

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Peniskarzinoms

Version 1.0 – August 2020
AWMF-Registernummer: 043-0420L

Leitlinie (Langversion)

Inhaltsverzeichnis

1.	Informationen zu dieser Leitlinie.....	5
1.1.	Herausgeber	5
1.2.	Federführende Fachgesellschaft.....	5
1.3.	Finanzierung der Leitlinie	5
1.4.	Kontakt	5
1.5.	Zitierweise	5
1.6.	Besonderer Hinweis	6
1.7.	Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	6
1.8.	Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	7
1.9.	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	8
1.9.1.	Koordination und Redaktion	8
1.9.2.	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	8
1.9.3.	Patientenbeteiligung.....	10
1.9.4.	Methodische Begleitung	11
1.10.	Verwendete Abkürzungen	12
2.	Einführung	14
2.1.	Geltungsbereich und Zweck.....	14
2.1.1.	Zielsetzung und Fragestellung	14
2.1.2.	Adressaten.....	14
2.1.3.	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren.....	14
2.2.	Grundlagen der Methodik.....	15
2.2.1.	Informationssuche.....	15
2.2.2.	Informationsbewertung	15
2.2.3.	Formulierungen von Empfehlungen und Statements.....	16
2.2.4.	Konsensusfindung.....	17
2.2.5.	Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte	18
3.	Umgang mit den Patienten	19
3.1.	Beratung und Aufklärung	19
3.1.1.	Diagnosemitteilung	21
3.1.2.	Aufklärung über die Behandlung.....	21

3.2.	Psychoonkologische Betreuung.....	22
3.3.	Palliativversorgung und Frühintegration.....	24
3.4.	Selbsthilfe	25
4.	Epidemiologie, Ätiologie und Pathologie	26
4.1.	Definition von Peniskarzinomen	26
4.2.	Epidemiologie	26
4.3.	Risikofaktoren und Prävention	27
4.4.	Pathologie.....	28
4.4.1.	Grading.....	30
4.4.2.	Prognostische Faktoren	30
4.4.3.	Peniskarzinome und HPV.....	31
4.4.4.	Molekularbiologie.....	32
4.4.5.	Penisbiopsie.....	32
4.4.6.	Intraoperative Schnellschnitte und chirurgische Absetzungsränder.....	33
5.	Stadieneinteilung und Klassifikationssysteme	34
5.1.	TNM Klassifikation	34
6.	Diagnostik und Stadiendiagnose	37
6.1.	Primärtumor.....	37
6.2.	Regionäre inguinale Lymphknoten	39
6.2.1.	Nicht tastbare inguinale Leistenknoten	40
6.2.2.	Tastbare inguinale Leistenknoten	42
6.2.3.	Pelvine Lymphknoten	42
6.3.	Fernmetastasen.....	42
7.	Therapie	43
7.1.	Behandlung des Primärtumors	43
7.1.1.	Behandlung von oberflächlichen, nicht-invasiven Tumoren und Präkanzerosen der Glans.....	45
7.1.2.	Behandlung von Tumoren der Vorhaut.....	51
7.1.3.	Behandlung invasiver auf die Glans beschränkter Tumoren (T1 /T2).....	51
7.1.4.	Behandlung von Tumoren mit Invasion der Corpora cavernosa (T3).....	59
7.1.5.	Behandlung von lokal und fortgeschrittenen Tumoren	60
7.1.6.	Behandlung von Lokalrezidiven	61

