion mit oder ohne Hauttransplantation		
	Radiotherapie mit externer Bestrahlung oder als Brachytherapie für Läsionen < 4cm		
T1b, T2 auf Glans beschränkt	Lokale Exzision mit Rekonstruktion mit oder ohne Hauttransplantation	3	C
	Laserablation mit Zirkumzision		
	Glansektomie mit Zirkumzision und Rekonstruktion		
	Radiotherapie mit externer Bestrahlung oder als Brachytherapie für Läsionen < 4cm		
T2 mit Befall der corpora cavernosa	Partielle Amputation und Rekonstruktion	3	C
	Radiotherapie mit externer Bestrahlung oder als Brachytherapie für Läsionen < 4cm		
T3 mit Befall der Urethra	Partielle Penektomie oder totale Penektomie mit perinealer Urethrostomie	3	C
T4	Neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von Operation bei Ansprechen der Chemo	3	C
	Palliative externe Bestrahlung		

Lokalrezidiv nach konservativer Behandlung	Salvage-Operation mit organerhaltender Behandlung bei kleinen Rezidiven oder partieller Amputation	3	C
Größere oder fortgeschrittene Rezidive	Partielle oder totale Amputation	3	C

CO₂= Kohlendioxid; Nd:YAG = Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser

Tabelle 4: Empfehlungen zur stadienabhängigen Lokaltherapie des Peniskarzinoms nach den Leitlinien der EAU von 2014 (Hakenberg et al. 2015)

Bei der Frage nach dem Umgang mit den Lymphknoten von Peniskarzinompatienten gibt es ebenfalls kontroverse Meinungen. Dabei sind Diagnostik und Therapie von Lymphknotenmetastasen eng miteinander verbunden. Die sicherste Methode zum Ausschluss des Verbleibs von lymphogenen Metastasen ist die radikale inguinale Lymphadenektomie. Bei diesem Verfahren werden die oberflächlichen Lymphknoten aus alle fünf Zonen nach Daseler und ebenfalls die tiefen Leistenlymphknoten entfernt. Dazu wird die Haut vom oberen Rand des äußeren Leistenrings bis zur Spina iliaca anterior superior sowie lateral bis 20 cm unterhalb der Spina iliaca anterior superior und medial bis 15 cm unterhalb des Tuberculum pubicum eröffnet. Des Weiteren wird der vordere (anteriore) Anteil der Vena saphena magna entfernt und die Vene mit Hilfe des Musculus sartorius wieder gedeckt (Protzel et al. 2009b). Diese Operation kann jedoch mit zahlreichen Komplikationen einhergehen wie Fistelbildung, Ödeme, Hautnekrosen, Wundinfektionen, Thrombosen und Embolien (Barski et al. 2014).

Die modifizierte inguinale Lymphadenektomie ist mit einem deutlich geringeren Risiko für Komplikationen assoziiert. Das 1988 von Catalona et al. eingeführte Verfahren beinhaltet eine kürzere Hautinzision, den Erhalt des Subkutangewebes oberhalb der Scarpa-Faszie, die Schonung der Vena saphena magna und keine Transposition des Musculus sartorius. Außerdem werden die Lymphknoten im Gebiet lateral der Femoral-Arterie und kaudal der Fossa ovalis belassen (Heyns et al. 2010a) (Protzel et al. 2009b). Das Risiko für Früh- bzw. Spätkomplikationen konnte damit von 41,1% auf 6,8% bzw. von 43,1% auf 3,4% gesenkt werden. Allerdings steigt natürlich das Risiko, dass befallene Lymphknoten übersehen und belassen werden (Protzel et al. 2009b). Wie hoch die Falsch-Negativ-Rate genau ist, ist nicht bekannt (Hakenberg et al. 2015). Die dritte Möglichkeit des interventionellen Stagings der Lymphknoten ist die bereits beschriebene dynamische Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (DSNB).

Bei klinisch nicht tastbaren Lymphknoten und sehr oberflächlichen Tumoren mit guter Differenzierung (Tis, TaG1, T1G1; cN0) empfehlen die Leitlinien der EAU aufgrund der zahlreichen Komplikationen keinen operativen Eingriff zur Lymphknotenbehandlung, sondern engmaschige Kontrollen. Bei höhergradigen Primärtumoren werden eine modifizierte inguinale

Lymphadenektomie oder eine DSNB empfohlen, solange die Lymphknoten klinisch unauffällig sind ($\geq T1G2$; cN0). Sind die Lymphknoten tastbar, aber beweglich (cN1-2), sollte eine radikale inguinale Lymphadenektomie durchgeführt werden. Bei fixiert zu tastenden Lymphknoten wird empfohlen, der Lymphadenektomie eine neoadjuvante Chemotherapie voranzustellen. Wenn bei der pathologischen Untersuchung der Lymphknotenbefall bestätigt wird und mehrere Lymphknotenmetastasen vorhanden sind oder eine Metastase die Kapsel des Lymphknotens überschreitet, werden nach der radikalen inguinalen Lymphadenektomie auch eine Entfernung der Beckenlymphknoten sowie eine adjuvante Chemotherapie empfohlen.

Stadium	Empfohlene Therapiemöglichkeiten	Evidenzklasse	Empfehlungsgrad
cN0; Tis, TaG1, T1G1	Beobachtung	2a	B
cN0; $\geq T1G2$	Invasive Lymphknotenklassifizierung durch beidseitige modifizierte inguinale Lymphadenektomie oder dynamische Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (DSNB)	2a	B
cN1, cN2	Radikale inguinale Lymphadenektomie		
cN3	Neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von radikaler inguinaler Lymphadenektomie		
pN2,pN3	Nach radikaler inguinaler Lymphadenektomie auch Entfernung der Beckenlymphknoten sowie adjuvante Chemotherapie	2a/2b	B

Tabelle 5: Empfehlungen zur Therapie von Lymphknotenmetastasen des Peniskarzinoms nach den Leitlinien der EAU von 2014 (Hakenberg et al. 2015)

Auch in Hinblick auf die Chemotherapie des Peniskarzinoms stellt die schlechte Studienlage ein gravierendes Problem dar. Hinzu kommt, dass mehrere Therapie-Schemata nebeneinander existieren und insbesondere in Deutschland die Behandlung der Patienten nicht ausschließlich in großen Zentren erfolgt. Durch die fehlende Einheitlichkeit können kaum groß angelegte Studien durchgeführt werden. In einer bundesweiten Umfrage aller urologischen Kliniken fanden Protzel et al., dass derzeit 18 verschiedene Chemotherapieschemata in Deutschland zur Behandlung des Peniskarzinoms Anwendung finden. Dabei werden die älteren Schemata nach Dexeus und Pizzocaro besonders häufig eingesetzt (Protzel et al. 2009a). Diese sind jedoch mit starken Nebenwirkungen bis zu therapiebedingtem Versterben sowie einer geringen Effektivität verbunden (Hakenberg et al. 2006; Haas et al. 1999). Die EAU empfiehlt daher in den aktuellen Leitlinien Cisplatin- und Taxan-basierte Chemotherapien, die in neueren Studien als nebenwirkungsärmer und wirksamer beschrieben werden (Nicolai et al. 2015; Noronha et al. 2012).

Zur Behandlung von Patienten mit mehrfachem bzw. kapselüberschreitendem Leistenlymphknotenbefall oder bei Befall der Beckenlymphknoten rät die EAU, der operativen Therapie eine Chemotherapie folgen zu lassen (adjuvante Chemotherapie). Dabei werden drei bis

vier Zyklen bestehend aus Cisplatin, 5-Fluorouracil und Paclitaxel bzw. Docetaxel (TPF) empfohlen. Liegt eine nicht operable Situation vor, ist eine neoadjuvante Chemotherapie angebracht, damit nach erfolgter Verkleinerung des Tumors bzw. der Lymphknotenmetastase eine operative Resektion folgen kann. Auch hierfür wird eine Behandlung mit vier Zyklen Cisplatin- und Taxan-haltiger Chemotherapie empfohlen. Des Weiteren kann bei systemischer Erkrankung eine Chemotherapie als letzte Behandlungsmöglichkeit angeboten werden. Auch hier scheinen die neuen Therapieregime erfolgsversprechender als die älteren zu sein (Hakenberg und Protzel 2012; Hakenberg et al. 2015).

Empfohlene Chemotherapie	Evidenzklasse	Empfehlungsgrad
Adjuvante Chemotherapie (3 – 4 Zyklen TPF) als Möglichkeit für Patienten mit pN2-3 – Tumoren	2b	C
Neoadjuvante Chemotherapie (4 Zyklen eines Cisplatin- und Taxan-basierten Regimes) gefolgt von radikaler chirurgischer Behandlung ist empfohlen für Patienten mit nicht resektablen oder rezidivierenden Lymphknotenmetastasen	2a	B
Chemotherapie ist bei gering ausgeprägter Fernmetastasierung eine Möglichkeit für Patienten mit systemischer Erkrankung	3	C

TPF = Cisplatin, 5-Fluorouracil und Paclitaxel bzw. Docetaxel

Tabelle 6: Empfehlungen zur Chemotherapie von Peniskarzinompatienten nach den Leitlinien der EAU von 2014 (Hakenberg et al. 2015)

1.7 Prognosefaktoren

Es gibt viele unterschiedliche Aspekte, die den Ausgang einer Peniskarzinomerkrankung beeinflussen. Den wichtigsten Prognosefaktor stellt dabei der Lymphknotenstatus dar, wobei ein pathologisch festgelegtes Lymphknotenstadium einen größeren prognostischen Wert hat als eine klinische Stadieneinteilung. Patienten mit dem Stadium pN0 wiesen eine karzinomspezifische 5-Jahres-Überlebensrate von 85 – 100% auf, während bei Patienten mit einem positiven Lymphknotenbefall (pN+) diese Rate bei 16 – 45% lag (Ficarra et al. 2010). Dabei ist die Anzahl der befallenen Lymphknoten hinsichtlich der Prognose keineswegs irrelevant. Bereits 1993 konnte in einer Studie gezeigt werden, dass Patienten mit bis zu drei befallenen Lymphknoten eine wesentlich höhere karzinomspezifische 5-Jahres-Überlebensrate aufweisen als Patienten mit mehr lymphogenen Metastasen (Ficarra et al. 2010). Zuletzt forderten Li et al. sogar mit ihrer vorgelegten Studie das N-Staging-System nach der Anzahl der befallene Lymphknoten noch weiter aufzuteilen (Li et al. 2015).

Auch der Befall von Beckenlymphknoten oder die extrakapsuläre Ausbreitung der nodalen Metastasierung (N3) sind wichtige prognostische Marker. In einer Studie mit 102 Peniskarzinompatienten mit positivem Lymphknotenbefall lag die 3-Jahres-Überlebensrate bei tumorfreien Beckenlymphknoten noch bei 71,9%, während keiner der 21 Patienten mit befallenen Beckennodi diesen Zeitraum überlebte. Ebenso konnte für Patienten ohne extranodalen Auswuchs

des Tumors die 5-Jahres-Überlebensrate mit 90,5% als signifikant höher bezeichnet werden als die der Patienten mit extranodaler Ausbreitung (8,9%) (Pandey et al. 2006a).

Alle weiteren Prognosefaktoren beziehen sich auf den Primärtumor. Ihr prognostischer Wert wird nicht nur an den Überlebensraten gemessen, sondern auch an der Wahrscheinlichkeit des Lymphknotenbefalls. Dies unterstreicht einmal mehr die Wichtigkeit des Lymphknotenstatus in Bezug auf das Gesamtüberleben. Ein wichtiger Aspekt in diesem Zusammenhang ist, wie bereits angesprochen, der histologische Subtyp des Tumors. Während beim verrukösen Subtyp von einer Metastasierungsrate von 0% berichtet wurde, liegt sie für den basaloiden Subtyp bei bis zu 100% und beim häufigsten Subtyp, dem klassischen Peniskarzinom, bei ca.30% (Dai et al. 2006).

Auch für den Differenzierungsgrad konnte in einigen Studien eine vorausschauende Bedeutung gefunden werden: Patienten mit Karzinomen mit hoher Differenzierung hatten unabhängig von der Therapie bessere Überlebensraten als Patienten, deren Tumore nur mittelmäßig bis schwach differenziert waren. Dies konnte jedoch nicht in allen Studien bestätigt werden (Ficarra et al. 2010; Ornella et al. 2008). Ebenso galt das Tumorstadium bei der TNM-Einteilung von 2009 als ein umstrittener Prognosefaktor, da, wie bereits erwähnt, in einigen Studien gezeigt werden konnte, dass Patienten mit Invasion der Corpora cavernosa (T2) eine schlechtere Prognose haben als Patienten der Kategorie T3 (Sun et al. 2015; Leijte, Joost A P et al. 2008a). In manchen Studien wurde auch eine Tumordicke von über fünf Millimetern mit einem erhöhten Risiko für Lymphknotenbefall in Verbindung gebracht (Ficarra et al. 2010). Auch ein infiltratives Wachstumsmuster wurde als negativer Prognosefaktor beschrieben (Aita et al. 2015).

Ein weiterer histopathologischer Aspekt ist die lymphatische bzw. venöse Invasion. Diese beschreibt eine Ansammlung von Tumorzellen in den entsprechenden Gefäßen im Tumorresektat. Bei Patienten mit lymphatischer Invasion liegen zu 62 – 83% auch Lymphknotenmetastasen vor, bei Patienten ohne eine solche nur zu 17 – 31%. Ebenso haben Patienten mit venöser Invasion ein signifikant höheres Risiko für Lymphknotenmetastasen als Patienten ohne (Ficarra et al. 2010). Eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus ist zwar ein Risikofaktor zur Entstehung des Peniskarzinoms, es konnte jedoch bisher keine eindeutige Verbindung mit einer schlechteren Überlebensrate oder einem höheren Risiko für lymphogene Metastasierung hergestellt werden (Fonseca, Aluizio Goncalves da et al. 2013; Kuasne et al. 2013; Bezerra et al. 2001). Im Gegenteil dazu deuten manche Studienergebnisse eine Prognoseverbesserung bei Vorliegen einer HPV-Infektion an (Lont et al. 2006). Im Einklang mit den Ergebnissen von Lont et al. konnte gezeigt werden, dass der Nachweis von p16INK4a im Peniskarzinomresektat mit einer höheren krankheitsspezifischen Überlebensrate einhergeht (Gunia et al. 2012a), bzw. verminderte Expression von p16INK4a durch Allelverlust oder Hypermethylierung der Promoterregion mit einer höheren Rate an Lymphknotenmetastasen

assoziiert ist (Poetsch et al. 2011). Das „Genomwächter“-Protein p53 stellt ebenfalls einen molekularen Prognosefaktor dar, der eine geringere Überlebensrate mit sich bringt. Auch hier könnte die Erklärung im Zusammenhang mit dem humanen Papillomavirus liegen, denn HPV-positive Tumoren weisen einen beschleunigten Abbau von p53 mithilfe des Onkroteins E6 auf (Gunia et al. 2012b; Zhu et al. 2007).

Zur Prognose des Outcomes des individuellen Peniskarzinompatienten wurden verschiedene Nomogramme entwickelt. Nomogramme gehen aus multivarianten Regressionsmodellen hervor und ermöglichen eine besonders präzise Vorhersage der Überlebenszeit. Insbesondere beim Mammakarzinom sind sie dabei exakter als die klinische Vorhersage der behandelnden Ärzte (Börgermann et al. 2014). Das erste Nomogramm zur Prognose des Peniskarzinoms wurde 2006 von Kattan et al. entwickelt. Es berücksichtigt verschiedene pathologische Merkmale des Tumors wie Tumordicke, Wachstumsmuster und Infiltration sowie den Lymphknotenstatus. Der interne Übereinstimmungsindex der vorhersagten mit der tatsächlichen Überlebenszeit lag jedoch bei unter 75% (Kattan et al. 2006). Auch die darauf folgenden Modelle von Zini et al. und Thuret et al. konnten keine verlässliche Aussage zur Überlebenszeit der Patienten machen bei einer Richtigkeit der vorhergesagten Werte von 74% bzw. 81%. Sun et al. entwickelten schließlich ein Nomogramm auf Basis einer vorgeschlagenen Verbesserung der Tumorklassifikation mit Diskriminierung zwischen Infiltration des Corpus spongiosum und der Corpora cavernosa im T-Stadium. Auch der Lymphknotenstatus wurde mit einer anderen Einteilung berücksichtigt, wobei nicht zwischen einmaligem und multiplem Lymphknotenbefall unterschieden wurde, sondern zwischen bis zweifachem und ab dreifachem Befall. Extranodale Ausbreitung wurde mit dem vielfachen Lymphknotenbefall auf eine Stufe gestellt und nicht mit dem Befall von Beckenlymphknoten. Dieses Nomogramm erreichte bei der internen Validierung Übereinstimmungswerte von 89% und bei einer externen Validierung sogar 95% (Sun et al. 2015).

1.8 Gegenstand dieser Arbeit

Da das Peniskarzinom insbesondere in Europa und Nordamerika sehr selten auftritt, ist die Studienlage zu dieser Krebserkrankung insgesamt relativ schlecht. Die den epidemiologischen Studien zugrunde liegenden Daten zu den Überlebensraten stammen teilweise noch aus den Siebzigerjahren (Arya et al. 2013).

Die Expertenmeinungen bezüglich der optimalen Therapie gehen auseinander, sodass mehrere verschiedene Therapieschemata derzeit Anwendung finden. Die Leitlinien der European Association of Urology (EAU) wurden wegen des Mangels an prospektiven, randomisierten Studien teilweise auf der schwachen Evidenzklasse 3 basierend entwickelt. Solange kein triftiger Grund für eine

Abweichung vorliegt, werden sie jedoch von der urologischen Klinik der Universitätsklinik Rostock bestmöglich umgesetzt.

Das Hauptziel der vorliegenden Datenerhebung ist anhand von aktuellen Fällen die Überlebensraten von Peniskarzinompatienten in Abhängigkeit ihres Tumorstadiums darzustellen. Außerdem sollen die Daten der Patienten, die nach den aktuell geltenden Leitlinien behandelt wurden, mit denen der abweichend behandelten Patienten verglichen werden.

2. Material und Methoden

Die vorliegende Untersuchung basiert auf einer retrospektiven Datenerhebung und -analyse der Patienten, die im Zeitraum vom 1.1.2000 bis 3.12.2013 mit der Diagnose „Peniskarzinom“ in der urologischen Klinik der Universitätsklinik Rostock behandelt wurden. Von den ursprünglich 84 Patienten konnten von 65 vollständige Datensätze erhoben und in die Studie aufgenommen werden. Zwei weitere Patienten wurden nachträglich ausgeschlossen, da sie nicht an einem Plattenepithelkarzinom des Penis erkrankt waren, sondern an einem Leiomyosarkom bzw. malignen Melanom. Diese sehr seltenen Formen sind wegen der deutlich geringeren Überlebensraten sowie der differierenden Therapiemöglichkeiten nicht mit dem Plattenepithelkarzinom des Penis vergleichbar (Moses et al. 2014).

Die erfassten Daten pro Patient bestehen aus Stammdaten (Name, Geburtsdatum, Alter bei Diagnosestellung), pathologischem Befund mit Tumorstadium bei Diagnosestellung, durchgeführten Therapiemaßnahmen und gegebenenfalls dem Sterbedatum. Die Daten wurden zusammengetragen aus den Krankenakten der urologischen Klinik der Universitätsklinik Rostock sowie den Patientenakten der nachbehandelnden niedergelassenen urologischen und allgemeinmedizinischen Kollegen. In Einzelfällen wurden die Patienten auch persönlich kontaktiert und zum weiteren Verlauf ihrer Erkrankung befragt.

Der Median des Follow- up Zeitraums beträgt 24 Monate (Spannweite 0 - 160). Das definierte Ende der Nachbeobachtungszeit ist der 04.05.2015.

Die Patienten wurden nach dem T- und N-Stadium des Karzinoms in verschiedene Gruppen geteilt. Dabei wurde das individuelle Tumorstadium bei Diagnosestellung für jeden Patienten mit Hilfe des pathologischen Befundes neu evaluiert, sodass alle Klassifizierungen dem damals aktuellen Standard der TNM-Klassifikation (aus dem Jahr 2009) entsprechen. Anhand der aktuellen Leitlinien der European Association of Urology (EAU) aus dem Jahr 2014 wurden die Therapiemaßnahmen je nach Tumorstadium für jeden Patienten als „leitliniengerecht“ bzw. „nicht leitliniengerecht“ beurteilt. Auch danach wurden die Patienten zur weiteren Untersuchung unterteilt. Als weitere Untergruppe wurde die Kategorie „übertherapiert“ eingeführt. Dazu zählen Patienten, deren Therapie als „nicht leitliniengerecht“ beurteilt wurde, weil sie eine Behandlung erhielten, die laut Leitlinien erst für höhergradige Tumorstadien vorgesehen ist. In dieser Untergruppe finden sich fast ausschließlich Patienten des Tumorstadiums T1a G1, die entgegen den aktuellen Empfehlungen der EAU eine Lymphadenektomie zum Ausschluss von Lymphknotenmetastasen bekamen.

Die statistischen Untersuchungen wurden mit dem Programm Microsoft Excel durchgeführt. Neben rein deskriptiver Statistik wurden auch induktive statistische Analysen durchgeführt. Die deskriptive

Auswertung umfasste das Berechnen relativer und absoluter Häufigkeiten für qualitative Merkmale und das Berechnen von Mittelwerten, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum und Quartilen.

Die Überlebenszeit wurde definiert als Zeitraum zwischen dem Datum der Diagnosestellung und dem Versterben. Patienten, die den Beobachtungszeitraum überlebten, wurden als zensierte Beobachtung berücksichtigt. Hier wurde der Zeitraum zwischen Diagnosestellung und letzter Follow-up Untersuchung berechnet. Da in der vorliegenden Datenerhebung viele Patienten den Beobachtungszeitraum überlebten, wurde der Median als aussagekräftigerer Wert zur Beschreibung der Überlebenszeit gewählt.

Die Überlebensraten wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet und mit Hilfe des Log-Rang-Testes auf signifikante Unterschiede geprüft. Das Signifikanzniveau wurde bei 5 % festgesetzt (Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$). Sehr signifikant sind Aussagen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,01$ und hoch signifikant bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,001$.

3. Ergebnisse

Die vorliegende Studie umfasst die Daten von 63 Peniskarzinompatienten, die mit dieser Diagnose an der Uniklinik Rostock behandelt wurden. Dabei wurden die Patienten je nach erhaltenener Therapie in die Gruppen „Leitliniengerechte Therapie“ und „Nicht leitliniengerechte Therapie“ eingeteilt. Von den 63 erfassten Patienten wurden 33 Patienten (52,4%) nach den Leitlinien der EAU von 2014 behandelt, während bei 30 Patienten (47,6%) eine davon abweichende Therapie durchgeführt wurde. In der Gruppe der nicht leitliniengerecht Behandelten befinden sich zum einen 20 Patienten, deren laut Leitlinien indizierte Therapie aufgrund von Nebenwirkungen oder Ähnlichem abgebrochen wurde (untertherapiert). Zum anderen gibt es aber auch 10 Patienten, die mehr Therapie erhalten haben als in den Leitlinien für ihr Tumorstadium vorgesehen ist (übertherapiert). Dies sind hauptsächlich Patienten im Stadium Cis cN0 und T1a G1 cN0, die dennoch eine Lymphadenektomie erhalten haben.

