

Nur wenige Fortschritte zu verzeichnen

Aktuelle Diagnostik und Therapie des Peniskarzinoms

Peniskarzinome bleiben eine Erkrankung bei der in den letzten Jahrzehnten nur wenige Fortschritte zu verzeichnen sind. Zentrale Bedeutung hat die frühzeitige Diagnose und konsequente chirurgische Therapie, die an einem erfahrenen Zentrum durchgeführt werden muss, an dem Patienten mit dieser seltenen Diagnose regelmässig gesehen werden.

+ Les cancers du pénis restent une maladie où au cours des dernières décennies peu de progrès a été fait. Le diagnostic précoce et un traitement chirurgical conséquent ont une importance centrale et doivent être effectués dans un centre expérimenté où des patients avec ce diagnostic rare sont vus régulièrement.

Einleitung

Peniskarzinome sind in der Schweiz mit einer Inzidenz von weniger als 1 pro 100 000 selten und treten vorzugsweise bei älteren Männern auf. Heilungen sind in den frühen Stadien mit organerhaltender Therapie möglich. Häufig werden die initialen Symptome jedoch ignoriert oder verkannt, und betroffene Männer kommen mit lokal fortgeschrittener Erkrankung zur Diagnose. Metastasen treten vor allem in den lokoregionären Lymphknoten der Leiste auf, erst danach im iliakalen Lymphabflussgebiet. Fernmetastasen sind bei Diagnosestellung selten. Wenn immer möglich, wird

TAB. 1	Risikofaktoren für die Entstehung von Peniskarzinomen
	• Phimose
	• Smegma bei mangelnder Genitalhygiene
	• HPV-Infektionen
	• Condylomata acuminata
	• Genitale Verletzungen
	• Nikotinabusus
	• PUVA-Therapie mit Psoralen und UVA
	• HIV-Infektionen

TAB. 2	Histopathologisches Grading
G1	Gut differenzierte Tumoren
G2	Mässig differenzierte Tumoren
G3	Schlecht differenzierte Tumoren
G4	Undifferenzierte Tumoren



Dipl. Arzt
Sharon Waisbrod
Zürich

Dr. med. Helena
Garcia Schüler
Zürich

Prof. Dr. med.
Jörg Beyer
Zürich

eine kurativ intendierte Behandlung mittels Resektion des Primärtumors angestrebt, je nach Risikofaktoren und Stadium mit einer zusätzlichen Dissektion inguinärer oder iliakaler Lymphknoten. Bei fortgeschrittenen Stadien kommt eine multimodale Therapie unter Einschluss einer Cisplatin-basierten Chemotherapie oder zusätzlichen Strahlentherapie zum Einsatz. Radiotherapie und Chemotherapie werden mit beschränktem Erfolg auch in der palliativen Behandlung metastasierter Erkrankungen eingesetzt.

Klinik und Risikofaktoren

Persistierende Veränderungen vor allem an der Glans penis, der Corona und der Vorhaut wie Rötung, Verhärtungen, Knötchen oder Ulcerationen sind verdächtig und müssen histologisch abgeklärt werden. Gelegentlich kann Juckreiz auftreten. Die Läsionen sind zu Beginn oft schmerzfrei. Schmerzen und vergrösserte Leistenlymphknoten sind meist Zeichen einer fortgeschrittenen Erkrankung. Risikofaktoren für die Entstehung von Peniskarzinomen sind in Tabelle 1 aufgeführt. Das höchste Risiko besteht bei Phimosen. Eine frühe Zirkumzision schützt vor der Erkrankung.