7.2.	Management von regionären Lymphknoten.....	62
7.2.1.	Management von Patienten mit klinisch unauffälligen Leistenlymphknoten (cN0).....	62
7.2.2.	Management von Patienten mit tastbaren Leistenknoten (cN1 / cN2).....	67
7.2.3.	Management von Patienten mit fixierten Lymphknotenmetastasen	72
7.2.4.	Management von Lymphknotenrezidiven	75
7.3.	Management von metastasierten Stadien	77
7.3.1.	Palliative Systemtherapie	77
7.3.2.	Palliative Strahlentherapie.....	79
7.3.3.	Psychoonkologische Betreuung.....	80
8.	Nachsorge Lebensqualität, Sexualität, Palliativversorgung, Rehabilitation	81
8.1.	Nachbeobachtung und Nachsorgeschemata	81
8.2.	Lebensqualität und sexuelle Aktivität.....	83
8.3.	Palliativversorgung	85
8.3.1.	Symptomorientierte Behandlung bei exulzerierten kutanen Metastasen, Lymphknoten oder Lokalrezidiven	85
8.3.2.	Körperliche Symptome	85
8.3.3.	Symptomorientierte Behandlung bei malignen Lymphödemen	88
8.4.	Rehabilitation.....	89
9.	Qualitätsindikatoren	91
10.	Forschungsfragen	95
11.	Tabellenverzeichnis	96
12.	Literatur	97

1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie (OL) der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH).

1.2. Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)



1.3. Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4. Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de

www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5. Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Peniskarzinoms, Langversion 1.0, 2020, AWMF Registernummer: 043-042OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/peniskarzinom/>, (abgerufen am TT.MM.JJJJ)

1.6. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

1.7. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. und die Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwendern und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ

hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten

Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease Management Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organtumorzentren.

1.8. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der ärztlichen S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Peniskarzinoms“.

Neben der Langversion wird es die folgenden ergänzende Dokumente geben:

- Kurzversion der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport zum Erstellungsprozess der Leitlinie (Methodenreport)

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/peniskarzinom/>)
- AWMF (www.awmf.org)

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten.

Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/>



1.9. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1. Koordination und Redaktion

Tabelle 1: Koordination und Redaktion

Koordination und Redaktion	
Koordinator (DGU)	Prof. Dr. Oliver Hakenberg
UroEvidence (DGU)	Dr. Stefanie Schmidt, MPH
UroEvidence (DGU)	Dr. Julia Lackner, MPH
Leitliniensekretariat (DGU)	Janine Weiberg
AG-Leiter Präkanzerosen, Therapie T1-T4	Prof. Dr. Oliver Hakenberg
AG-Leiter Therapie Lymphknoten, Therapie Metastasen	Prof. Dr. Chris Protzel
AG-Leiter Epidemiologie, Stadieneinteilung, Diagnostik	Prof. Dr. Andreas Erbersdobler
AG-Leiterin Patienteninformation, Nachsorge	Dr. Desiree Dräger

1.9.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)	Prof. Dr. Oliver Hakenberg
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e. V. (DEGRO)	Prof. Dr. Johannes Claßen (Stellvertr. Prof. Dr. Vratislav Strnad)*
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO)	Prof. Dr. Gunhild von Amsberg
Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP)	Prof. Dr. Glen Kristiansen
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e. V. (DGP)	Dr. Sven Michels
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN)	Dr. Martin Heuschkel
Deutsche STI-Gesellschaft e. V. (DSTIG)	Prof. Dr. Peter Schneede (Stellvertr. Prof. Dr. Norbert Brockmeyer)*
Österreichische Gesellschaft für Urologie e. V. (ÖGU)	PD Dr. Stephan Seklehner