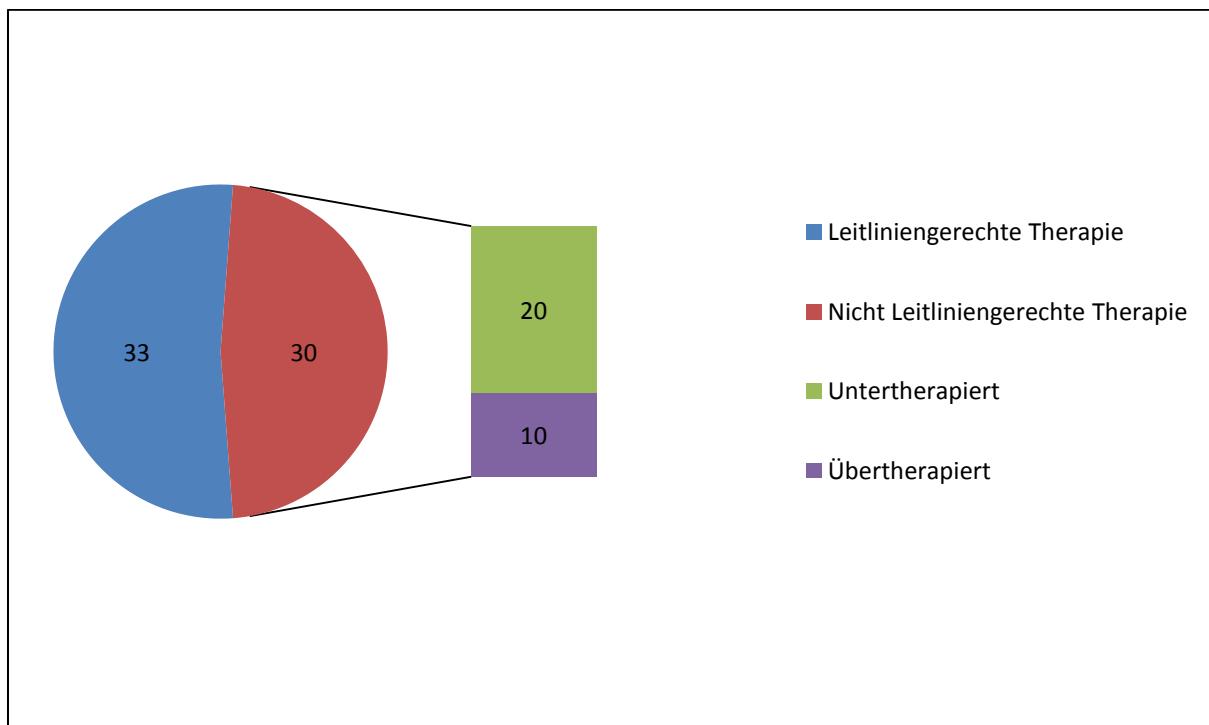


Abbildung 2: Verteilung der Therapiegruppen nach erhalteneter Therapie

Therapieabweichung	Anzahl	Anteil
Untertherapiert	20	67,7%
Radiochemotherapie	2	6,7%
Gemcitabin als Chemotherapie	2	6,7%
Nur 2 Zyklen neoadjuvante Chemotherapie	2	6,7%
Abbruch der Chemotherapie wegen kardialer Nebenwirkungen von 5-FU	2	6,7%
Abbruch der Chemotherapie wegen Überempfindlichkeitsreaktion auf Paclitaxel	2	6,7%
Zeitgleiches Zweitkarzinom	2	6,7%
Therapieabbruch auf Patientenwunsch nach Lokaltherapie	2	6,7%
Therapieabbruch auf Patientenwunsch vor geplanter Chemotherapie	3	10,0%
Therapieabbruch auf Patientenwunsch während der Chemotherapie	3	10,0%
Übertherapiert	10	33,3%
LAD trotz geringgradigem Tumorstadium (T1a G1 cN0 bzw. Cis cN0)	8	26,7%
Chemotherapie trotz geringgradigem Tumorstadium (T2 N1 R0)	2	6,7%

Tabelle 7: Art der Therapieabweichung und ihre Verteilung bei den Patienten mit nicht leitliniengerechter Therapie

Im Zeitraum der Datenerhebung sind 23 Patienten (36,5%) verstorben, davon 7 tumorbedingt und 3 unabhängig von der Karzinomerkkrankung. Bei den übrigen 13 verstorbenen Patienten konnte die Todesursache nicht erfasst werden. Die restlichen 40 Patienten überlebten ihren jeweiligen Beobachtungszeitraum.

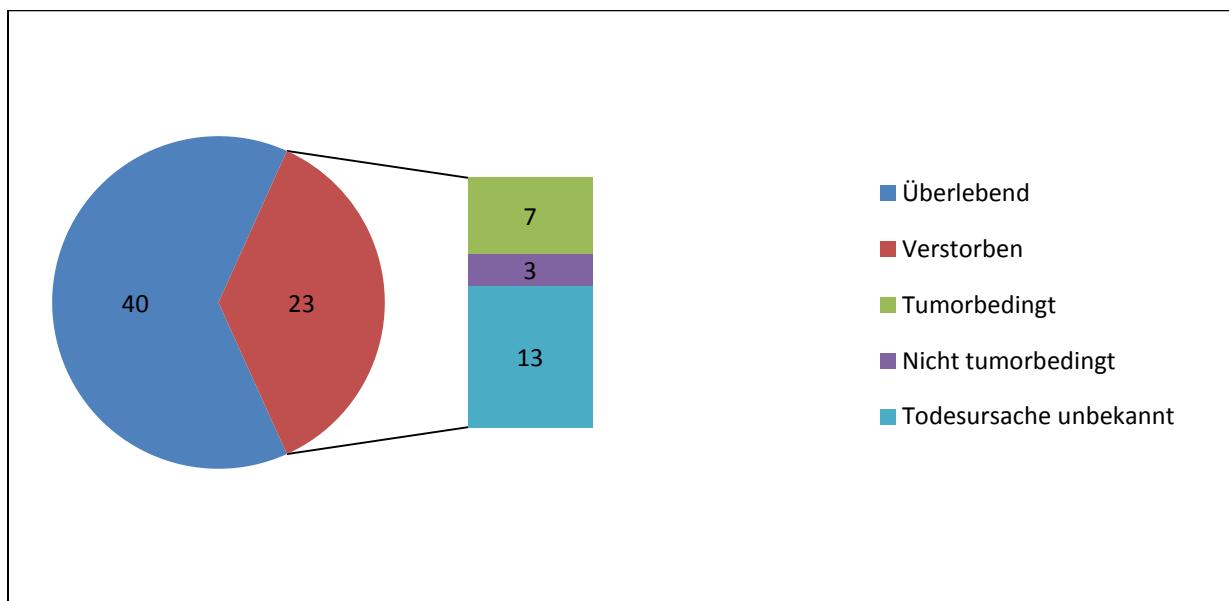


Abbildung 3: Darstellung der Anzahl an überlebenden bzw. verstorbenen Patienten

3.1 Altersverteilung

Das Durchschnittsalter der erfassten Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug 62,7 Jahre (Spannweite 33 - 91). Dabei weist die Altersgruppe der 60- bis 69-Jährigen auch mit 33,3% den größten Anteil der Patienten auf (s. Tabelle 8 und Abb. 4).

Lebensalter in Jahren	Anzahl	Anteil an Gesamtheit
Bis 39	3	4,8%
40 – 49	10	15,9%
50 – 59	8	12,7%
60 – 69	21	33,3%
70 – 79	16	25,4%
80 – 89	4	6,4%
Ab 90	1	1,6%

Tabelle 8: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

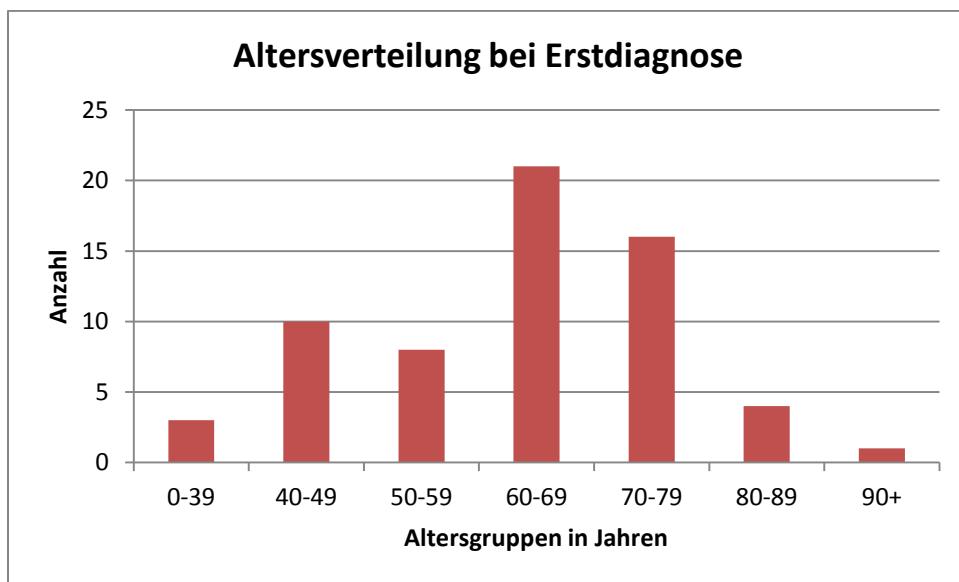


Abbildung 4: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Bei der Verteilung der Altersgruppen pro Primärtumorstadium (T-Stadium) zeigt sich ein ähnliches Bild wie bei der Gesamtheit der Patienten. Im Stadium T1 fehlt lediglich der Peak in der Altersgruppe der 40- bis 49-Jährigen. Beim Stadium T2 finden wir die höchste Anzahl an Patienten unter den 70 bis 79-Jährigen. Im Stadium T3 ist in der insgesamt stärksten Altersgruppe 60 - 69 kein Patient anzutreffen, dafür findet sich dort aber der einzige Vertreter des Stadiums T4 sowie die beiden Patienten mit einem Carcinoma in situ. Der Altersdurchschnitt pro Primärtumorstadium weicht in keinem Stadium wesentlich vom Altersdurchschnitt der Gesamtheit ab (s. Tabelle 9).

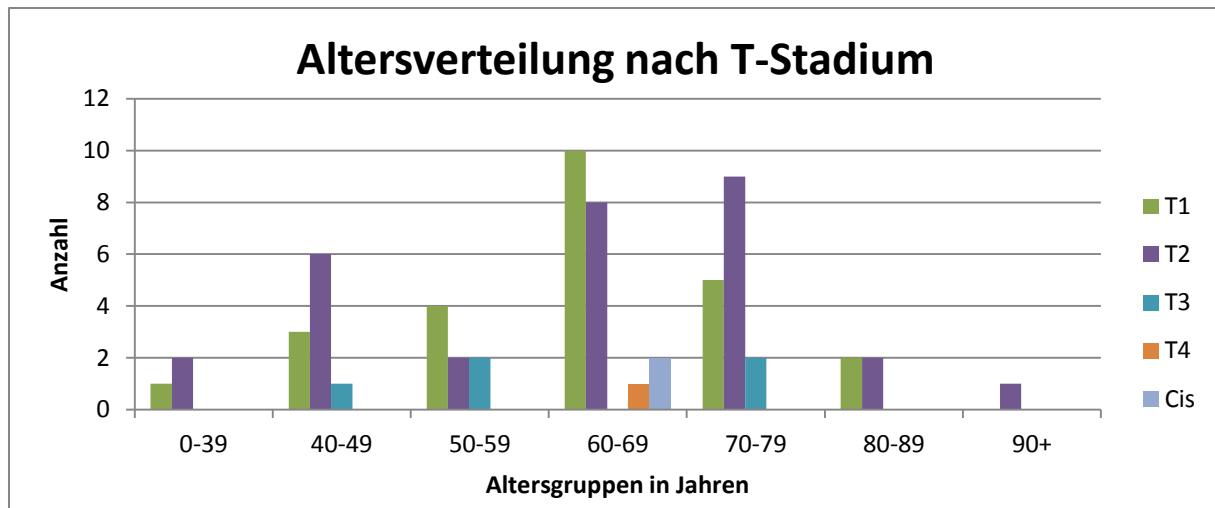


Abbildung 5: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nach Primärtumorstadium nach TNM2009

Insgesamt	T1	T2	T3	T4	Cis
62,65	62,88	62,67	61,00	63,00	63,50

Tabelle 9: Altersdurchschnitt (Mittelwert) der Patienten nach Primärtumorstadium nach TNM 2009

Auch die Altersverteilung der T1-Unterkategorie T1a ähnelt dem Gesamtbild der Altersverteilungen. Hier lag das Durchschnittsalter der Patienten mit 62,7 Jahren besonders nah am Gesamtdurchschnitt mit 62,7. Das Stadium T1b (mit nur wenigen Patienten vertreten) weicht in der Altersverteilung etwas von den anderen Stadien ab. Der Altersdurchschnitt entspricht jedoch mit 61,0 Jahren wieder in etwa dem Gesamtdurchschnitt.

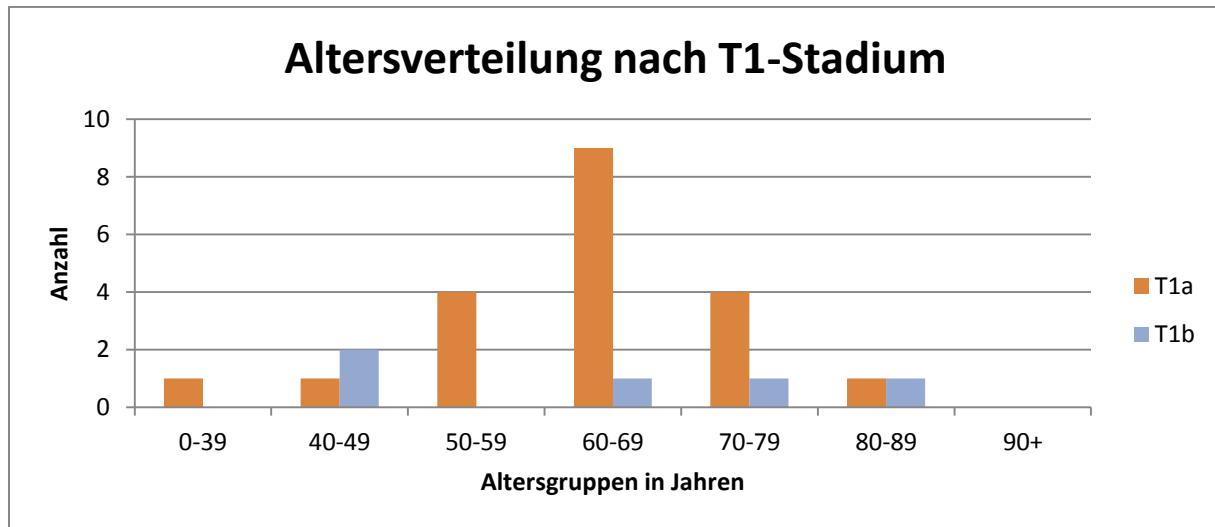


Abbildung 6: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nach T1-Primärtumorstadium nach TNM 2009

Insgesamt	T1	T1a	T1b
62,65	62,88	62,67	61,00

Tabelle 10: Altersdurchschnitt (Mittelwert) der Patienten nach T1-Primärtumorstadium nach TNM 2009

Die Altersverteilung je nach Lymphknotenstadium sieht dagegen etwas anders aus. Besonders auffällig ist die große Anzahl an Patienten des Stadiums N0 in der Altersgruppe 60-69. Es findet sich dort knapp die Hälfte aller Patienten dieses Stadiums. Außerdem beträgt das Höchstalter der Patienten dieses Stadiums vergleichsweise nur 77 Jahre. Das Stadium N1 kann die meisten Patienten in der Altersgruppe 50-59 verzeichnen. Im Stadium N2 liegt der Altersgipfel bei den 40- bis 49-Jährigen. Ein vergleichsweise junges Altersspektrum weist das Stadium N3 auf. Der Altersdurchschnitt dieses Stadiums liegt mit 58,1 Jahren deutlich unter dem Gesamtaudurchschnitt mit 62,6 Jahren. Außerdem war der jüngste Patient in diesem Stadium erst 33 Jahre bei Erstdiagnose, während kein Patient zum Zeitpunkt der Diagnosestellung älter als 79 Jahre war. Dagegen finden sich im Stadium Nx hauptsächlich ältere Patienten. Hier lag das Mindestalter bei 61 Jahren und das Höchstalter bei 91. Dementsprechend beträgt das Durchschnittsalter der Nx-Patienten mit 73,6 Jahren deutlich mehr als das der Gesamtheit der Patienten.

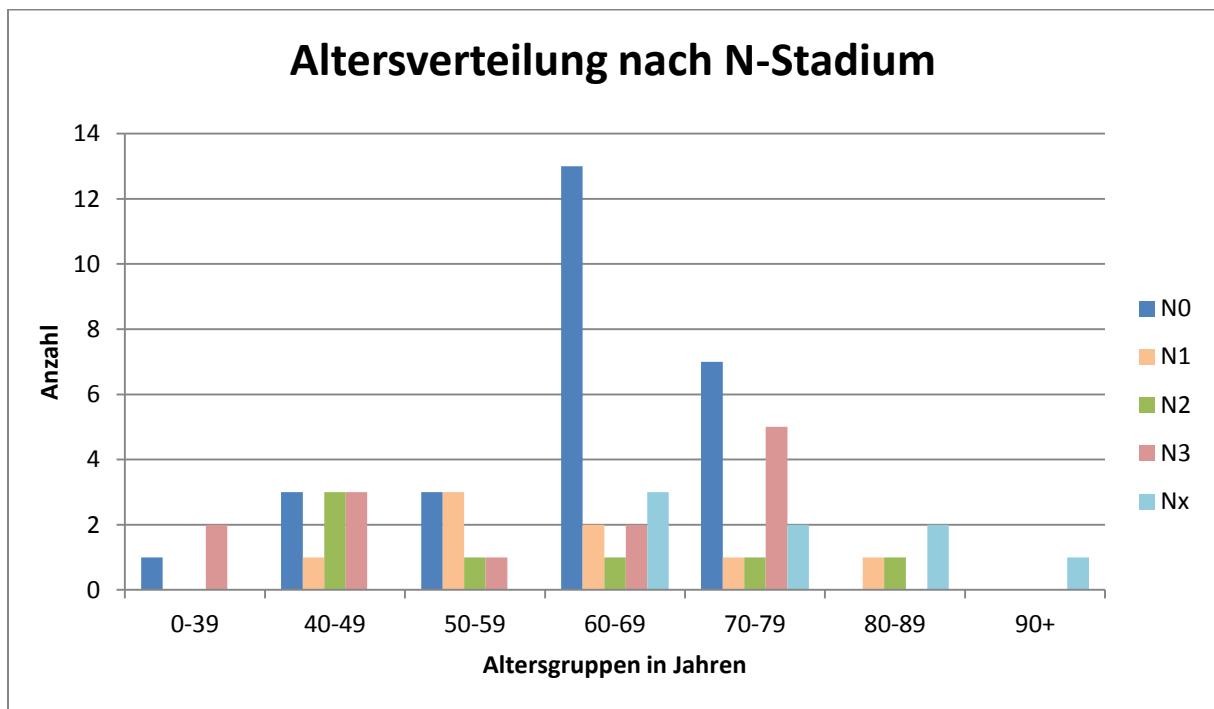


Abbildung 7: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nach Lymphknotenstadium nach TNM 2009

Insgesamt	N0	N1	N2	N3	Nx
62,65	62,48	61,50	60,57	58,08	73,63

Tabelle 11: Altersdurchschnitt (Mittelwert) der Patienten nach Lymphknotenstadium nach TNM 2009

Die Altersverteilung der beiden Gruppen „Leitliniengerechte Therapie“ und „Nicht leitliniengerechte Therapie“ entspricht jeweils wieder in etwa der Gesamtaudersverteilung. Etwas aus der Reihe fällt dabei die Altersgruppe 40-49, da diese jüngeren Patienten zum größten Teil abweichend der Leitlinien behandelt wurden. Bei der insgesamt stärksten Altersgruppe, der 60- bis 69-Jährigen,

wurde dagegen deutlich häufiger eine leitlinienkonforme Behandlung durchgeführt. Insgesamt weichen beide Therapiegruppen im Altersdurchschnitt nicht wesentlich von der Gesamtheit der Patienten ab. Dabei sind die leitlinienkonform therapierten Patienten im Durchschnitt etwas älter, während die anderen etwas jünger sind.

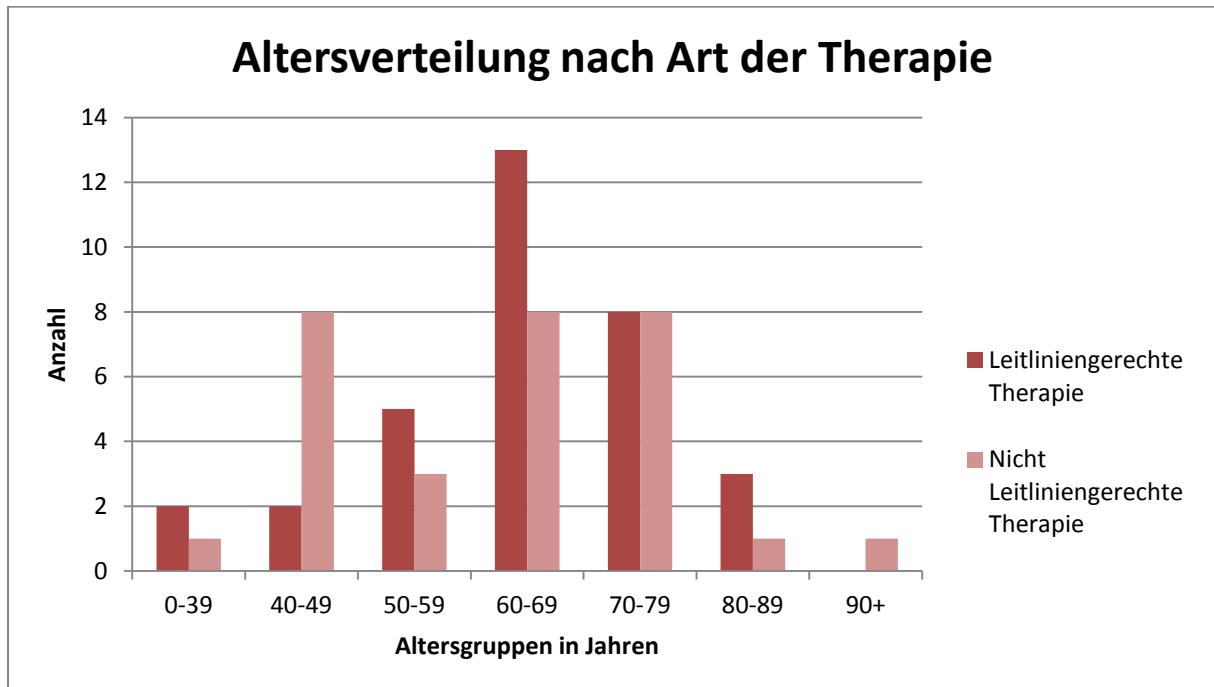


Abbildung 8: Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nach Leitlinientreue der Therapie nach den Leitlinien der EAU von 2014

Insgesamt	Leitliniengerechte Therapie	Nicht leitliniengerechte Therapie
62,65	63,94	61,23

Tabelle 12: Altersdurchschnitt (Mittelwert) der Patienten nach Leitlinientreue der Therapie nach den Leitlinien der EAU von 2014

3.2 Verteilung der Tumorstadien

Die Verteilung der Patienten nach ihrem Tumorstadium der TNM Klassifikation von 2009 bei der Erstdiagnose sieht wie folgt aus. Betrachtet man allein das T-Stadium, das nach der TNM-Klassifikation die Eindringtiefe des Primärtumors beschreibt, finden wir die größte Anzahl an Patienten im Stadium T2 (Befall von Corpus spongiosum und/oder cavernosum) mit einem Anteil an der Gesamtzahl von 47,6%. Ähnlich stark vertreten ist das Stadium T1 (Tumor reicht bis ins subepitheliale Bindegewebe) mit 39,7%. Bei Aufteilung dieser Gruppe in T1a und T1b je nach Differenzierung und lymphovaskulärem Befall fallen insgesamt 19 Patienten in die Kategorie T1a und 5 in die Kategorie T1b, welche einen Anteil von 30,2% bzw. 7,9% an der Gesamtzahl ausmachen. In

der Kategorie T3 finden sich 7,9%. Ein Carcinoma in situ hatten zwei (3,2%) der erfassten Patienten, der Kategorie T4 konnte nur ein Patient (1,6%) zugeordnet werden.

Im Stadium T1 wurde bei 48% der Patienten die durchgeführte Therapie als leitliniengerecht beurteilt. Dabei wurde im Stadium T1a bei 55% der zugeordneten Patienten eine leitliniengerechte Behandlung durchgeführt, während im Stadium T1b dies nur bei 20% erfolgte. Die Patienten des Stadiums T2 wurden zu 60% nach den aktuellen Leitlinien behandelt. 40% der Patienten des Stadiums T3 konnte eine leitliniengerechte Therapie bescheinigt werden. Der Patient aus dem Stadium T4 wurde nicht leitlinienkonform behandelt, während beim Carcinoma in situ sowohl eine leitliniengerechte als auch eine nicht leitliniengerechte Behandlung stattfand.