Histopathologie

Plattenepithelkarzinome machen mehr als 95% der Histologien aus und sind bei ca. 50% der Männer ohne Zirkumzision mit humanem Papillomavirus (HPV) assoziiert. Ein Nachweis von «Programmed Death Ligand 1» (PD-L1) ist mit >40% ebenfalls häufig, möglicherweise mit einem HPV-negativen Status und einer schlechteren Prognose assoziiert. Basalzellkarzinome, extramammärer Morbus Paget, Melanome, Lymphome, Kaposi-Sarkome und andere Sarkome sind seltene Differentialdiagnosen. Die anatomische Lokalisation, Tumorgrosse, Infiltrationstiefe, der Nachweis perineuraler und vaskulärer Invasion sowie das histopathologische Grading sind bei den Plattenepithelkarzinomen für Therapie und Prognose von zentraler Bedeutung (Tabelle 2). Basaloide und sarkomatoide Tumoren gelten immer als «high-grade», verruköse und papilläre Karzinome meist als «low-grade».

Diagnose, Staging und Prognose

Neben Anamnese und sorgfältiger klinischer Untersuchung muss eine histologische Sicherung mittels Biopsie erfolgen, bei sehr kleinen Läsionen mittels Exzisionsbiopsie. Eine zusätzliche Feinnadelpunktion inguinaler Lymphknoten ist nur bei klinisch suspekten Lymphknoten sinnvoll. Als lokale Stagingverfahren werden die Computer- und/oder Kernspintomographie des Beckens und der Leiste eingesetzt. Eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET-CT) kann zusätzlich bei der Identifikation einer fortgeschrittenen Erkrankung hilfreich sein. Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die Stadieneinteilung des Peniskarzinoms.

Management des Primärtumors

Die Chirurgie steht im Mittelpunkt der kurativen Therapie. Das Ziel ist die komplette Resektion des Tumorgewebes unter Beachtung eines Sicherheitsabstands, welcher in der Regel intraoperativ mittels Schnellschnittuntersuchung kontrolliert wird. Allerdings basieren die diversen Operationsmethoden weitgehend auf retrospektiven Daten. Somit liegt meist nur ein geringer Evidenzgrad vor, was den Vergleich verschiedener Methoden erschwert.

Berücksichtigt werden muss der Erhalt der Organfunktion (Miktion und Sexualfunktion) und die damit verbundene Lebensqualität des Patienten. Aus diesem Grund rückt die organerhaltende Therapie in den letzten Jahren zunehmend in den Vordergrund. Dies spiegelt sich in den aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften wider (1,2). Eine organerhaltende Therapie muss gegenüber der Notwendigkeit einer kompletten Resektion im richtigen Verhältnis stehen.

Eine organerhaltende Therapie ist zwar mit höheren Raten an Lokalrezidiven verbunden, jedoch sind diese in der Regel chirurgisch beherrschbar. Der früher empfohlene Sicherheitsabstand von 2–3 cm wird in den aktuellen Empfehlungen auf 5 mm bei oberflächlichen Läsionen und 10–15 mm bei weiter fortgeschrittenen T3-4 Karzinomen reduziert. Dies gilt heute als onkologisch sicher und ermöglicht in frühen Stadien einen Organerhalt.

Neben operativen Verfahren können je nach Ausdehnung und Patientenwunsch eine lokale Radiotherapie, insbesondere die Brachytherapie, oder auch lokale topische Chemotherapien in Betracht gezogen werden (1,2).

Organerhaltende Chirurgie

Eine organerhaltende Resektion ist bei oberflächlichen Läsionen bis zu einem T2-Stadium grundsätzlich möglich. Bei einem Carcinoma in situ oder nicht-invasiven Karzinom kommen lokale, minimal invasive Laser-Therapien zum Einsatz. Hier werden vor allem die CO₂-Lasertherapie und der Neodymium-Yttrium-Aluminium-Garnet (Nd:YAG) Laser verwendet. Bei ausschliesslichem Befall des Präputiums ist eine Zirkumzision in der Regel ausreichend. Im Bereich der Glans ist eine chirurgische Abtragung des Glansepithels, ein sogenanntes «Glans Resurfacing» möglich, mit anschliessender Spalthautdeckung. Gut differenzierte Karzinome mit subepithelialer Infiltration, aber ohne Nachweis einer lymphovaskulären Invasion, werden unter Beachtung des Sicherheitsabstandes lokal exzidiert. Bei ausgedehntem oder multifokalem Befall ist eine Glansekтомie mit plastischer Rekonstruktion notwendig.

Insgesamt zeigen alle organerhaltenden Methoden gute onkologische Resultate mit einem krankheitsspezifischen Überleben von mehr als 90% nach 5 Jahren. Fortgeschrittenes Stadium, schlech-

TAB. 3	TNM Stadieneinteilung
T0	Kein Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Ta	Nicht-invasives verruköses Karzinom
T1a	Invasion des subepithelialen Bindegewebes ohne lymphovaskuläre Invasion und histopathologisches Grading 1 oder 2
T1b	Invasion des subepithelialen Bindegewebes mit lymphovaskulärer Invasion und/od. histopathologisches Grading 3 oder 4
T2	Invasion des Corpus spongiosum oder cavernosum
T3	Invasion der Urethra
T4	Invasion benachbarter Strukturen
cN0	Keine vergrösserte inguinale Lymphknoten
cN1	Verschlebliche unilateral vergrösserte inguinale Lymphknoten
cN2	Multiple unilaterale oder bilaterale inguinale Lymphknoten
cN3	Fixierte inguinale Lymphknoten oder unilateral oder bilateral vergrösserte pelvine Lymphknoten
pN0	Kein inguinaler Lymphknotenbefall
pN1	Singuläre inguinale Lymphknotenmetastase
pN2	Multiple unilaterale oder bilaterale inguinale Lymphknotenmetastase
pN3	Extranodale Ausbreitung oder unilateraler oder bilateraler Befall pelviner Lymphknoten
M0 = Keine Fernmetastasen, M1 = Fernmetastasen	

tes histopathologisches Grading und der Nachweis lymphovaskulärer Invasion sind Prädiktoren für Lokalrezidive.

Brachytherapie

Eine Brachytherapie als Alternative zur Chirurgie kann insbesondere bei kleinen Tumoren <4cm angeboten werden und ist bei frühen Stadien einer perkutanen Radiotherapie überlegen (3). Grössere Tumoren sind für eine Brachytherapie nicht geeignet. Für die Tumorkontrolle benötigt man eine Dosis von 60–70 Gy. Daher sind Nebenwirkungen an Haut und Mucosa, insbesondere der Urethra häufig. Typische Spätnebenwirkungen sind Teleangiektasien, Hyperpigmentierungen, Fibrosen sowie potentiell auch Urethrastrikturen. Um das Risiko von Nebenwirkungen zu verringern, ist eine Zirkumzision vor einer Brachytherapie obligat. Da bei lokalisierten Rezidiven nach Brachytherapie die Möglichkeit einer kurativen Salvage-Operation besteht, ist eine engmaschige Nachsorge erforderlich.

Indikationen zur Penisamputation

Eine partielle oder totale Penisamputation ist bei fortgeschrittenen Tumoren indiziert, bei denen eine komplette Tumorsektion mittels organerhaltender Therapie nicht mehr möglich ist. Bei der kompletten Penisamputation muss die verbliebene Urethra ins Perineum verlagert werden (Urethrostomie nach Boutonniere). Karzinome, welche Nachbarstrukturen infiltrieren sind selten. Bei diesen Tumoren muss eine neoadjuvante Chemotherapie diskutiert werden, mit der Option der totalen Penektomie im Falle des Nichtansprechens der Therapie.

Nach totaler Penisamputation ist eine plastische Rekonstruktion mittels verschiedener Lappenplastiken möglich, wie z. B. eine «Radial Artery Based Forearm Free-Flap Phalloplasty» oder ein

«Latissimus Dorsi Free Transfer Flap». Zwar sind dies aufwändige plastische Verfahren, sie können jedoch zur Erhaltung des Selbstbildes und der Lebensqualität beitragen (2).