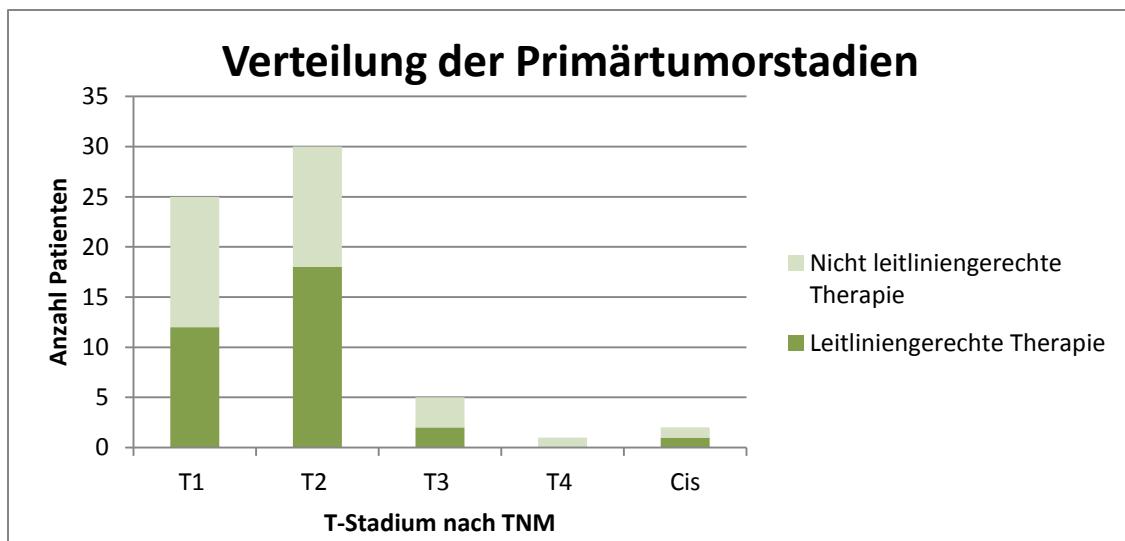


Abbildung 9: Verteilung der Patienten nach Stadium des Primärtumors nach TNM 2009 und nach Leitlinientreue der Therapie nach den Leitlinien der EAU von 2014

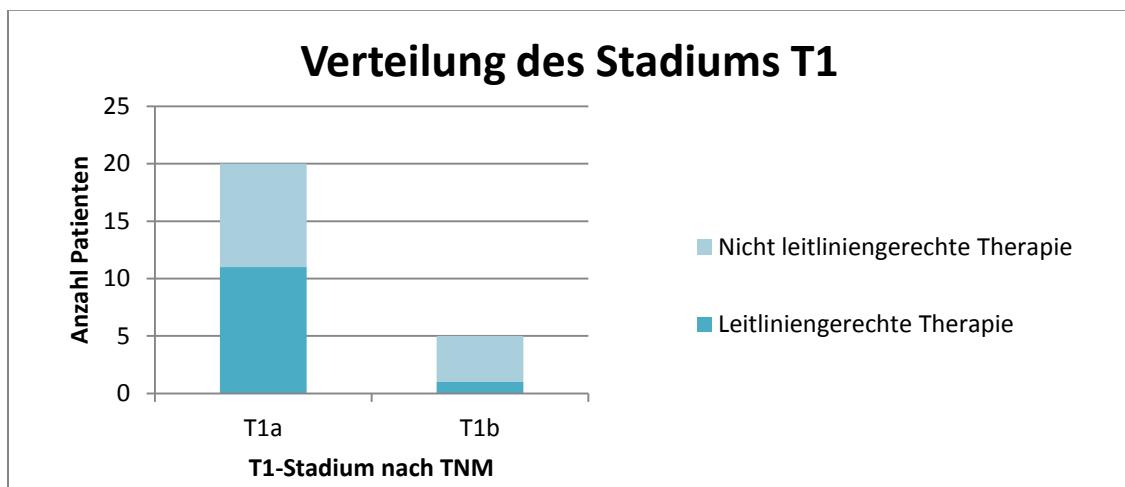


Abbildung 10: Verteilung der Patienten des Stadiums T1 nach TNM 2009 und nach Leitlinientreue der Therapie nach den Leitlinien der EAU von 2014

Des Weiteren wurden die Patienten nach dem Stadium der regionalen Lymphknoten unterteilt. Dabei waren 42,9 % frei von Lymphknotenmetastasen (N0). Bei 12,7% der untersuchten Patienten konnte eine einzelne Metastase der Leistenlymphknoten gefunden werden (N1). Mehrfache bzw. beidseitige Metastasierung in die Leistenlymphknoten (N2) konnte in 11,1% der Fälle nachgewiesen werden. Insgesamt 20,6% der Patienten hatten eine fortgeschrittene lymphogene Metastasierung mit entweder kapselüberschreitendem Wachstum der Leistenlymphknotenmetastasen oder Metastasierungen in die Beckenlymphknoten (N3). Unbekannt blieb der Lymphknotenstatus in weiteren 12,7% der Fälle (Nx).

Der größte Anteil der leitliniengerecht behandelten Patienten findet sich in der Gruppe mit dem Stadium N0. Dort wurden 70,4% der Patienten nach den aktuellen Empfehlungen der EAU behandelt. Darauf folgt das Stadium Nx mit 62,5% leitliniengerecht therapierten Patienten. In den übrigen Stadien wurde die Mehrzahl der Patienten nicht streng nach den Leitlinien behandelt. Es entsprachen 37,5% der Behandlungen im Stadium N1 den beschriebenen Empfehlungen. Im Stadium N2 hatten 28,6% der Patienten eine leitliniengerechte Therapie und im Stadium N3 fand diese bei 30,8% der Patienten statt.

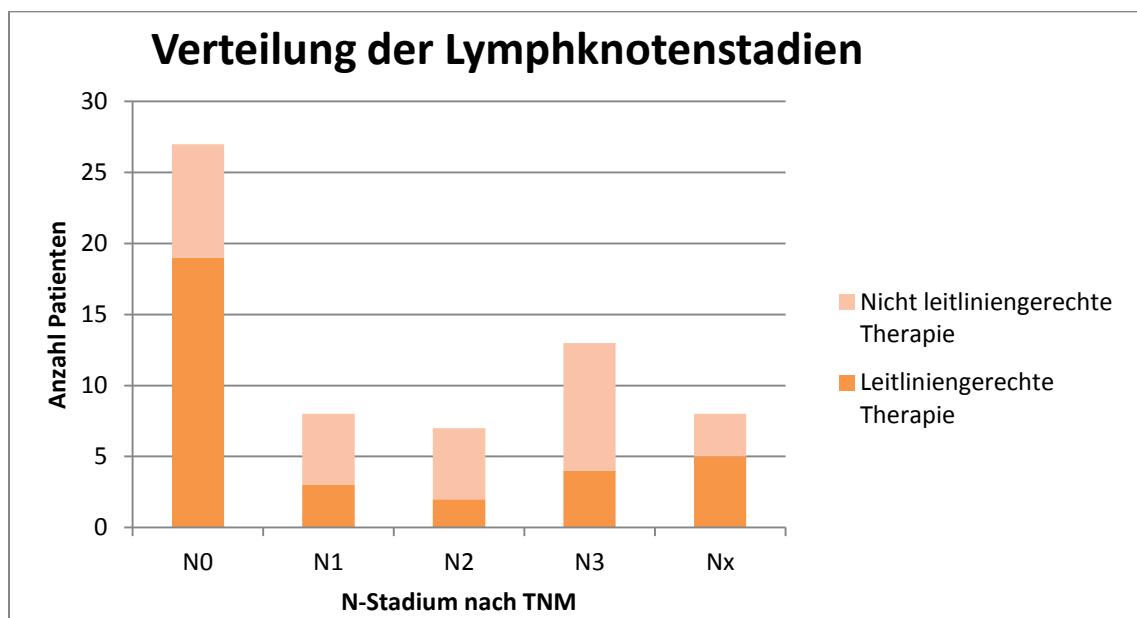


Abbildung 11: Verteilung der Patienten nach Stadium der Lymphknoten nach TNM 2009 und nach Leitlinientreue der Therapie nach den Leitlinien der EAU von 2014

Bei der Gliederung der Patienten nach Primärtumor- und Lymphknotenstadium machen die Patienten mit dem Stadium T1N0 mit 22,2% den größten Anteil aus. Darauf folgt das Stadium T2N0 mit 17,5% und das Stadium T2N3 mit 12,7%. Alle anderen Untergruppen machen jeweils weniger als 10% an der Gesamtzahl aus. Bemerkenswert ist, dass im Stadium T2N0 alle Patienten nach den

Empfehlungen der EAU behandelt wurden. In den anderen Stadien sind die Gruppen „Leitliniengerechte Therapie“ und „Nicht leitliniengerechte Therapie“ ungefähr gleich stark vertreten.

Stadium	Anzahl	Leitl.-gerechte Therapie	Nicht leitl.-gerechte Therapie	Anteil an Gesamtzahl	Leitl.-gerecht	Nicht leitl.-gerecht
T1						
T1N0	14	7	7	22,22%	11,11%	11,11%
T1N1	2	1	1	3,17%	1,59%	1,59%
T1N2	3	1	2	4,76%	1,59%	3,17%
T1N3	2	0	2	3,17%	0,00%	3,17%
T1Nx	4	3	1	6,35%	4,76%	1,59%
T2						
T2N0	11	11	0	17,46%	17,46%	0,00%
T2N1	4	1	3	6,35%	1,59%	4,76%
T2N2	4	1	3	6,35%	1,59%	4,76%
T2N3	8	4	4	12,70%	6,35%	6,35%
T2Nx	3	1	2	4,76%	1,59%	3,17%
T3						
T3N0	1	1	0	1,59%	1,59%	0,00%
T3N1	1	1	0	1,59%	1,59%	0,00%
T3N2	0	0	0	0,00%	0,00%	0,00%
T3N3	3	0	3	4,76%	0,00%	4,76%
T3Nx	0	0	0	0,00%	0,00%	0,00%
T4						
T4N0	0	0	0	0,00%	0,00%	0,00%
T4N1	1	0	1	1,59%	0,00%	1,59%
T4N2	0	0	0	0,00%	0,00%	0,00%
T4N3	0	0	0	0,00%	0,00%	0,00%
T4Nx	0	0	0	0,00%	0,00%	0,00%
Cis						
CisN0	1	0	1	1,59%	0,00%	1,59%
CisNx	1	1	0	1,59%	1,59%	0,00%

Tabelle 13: Verteilung der Tumorstadien nach TNM 2009 und der Leitlinientreue der Therapie nach den Leitlinien der EAU von 2014

Unterteilt man das Primärtumorstadium T1 noch weiter in die Stadien T1a und T1b, stellen die Patienten des Stadiums T1aN0 mit einem Anteil an der Gesamtzahl der Patienten von 20,6% die mit Abstand größte Gruppe dar. Insgesamt wurden hier in allen Stadien ungefähr gleich viele Patienten leitlinienkonform bzw. nicht leitlinienkonform behandelt.

Stadium	Anzahl	Leitl.-gerechte Therapie	Nicht leitl.-gerechte Therapie	Anteil an Gesamtzahl	Leitl.-gerecht	Nicht leitl.-gerecht
T1a						
T1aN0	13	6	7	20,63%	9,52%	11,11%
T1aN1	2	1	1	3,17%	1,59%	1,59%
T1aN2	1	1	0	1,59%	1,59%	0,00%
T1aN3	3	0	0	4,76%	0,00%	0,00%
T1aNx	4	3	1	6,35%	4,76%	1,59%
T1b						
T1bN0	1	1	0	1,59%	1,59%	0,00%
T1bN1	0	0	0	0,00%	0,00%	0,00%
T1bN2	2	0	2	3,17%	0,00%	3,17%
T1bN3	2	0	2	3,17%	0,00%	3,17%
T1bNx	0	0	0	0,00%	0,00%	0,00%

Tabelle 14: Verteilung der Tumorstadien im Stadium T1 nach TNM 2009 und der Leitlinientreue der Therapie nach den Leitlinien der EAU von 2014

3.3 Überlebensraten

Die Überlebenszeit nach Diagnosestellung betrug insgesamt im Median 33,6 Monate. Patienten mit einem Carcinoma in situ hatten mit durchschnittlich 132,8 Monaten erwartungsgemäß die mit Abstand höchste Überlebenszeit. Darauf folgt die Gruppe der Patienten mit dem Primärtumorstadium T1 mit einem Median von 52,9 Monaten. Die schlechteste Überlebenszeit hat das Stadium T4 mit 7,7 Monaten zu verzeichnen. Leichte Abweichungen der erwarteten Rangfolge lassen sich bei den Stadien T2 und T3 finden. Hier liegen die Werte sehr eng beieinander, wobei sich der Median der Überlebenszeiten von T2 etwas kleiner als der Median von T3 präsentierte (21,2 gegenüber 22,0 Monaten). Dabei handelt es sich beim Stadium T3 ausschließlich um zensierte Daten, da keiner der Patienten während der Beobachtungszeit verstarb. Der Median der tatsächlichen Überlebenszeiten liegt also vermutlich noch höher.

Stadium	Anzahl	Median
T1	25	52,90
T2	30	21,22
T3	5	21,97*
T4	1	7,67
Cis	2	132,75*
Insgesamt	63	33,57

Tabelle 15: Überlebenszeiten im Median nach Primärtumorstadium nach TNM 2009
*zensierte Beobachtung

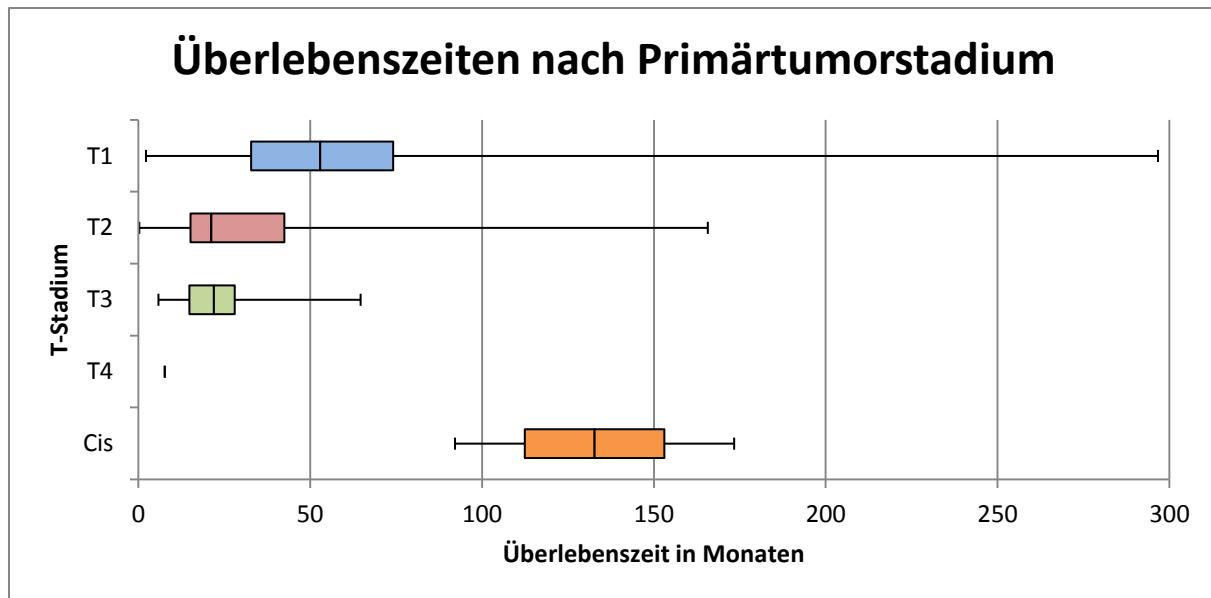


Abbildung 12: Boxplots der Überlebenszeiten nach Primärtumorstadium nach TNM 2009

Bei weiterer Unterteilung des Stadiums T1 liegt das Stadium T1a mit einem Median von 54,4 Monaten an zweiter Stelle. Das Stadium T1b hingegen schneidet schlechter als erwartet ab und liegt mit einem Median von 19,9 Monaten sogar an vorletzter Stelle vor dem Stadium T4.

Stadium	Anzahl	Median
T1	25	52,90
T1a	20	54,37
T1b	5	19,90
Insgesamt	63	33,57

Tabelle 16: Überlebenszeiten im Median nach T1-Stadium nach TNM 2009

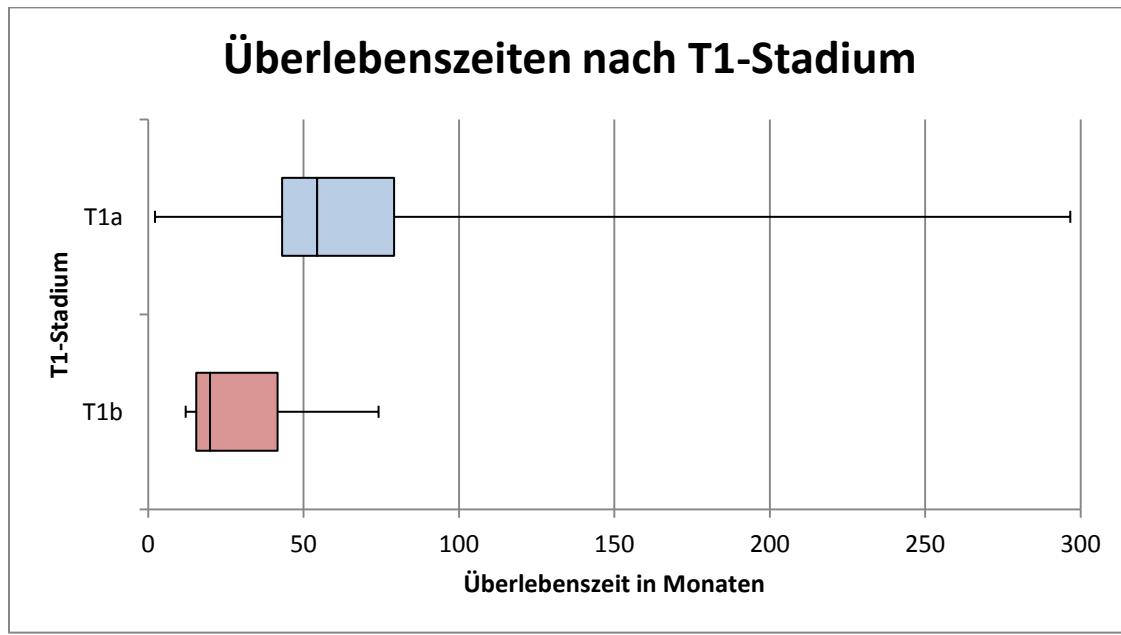


Abbildung 13: Boxplots der Überlebenszeiten nach T1-Stadium nach TNM 2009

Für die Gesamtheit der untersuchten Patienten beträgt die 2-Jahres-Überlebensrate 73,0%. Die 3-Jahres-Überlebensrate liegt bei 64,5%. Die Wahrscheinlichkeit, nach einem Zeitraum von 5 Jahren noch zu leben, belief sich auf 57,1%, die 10-Jahres-Überlebensrate auf 51,4%. Für die Patienten mit dem Primärtumorstadium T1 ergibt die 2-Jahres-Überlebensrate 83,5%. Beim gleichen Wert liegt auch die 3-Jahres-Überlebensrate. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 72,2% und die Rate für den 10-Jahres-Zeitraum beläuft sich auf 57,8%. Beim Stadium T2 findet sich eine 2-Jahres-Überlebensrate von 58,9%, eine 3-Jahres-Überlebensrate von 40,8% und eine 5- sowie 10-Jahres-Überlebensrate von 36,2%. Für die Stadien T3 und T4 gab es in der Studie zu wenig Patienten, um eine Aussage zu den Überlebensraten zu machen.

Der Unterschied zwischen den Überlebensraten der Stadien T1 und T2 ist bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% signifikant.

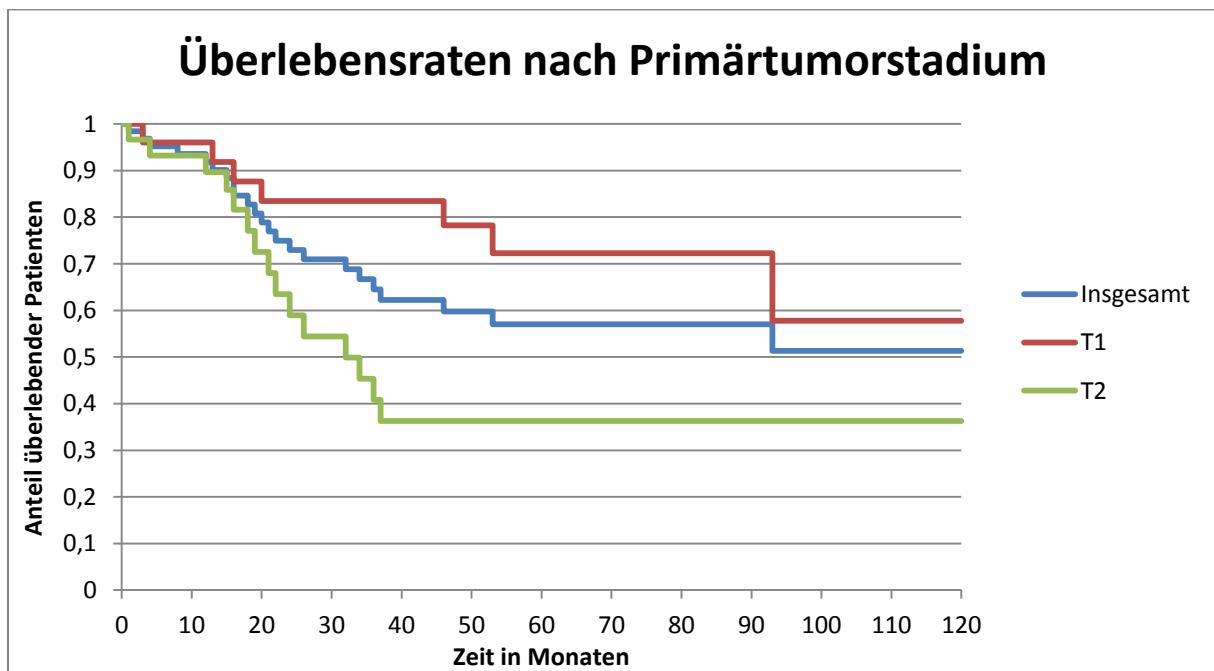


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebensraten nach Primärtumorstadium nach TNM 2009. Für die Stadien T3 und T4 war aufgrund der geringen Teilnehmerzahlen keine Darstellung möglich

Bei weiterer Aufteilung der Patienten im Stadium T1 nach T1a und T1b liegt die 2- und 3-Jahres-Überlebensrate für Patienten des Stadiums T1a bei 95,0%. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt für dieses Stadium 81,3% und die 10-Jahres-Überlebensrate 65,0%. Beim Stadium T1b beläuft sich die 2-, 3- und 5-Jahres-Überlebensrate auf 40,0%. Nach 6 Jahren und 3 Monaten endet der Beobachtungszeitraum des letzten Patienten dieses Stadiums, sodass keine Aussage zum 10-Jahres-Überleben möglich ist.

Auch hier ist der Unterschied zwischen den beiden Stadien T1a und T1b bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% signifikant.