Management regionaler Lymphknoten

Eine lymphogene Metastasierung erfolgt zunächst in die inguinalen Lymphknoten, mit anschliessendem Abfluss in die pelvinen Lymphknotenstationen. Von dort aus erfolgt lymphogen die weitere Ausbreitung in das Retroperitoneum. Ein direkter Abfluss vom Penis in pelvine Lymphknoten konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

Das korrekte Management regionaler Lymphknoten ist von grösster Wichtigkeit für das Langzeitüberleben (4). Bei klinisch unauffälligen inguinalen Lymphknoten besteht je nach Aggressivität des Primärtumors bereits ein Risiko von ca. 25% für inguinale Mikrometastasen. Bildgebende Verfahren bzw. Feinnadelbiopsien können diese nicht sicher ausschliessen. Bei Patienten mit klinisch negativen inguinalen Lymphknoten führt eine frühzeitige Lymphadenektomie zu einem Überleben nach 5 Jahren von 74% versus 66% bzw. 63% nach Bestrahlung oder einer Überwachungsstrategie. Die Entscheidung zum chirurgischen Staging erfolgt nach dem Risikoprofil des Primärtumors. Patienten mit oberflächlichen und gut differenzierten Karzinomen ohne lymphovaskuläre Invasion haben ein niedriges Risiko für Mikrometastasen und brauchen bei klinisch unauffälligen inguinalen Lymphknoten keine Lymphadenektomie. Bei Patienten mit hohem Risiko wird ein chirurgisches Staging dagegen empfohlen.

Als chirurgisches Staging inguinaler Lymphknoten kommen zwei Methoden in Betracht. Erstens eine modifizierte Resektion der oberflächlichen inguinalen Lymphknoten. Alternativ kann eine «Dynamische Sentinellymphknoten-Biopsie» erfolgen. Bei dieser Methode erfolgt die Applikation von radioaktivem Technecium-99m alleine oder mit Patentblau direkt neben dem Tumor. Intraoperativ sind die Sentinellymphknoten dann entweder blau gefärbt oder diese können mit dem Geigerzähler aufgespürt, entfernt und histologisch untersucht werden. In erfahrenen Zentren liegt die Sensitivität zwischen 85% und 90%. Werden Mikrometastasen detektiert, ist eine ipsilaterale radikale inguinale Lymphadenektomie indiziert.

Bei klinisch vergrössert palpablen inguinalen Lymphknoten ist eine Metastasierung sehr wahrscheinlich und eine radikale bilaterale Lymphadenektomie indiziert. Die früher praktizierte probatorische antibiotische Therapie wird heute nicht mehr durchgeführt. Der Eingriff ist mit einer hohen Morbidität in Form von Lymphödem und Wundheilungstörungen bei 25–50% der Patienten verbunden. Dem steht allerdings das potentielle kurative Potential der Chirurgie gegenüber.

Sind pelvine Lymphknoten befallen, sinkt das Überleben nach 5 Jahren auf 33% gegenüber 71% ohne Befall pelviner Lymphknoten. Das Risiko eines pelvinen Lymphknotenbefalls steigt von 0% bei negativem inguinalem Befall auf bis zu 57% bei bis zu drei positiven inguinalen Lymphknoten oder extranodaler Ausbreitung. Daher ist die pelvine Lymphadenektomie bei inguinalem Lymphknotenbefall grundsätzlich indiziert und kann bei positivem Schnellschnitt entweder in gleicher Sitzung mit der inguinalen Lymphadenektomie erfolgen oder im Rahmen eines zweiten Eingriffes.

Patienten mit fixierten inguinalen Lymphknoten haben meist ein fortgeschrittenes Stadium und qualifizieren nicht für eine sofortige chirurgische Therapie. Diese Patienten müssen eine neoadjuvante Chemotherapie im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes erhalten.