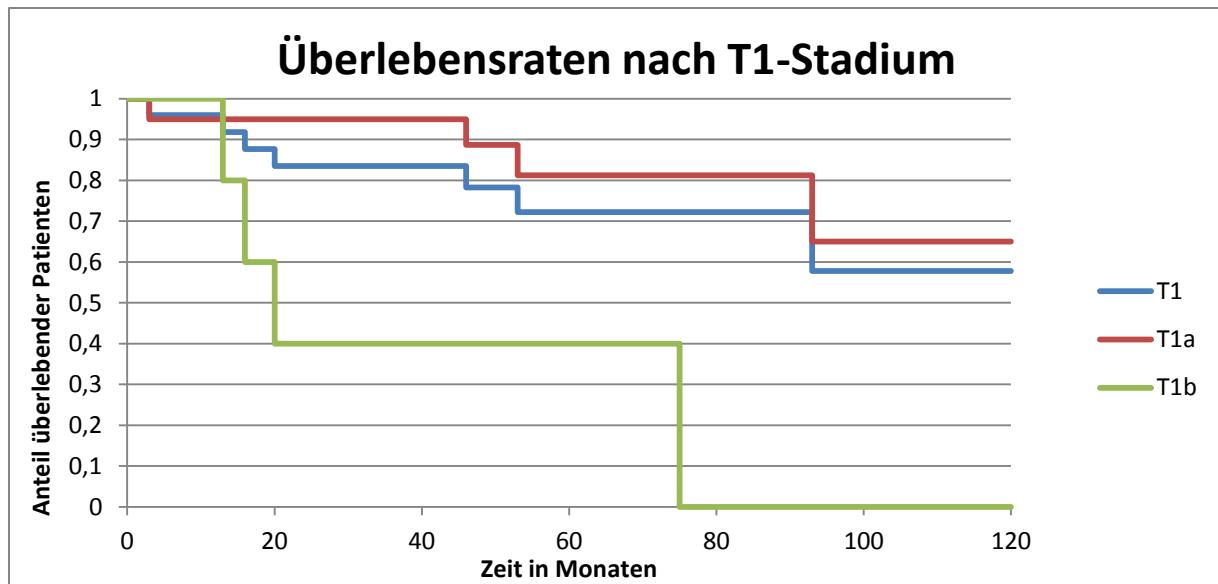


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Überlebensraten nach T1-Stadium nach TNM 2009

Bei der Einteilung der Patienten nach Lymphknotenstadium findet sich der höchste Median (55,7 Monate) der Überlebenszeiten im Stadium N0. Es folgt das Stadium N2 mit einem Median von 37,0 Monaten. Das Stadium N3 liegt mit einem Median von 18,5 Monaten noch vor dem Stadium N1 mit 16,85 Monaten. Das Stadium Nx hat mit 8,6 Monaten den schlechtesten Median der Überlebenszeiten.

Stadium	Anzahl	Median
N0	27	55,70
N1	8	16,85
N2	7	37,00
N3	13	18,47
Nx	8	8,58
Insgesamt	63	33,57

Tabelle 17: Überlebenszeiten im Median nach Lymphknotenstadium nach TNM 2009

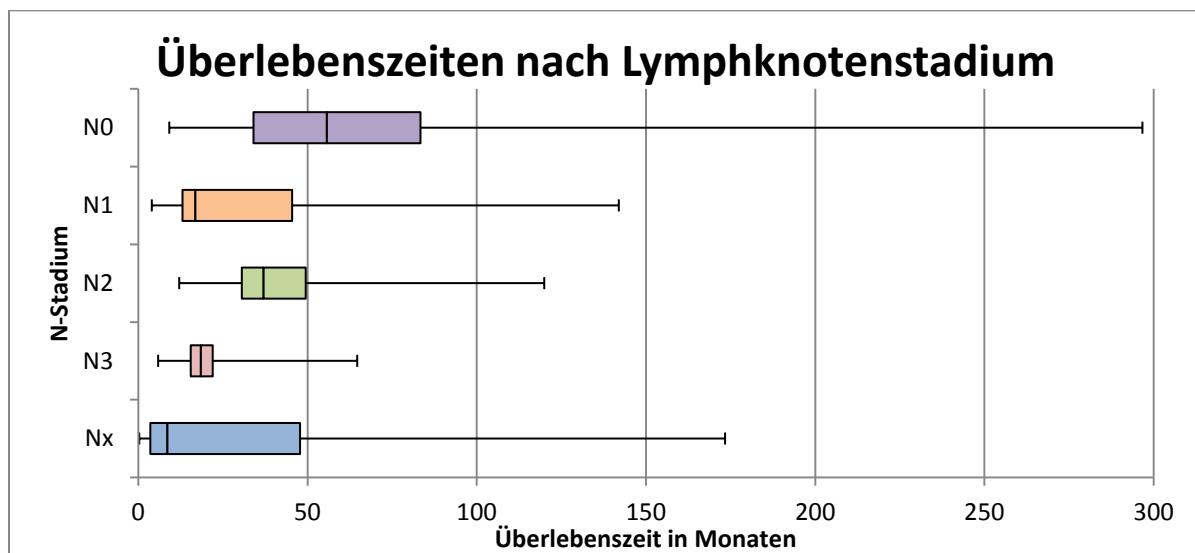


Abbildung 16: Boxplots der Überlebenszeiten nach Lymphknotenstadium nach TNM 2009

Für die Patienten aus dem Lymphknotenstadium N0 liegt die 2- sowie die 3-Jahres-Überlebensrate bei 84,7%. Die 5-Jahres-Überlebensrate für diese Gruppe ergibt einen Wert von 74,7% und die 10-Jahres-Überlebensrate beträgt 64,0%. Die Kaplan-Meier-Kurve des Stadiums N1 verläuft zum größten Teil unterhalb der Kurve des Stadiums N2. Dabei beläuft sich die 2- und 3-Jahres-Überlebensrate des Stadiums N1 auf 64,3%, während die 5- und 10-Jahres-Überlebensrate 32,1% beträgt. Die 2-Jahres-Überlebensrate des Stadiums N2 liegt mit 85,7% oberhalb dieser Rate von N1. Die 3-Jahres-Überlebensrate ist jedoch mit 57,1% etwas geringer als die des Stadiums N1. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt wieder oberhalb der Kurve von N1 und beträgt 42,9%. Bei diesem Wert stagniert die Kurve, bis nach 9 Jahren und 11 Monaten der Beobachtungszeitraum des letzten Patienten endet und so keine 10-Jahres-Überlebensrate berechnet werden konnte. Die Kurve der Überlebensraten der Patienten mit dem Stadium N3 verläuft am steilsten nach unten. So liegt die 2-Jahres-Überlebensrate bei 25,5% und die 3- sowie 5-Jahresrate ergibt nur noch 12,7%. Nach 5 Jahren und 4 Monaten endet auch hier die Beobachtungszeit des letzten Patienten der Gruppe, sodass wiederum keine 10-Jahres-Überlebensrate ermittelt werden konnte. Fasst man alle Patienten mit einem positiven Lymphknotenbefall zusammen (N1+N2+N3=N+), ergibt sich eine 2-Jahres-Überlebensrate von 55,0%. Die 3-Jahres-Überlebensrate liegt bei 40,0% und die 5- und 10-Jahres-Überlebensrate bei 28,0%. Für die Patienten mit unbekanntem Lymphknotenstatus (Nx) verläuft die Kurve der Überlebensrate anfangs steil, stagniert dann aber über mehrere Jahre. Daher beträgt die 2-, 3-, und 5-Jahresüberlebensrate 46,9%. Die 10-Jahres-Überlebensrate beläuft sich auf 23,4%.

Der Unterschied zwischen den Überlebensraten der Stadien N0 und Nx ist bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% signifikant. Zwischen den Stadien N0 und N+ (N1-3) konnte sogar ein sehr signifikanter Unterschied festgestellt werden (Irrtumswahrscheinlichkeit 1%).

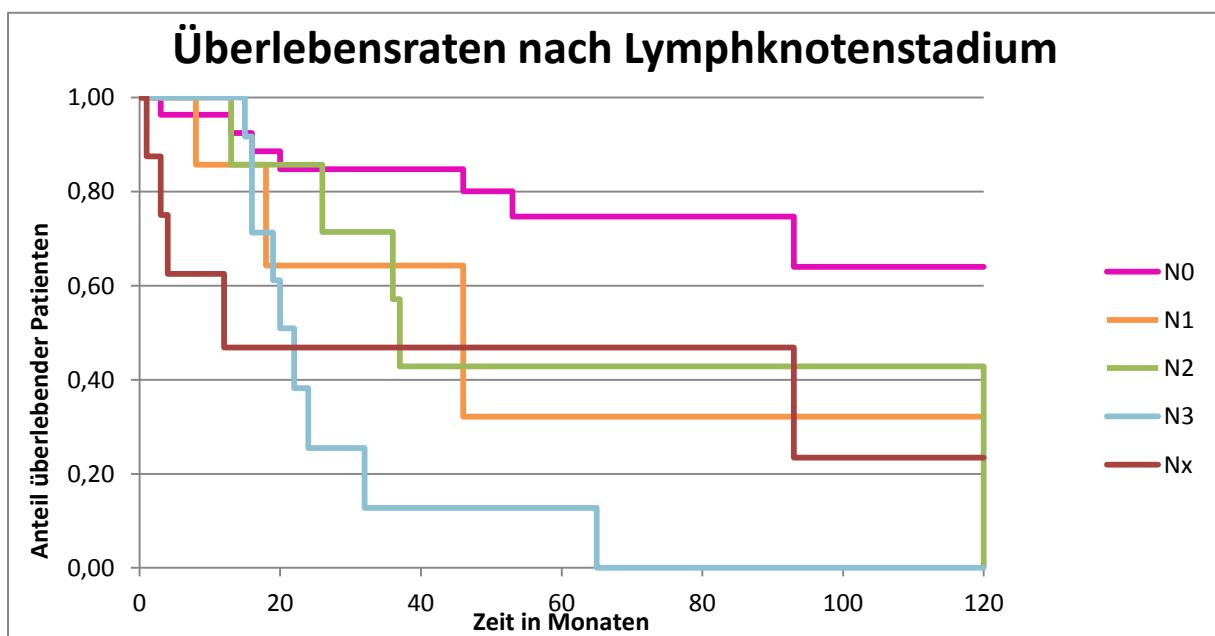


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Überlebensraten nach Lymphknotenstadium nach TNM 2009 (1)

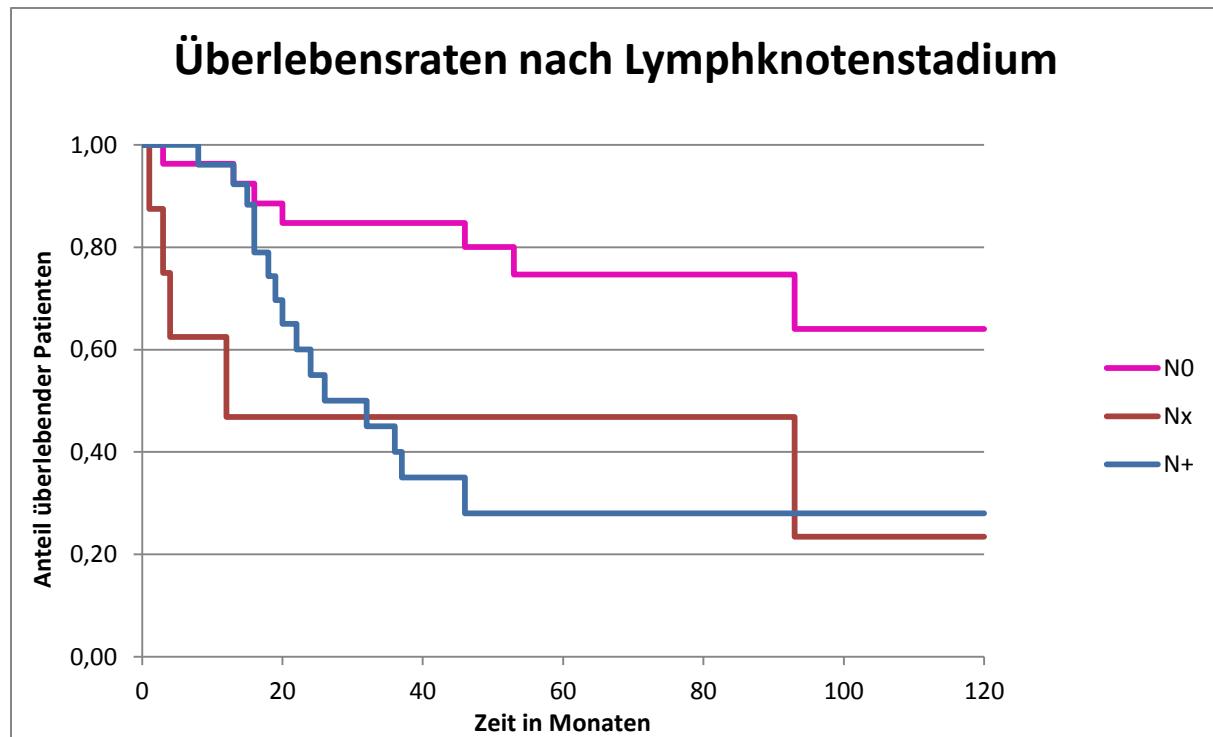


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Überlebensraten nach Lymphknotenstadium nach TNM 2009 (2)

Bei Teilung der Gesamtheit der Patienten in die beiden Gruppen „Leitliniengerechte Therapie“ und „Nicht leitliniengerechte Therapie“ unabhängig vom Tumorstadium beträgt die mediane Überlebenszeit der leitlinienkonform behandelten Patienten 34,5 Monate. Dagegen beläuft sich der Median der Überlebenszeiten der anderen Gruppe auf 28,6 Monaten.

Therapie	Anzahl	Median
Leitliniengerecht	33	34,47
Nicht leitliniengerecht	30	28,62
Insgesamt	63	33,57

Tabelle 18: Überlebenszeiten im Median nach Leitlinientreue der Therapie nach den Leitlinien der EAU von 2014

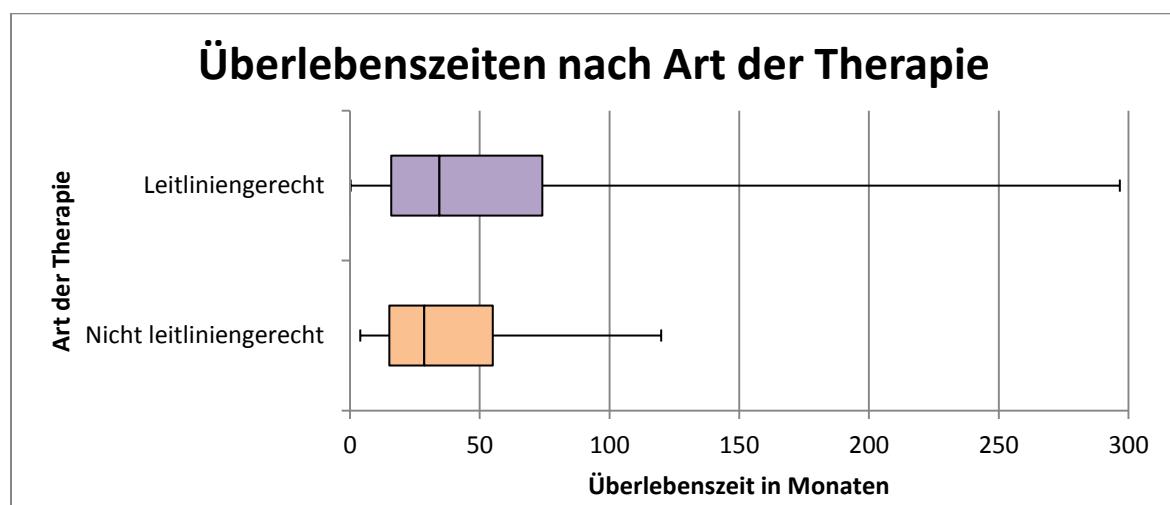


Abbildung 19: Boxplots der Überlebenszeiten nach Leitlinientreue der Therapie nach den Leitlinien der EAU von 2014

Insgesamt liegen die Überlebensraten ab 8 Monaten der leitlinienkonform behandelten Patienten alle oberhalb der Überlebensraten der nicht leitliniengerecht behandelten Patientengruppe. Bei der erstgenannten Gruppe beträgt die 2-Jahres-Überlebensrate 82,7%. Die 3- und 5-Jahres-Überlebensrate beläuft sich auf 73,2% und die 10-Jahresüberlebensrate ergibt 62,8%. Für die Patienten die abweichend der aktuellen Leitlinien behandelt wurden liegt die 2-Jahres-Überlebensrate bei 62,9%, die 3-Jahres-Überlebensrate bei 55,1% und die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 41,8%. Der längste Beobachtungszeitraum in dieser Gruppe umfasste 9 Jahre und 11 Monate, sodass keine 10-Jahres-Überlebensrate vorliegt.

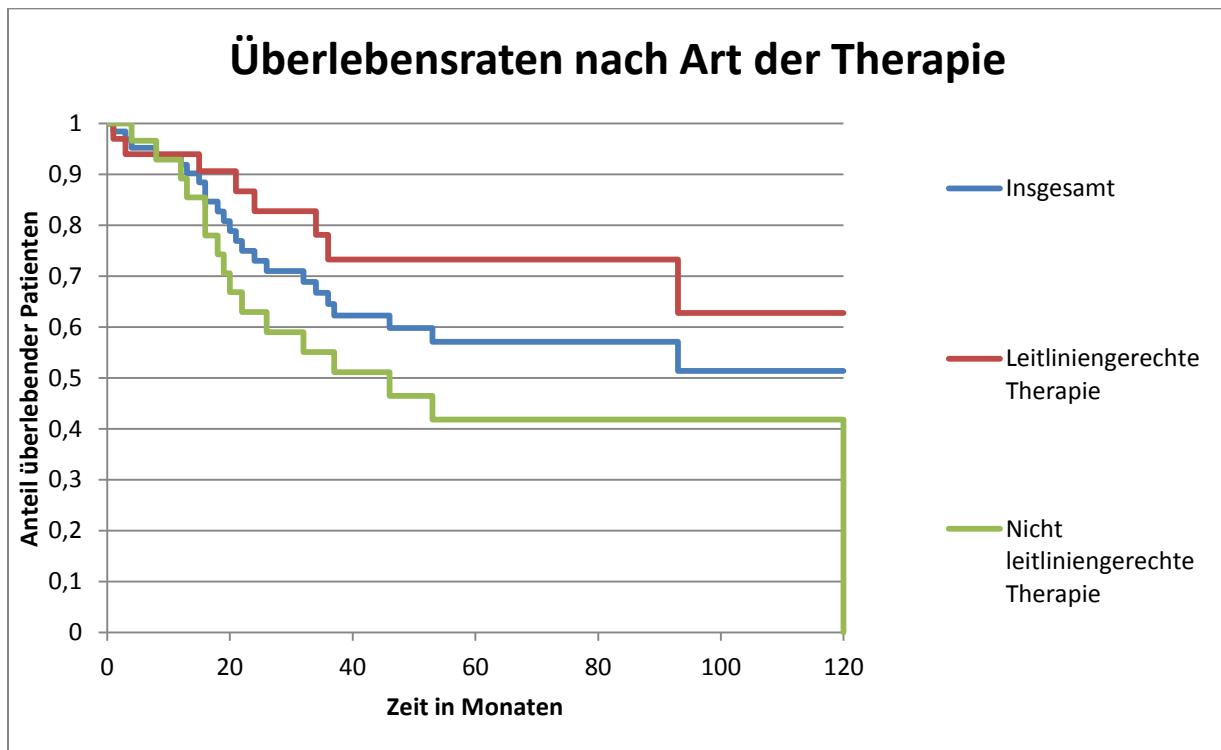


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Überlebensraten nach Leitlinientreue der Therapie nach den Leitlinien der EAU von 2014

Auch beim Vergleich der beiden Therapiegruppen „Leitliniengerecht“ und „Nicht leitliniengerecht“ in Abhängigkeit des Primärtumorstadions fällt der Median der Überlebenszeiten der ersten Gruppe meistens größer aus. Im Stadium T1 beträgt dieser 53,5 Monate bei den leitlinienkonform behandelten Patienten, während die andere Gruppe in diesem Stadium einen Median der Überlebenszeiten von 52,9 Monaten aufweist. Im Stadium T2 beläuft sich die mediane Überlebenszeit der Patienten, die nach den Empfehlungen der EAU therapiert wurden, auf 22,2 Monaten und der entsprechende Wert der abweichend behandelten Patienten auf 20,1 Monaten. Der Patient aus dem Stadium T4, der nach der Diagnosestellung noch 7,7 Monate lebte, wurde nicht leitliniengerecht behandelt. Aus der Reihe fallend liegt im Stadium T3 der Median der Überlebenszeiten der Therapiegruppe „Nicht leitliniengerecht“ mit 22,0 Monaten etwas höher als in

der Vergleichsgruppe mit einem Median von 21,4 Monaten. Hierbei handelt es sich jedoch ausschließlich um zensierte Beobachtungen, das heißt: alle Patienten dieses Stadiums haben den Beobachtungszeitraum überlebt, die genaue Überlebenszeit ist daher unklar. Daher sind die Werte nicht besonders aussagekräftig. Das Gleiche gilt für die beiden Patienten mit einem Carcinoma in situ.

Stadium	Leitliniengerecht		Nicht leitliniengerecht	
	Anzahl	Median	Anzahl	Median
T1	12	53,50	13	52,90
T2	18	22,18	12	20,13
T3	2	21,43*	3	21,97*
T4	0		1	7,67
Cis	1	173,37*	1	92,13*
Insgesamt	33	34,47	30	28,62

Tabelle 19: Überlebenszeiten im Median nach Primärtumorstadium nach TNM 2009 und nach Leitlinientreue der Therapie nach den Leitlinien der EAU von 2014

*zensierte Beobachtung

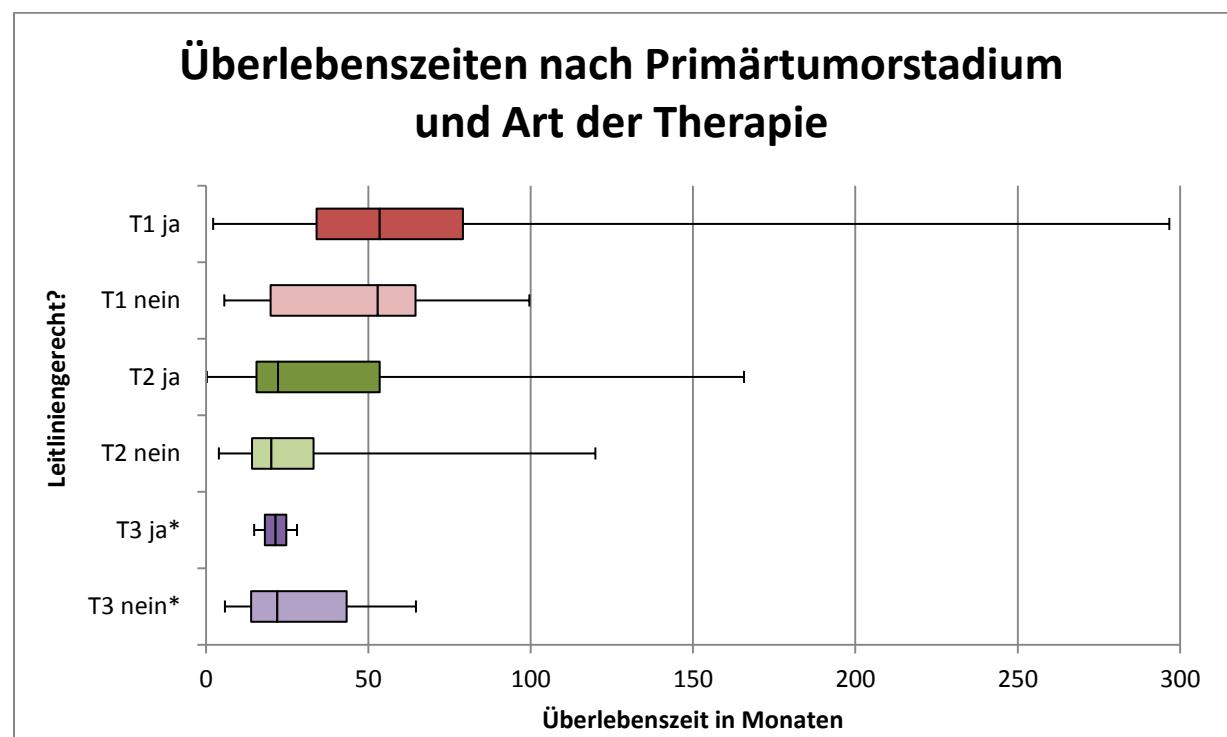


Abbildung 21: Boxplots der Überlebenszeiten nach Primärtumorstadium nach TNM 2009 und nach Leitlinientreue der Therapie nach den Leitlinien der EAU von 2014

*zensierte Beobachtung

Bei weiterer Unterteilung des Stadiums T1 liegt der leitliniengerecht behandelte Patient aus dem Stadium T1b mit einer Überlebenszeit von 74,1 Monaten deutlich vor dem Median der Überlebenszeiten der nicht leitliniengerecht behandelten Patienten mit 17,7 Monaten. Im Stadium T1a liegt bei einfacher Teilung der Patienten in die Therapiegruppen „leitliniengerecht“ und „nicht leitliniengerecht“ die zweitgenannte Gruppe mit einem Median der Überlebenszeiten von 55,7

Monaten (gegenüber 49,7 Monaten bei der anderen Gruppe) vorne. Dabei bestand jedoch in 7 von 9 Fällen die Abweichung von den Leitlinien darin, dass die Patienten im Stadium T1a G1 eine Lymphadenektomie zum Ausschluss von Metastasen in den Leistenlymphknoten erhielten. Dies ist laut den Empfehlungen der EAU jedoch erst ab dem Stadium T1a G2 bzw. bei klinisch tastbaren Lymphknoten vorgesehen. Diese Gruppe der „übertherapierten“ Patienten weisen einen Median der Überlebenszeiten von 64,5 Monaten auf. Die restlichen, „untertherapierten“ Patienten der Therapiegruppe „nicht leitliniengerecht“ liegen mit ihrem Median der Überlebenszeiten von 25,8 Monaten deutlich unter dem Median der leitlinienkonform behandelten Patienten.

Stadium	Leitliniengerecht		Nicht leitliniengerecht	
	Anzahl	Median	Anzahl	Median
T1	12	53,50	13	52,90
T1a	11	49,73	9	55,70
			Übertherapiert: 7	64,53
			Untertherapiert: 2	25,80
T1b	1	74,13	4	17,68
Insgesamt	33	34,47	30	28,62

Tabelle 20: Überlebenszeiten im Median nach T1-Stadium nach TNM 2009 und nach Leitlinientreue der Therapie nach den Leitlinien der EAU von 2014

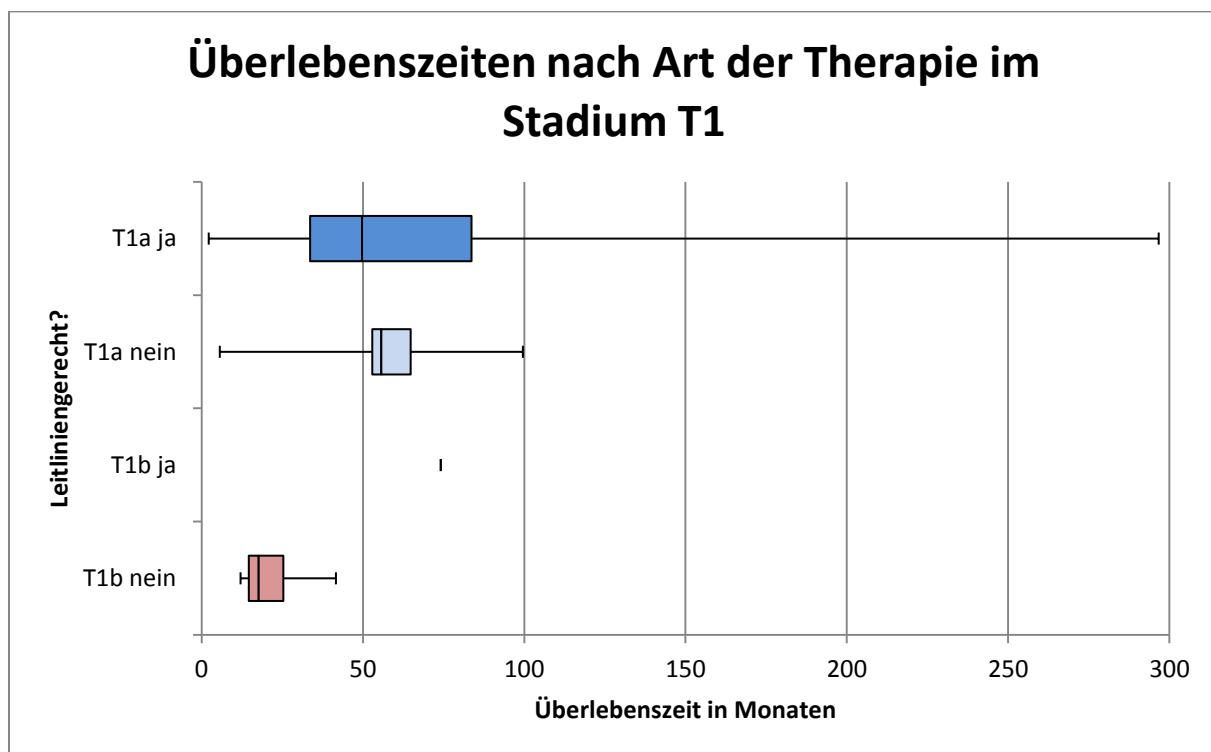


Abbildung 22: Boxplots der Überlebenszeiten nach T1-Stadium nach TNM 2009 und nach Leitlinientreue der Therapie nach den Leitlinien der EAU von 2014

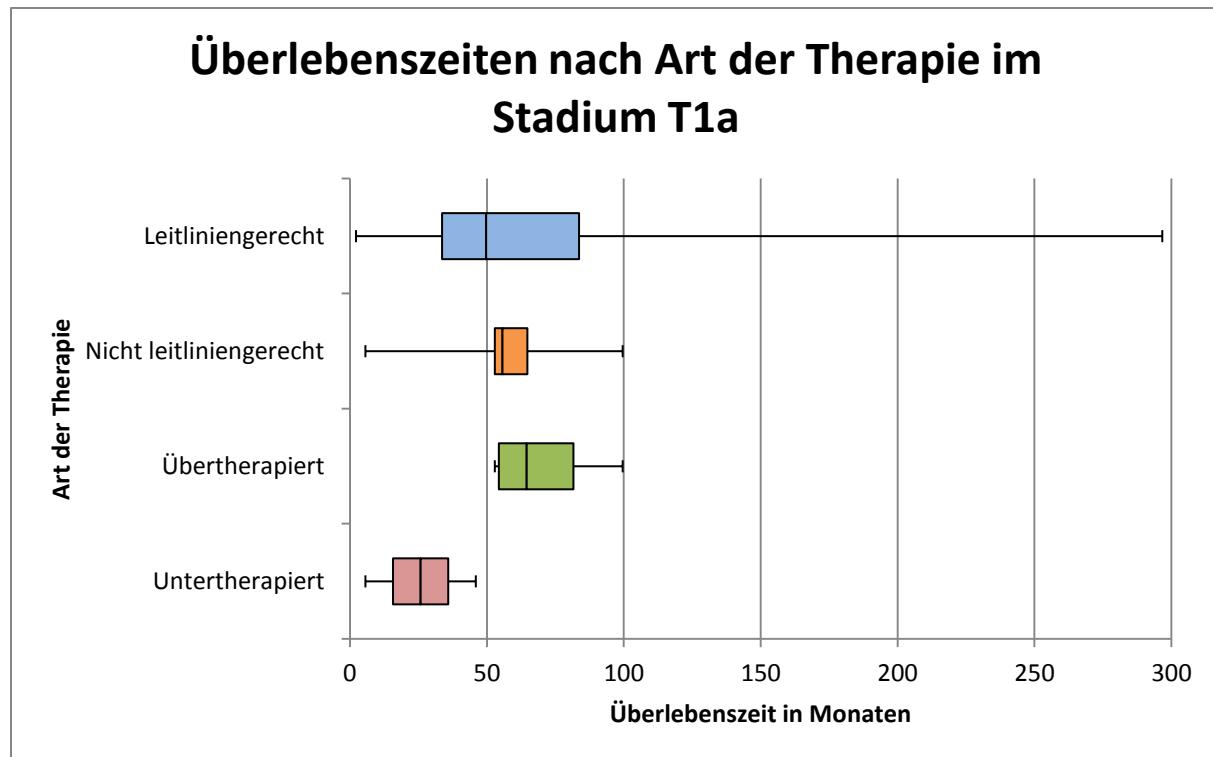


Abbildung 23: Boxplots der Überlebenszeiten im T1a-Stadium (nach TNM 2009) nach Leitlinientreue der Therapie nach den Leitlinien der EAU von 2014

Auch im Stadium T2 gab es unter den 12 nicht leitliniengerecht Behandelten 2 Patienten, die „übertherapiert“ wurden. Hier bestand die übermäßige Therapie in einer Chemotherapie trotz Lymphknotenstadium N1. Die berechneten Überlebenszeiten dieser beiden Patienten sind sehr unterschiedlich da der jeweilige Beobachtungszeitraum nach 4,0 Monaten und 45,3 Monaten endete. Beide Patienten überlebten ihren Beobachtungszeitraum, sodass keine absoluten Überlebenszeiten zur Verfügung stehen. Dennoch zeigt sich hier eine Tendenz denn der Median dieser beiden Werte liegt mit 24,6 Monaten über der medianen Überlebenszeit sowohl der nicht leitliniengerecht behandelten Patienten als auch der leitliniengerecht Behandelten. Da es sich bei beiden Patienten um eine zensierte Beobachtung handelt, liegt die tatsächliche mediane Überlebenszeit vermutlich noch höher. Das Herausrechnen dieser beiden Patienten aus der Gruppe der nicht leitliniengerecht Therapierten hat keinen Einfluss auf deren mediane Überlebenszeit. Daher beträgt diese für die „Untertherapierten“ ebenso 20,1 Monate.

Stadium	Leitliniengerecht		Nicht leitliniengerecht	
	Anzahl	Median	Anzahl	Median
T2	18	22,18	12	20,13
			Übertherapiert: 2	24,62*
			Untertherapiert: 10	20,13
Insgesamt	33	34,47		28,62

Tabelle 21: Überlebenszeiten im Median im Stadium-T2 (nach TNM 2009) nach Leitlinientreue der Therapie nach den Leitlinien der EAU von 2014

*zensierte Beobachtung

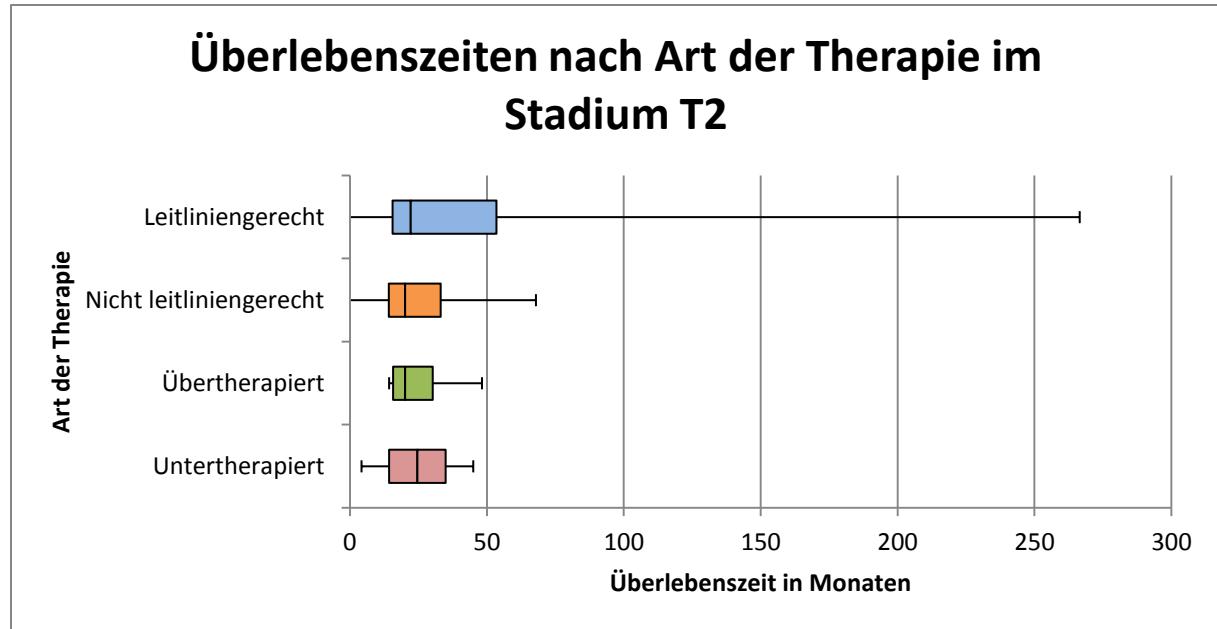


Abbildung 24: Boxplots der Überlebenszeiten im T2-Stadium (nach TNM 2009) nach Leitlinientreue der Therapie nach den Leitlinien der EAU von 2014

Die 2-, 3- und 5-Jahres-Überlebensrate der leitliniengerecht behandelten Patienten im Stadium T1 beträgt 91,7%. Die 10-Jahres-Überlebensrate dieser Patientengruppe beläuft sich auf 61,1%.

Dagegen liegt die 2- und 3-Jahres-Überlebensrate der nicht leitliniengerecht behandelten Patienten im Stadium T1 bei 75,0% und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 56,3%. Da die Beobachtungszeit des letzten Patienten nach 8 Jahren und 3 Monaten endete, konnte keine 10-Jahres-Überlebensrate ermittelt werden. Bei weiterer Unterteilung des Stadiums T1 war die Patientenzahl in den Therapiegruppen zu gering, um daraus sinnvolle Überlebensraten abzuleiten.

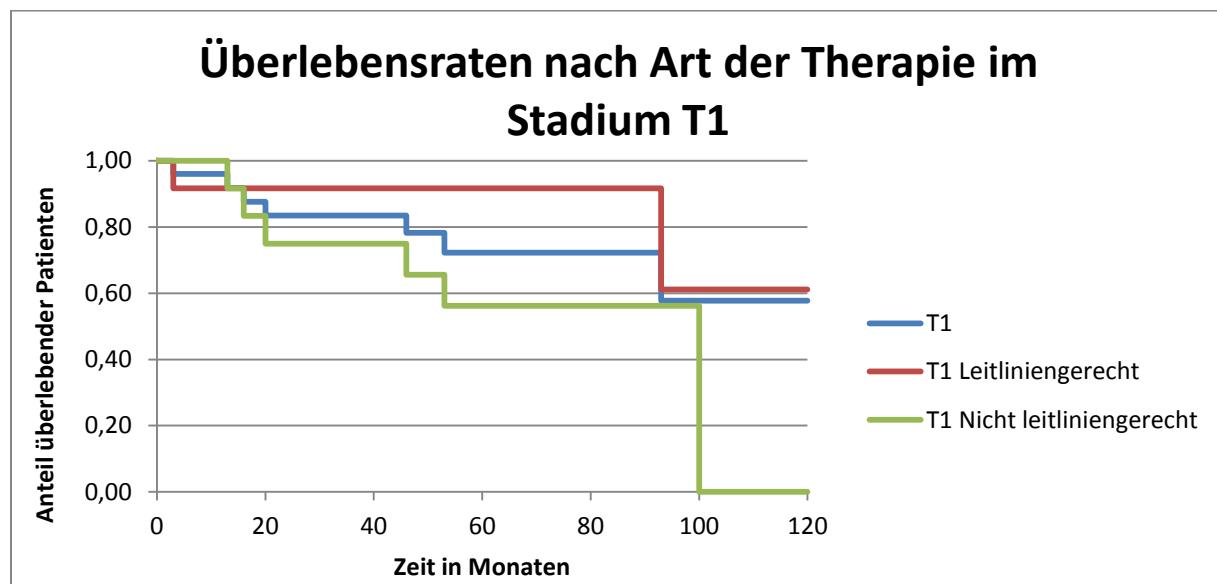


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Überlebensraten im Stadium T1 (nach TNM 2009) nach Leitlinientreue der Therapie nach den Leitlinien der EAU von 2014

Im Primärtumorstadium T2 ergibt die 2-Jahres-Überlebensrate der leitlinienkonform behandelten Patienten einen Wert von 70,5%. Die 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensrate dieser Patientengruppe beträgt 52,9%. Die Kurve der nicht den Leitlinien entsprechend behandelten Patienten im Stadium T2 verläuft noch steiler abwärts. Die 2-Jahres-Überlebensrate liegt bei 45,5%, die 3-Jahres-Überlebensrate bei 27,3% und die 5-Jahres Überlebensrate bei 18,2%. Nach 9 Jahren und 11 Monaten endete die Beobachtungszeit des letzten Patienten dieser Kategorie, sodass keine Berechnung der 10-Jahres-Überlebensrate möglich ist. Eine Berechnung der Überlebensraten bei weiteren Unterteilung der Gruppe „Nicht leitliniengerechte Therapie“ nach Art der Therapieabweichung ist auf Grund der geringen Fallzahlen ebenfalls nicht möglich.

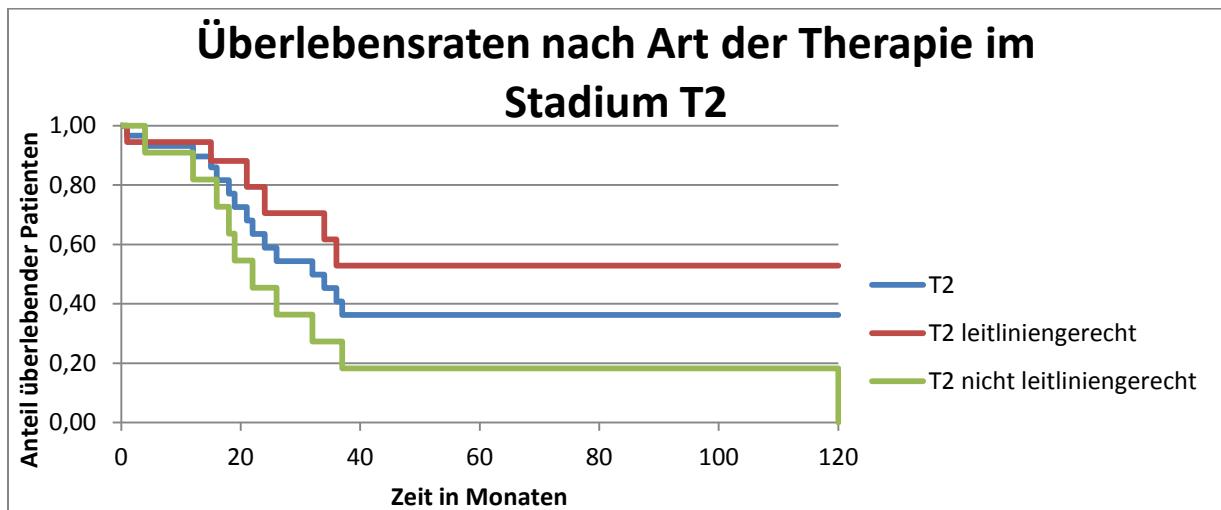


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Überlebensraten im Stadium T2 (nach TNM 2009) nach Leitlinientreue der Therapie nach den Leitlinien der EAU von 2014

Bei der Unterteilung der Patienten nach Lymphknotenstadium erzielt die Gruppe der leitliniengerecht behandelten Patienten nicht immer bessere Ergebnisse als die Gruppe der abweichend der Leitlinien therapierten Patienten. Im Stadium N0 liegt der Median der Überlebenszeiten der leitlinienkonform Behandelten bei 47,5 Monaten, während er bei den nicht leitliniengerecht Behandelten 64,7 Monate beträgt. Diese waren jedoch durch die stadiengemäß nicht notwendige Lymphadenektomie alle übertherapiert. Auch im Stadium N1 ist der höhere Median der Überlebenszeiten mit 17,8 Monaten gegenüber 15,9 Monaten bei den nicht den Leitlinien folgend Therapierten zu finden. Hier handelt es sich jedoch bei den leitliniengerecht behandelten Patienten wieder um ausschließlich zensierte Beobachtungen. Da alle Patienten dieser Gruppe ihren Beobachtungszeitraum überlebten, hat dieser Wert wenig Aussagekraft. Außerdem gelten zwei der nicht leitliniengerecht Behandelten wegen einer adjuvanten Chemotherapie als Übertherapiert. Das Herausrechnen dieser beiden Patienten ändert nicht die mediane Überlebenszeit der Untertherapierten (17,8 Monate). Jedoch liegt die mediane Überlebenszeit der Übertherapierten mit 24,6 Monaten deutlich darüber. Beim Stadium N2 liegt der Median der Überlebenszeiten der leitliniengerecht therapierten Patienten mit 46,5 Monaten höher als der

entsprechende Wert der abweichend Behandelten mit 37,0 Monaten. Im Stadium N3 beträgt besagter Median bei der Therapiegruppe „Leitliniengerecht“ 15,6 Monate und bei der Therapiegruppe „Nicht leitliniengerecht“ 19,9 Monate. Bei den Patienten mit unbekanntem Lymphknotenstatus (Nx) beläuft sich der Median der Überlebenszeit der leitliniengerecht Behandelten auf 32,8 Monaten und der der nicht leitliniengerecht Behandelten bei nur 5,6 Monaten. In den Stadien N2, N3 und Nx waren alle nicht leitliniengerecht Behandelten untertherapiert.