Adjuvante Radiotherapie

Für das Peniskarzinom liegen nur wenige Daten zur adjuvanten Radiotherapie vor. Da das Lymphabflussverhalten von Penis- und Vulvakarzinom ähnlich ist, wird analog in Leitlinien eine adjuvante Radiotherapie für Stadien ab pN2 empfohlen. Die Kombination von adjuvanter Radiotherapie mit Chemotherapie im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes bleibt klinischen Studien vorbehalten.

Strahlentherapie lokal fortgeschrittener Tumorstadien

Wenn eine Resektion technisch oder onkologisch nicht sinnvoll erscheint, kommt eine Radiotherapie des Lokalbefundes unter Einschluss des inguinalen und pelvinen Lymphabflusses, ggf. in Kombination mit einer Chemotherapie als palliative Massnahme, in Betracht. Es existieren nur wenige ältere retrospektive Daten und keine prospektiven Studien für den Nutzen einer alleinigen Radiotherapie. Es wird jedoch angenommen, dass Peniskarzinome sich biologisch analog zum Vulvakarzinom oder zum Analkarzinom verhalten. Bei jungen Patienten in gutem Allgemeinzustand kann die Radiotherapie mit einer Cisplatin-haltigen Chemotherapie oder mit Mitomycin und 5-Fluorouracil kombiniert werden. Negative prognostische Faktoren für das Ansprechen auf Radiotherapie sind eine Dosis < 60 Gy, grosse Tumoren > T3, «high-grade»-Tumoren und eine verlängerte Gesamtbehandlungszeit > 45 Tage (5).

Die Prognose für fortgeschrittene inoperable Stadien bleibt trotz Radiotherapie bzw. Radiochemotherapie schlecht. Das mediane Überleben liegt selbst mit kombinierter Radiochemotherapie nur bei ca. 10 Monaten, das mediane Progressions-freie Überleben bei nur 6 Monaten.

Chemotherapie und multimodale Therapie

Eine neoadjuvante Chemotherapie gefolgt von Resektion und ggf. nachfolgender Radiotherapie kommt für junge Patienten mit fixiertem inguinalem und/oder pelvinem Lymphknotenbefall in gutem Allgemeinzustand und fehlenden Komorbiditäten in Betracht, die mit primärer Chirurgie eine schlechte Prognose haben (6). Cisplatin, Ifosfamid und Paclitaxel gilt mit einer Ansprechrate von 50% als effektivste, wenngleich nebenwirkungsreichste Kombination. Die Datenlage ist jedoch sehr begrenzt, so dass eine neoadjuvante Chemotherapie immer eine Einzelfallentscheidung darstellt. Geeignete Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung müssen daher frühzeitig bei Diagnosestellung in einem Zentrum vorgestellt und evaluiert werden.

Der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem inguinalem Lymphknotenbefall von mehr als 2–4 cm Durchmesser wurde in kleinen retrospektiven Fallserien gezeigt, und diese ist möglicherweise der adjuvanten Strahlentherapie überlegen.

Bei metastasierter Erkrankung kann eine Chemotherapie in palliativer Intention eingesetzt werden. Kombinationen von Cisplatin mit Bleomycin, Fluorouracil, Gemcitabin, Irinotecan und Methotrexat wurden untersucht, jedoch mit mässigem Erfolg und einer zum Teil erheblichen Rate an Toxizitäten (7).

Rezidive

Rezidive nach lokaler Primärtherapie treten bei ca. 30% aller Patienten meist innerhalb der ersten 12 Monate auf: jeweils zu ca. 40% lokal und regional, bei den übrigen Patienten mit Fernmetastasen.

Lokale Rezidive werden radikal reseziert. Sofern dies im Rahmen der Primärbehandlung nicht schon erfolgt ist, wird in der Regel eine bilaterale inguinale Lymphadenektomie durchgeführt. Die Prognose ist bei inguinalen und/oder pelvinen Rezidiven schlecht. Junge Patienten in gutem Allgemeinzustand ohne relevante Komorbiditäten sollten für eine multimodale Therapie oder den Einschluss in eine Therapiestudie evaluiert werden. Patienten mit Fernmetastasen erhalten eine individuelle palliative Behandlung.