Stadium	Leitliniengerecht		Nicht leitliniengerecht	
	Anzahl	Median	Anzahl	Median
N0	19	47,47	8 Übertherapiert: 8 Untertherapiert: 0	64,67 64,67
N1	3	15,90*	5 Übertherapiert: 2 Untertherapiert: 3	17,80 24,62 17,80
N2	2	46,50	5~	37,00
N3	4	15,63	9~	19,90
Nx	5	32,80	3~	5,63
Insgesamt	33	34,47	30	28,62

Tabelle 22: Überlebenszeiten im Median nach Primärtumorstadium nach TNM 2009 und nach Leitlinientreue der Therapie nach den Leitlinien der EAU von 2014

*zensierte Beobachtung ~alle untertherapiert

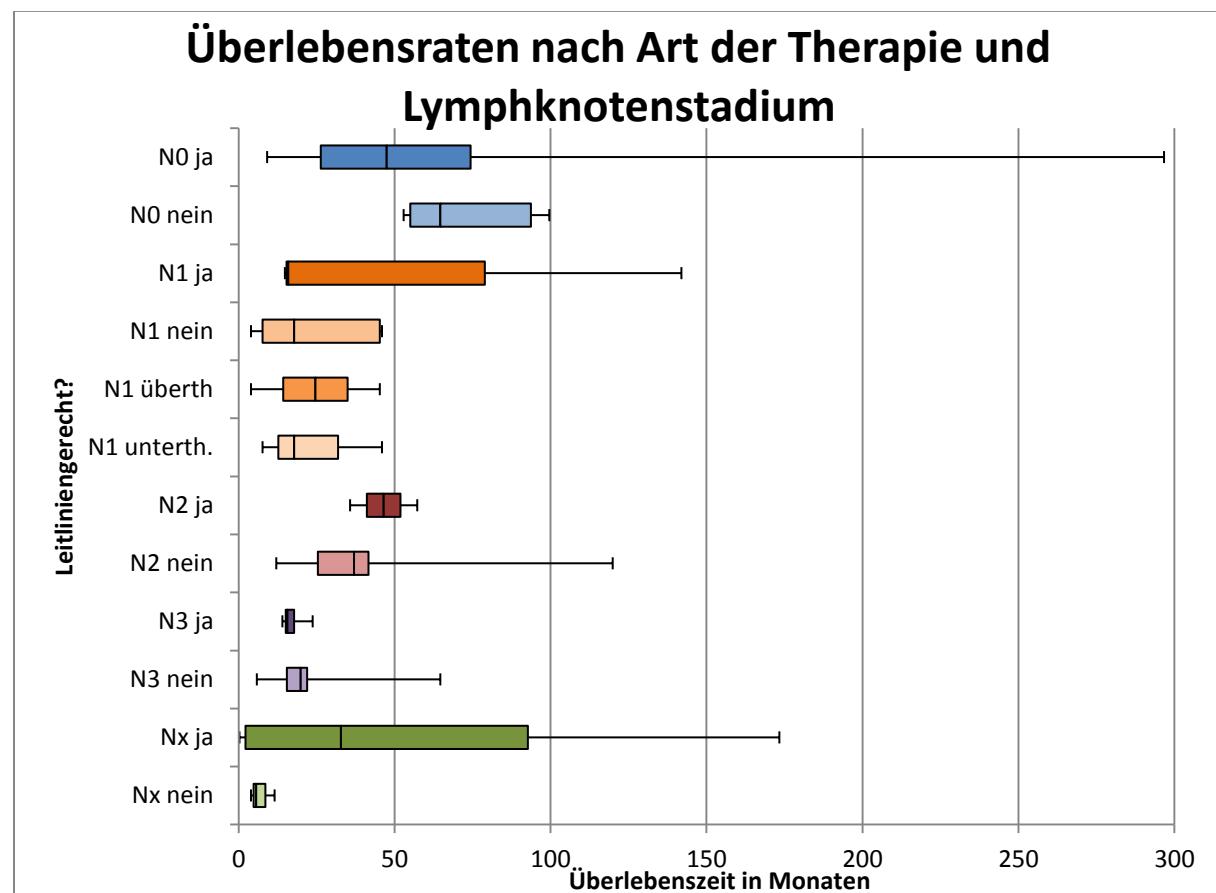


Abbildung 27: Boxplots der Überlebenszeiten nach Lymphknotenstadium nach TNM 2009 und nach Leitlinientreue der Therapie nach den Leitlinien der EAU von 2014

Beim Lymphknotenstadium N0 liegt die 2-Jahres-Überlebensrate für die Patienten, die nach den aktuellen Leitlinien behandelt wurden, bei 93,8%. Die 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensrate dieser Gruppe beträgt 86,5%. Da bei den nicht leitliniengerecht behandelten Patienten dieses Stadiums der erste Patient nach 4 Jahren und 5 Monaten verstarb, liegt die 2- und 3-Jahres-Überlebensrate bei 100%. Die 5-Jahres-Überlebensrate ergibt dann 87,5% und die 10-Jahres-Überlebensrate konnte nicht erfasst werden, da nach 8 Jahren und 3 Monaten die Beobachtungszeit des letzten Patienten dieser Gruppe endete. Zu beachten ist hierbei, dass alle nicht leitliniengerecht Behandelten im Stadium N0 übertherapiert waren. Da von den 3 leitliniengerecht therapierten Patienten im Stadium N1 keiner während der Beobachtungszeit verstarb, können diesem Stadium auch keine Überlebensraten zugeordnet werden. Dies ist bei den nicht leitliniengerecht behandelten Patienten dieses Stadiums sowie bei den beiden Therapiegruppen im Stadium N2 zwar rechnerisch möglich, auf Grund der geringen Fallzahlen jedoch fraglich. Bei den nicht leitliniengerecht Behandelten im Stadium N1 ergäbe sich eine 2- und 3-Jahres-Überlebensrate von 50%, bei den leitliniengerecht Behandelten im Stadium N2 eine 2-Jahres-Überlebensrate von 100% und eine 3-Jahres-Überlebensrate von 50% und bei den nicht leitliniengerecht Behandelten im Stadium N2 eine 2-Jahres-Überlebensrate von 80%, eine 3-Jahres-Überlebensrate von 60% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 40%. Fasst man die Stadien N1 und N2 zusammen, beträgt für die leitlinienkonform therapierten Patienten die 2-Jahres-Überlebensrate 100% und die 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensrate 66,7%. Bei den abweichend der Leitlinien behandelten Patienten liegt die 2-Jahres-Überlebensrate bei 66,7%, die 3-Jahres-Überlebensrate bei 55,6% und die 5-Jahres-Überlebensrate bei 22,2%. Im Stadium N3 verstarb der letzte leitliniengerecht behandelte Patient nach einem Jahr und 11 Monaten. Bei den nicht leitliniengerecht Behandelten beläuft sich die 2-Jahres-Überlebensrate bei 33,3% und die 3- und 5-Jahres-Überlebensrate auf 16,7%. Fasst man alle drei lymphknotenpositiven Stadien zusammen (N1-3 = N+) ergibt sich für die Therapiegruppe „Leitliniengerecht“ eine 2-Jahres-Überlebensrate von 65,6% und eine 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensrate von 43,8%. Dem gegenüberstehend beträgt die 2-Jahres-Überlebensrate der anderen Therapiegruppe 52,3%, die 3-Jahres-Überlebensrate 39,2% und die 5-Jahres-Überlebensrate 21,79%. Bei den leitliniengerecht behandelten Patienten mit ungewissem Lymphknotenbefall (Nx) liegt die 2-, 3- und 5-Jahres-Überlebensrate bei 60% und die 10-Jahres-Überlebensrate bei 30%. Der letzte nicht leitliniengerecht behandelte Patient dieses Stadiums verstarb 11 Monate nach Diagnosestellung.

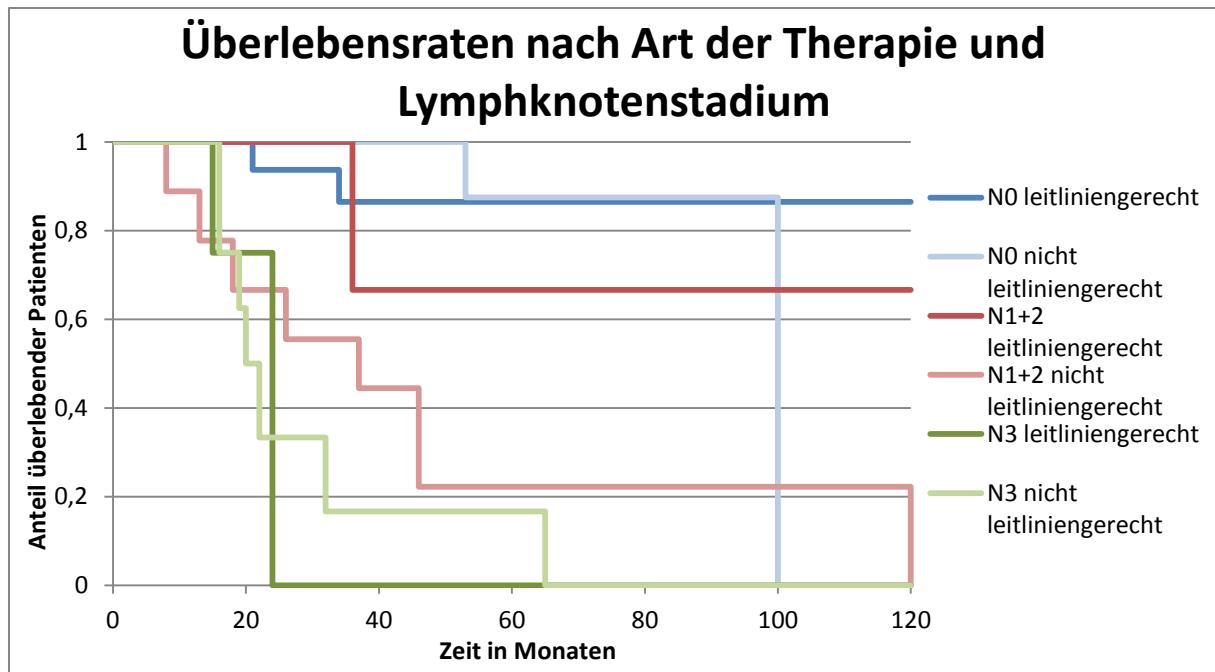


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Überlebensraten nach Lymphknotenstadium nach TNM 2009 und nach Leitlinientreue der Therapie nach den Leitlinien der EAU von 2014

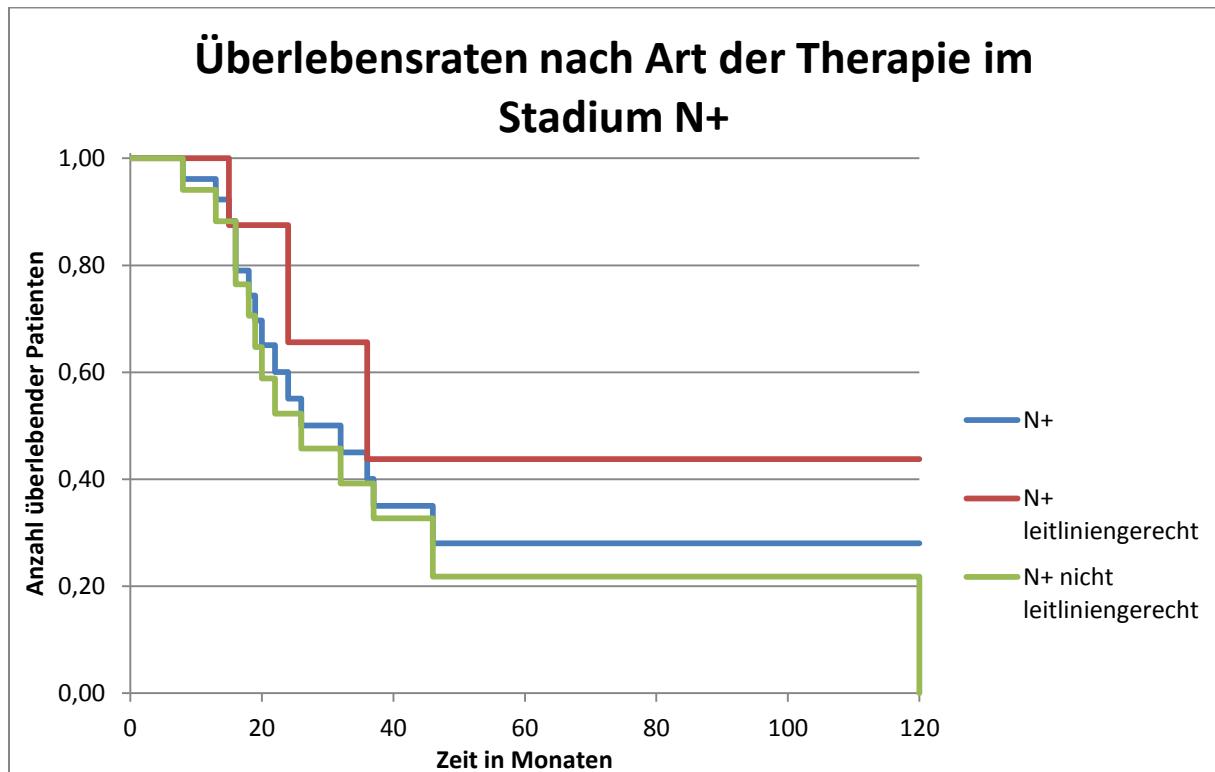


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Überlebensraten im Stadium N+ (N1-3 nach TNM 2009) nach Leitlinientreue der Therapie nach den Leitlinien der EAU von 2014

4. Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war es, die aktuellen Überlebensraten von Patienten, die an einem Plattenepithelkarzinom des Penis erkrankt sind und ihrem Tumorstadium entsprechend behandelt wurden, herauszuarbeiten und darzustellen. Dazu wurde eine retrospektive Analyse der Daten von Peniskarzinompatienten der urologischen Klinik der Universitätsklinik Rostock aus den Jahren 2000 bis 2013 durchgeführt. Zur klaren Definition einer stadiengerechten Therapie wurde das Tumorstadium anhand der damals gültigen TNM-Klassifikation des UICC von 2009 reevaluiert und anhand der Leitlinien der EAU von 2014 festgelegt, ob die Therapie leitliniengerecht war. Aufgrund der geringen Fallzahlen und der Tatsache, dass es sich um eine retrospektive Untersuchung handelt, sind die Ergebnisse nur bedingt aussagekräftig.

Das Hauptproblem der Datenerhebung bestand aus unvollständigen Datensätzen aufgrund von lückenhaften Patientenakten, Arztwechsel und Umzug der Patienten oder widersprüchlichen Aussagen der niedergelassenen, betreuenden Ärzte. Da nur wenige Patienten während der Behandlung in der Uniklinik verstarben und viele Hausärzte keine Angabe zur Todesursache machen konnten, konnten nur allgemeine und keine krankheitsspezifischen Überlebensraten ermittelt werden.

Die Patienten wurden je nach durchgeföhrter Therapie in Bezug auf die aktuellen Leitlinien der EAU kategorisiert. Dabei gab es vielseitige Gründe, warum eine Therapie als nicht leitliniengerecht eingestuft wurde. Bei zwei Patienten, die zu Beginn dieses Jahrtausends behandelt wurden, wurde die Chemotherapie als Radiochemotherapie, also als Kombination von Bestrahlung und Chemotherapie durchgeführt. Dabei wurde für die Chemotherapie unter anderem Bleomycin und Mitomycin verwendet. Eine Radiotherapie zur Behandlung von Lymphknotenmetastasen wird aktuell von der EAU aufgrund fehlenden Nachweises der Wirksamkeit ausdrücklich nicht empfohlen (Hakenberg et al. 2015). Insbesondere von Chemotherapie-Schemata, die Bleomycin enthalten, ist wegen der hohen Toxizität in den letzten Jahren zunehmend Abstand genommen worden (Hakenberg und Protzel 2012). Obwohl es keine genauen Studien dazu gibt, welches Chemotherapie-Schema am wirksamsten ist, empfiehlt die EAU zur Zeit drei bis vier Zyklen TPF (Cisplatin, 5-Fluorouracil und Paclitaxel oder Docetaxel) als adjuvante Chemotherapie und vier Zyklen eines auf Cisplatin und einem Taxan basierenden Regimes als neoadjuvante Chemotherapie (Hakenberg et al. 2015). Daher wurden auch zwei Patienten, die zunächst eine Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin erhalten hatten, sowie zwei Patienten, bei denen nur zwei Zyklen neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt wurden, als nicht leitliniengerecht therapiert eingestuft.

Bei zwei weiteren Patienten wurde die Chemotherapie abgebrochen und ohne 5-Fluorouracil weitergeführt, da es unter der Therapie zu einem STEMI bzw. NSTEMI gekommen war. Kardiale

Ischämien sind eine typische Nebenwirkung des Antimetabolits 5-Fluorouracil. Ihre Inzidenz schwankt in der Literatur zwischen 1% und 68%. Sie treten meist in den ersten Tagen der Therapie auf und gehen mit einer Mortalität von 2,2% bis 13% einher (Yeh, Edward T H und Bickford 2009). In den amerikanischen Leitlinien wird daher stattdessen die Verwendung von Ifosfamid empfohlen (Clark et al. 2013). Auch bei den beiden betroffenen Patienten dieser Studie traten die Symptome erstmals am dritten Tag der Anwendung auf. Wegen der dadurch varierten Chemotherapie wurden auch diese Patienten der Gruppe „Nicht leitliniengerechte Therapie“ zugeordnet.

Zu gravierenden Nebenwirkungen, die eine veränderte Chemotherapie erforderten, kam es bei zwei weiteren Patienten. Diesmal traten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Paclitaxel auf. Auch hierbei handelt es sich um ein typisches Problem dieses Medikaments. Durch die vorherige Gabe von Antihistaminen und Kortikosteroiden kann das Risiko hierfür zwar gesenkt werden, dennoch treten bei rund 1% der anwendenden Patienten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf (Picard et al. 2016). Auch diese zwei Patienten werden als nicht leitliniengerecht behandelt aufgeführt.

Des Weiteren behinderten zusätzliche Krebserkrankungen eine leitliniengerechte Behandlung. Ein Patient hatte erst kürzlich vier Zyklen Gemcitabin/Cisplatin wegen eines Harnblasenkarzinoms erhalten. Bei einem anderen Patienten wurde nach der Penisteilamputation trotz Tumorstadium T2 G3 keine weitere Therapie durchgeführt, da er wegen eines Analkarzinoms bereits palliativ behandelt wurde. Zwei weitere Patienten wünschten nach der operativen Versorgung des Primärtumors keine weitere Therapie. Drei Patienten lehnten eine indizierte Chemotherapie ab und bei drei weiteren Patienten wurde die Chemotherapie auf deren Wunsch hin abgebrochen.

Eine grundlegend andere Situation liegt bei den übrigen zehn Patienten der Therapiegruppe „Nicht leitliniengerecht“ vor. Diese wurden teilweise auch als „Übertherapierte“ gesondert in der Studie aufgeführt. Darunter fallen sieben Patienten im Stadium T1a G1 cN0 und ein Patient mit einem Carcinoma in situ cN0, bei denen dennoch eine Lymphadenektomie zum Ausschluss von inguinalen Lymphknotenmetastasen durchgeführt wurde. Des Weiteren zählen hierunter zwei Patienten, die im Stadium T2 N1 R0 eine adjuvante Chemotherapie erhielten. Da es fast keine Studien dazu gibt, empfiehlt die EAU diese Behandlung derzeit nur im Rahmen von klinischen Studien (Hakenberg et al. 2015). In den Leitlinien zugrunde liegenden Studie von Pizzocaro et al. kam es jedoch in keinem Fall der adjuvant chemotherapierten N1-Patienten zu einem Fortschreiten der Erkrankung. Daher wird an der Uniklinik Rostock auch bei Patienten im Stadium N1 eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt (Hakenberg und Protzel 2012).

Für das Ziel der Arbeit, die aktuellen Überlebensraten von Patienten, die an einem Plattenepithelkarzinom des Penis erkrankt sind und ihrem Tumorstadium entsprechend behandelt

wurden, herauszuarbeiten und darzustellen, fiel der Beobachtungszeitraum teilweise zu kurz aus, um die tatsächliche Überlebenszeit der Patienten nach Diagnosestellung zu erfassen. Da 63% der einbezogenen Patienten ihren jeweiligen Beobachtungszeitraum überlebten und dieser in manchen Fällen kürzer war als der ermittelte Median der Überlebenszeiten, hat dieser kaum Aussagekraft und dient lediglich der groben Orientierung. Das entscheidende Ergebnis dieser Arbeit sind die mit Hilfe der Kaplan-Meier-Formel ausgerechneten Überlebensraten. Dadurch, dass bei dieser Berechnung die Grundgesamtheit der Patienten an den jeweiligen Beobachtungszeitpunkt angepasst wird, werden für die zur Verfügung stehenden Daten akkurate Werte dargestellt. Trotzdem liegen die tatsächlichen Überlebensraten wahrscheinlich höher. Das könnte jedoch nur in einer Studie, die 20 bis 30 Jahre zurückgeht und damit deutlich an Aktualität der Werte verliert, ermittelt werden.

Die Altersverteilung der in dieser Arbeit erfassten Patienten, entspricht in etwa den Altersverteilungen zweier epidemiologischen Studien aus Schweden (Kirrander et al. 2014) und den Niederlanden (Graafland et al. 2011). Der einzige große Unterschied ist, dass die Gruppe der über 80-jährigen in der vorliegenden Studie deutlich kleiner ausfällt als in den Vergleichsarbeiten. Grund dafür könnte sein, dass Patienten, die sich wegen ihres hohen Alters gegen eine Therapie entscheiden, gar nicht erst an die Uniklinik überwiesen werden.

Altersgruppe	Schweden	Niederlande	Rostock
<40 Jahre	7,3%	4,8%	4,8%
40-59 Jahre	22,5%	27,8%	28,6%
60-79 Jahre	50,7%	48,7%	58,7%
≥80 Jahre	19,6%	18,8%	7,9%

Tabelle 23: Altersverteilung von Peniskarzinompatienten in Schweden (Kirrander et al. 2014), den Niederlanden (Graafland et al. 2011) und der vorliegenden Studie in Rostock

Bei der Darstellung der Altersverteilung dieser Studie in Abhängigkeit der Leitlinientreue der Therapie sind die beiden Gruppen „leitliniengerechte Therapie“ und „nicht leitliniengerechte Therapie“ in allen Altersklassen fast gleich stark vertreten. Eine Ausnahme bildet die Altersgruppe der 40- bis 49-Jährigen, in der die Gruppe „nicht leitliniengerechte Therapie“ mit acht gegenüber zwei Patienten aus der anderen Gruppe besonders stark vertreten ist. Da diese Patienten sich in sehr unterschiedlichen Stadien befanden (T1a N0 bis T3 N3) und die Gründe zur abweichenden Behandlung dem gesamten oben genannten Spektrum entsprechen (dreimal Nebenwirkungen der Chemotherapie, einmal nur zwei Zyklen neoadjuvante Chemotherapie, zweimal Ablehnung der Chemotherapie bzw. des Fortführens der Chemotherapie durch den Patienten und zweimal Lymphadenektomie ohne leitliniengerechte Indikation) muss davon ausgegangen werden, dass es sich hierbei um einen zufälligen Wert handelt. Auch die Altersverteilung der einzelnen Primärtumorstadien (insbesondere der stärker vertretenen Stadien T1 und T2) entspricht in etwa der

Gesamtaltersverteilung. Bei den Altersverteilungen der Lymphknotenstadien fällt auf, dass der Altersdurchschnitt der Patienten im Stadium Nx mit 73,6 Jahren deutlich über dem Gesamtaltersdurchschnitt von 62,7 Jahren liegt, während insbesondere im Stadium N3 kaum ältere Patienten zu finden sind. Dies liegt vermutlich daran, dass bei sehr hohem Alter trotz fortgeschrittenener Erkrankung auf eine invasive Lymphknotendiagnostik verzichtet wurde. Dagegen wurde bei jungen Patienten immer eine Lymphadenektomie durchgeführt, auch wenn das Tumorstadium den Leitlinien zufolge dazu zu niedrig war.

Die Einteilung der Tumorstadien entspricht der damals gültigen TNM-Klassifikation der UICC von 2009. Dazu wurden die Tumorstadien anhand des pathologischen Befundes neu evaluiert. Insbesondere bei älteren Patientendaten mit kapselüberschreitenden Lymphknotenmetastasen wurde die Lymphknotenklassifikation von N1 auf N3 hochgestuft. Einzelne Probleme gab es bei der neuen Einteilung der T1- Tumore in T1a und T1b. Dies geschieht in Abhängigkeit des Differenzierungsgrads und des lymphovaskulären Befalls. Da in wenigen Fällen nur das Tumorgrading angegeben war und keine Angabe hinsichtlich einer lymphovaskulären Ausbreitung gemacht wurde, wurde in diesen Fällen die T1-Unterkategorie nur anhand des Differenzierungsgrads festgelegt.

Das am stärksten vertretene Primärtumorstadium ist das Stadium T2, dicht gefolgt vom Stadium T1. Bei den Lymphknoten ist das Stadium N0 mit Abstand am häufigsten vertreten. Insgesamt entspricht die Verteilung der Tumorstadien dieser Studie in etwa den Verteilungen der epidemiologischen Studien aus Schweden (Kirrander et al. 2014) und den Niederlanden (Graafland et al. 2011). Auffällig ist der geringe Anteil an Patienten mit einem Carcinoma in situ im Vergleich mit den anderen Studien. Dies könnte daran liegen, dass die Patienten mit dem sehr frühen Stadium in den peripheren Krankenhäusern behandelt und gar nicht an die Uniklinik überwiesen werden. Eine andere Möglichkeit besteht darin, dass die Erkrankung in Deutschland erst im späteren Stadium erkannt wird. Ebenfalls bemerkenswert ist, dass der Anteil an Patienten mit unbekanntem Lymphknotenstatus in der vorliegenden Arbeit auch deutlich kleiner ausfällt als in den beiden anderen Studien. Dies ist vermutlich wieder eine Folge der durchgeführten, aber nach den Leitlinien noch nicht indizierten Lymphadenektomien.

Tumorstadium	Schweden	Niederlande	Rostock
T-Stadium			
T0	<1%	<1%	
Tis	34%	18%	3%
Ta	4%	<1%	
T1	22%	42%	40%
T2	23%	19%	48%
T3	8%	4%	8%
T4	2%	18%	2%
Tx	6%	15%	
N-Stadium			
N0	44%	60%	43%
N1	6%	6%	13%
N2	5%	8%	11%
N3	4%	2%	21%
Nx	41%	24%	13%

Tabelle 24: Stadienverteilung von Peniskarzinompatienten in Schweden (Kirrander et al. 2014), den Niederlanden (Graafland et al. 2011) und der vorliegenden Studie in Rostock

Die nach Kaplan-Meier berechneten Überlebensraten fallen etwas niedriger aus als die Angaben in der Literatur. Dies liegt zum einen daran, dass die Daten der nationalen Krebsregister in Form von relativen Überlebensraten dargestellt sind. Dabei werden die absoluten Überlebensraten durch die Überlebensraten einer ähnlich aufgebauten Population, die nicht am Peniskarzinom erkrankt ist, geteilt (Arya et al. 2013; Kirrander et al. 2014; Graafland et al. 2011). Doch auch im Vergleich mit Angaben zu absoluten Überlebensraten, fallen die vorliegenden Daten noch etwas schlechter aus (Pandey et al. 2006b); Pow-Sang et al. 2002). Der Grund dafür ist vermutlich der geringe Anteil an Patienten, die im Beobachtungszeitraum verstorben sind. Die tatsächliche Überlebensrate aller einbezogenen Patienten liegt daher vermutlich deutlich höher. Dennoch können aus den vorliegenden Daten Erkenntnisse bezüglich der Stadieneinteilung und der stadiengerechten Therapie gezogen werden.

Die Überlebensraten der Peniskarzinompatienten im Stadium T1 liegen signifikant höher als die der Patienten im Stadium T2. Da von den Patienten mit dem Stadium T3 bzw. mit einem Carcinoma in situ keiner im Beobachtungszeitraum verstarb und im Stadium T4 nur ein Patient registriert wurde, konnten keine Überlebensraten für weitere Primärtumorstadien errechnet werden. Trotzdem können anhand der medianen Überlebenszeiten pro T-Stadium einige Tendenzen festgestellt werden. Der überlebte Beobachtungszeitraum der beiden Patienten mit einem Carcinoma in situ betrug mehr als 7 bzw. mehr als 14 Jahre und lag damit deutlich über der medianen Überlebenszeit der Patienten im Stadium T1 mit knapp 4,5 Jahren. Dagegen hatte der Patient im Stadium T4 mit 7,7 Monaten die kürzeste Überlebenszeit der sicher am Peniskarzinom Verstorbenen und eine der

kürzesten Überlebens- bzw. Beobachtungszeiten insgesamt. Dies spricht für eine deutlich geringere Lebenserwartung von Patienten im Stadium T4 als in allen anderen Primärtumorstadien. Eine so deutliche Abstufung ist zwischen den Stadien T2 und T3 nicht zu finden. Auch wenn keine konkrete Überlebenszeit zum Stadium T3 vorliegt, betrug die mediane überlebte Beobachtungszeit der fünf erfassten Patienten 22,0 Monate und damit mehr als beim Stadium T2 mit 21,2 Monaten. Zwar handelt es sich auch hierbei teilweise um zensierte Daten, doch nach insgesamt 37 Monaten war definitiv mindestens die Hälfte der 30 untersuchten T2-Patienten verstorben. Dies deutet darauf hin, dass die tatsächlichen Überlebensraten der beiden Primärtumorstadien zumindest sehr nah beieinander liegen. Die Stadien Cis, T1 und T4 nach TNM von 2009 scheinen also einer sinnvollen prognostischen Einteilung zu entsprechen, während bei den Stadien T2 und T3 Verbesserungspotenzial für eine deutlichere Unterteilung vorliegt. Die neue Überarbeitung der TNM-Klassifikation hinsichtlich dieser Stadien mit einer Differenzierung zwischen dem Befall des Corpus spongiosum und der Corpora cavernosa (vorher beides T2) und einem Wegfall des Stadiums „Befall der Urethra“ (vorher T3) erscheint daher sinnvoll.

Die 2009 neu eingeführte Unterteilung des Stadiums T1 in T1a und T1b je nach Differenzierungsgrad und lymphovaskulärem Befall scheint den vorliegenden Daten zufolge ebenfalls prognostisch aussagekräftig zu sein. Der Unterschied zwischen den Überlebensraten der beiden Patientengruppen ist signifikant mit einer absoluten 5-Jahres-Überlebensrate von 81,3% im Stadium T1a und 40,0% im Stadium T1b.

Auch die Unterteilung der Patienten nach Lymphknotenstadium nach TNM von 2009 erlaubt einige Rückschlüsse hinsichtlich der Prognose. Der Unterschied zwischen den Überlebensraten der Patienten ohne Lymphknotenmetastasen (N0) und derer mit Lymphknotenmetastasen (N+) war bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% sogar sehr signifikant. Dies bestätigt die Rolle des Lymphknotenbefalls als wichtigsten Prognosefaktor. Zwar konnte zwischen den Überlebensraten der Patienten im Stadium N0 und denen der Patienten mit ein- oder mehrfachem nicht kapselüberschreitendem Befall der Leistenlymphknoten (N1+2) kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, dennoch verläuft die Kaplan-Meier-Kurve der N0-Patienten insbesondere nach einer Überlebenszeit von 26 Monaten deutlich über den Kurven der N1- und N2-Patienten. Ähnlich verhält es sich beim Stadium N3. Auch hier konnte kein signifikanter Unterschied zur Überlebensrate der N1+2 – Patienten gefunden werden, doch die Kurve der N3-Überlebensraten verläuft wesentlich steiler nach unten als die der anderen Lymphknotenstadien. So beträgt die absolute 3-Jahres-Überlebensrate der Stadien 1+2 60,0% und die des Stadiums N3 nur 12,7%. Es scheint also eine klare Abstufung der Überlebenszeit zwischen den Stadien N0, N1+2 und N3 zu geben. Die Überlebensraten der Stadien N1 und N2 hingegen verlaufen nahe beieinander und überkreuzen sich mehrmals, sodass

der prognostische Unterschied zwischen den beiden Stadien nur sehr gering zu sein scheint. Zu dem gleichen Ergebnis kamen auch Leitje et al. und schlugen vor, stattdessen lediglich zwischen ein- und beidseitigem Befall der Lymphknoten zu differenzieren (Leijte, Joost A P und Horenblas 2009). In vorhergegangen Studien konnte dagegen der Befall von mehr als drei Leistenlymphknoten als signifikanter Prognosefaktor genannt werden (Pandey et al. 2006a); Ravi 1993). Die neue TNM-Klassifikation von 2016 sieht vor, Patienten mit ein- bis zweifachem einseitigen Befall als pN1 einzustufen und Patienten mit mindestens dreifachem oder beidseitigem Befall als pN2 (Wittekind 2017). Die Überlebensraten der Patienten mit unbekanntem Lymphknotenstatus (Nx) dieser Studie fallen ebenfalls signifikant schlechter aus als die Überlebensraten der N0-Patienten. Dies liegt wahrscheinlich an dem deutlich höheren Altersdurchschnitt dieser Patientengruppe, da bei den jüngeren Patienten immer eine invasive Lymphknotendiagnostik durchgeführt wurde, während bei älteren, multimorbid Patienten trotz fortgeschrittenen Tumorstadiums darauf verzichtet wurde. Ein Patient mit einem pT2-Karzinom verstarb eine Woche nach der Operation des Primärtumors an einem Myokardinfarkt, noch bevor die geplante Lymphadenektomie durchgeführt werden konnte.

Auch wenn der Unterschied zwischen den Überlebensraten der leitliniengerecht und der nicht leitliniengerecht behandelten Patienten nicht signifikant war, so lässt sich doch eine klare Tendenz zu längeren Überlebenszeiten bei leitlinienkonformer Therapie erkennen. Dies gilt im Besonderen nicht nur für die Gesamtheit der Patienten, sondern auch für die Tumorstadien T1, T2 und N+. Dort verlaufen die Kurven der Überlebensraten der nach den Leitlinien Behandelten alle oberhalb der Kurven der anderen Patienten. Das ist natürlich kein zweifelsfreier Beleg dafür, dass die derzeitig von der EAU empfohlene Therapie die absolut sinnvollste ist. Schließlich muss dabei beachtet werden, dass die Ursachen, die zu einer abweichenden Therapie geführt haben, teilweise auch mit einer höheren Mortalität einhergehen. Dennoch deutet die klare Tendenz auf eine relativ gute Wirksamkeit der Behandlung nach den Leitlinien hin.

Für die übrigen Primärtumorstadien konnten aufgrund der geringen Fallzahlen keine Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich der beiden Therapiegruppen erstellt werden. Bei der dafür erfolgten Darstellung der medianen Überlebenszeiten sind besonders die Ergebnisse für das Stadium T1a interessant. Aufgrund der hohen Nebenwirkungen der inguinalen Lymphadenektomien wird schon lange nach Möglichkeiten gesucht, den Befall der Leistenlymphknoten vorherzusagen und damit den Anteil der Patienten mit dem Stadium pN0, bei denen die Entfernung der Lymphknoten also unnötig war, möglichst gering zu halten. Leider sind die derzeit vorhandenen nichtinvasiven diagnostischen Methoden, wie oben beschrieben, nicht aussagekräftig genug. Da ein höhergradiges Primärtumorstadium und ein niedriger Differenzierungsgrad des Karzinoms mit einer hohen Rate an Lymphknotenbefall einhergehen, wurden diese zwei Parameter als Entscheidungskriterien zur

Lymphadenektomie bzw. DSNB bei klinisch unauffälligen Lymphknoten bestimmt. Die Patienten mit einem Primärtumorstadium von T1G1 oder geringer erhalten keine invasive Lymphknotendiagnostik, sondern werden im Verlauf engmaschig kontrolliert (surveillance). Dieses Verfahren ist jedoch umstritten, da rund 15% dieser Patienten einen positiven Lymphknotenstatus vorweisen und sich ihre Heilungschancen durch die Zeitverzögerung der Surveillance-Strategie vermindern (Protzel et al. 2009b; Heyns et al. 2010a).

An der Uniklinik Rostock wird daher insbesondere bei den jüngeren Patienten auch in den frühen Tumorstadien eine Lymphadenektomie durchgeführt. Diese Patienten machen in der vorliegenden Studie zwei Drittel der nicht leitliniengerecht behandelten Patienten im Stadium T1a aus. Dabei liegt die mediane Überlebenszeit der nicht leitliniengerecht Behandelten mit 55,7 Monaten über der der leilinienkonform Behandelten mit 49,7 Monaten. Rechnet man aber die gerade beschriebenen „Übertherapierten“ aus der Gruppe der nicht leitliniengerecht Behandelten heraus, beträgt deren mediane Überlebenszeit nur noch 25,8 Monate. Der Median der Überlebenszeiten der „Übertherapierten“ liegt dagegen bei 64,5 Monaten und damit am höchsten in diesem Stadium. Dies spricht dafür, dass die Lymphadenektomie auch im Stadium T1G1 mit einer längeren Überlebenszeit verbunden ist. Allerdings sind insgesamt nur wenige Patienten der jeweiligen Gruppen in ihrem Beobachtungszeitraum verstorben, sodass die wahren Überlebenszeiten spekulativ bleiben.

Eine ähnliche Tendenz zeigt sich beim Primärtumorstadium T2. Auch hier bestand die Abweichung von den Leitlinien in zwei Fällen aus einer übermäßigen Therapie. Nach den aktuellen Leitlinien der EAU wird eine adjuvante Chemotherapie erst ab dem Lymphknotenstadium N2 empfohlen (Hakenberg et al. 2015). Auf Grund der positiven Ergebnisse von Pizzocaro et al. (Pizzocaro et al. 1997) und dem hohen prognostischen Wert des Lymphknotenstatus wird in der Uniklinik Rostock auch im Stadium N1 nach Möglichkeit eine Chemotherapie an die operative Versorgung angehängt (Hakenberg und Protzel 2012). Die mediane Überlebenszeit dieser beiden Patienten in der vorliegenden Studie liegt mit 24,6 Monaten über der Überlebenszeit der „Untertherapierten“ (20,1 Monate) und der leitliniengerecht Behandelten (22,2 Monate). Dabei ist jedoch neben der sehr geringen Fallzahl auch die Tatsache zu berücksichtigen, dass in die beiden letztgenannten Gruppen auch Patienten mit höhergradigem Lymphknotenstatus zählen, welches mit einer schlechteren Prognose verbunden ist. Allerdings liegen die beiden übertherapierten Patienten auch im Vergleich nach den Lymphknotenstadien mit ihrer medianen Überlebenszeit (24,6 Monate) deutlich über den leitliniengerecht behandelten N1-Patienten (15,9 Monate) und den untertherapierten N1-Patienten (17,8 Monate).

Für die Darstellung der Überlebensraten der einzelnen Lymphknotenstadien je nach Therapieart wurden die Stadien N1 und N2 wegen der geringen Fallzahlen zusammengefasst. Dabei liegen die

Überlebensraten der leitliniengerecht Behandelten konstant oberhalb der Überlebensraten der anderen Patienten. Die mediane Überlebenszeit der leitlinienkonform Therapierten im Stadium N1 liegt zwar etwas unterhalb der anderen Therapiegruppe, doch es handelt sich hierbei wieder um eine rein zensierte Beobachtung, da kein Patient in der Beobachtungszeit verstarb, weshalb das Ergebnis nicht aussagekräftig ist. Beim Stadium N0 ergeben die erfassten Überlebensraten der nicht leitliniengerecht Behandelten höhere Werte als die der leitlinienkonform Behandelten. Dies dürfte zum größten Teil daran liegen, dass alle acht nicht leitliniengerecht behandelten Patienten dieses Stadiums zu den gerade beschriebenen „Übertherapierten“ mit dem Primärtumorstadium T1G1 bzw. Tis zählen. Die Überlebensraten der beiden Therapiegruppen im Stadium N3 verlaufen eng beieinander, wobei der letzte Patient der leitlinienkonform Behandelten nach einem Jahr und 11 Monaten verstarb. Dass sich die beiden Gruppen kaum unterscheiden, könnte zum einen an der geringen Patientenzahl liegen (nur 4 leitliniengerecht behandelte Patienten) zum anderen aber auch ein Hinweis auf die begrenzte Wirksamkeit der Chemotherapie sein. Dass die Patienten in diesem fortgeschrittenen Stadium nur noch unzureichend behandelt werden können, macht ein frühzeitiges Erkennen von Lymphknotenmetastasen umso wichtiger.

5. Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit zeigt unter Berücksichtigung der geringen Fallzahl und der Retrospektivität der Datenerhebung den Zusammenhang von Überlebenszeit und Tumorstadium bzw. einer leitliniengerechten Therapie bei Peniskarzinompatienten. Patienten, die nach den Leitlinien der EAU von 2014 behandelt wurden, wiesen eine längere Überlebenszeit auf als die Patienten, deren Therapie von den Leitlinien abwich. Eine Ausnahme bildet die Therapie der Stadien T1G1 bzw. N1. Beim Stadium T1G1 scheint eine frühzeitige Lymphadenektomie mit höheren Überlebenschancen einherzugehen als die von der EAU empfohlene Surveillance-Strategie. Beim Stadium N1 deutet sich eine Verbesserung der Überlebenszeit durch eine adjuvante Chemotherapie an, die ebenfalls von der EAU derzeit nicht vorgesehen ist. Die Tumorklassifikation nach TNM von 2009 stellt eine zum größten Teil sinnvolle prognostische Abstufung der einzelnen Stadien dar. Lediglich zwischen den Primärtumorstadien T2 und T3 sowie den Lymphknotenstadien N1 und N2 konnte kein großer Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens festgestellt werden. Ob sich dies nun durch die Überarbeitung der TNM-Klassifikation geändert hat und ob eine Überarbeitung der EAU-Leitlinien hinsichtlich dieser Punkte notwendig ist, muss in weiteren, möglichst größer angelegten Studien geklärt werden.

6. Literaturverzeichnis

- Agrawal, A.; Pai, D.; Ananthakrishnan, N.; Smile, S. R.; Ratnakar, C. (2000): Clinical and sonographic findings in carcinoma of the penis. In: *Journal of clinical ultrasound : JCU* 28 (8), S. 399–406.
- Aita, Giuliano; da Costa, Walter Henrique; de Cassio Zequi, Stenio; da Cunha, Isabela Werneck; Soares, Fernando; Guimaraes, Gustavo Cardoso; Lopes, Ademar (2015): Pattern of invasion is the most important prognostic factor in patients with penile cancer submitted to lymph node dissection and pathological absence of lymph node metastasis. In: *BJU international* 116 (4), S. 584–589. DOI: 10.1111/bju.13071.
- Alkatout, Ibrahim; Naumann, Carsten Maik; Hedderich, Jurgen; Hegele, Axel; Bolenz, Christian; Junemann, Klaus-Peter; Kloppel, Gunter (2011): Squamous cell carcinoma of the penis: predicting nodal metastases by histologic grade, pattern of invasion and clinical examination. In: *Urologic oncology* 29 (6), S. 774–781. DOI: 10.1016/j.urolonc.2009.10.014.
- Arya, Manit; Li, Ruoran; Pegler, Kat; Sangar, Vijay; Kelly, John D.; Minhas, Suks et al. (2013): Long-term trends in incidence, survival and mortality of primary penile cancer in England. In: *Cancer Causes Control* 24 (12), S. 2169–2176. DOI: 10.1007/s10552-013-0293-y.
- Baldur-Felskov, Birgitte; Hannibal, Charlotte Gerd; Munk, Christian; Kjaer, Susanne K. (2012): Increased incidence of penile cancer and high-grade penile intraepithelial neoplasia in Denmark 1978-2008: a nationwide population-based study. In: *Cancer causes & control : CCC* 23 (2), S. 273–280. DOI: 10.1007/s10552-011-9876-7.
- Barbagli, G.; Palminteri, E.; Mirri, F.; Guazzoni, G.; Turini, D.; Lazzeri, M. (2006): Penile carcinoma in patients with genital lichen sclerosus: a multicenter survey. In: *The Journal of urology* 175 (4), S. 1359–1363. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00735-4.
- Barnholtz-Sloan, Jill S.; Maldonado, John L.; Pow-sang, Julio; Giuliano, Anna R. (2007): Incidence trends in primary malignant penile cancer. In: *Urologic oncology* 25 (5), S. 361–367. DOI: 10.1016/j.urolonc.2006.08.029.
- Barski, Dimitri; Georgas, Evangelos; Gerullis, Holger; Ecke, Thorsten (2014): Metastatic penile carcinoma - an update on the current diagnosis and treatment options. In: *Central European journal of urology* 67 (2), S. 126–132. DOI: 10.5173/ceju.2014.02.art2.
- Bertolotto, M.; Serafini, G.; Dogliotti, L.; Gandolfo, N.; Gandolfo, N. G.; Belgrano, M.; Prefumo, F. (2005): Primary and secondary malignancies of the penis: ultrasound features. In: *Abdominal imaging* 30 (1), S. 108–112.
- Bezerra, A. L.; Lopes, A.; Santiago, G. H.; Ribeiro, K. C.; Latorre, M. R.; Villa, L. L. (2001): Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. In: *Cancer* 91 (12), S. 2315–2321.
- Börgermann, C.; Chun, K.-H. Felix; Bastian, J. Patrick; Fischer, K.; Fornara, P.; Fröhner, M. et al. (2014): Prostatakarzinom. In: Herbert Rübben (Hg.): *Uroonkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 513–676. Online verfügbar unter http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-35032-0_24.
- Cabanas, R. M. (1977): An approach for the treatment of penile carcinoma. In: *Cancer* 39 (2), S. 456–466.

- Calmon, Marilia F.; Tasso Mota, Manlio; Vassallo, Jose; Rahal, Paula (2011): Penile carcinoma: risk factors and molecular alterations. In: *TheScientificWorldJournal* 11, S. 269–282. DOI: 10.1100/tsw.2011.24.
- Chaux, Alcides; Netto, George J.; Rodriguez, Ingrid M.; Barreto, Jose E.; Oertell, Judith; Ocampos, Sandra et al. (2013): Epidemiologic profile, sexual history, pathologic features, and human papillomavirus status of 103 patients with penile carcinoma. In: *World journal of urology* 31 (4), S. 861–867. DOI: 10.1007/s00345-011-0802-0.
- Chaux, Alcides; Reuter, Victor; Lezcano, Cecilia; Velazquez, Elsa; Codas, Ricardo; Cubilla, Antonio L. (2011): Autopsy findings in 14 patients with penile squamous cell carcinoma. In: *International journal of surgical pathology* 19 (2), S. 164–169. DOI: 10.1177/1066896909333781.
- Chaux, Alcides; Velazquez, Elsa F.; Algaba, Ferran; Ayala, Gustavo; Cubilla, Antonio L. (2010): Developments in the pathology of penile squamous cell carcinomas. In: *Urology* 76 (2 Suppl 1), S. S7–S14. DOI: 10.1016/j.urology.2010.02.038.
- Clark, Peter E.; Spiess, Philippe E.; Agarwal, Neeraj; Biagioli, Matthew C.; Eisenberger, Mario A.; Greenberg, Richard E. et al. (2013): Penile cancer: Clinical Practice Guidelines in Oncology. In: *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 11 (5), S. 594–615.
- Cubilla, A. L.; Reuter, V.; Velazquez, E.; Piris, A.; Saito, S.; Young, R. H. (2001): Histologic classification of penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primary resection. In: *International journal of surgical pathology* 9 (2), S. 111–120. DOI: 10.1177/106689690100900204.
- Cubilla, Antonio L.; Lloveras, Belen; Alejo, Maria; Clavero, Omar; Chaux, Alcides; Kasamatsu, Elena et al. (2011): Value of p16(INK)(4)(a) in the pathology of invasive penile squamous cell carcinomas: A report of 202 cases. In: *The American journal of surgical pathology* 35 (2), S. 253–261. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318203cd8a.
- Dai, Bo; Ye, Ding Wei; Kong, Yun Yi; Yao, Xu Dong; Zhang, Hai Liang; Shen, Yi Jun (2006): Predicting regional lymph node metastasis in Chinese patients with penile squamous cell carcinoma: the role of histopathological classification, tumor stage and depth of invasion. In: *The Journal of urology* 176 (4 Pt 1), S. 1431-5; discussion 1435. DOI: 10.1016/j.juro.2006.06.024.
- de Sousa, Isaura Danielli Borges; Vidal, Flavia Castello Branco; Branco Vidal, Joao Paulo Castello; de Mello, George Castro Figueira; do Desterro Soares Branda Nascimento, Maria; Brito, Luciane Maria Oliveira (2015): Prevalence of human papillomavirus in penile malignant tumors: viral genotyping and clinical aspects. In: *BMC urology* 15, S. 13. DOI: 10.1186/s12894-015-0007-8.
- Ferreux, Emmanuelle; Lont, Anne P.; Horenblas, Simon; Gallee, Maarten P W; Raaphorst, Frank M.; von Knebel Doeberitz, Magnus et al. (2003): Evidence for at least three alternative mechanisms targeting the p16INK4A/cyclin D/Rb pathway in penile carcinoma, one of which is mediated by high-risk human papillomavirus. In: *The Journal of pathology* 201 (1), S. 109–118. DOI: 10.1002/path.1394.
- Ficarra, Vincenzo; Akduman, Bulent; Bouchot, Olivier; Palou, Joan; Tobias-Machado, Marcos (2010): Prognostic factors in penile cancer. In: *Urology* 76 (2 Suppl 1), S. S66-73. DOI: 10.1016/j.urology.2010.04.008.
- Fonseca, Aluizio Goncalves da; Soares, Fernando Augusto; Burbano, Rommel Rodriguez; Silvestre, Rodrigo Vellasco; Pinto, Luis Otavio Amaral Duarte (2013): Human Papilloma Virus: Prevalence, distribution and predictive value to lymphatic metastasis in penile carcinoma. In: *International braz j*

urol : official journal of the Brazilian Society of Urology 39 (4), S. 542–550. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2013.04.12.

Forman, D.; F. Bray; D.H. Brewster; C. Gombe Mbalawa; B. Kohler; M. Piñeros et al. (2014): Cancer Incidence in Five Continents Vol. X. IARC Scientific Publication No. 164, S. 202–206.

Frisch, Morten; Ulff-Møller, Constance J.; Simonsen, Jacob (2012): Questionable evidence of increasing incidence of invasive penile cancer in Denmark. In: *Cancer causes & control : CCC* 23 (4), S. 659–60; author reply 661-2. DOI: 10.1007/s10552-012-9933-x.

Graafland, Niels M.; Leijte, Joost A P; Valdes Olmos, Renato A; Hoefnagel, Cornelis A.; Teertstra, Hendrik J.; Horenblas, Simon (2009): Scanning with 18F-FDG-PET/CT for detection of pelvic nodal involvement in inguinal node-positive penile carcinoma. In: *European urology* 56 (2), S. 339–345. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.05.016.

Graafland, Niels M.; Verhoeven, Rob H A; Coebergh, Jan-Willem W.; Horenblas, Simon (2011): Incidence trends and survival of penile squamous cell carcinoma in the Netherlands. In: *Int J Cancer* 128 (2), S. 426–432. DOI: 10.1002/ijc.25355.

Gunia, Sven; Erbersdobler, Andreas; Hakenberg, Oliver W.; Koch, Stefan; May, Matthias (2012a): p16(INK4a) is a marker of good prognosis for primary invasive penile squamous cell carcinoma: a multi-institutional study. In: *The Journal of urology* 187 (3), S. 899–907. DOI: 10.1016/j.juro.2011.10.149.