Neue Therapiestrategien

Kleinere Studien wurden mit den gegen den Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) gerichteten Antikörpern Cetuximab und Panitumumab durchgeführt sowie mit den Tyrosinkinase-Inhibitoren Sunitinib und Sorafenib (7,8). Keine dieser Studien konnte die jeweilige Strategie in der klinischen Routine etablieren. Studien zum Einsatz der neuen Checkpoint-Inhibitoren Pembrolizumab, Nivolumab und Ipilimumab sind derzeit aktiv (<https://www.clinicaltrials.gov>).

Dipl. Arzt Sharon Waisbrod

Dr. med. Helena Garcia Schüller

Prof. Dr. med. Jörg Beyer

Leitender Arzt Klinik für Onkologie
UniversitätsSpital Zürich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich
www.onkologie.usz.ch
joerg.beyer@usz.ch

+ **Interessenskonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Expertise zählt: Peniskarzinome sind selten und müssen frühzeitig in einem Zentrum vorgestellt werden, in dem diese Tumoren regelmässig behandelt werden.
- ◆ Die Chirurgie leistet den wichtigsten Beitrag bei der Behandlung.
- ◆ Wenn immer möglich sollte bei der Resektion ein Organerhalt angestrebt werden, allerdings unter Wahrung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes.
- ◆ Vor allem bei aggressiven Primärtumoren muss auch ein chirurgisches Staging der inguinalen Lymphknoten durchgeführt werden.
- ◆ Chemotherapie und Radiotherapie kommen vorrangig bei fortgeschrittenen und inoperablen Tumoren zum Einsatz.

Message à retenir

- ◆ L'expertise compte: les cancers du pénis sont rares et doivent être présentés à un stade précoce à un centre où ces tumeurs sont régulièrement traitées.
- ◆ La chirurgie est la partie centrale dans le traitement.
- ◆ Dans la résection, la conservation de l'organe doit être recherchée autant que possible, cependant, tout en assurant une distance de sécurité.
- ◆ En particulier pour les tumeurs primaires agressives, la détermination chirurgicale du stade (staging) des ganglions inguinaux doit aussi être effectuée.
- ◆ La chimiothérapie et la radiothérapie sont principalement utilisées dans les tumeurs avancées et inopérables.

Referenzen

1. Van Poppel H, Watkin NA, Osanto S et al. Penile cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 (Suppl 6):vi115-vi124.
2. Hakenberg OW, Comperat EM, Minhas S et al. EAU Guidelines on Penile Cancer: 2014 Update. *Eur Oncol* 2015;67:142-150.
3. Crook J, Ma C, Grimard L. Radiation therapy in the management of the primary penile tumor: an update. *World J Urol* 2009; 27:189.
4. O'Brien JS, Perera M, Manning Todd et al. Penile Cancer: Contemporary Lymph Node Management. *J Urol* 2017;197:1387-1395.
5. Soria JC, Fizazi K, Piron D, et al. Squamous cell carcinoma of the penis: multivariate analysis of prognostic factors and natural history in monocentric study with a conservative policy. *Ann Oncol* 1997; 8:1089.
6. Necchi A, Pond GR, Raggi D et al. Clinical Outcomes of Perioperative Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Penile Squamous-Cell Carcinoma: Results of a Multicenter Analysis. *Cin Genitourin Cancers* 2017 (in press).
7. Sonpavde G, Pagliaro LC, Buonerba C et al. Penile cancer: current therapy and future directions. *Ann Oncol* 2013;24:1179-1189.
8. Gupta S, Sonpavde G. Emerging Systemic Therapies for the Management of Penile Cancer. *Urol Clin N Am* 2016;43:481-491.