Gunia, Sven; Kakies, Christoph; Erbersdobler, Andreas; Hakenberg, Oliver W.; Koch, Stefan; May, Matthias (2012b): Expression of p53, p21 and cyclin D1 in penile cancer: p53 predicts poor prognosis. In: *Journal of clinical pathology* 65 (3), S. 232–236. DOI: 10.1136/jclinpath-2011-200429.

Haas, G. P.; Blumenstein, B. A.; Gagliano, R. G.; Russell, C. A.; Rivkin, S. E.; Culkin, D. J. et al. (1999): Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group study. In: *The Journal of urology* 161 (6), S. 1823–1825.

Hadway, Paul; Smith, Yuko; Corbishley, Cathy; Heenan, Susan; Watkin, Nicholas A. (2007): Evaluation of dynamic lymphoscintigraphy and sentinel lymph-node biopsy for detecting occult metastases in patients with penile squamous cell carcinoma. In: *BJU international* 100 (3), S. 561–565. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.07013.x.

Haider, S. G. (2010): Männliche Geschlechtsorgane. Anatomie. In: Springer Berlin Heidelberg (Hg.): Anatomie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, S. 525–544. Online verfügbar unter http://dx.doi.org/10.1007/978-3-540-69483-0_12.

Hakenberg, Oliver W.; Comperat, Eva M.; Minhas, Suks; Necchi, Andrea (2015): EAU Guidelines on Penile Cancer.

Hakenberg, Oliver W.; Nippgen, Johannes B W; Froehner, Michael; Zastrow, Stefan; Wirth, Manfred P. (2006): Cisplatin, methotrexate and bleomycin for treating advanced penile carcinoma. In: *BJU international* 98 (6), S. 1225–1227. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06496.x.

Hakenberg, Oliver W.; Protzel, Chris (2010): Re: Niels M. Graafland, Joost A.P. Leijte, Renato A. Valdes Olmos, et al. Scanning with 18F-FDG-PET/CT for detection of pelvic nodal involvement in inguinal node-positive penile carcinoma. *Eur Urol* 2009;56:339-45. In: *European urology* 57 (2), S. e12-3; author reply e14-5. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.11.004.

- Hakenberg, Oliver W.; Protzel, Chris (2012): Chemotherapy in penile cancer. In: *Therapeutic advances in urology* 4 (3), S. 133–138. DOI: 10.1177/1756287212441235.
- Heyns, Chris F.; Fleshner, Neil; Sangar, Vijay; Schlenker, Boris; Yuvaraja, Thyavihally B.; van Poppel, Hendrik (2010a): Management of the lymph nodes in penile cancer. In: *Urology* 76 (2 Suppl 1), S. S43-57. DOI: 10.1016/j.urology.2010.03.001.
- Heyns, Chris F.; Mendoza-Valdes, Arturo; Pompeo, Antonio C L (2010b): Diagnosis and staging of penile cancer. In: *Urology* 76 (2 Suppl 1), S. S15-23. DOI: 10.1016/j.urology.2010.03.002.
- Hughes, Ben; Leijte, Joost; Shabbir, Majid; Watkin, Nick; Horenblas, Simon (2009): Non-invasive and minimally invasive staging of regional lymph nodes in penile cancer. In: *World journal of urology* 27 (2), S. 197–203. DOI: 10.1007/s00345-008-0288-6.
- Kattan, Michael W.; Ficarra, Vincenzo; Artibani, Walter; Cunico, Sergio Cosciani; Fandella, Andrea; Martignoni, Guido et al. (2006): Nomogram predictive of cancer specific survival in patients undergoing partial or total amputation for squamous cell carcinoma of the penis. In: *The Journal of urology* 175 (6), S. 2103-8; discussion 2108. DOI: 10.1016/S0022-5347(06)00313-2.
- Kirrander, Peter; Sherif, Amir; Friedrich, Bengt; Lambe, Mats; Hakansson, Ulf (2014): Swedish National Penile Cancer Register: incidence, tumour characteristics, management and survival. In: *BJU Int.* DOI: 10.1111/bju.12993.
- Krishna, Ravula Phani; Sistla, Sarath Chandra; Smile, Robinson; Krishnan, R. (2008): Sonography: an underutilized diagnostic tool in the assessment of metastatic groin nodes. In: *Journal of clinical ultrasound : JCU* 36 (4), S. 212–217. DOI: 10.1002/jcu.20420.
- Kroon, Bin K.; Horenblas, Simon (2006): Re: Regional lymph node staging using lymphotropic nanoparticle enhanced magnetic resonance imaging with ferumoxtran-10 in patients with penile cancer. In: *The Journal of urology* 175 (3 Pt 1), S. 1174. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00330-7.
- Kroon, Bin K.; Horenblas, Simon; Deurloo, Eline E.; Nieweg, Omgo E.; Teertstra, Hendrik J. (2005): Ultrasonography-guided fine-needle aspiration cytology before sentinel node biopsy in patients with penile carcinoma. In: *BJU international* 95 (4), S. 517–521. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05330.x.
- Kuasne, Hellen; Marchi, Fabio Albuquerque; Rogatto, Silvia Regina; de Sylos Colus, Ilce Mara (2013): Epigenetic mechanisms in penile carcinoma. In: *International journal of molecular sciences* 14 (6), S. 10791–10808. DOI: 10.3390/ijms140610791.
- Leijte, Joost A P; Gallee, Maarten; Antonini, Ninja; Horenblas, Simon (2008a): Evaluation of current TNM classification of penile carcinoma. In: *The Journal of urology* 180 (3), S. 933-8; discussion 938. DOI: 10.1016/j.juro.2008.05.011.
- Leijte, Joost A P; Horenblas, Simon (2009): Shortcomings of the current TNM classification for penile carcinoma: time for a change? In: *World journal of urology* 27 (2), S. 151–154. DOI: 10.1007/s00345-008-0308-6.
- Leijte, Joost A P; Hughes, Ben; Graafland, Niels M.; Kroon, Bin K.; Olmos, Renato A Valdes; Nieweg, Omgo E. et al. (2009): Two-center evaluation of dynamic sentinel node biopsy for squamous cell carcinoma of the penis. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (20), S. 3325–3329. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.6870.
- Leijte, Joost A P; Kirrander, Peter; Antonini, Ninja; Windahl, Torgny; Horenblas, Simon (2008b): Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based

on a two-centre analysis of 700 patients. In: *European urology* 54 (1), S. 161–168. DOI: 10.1016/j.eururo.2008.04.016.

Leijte, Joost A P; Kroon, Bin K.; Valdes Olmos, Renato A; Nieweg, Omgo E.; Horenblas, Simon (2007): Reliability and safety of current dynamic sentinel node biopsy for penile carcinoma. In: *European urology* 52 (1), S. 170–177. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.01.107.

Li, Z-S; Yao, K.; Chen, P.; Wang, B.; Chen, J-P; Mi, Q-W et al. (2015): Modification of N staging systems for penile cancer: a more precise prediction of prognosis. In: *British journal of cancer* 112 (11), S. 1766–1771. DOI: 10.1038/bjc.2015.141.

Lont, A. P.; Besnard, A P E; Gallee, M P W; van Tinteren, H.; Horenblas, S. (2003): A comparison of physical examination and imaging in determining the extent of primary penile carcinoma. In: *BJU international* 91 (6), S. 493–495.

Lont, Anne P.; Kroon, Bin K.; Horenblas, Simon; Gallee, Maarten P W; Berkhof, Johannes; Meijer, Chris J L M; Snijders, Peter J F (2006): Presence of high-risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. In: *International journal of cancer* 119 (5), S. 1078–1081. DOI: 10.1002/ijc.21961.

Maddineni, Satish B.; Lau, Maurice M.; Sangar, Vijay K. (2009): Identifying the needs of penile cancer sufferers: a systematic review of the quality of life, psychosexual and psychosocial literature in penile cancer. In: *BMC urology* 9, S. 8. DOI: 10.1186/1471-2490-9-8.

Misra, Sanjeev; Chaturvedi, Arun; Misra, Naresh C. (2004): Penile carcinoma: a challenge for the developing world. In: *The Lancet. Oncology* 5 (4), S. 240–247. DOI: 10.1016/S1470-2045(04)01427-5.

Moiyadi, Aliasgar V.; Tongaonkar, Hemant B.; Bakshi, Ganesh K. (2010): Symptomatic intracranial metastasis in penile carcinoma. In: *Indian journal of urology : IJU : journal of the Urological Society of India* 26 (4), S. 585–586. DOI: 10.4103/0970-1591.74471.

Moses, Kelvin A.; Sfakianos, John P.; Winer, Andrew; Bernstein, Melanie; Russo, Paul; Dalbagni, Guido (2014): Non-squamous cell carcinoma of the penis: single-center, 15-year experience. In: *World journal of urology* 32 (5), S. 1347–1353. DOI: 10.1007/s00345-013-1216-y.

Mueller-Lisse, Ullrich G.; Scher, Bernhard; Scherr, Michael K.; Seitz, Michael (2008): Functional imaging in penile cancer: PET/computed tomography, MRI, and sentinel lymph node biopsy. In: *Current opinion in urology* 18 (1), S. 105–110. DOI: 10.1097/MOU.0b013e3282f151fd.

Naumann, Carsten Maik; van der Horst, Sibylle; van der Horst, Christof; Kahler, Katharina Charlotte; Seeger, Markus; Osmonov, Daniar et al. (2015): Reliability of dynamic sentinel node biopsy combined with ultrasound-guided removal of sonographically suspicious lymph nodes as a diagnostic approach in patients with penile cancer with palpable inguinal lymph nodes. In: *Urologic oncology* 33 (9), S. 389.e9-14. DOI: 10.1016/j.urolonc.2015.03.022.

Neto, Ary Serpa; Tobias-Machado, Marcos; Ficarra, Vincenzo; Wroclawski, Marcelo Langer; Amarante, Rodrigo Dal Moro; Pompeo, Antonio Carlos Lima; Del Giglio, Auro (2011): Dynamic sentinel node biopsy for inguinal lymph node staging in patients with penile cancer: a systematic review and cumulative analysis of the literature. In: *Annals of surgical oncology* 18 (7), S. 2026–2034. DOI: 10.1245/s10434-010-1546-6.

Nicolai, Nicola; Sangalli, Laura Maria; Necchi, Andrea; Giannatempo, Patrizia; Paganoni, Anna Maria; Colecchia, Maurizio et al. (2015): A Combination of Cisplatin and 5-Fluorouracil With a Taxane in

- Patients Who Underwent Lymph Node Dissection for Nodal Metastases From Squamous Cell Carcinoma of the Penis: Treatment Outcome and Survival Analyses in Neoadjuvant and Adjuvant Settings. In: *Clinical genitourinary cancer*. DOI: 10.1016/j.clgc.2015.07.009.
- Noronha, Vanita; Patil, Vijay; Ostwal, Vikas; Tongaonkar, Hemant; Bakshi, Ganesh; Prabhash, Kumar (2012): Role of paclitaxel and platinum-based adjuvant chemotherapy in high-risk penile cancer. In: *Urology annals* 4 (3), S. 150–153. DOI: 10.4103/0974-7796.102659.
- Ornellas, Antonio Augusto; Kinchin, Eduardo Wei; Nobrega, Bernardo Lindenberg Braga; Wisnesky, Aristoteles; Koifman, Nelson; Quirino, Raul (2008): Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. In: *Journal of surgical oncology* 97 (6), S. 487–495. DOI: 10.1002/jso.20980.
- Pandey, Durgatosh; Mahajan, Vikash; Kannan, R. Ravi (2006a): Prognostic factors in node-positive carcinoma of the penis. In: *Journal of surgical oncology* 93 (2), S. 133–138. DOI: 10.1002/jso.20414.
- Pandey, Durgatosh; Mahajan, Vikash; Kannan, R. Ravi (2006b): Prognostic factors in node-positive carcinoma of the penis. In: *Journal of surgical oncology* 93 (2), S. 133–138. DOI: 10.1002/jso.20414.
- Perinetti, E.; Crane, D. B.; Catalona, W. J. (1980): Unreliability of sentinel lymph node biopsy for staging penile carcinoma. In: *The Journal of urology* 124 (5), S. 734–735.
- Pettaway, C. A.; Pisters, L. L.; Dinney, C. P.; Jularbal, F.; Swanson, D. A.; von Eschenbach, A C; Ayala, A. (1995): Sentinel lymph node dissection for penile carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. In: *The Journal of urology* 154 (6), S. 1999–2003.
- Picard, Matthieu; Pur, Leyla; Caiado, Joana; Giavina-Bianchi, Pedro; Galvao, Violeta Regnier; Berlin, Suzanne T. et al. (2016): Risk stratification and skin testing to guide re-exposure in taxane-induced hypersensitivity reactions. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 137 (4), S. 1154-64.e1-12. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.10.039.
- Pizzocaro, G.; Piva, L.; Bandieramonte, G.; Tana, S. (1997): Up-to-date management of carcinoma of the penis. In: *European urology* 32 (1), S. 5–15.
- Poetsch, Micaela; Hemmerich, Martin; Kakies, Christoph; Kleist, Britta; Wolf, Eduard; Vom Dorp, Frank et al. (2011): Alterations in the tumor suppressor gene p16(INK4A) are associated with aggressive behavior of penile carcinomas. In: *Virchows Archiv : an international journal of pathology* 458 (2), S. 221–229. DOI: 10.1007/s00428-010-1007-4.
- Pow-Sang, Mariela R.; Benavente, Victor; Pow-Sang, Julio E.; Morante, Carlos; Meza, Luis; Baker, Mark; Pow-Sang, Julio M. (2002): Cancer of the penis. In: *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center* 9 (4), S. 305–314.
- Protzel, C.; Ruppin, S.; Milerski, S.; Klebingat, K-J; Hakenberg, O. W. (2009a): The current state of the art of chemotherapy of penile cancer: results of a nationwide survey of German clinics. In: *Der Urologe. Ausg. A* 48 (12), S. 1495–1498. DOI: 10.1007/s00120-009-2108-z.
- Protzel, Chris; Alcaraz, Antonio; Horenblas, Simon; Pizzocaro, Giorgio; Zlotta, Alexandre; Hakenberg, Oliver W. (2009b): Lymphadenectomy in the surgical management of penile cancer. In: *European urology* 55 (5), S. 1075–1088. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.02.021.
- Pukkala, Eero; Weiderpass, Elisabete (2002): Socio-economic differences in incidence rates of cancers of the male genital organs in Finland, 1971-95. In: *International journal of cancer. Journal international du cancer* 102 (6), S. 643–648. DOI: 10.1002/ijc.10749.

- Ravi, R. (1993): Correlation between the extent of nodal involvement and survival following groin dissection for carcinoma of the penis. In: *British journal of urology* 72 (5 Pt 2), S. 817–819.
- Rippentrop, Jonathan M.; Joslyn, Sue A.; Konety, Badrinath R. (2004): Squamous cell carcinoma of the penis: evaluation of data from the surveillance, epidemiology, and end results program. In: *Cancer* 101 (6), S. 1357–1363. DOI: 10.1002/cncr.20519.
- Schiebler, Theodor Heinrich; Korf, Horst-Werner: Abdomen und Pelvis. Anatomie: Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie. In: Steinkopff (Hg.) 2007 – Anatomie, S. 307–448. Online verfügbar unter http://dx.doi.org/10.1007/978-3-7985-1771-4_11.
- Schlenker, Boris; Scher, Bernhard; Tiling, Reinhold; Siegert, Sabine; Hungerhuber, Edwin; Gratzke, Christian et al. (2012): Detection of inguinal lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma by 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT: a prospective single-center study. In: *Urologic oncology* 30 (1), S. 55–59. DOI: 10.1016/j.urolonc.2009.10.012.
- Senba, M.; Buziba, N.; Mori, N.; Wada, A.; Irie, S.; Toriyama, K. (2009): Detection of Human papillomavirus and cellular regulators p16INK4a, p53, and NF-kappaB in penile cancer cases in Kenya. In: *Acta virologica* 53 (1), S. 43–48.
- Souillac, Isabelle; Rigaud, Jerome; Ansquer, Catherine; Marconnet, Louis; Bouchot, Olivier (2012): 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. In: *The Journal of urology* 187 (2), S. 493–497. DOI: 10.1016/j.juro.2011.10.033.
- Suh, Chong Hyun; Baheti, Akshay D.; Tirumani, Sree Harsha; Rosenthal, Michael H.; Kim, Kyung Won; Ramaiya, Nikhil H.; Shinagare, Atul B. (2015): Multimodality imaging of penile cancer: what radiologists need to know. In: *Abdominal imaging* 40 (2), S. 424–435. DOI: 10.1007/s00261-014-0218-6.
- Sun, Maxine; Djajadiningrat, Rosa S.; Alnajjar, Hussain M.; Trinh, Quoc-Dien; Graafland, Niels M.; Watkin, Nick et al. (2015): Development and external validation of a prognostic tool for prediction of cancer-specific mortality after complete loco-regional pathological staging for squamous cell carcinoma of the penis. In: *BJU international* 116 (5), S. 734–743. DOI: 10.1111/bju.12677.
- Tabatabaei, Shahin; Harisinghani, Mukesh; McDougal, W. Scott (2005): Regional lymph node staging using lymphotropic nanoparticle enhanced magnetic resonance imaging with ferumoxtran-10 in patients with penile cancer. In: *The Journal of urology* 174 (3), S. 923-7; discussion 927. DOI: 10.1097/01.ju.0000170234.14519.19.
- Union for International Cancer Control (UICC): How to Use TNM. Hg. v. Union for International Cancer Control (UICC). Online verfügbar unter http://www.uicc.org/sites/main/files/private/How_to_use_TNM_0.pdf, zuletzt geprüft am 28.06.2017.
- Union for International Cancer Control (UICC) (2016): TNM. About. Hg. v. Union for International Cancer Control (UICC). Online verfügbar unter <http://www.uicc.org/resources/tnm/about>, zuletzt geprüft am 13.04.2016.
- Wespes, E.; Simon, J.; Schulman, C. C. (1986): Cabanas approach: is sentinel node biopsy reliable for staging penile carcinoma? In: *Urology* 28 (4), S. 278–279.

Wittekind, C. (2017): TNM Klassifikation maligner Tumoren. Achte Auflage: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

Wittekind, C.; Meyer, H.-J. (2010): TNM: Klassifikation maligner Tumoren. Siebente Auflage. 7. Aufl.: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

Yeh, Edward T H; Bickford, Courtney L. (2009): Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. In: *Journal of the American College of Cardiology* 53 (24), S. 2231–2247. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.050.

Zhu, Yao; Zhou, Xiao Y.; Yao, Xu D.; Dai, Bo; Ye, Ding W. (2007): The prognostic significance of p53, Ki-67, epithelial cadherin and matrix metalloproteinase-9 in penile squamous cell carcinoma treated with surgery. In: *BJU international* 100 (1), S. 204–208. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06908.x.

7. Danksagung

Mein größter Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Oliver Hakenberg, der meine Dissertation persönlich betreute und mir stets mit viel Geduld und einzigartiger Expertise zur Seite stand. Ohne seinen außerordentlichen Einsatz wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Herrn Dr. rer. hum. Wolfgang Kram danke ich für die Zusammenarbeit beim Erstellen der Datenbank. Durch das zur Verfügung Stellen der bereits elektronisch erfassten Daten war er mir eine große Hilfe.

Des weiteren möchte ich mich bei Frau Angelika Welz und Frau Sabine Albrecht für die aktive Unterstützung beim Zusammentragen der Daten im urologischen Archiv der Uni Rostock bedanken.

Ebenso bedanke ich mich bei Frau Dr. med. Desiree-Louise Dräger für ihre Hilfsbereitschaft und das Überlassen von Daten ihrer eigenen Forschung zur Weiterverwendung.

Auch bei Herrn Prof. Dr. Peter Rathert möchte ich mich herzlich für seine allzeitige Unterstützung bedanken.

Frau Ramona Jenzen danke ich dafür, dass sie mir bei allen organisatorischen Belangen, die mit dieser Arbeit verbunden waren, zur Seite stand.

Besonderer Dank gilt den niedergelassenen Urologen und Allgemeinmedizinern für die bereitwillige Kooperation beim Zusammentragen der Daten.

Außerdem möchte ich Frau Monika Jäger für ihre erstklassige Hilfe bei allen statistischen Fragen danken.

Abschließend bedanke ich mich ganz besonders bei meinem Mann Mahmoud Bani-Hani für seine Geduld und moralische Unterstützung. Ebenso danke ich meinen Eltern Dr. Ursula und Dr. Norbert Seeger und meinem Großvater Dr. Heinz Seeger, dass sie mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

8. Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre ausdrücklich, dass es sich bei der von mir eingereichten Arbeit um eine von mir selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasste Arbeit handelt.

Ich erkläre ausdrücklich, dass ich sämtliche in der oben genannten Arbeit verwendeten fremden Quellen als solche kenntlich gemacht habe. Insbesondere bestätige ich, dass ich ausnahmslos sowohl bei wörtlich übernommenen Aussagen bzw. unverändert übernommenen Tabellen, Grafiken u. Ä. (Zitaten) als auch bei in eigenen Worten wiedergegebenen Aussagen bzw. von mir abgewandelten Tabellen, Grafiken u. Ä. anderer Autorinnen und Autoren (Paraphrasen) die Quelle angegeben habe.

Mir ist bewusst, dass Verstöße gegen die Grundsätze der Selbstständigkeit als Täuschung betrachtet und die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Rheine, Juli 2017

9. Thesen

1. Das Peniskarzinom ist eine seltene Tumorerkrankung mit einer Inzidenz von 0,5 bis 1,4 pro 100 000 Einwohner in Europa und Nordamerika.
2. Durch die geringe Inzidenz gibt es nur wenige, insbesondere kaum randomisierte prospektive Studien, die sich mit dem Peniskarzinom beschäftigen.
3. Die European Association of Urology (EAU) erstellt Leitlinien mit Therapieempfehlungen je nach TNM-Tumorstadium. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der letzten Aktualisierung der Leitlinien aus dem Jahr 2014. Diese basiert wie auch diese Arbeit auf der TNM-Klassifikation von 2009.
4. Das Hauptziel dieser Datenerhebung und -analyse war die Darstellung der Überlebensraten von Peniskarzinompatienten je nach Tumorstadium anhand aktueller Fälle. Außerdem sollten die Daten der leitliniengerecht behandelten Patienten mit denen der abweichend behandelten Patienten verglichen werden. Dazu wurden die Daten von 63 Peniskarzinompatienten, die in der urologischen Klinik der Universitätsklinik Rostock seit 2000 behandelt wurden, in die Studie aufgenommen.
5. Die Aussagekräftigkeit der Ergebnisse wurde insbesondere durch die geringe Patientenzahl in den einzelnen Tumorstadien und Therapiegruppen eingeschränkt.
6. Die Tumorklassifikation nach TNM von 2009 stellt eine zum größten Teil sinnvolle prognostische Abstufung der einzelnen Stadien dar. Die Überlebensraten der Patienten im Stadium T1 liegen signifikant höher als die der Patienten im Stadium T2. Ebenso die der Patienten im Stadium T1a im Vergleich zum Stadium T1b. Patienten ohne lymphogene Metastasierung (N0) hatten signifikant höhere Überlebensraten als Patienten mit lymphogener Metastasierung (N+).
7. Zwischen den Stadien T2 und T3 nach der TNM-Klassifikation von 2009 scheint es keine Abstufung der Überlebensraten zu geben. Ebenso verhält es sich mit den Stadien N1 und N2. Hier könnte sich jedoch durch die neue TNM-Klassifikation von 2016 schon eine deutlichere Differenz der Überlebensraten darstellen.
8. Patienten, die nach den Leitlinien der EAU von 2014 behandelt wurden, wiesen eine längere Überlebenszeit auf als die Patienten, deren Therapie von den Leitlinien abwich. Eine Ausnahme bildet die Therapie der Stadien T1G1 bzw N1. Beim Stadium T1G1 scheint eine frühzeitige Lymphadenektomie mit höheren Überlebenschancen einherzugehen als die von der EAU 2014 empfohlene Surveillance-Strategie. Beim Stadium N1 deutet sich eine Verbesserung der Überlebenszeit durch eine adjuvante Chemotherapie an, die ebenfalls in den Leitlinien der EAU von 2014 nicht vorgesehen ist.