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	Mandatsträger
Schweizer Gesellschaft für Urologie e. V. (SGU)	PD Dr. Thomas Hermanns
Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. (BDP)	Prof. Dr. Andreas Erbersdobler
Berufsverband der Deutschen Urologen e. V. (BvDU)	Prof. Dr. Carsten Maik Naumann
Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DGR)	PD Dr. Dirk Beyersdorff
Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie der DKG (ADO)	PD Dr. Stefan Esser (Stellvertr. Prof. Dr. Lars Schneider)
Arbeitskreis Psychosomatische Urologie und Sexualmedizin der DGU	Dr. Desiree Dräger
Arbeitskreis Schmerztherapie/ Supportivtherapie/ Lebensqualität/ Palliativmedizin der DGU	Dr. Matthias Beintker
Arbeitskreis Onkologie der DGU (AKO)	Prof. Dr. Chris Protzel
Arbeitsgemeinschaft für Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin (AGORS)	Prof. Dr. Dirk-Henrik Zermann
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der DKG (AIO)	Prof. Dr. Maïke de Wit
Arbeitsgemeinschaft Onkologische Pathologie der DKG (AOP)	PD Dr. Dr. Konrad Steinestel
Arbeitsgemeinschaft Palliativmedizin der DKG (APM)	Dr. Marianne Kloke
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie der DKG (ARO)	Dr. Alexandros Papachristofilou (Stellvertr. PD Dr. Arndt-Christian Müller)*
Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie der DKG (PSO)	Dr. Andreas Werner
AG Uroradiologie und Urogenitaldiagnostik der DRG	Prof. Dr. Alexander Cavallaro
*nicht aktiv an der Leitlinienerstellung beteiligt.	

Tabelle 3: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
AG Epidemiologie, Stadieneinteilung, Diagnostik Prof. Dr. Andreas Erbersdobler	PD Dr. Dirk Beyersdorff Prof. Dr. Alexander Cavallaro Prof. Dr. Oliver Hakenberg Dr. Martin Heuschkel Prof. Dr. Glen Kristiansen Prof. Dr. Peter Schneede PD Dr. Dr. Konrad Steinestel
AG Präkanzerosen Prof. Dr. Oliver Hakenberg	PD Dr. Stefan Esser Prof. Dr. Peter Schneede
AG Therapie T1-T4 Prof. Dr. Oliver Hakenberg	Prof. Dr. Johannes Claßen Prof. Dr. Chris Protzel PD Dr. Stephan Seklehner
AG Therapie Lymphknoten, Therapie Metastasen Prof. Dr. Chris Protzel	Prof. Dr. Maïke de Wit Dr. Desiree Dräger PD Dr. Thomas Hermanns Prof. Dr. Carsten Maik Naumann Dr. Alexandros Papachristofilou
AG Patienteninformation, Nachsorge Dr. Desiree Dräger	Dr. Matthias Beintker Udo Ehrmann Dr. Marianne Kloke Dr. Sven Michels Dr. Alexandros Papachristofilou Dr. Andreas Werner Prof. Dr. Dirk-Henrik Zermann
AG Qualitätsindikatoren	Dr. Susanne Blödt, MScPH Clara Breidenbach Udo Ehrmann Dr. Markus Follmann, MPH MSc. Prof. Dr. Oliver Hakenberg Dr. Julia Lackner Dr. Maren Pflüger Dr. Stefanie Schmidt PD Dr. Simone Wesselmann

1.9.3. Patientenbeteiligung

Die Patientenbeteiligung wurde durch Herrn Udo Ehrmann vom Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e. V. übernommen. Er war in alle Prozesse der Leitlinienentwicklung eingebunden und konnte mit eigenem Mandat abstimmen. Außerdem sind Patientenvertreter sowohl bei der Entwicklung der Qualitätsindikatoren als auch der Patientenversion der Leitlinie aktiv eingebunden.

1.9.4. **Methodische Begleitung**

Durch das Leitlinienprogramm Onkologie:

- Dipl.-Soz. Wiss. Thomas Langer (DKG)
- Dr. med. Markus Follmann MPH MSc (DKG)

Durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF)

- Dr. rer. medic. Susanne Blödt MScPH (AWMF)

Durch externe Auftragnehmer:

- PD Dr. med. Simone Wesselmann MBA (Bereich Zertifizierung der DKG)

1.10. Verwendete Abkürzungen

Tabelle 4: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
5-FU	5-Fluorouracil
AG	Arbeitsgemeinschaft
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immune Deficiency Syndrome)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
CIS	Carcinoma in situ
CT	Computertomographie
FDG	Fluordesoxyglucose
FNB	Feinnadelbiopsie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
DKH	Deutsche Krebshilfe
DSNB	Dynamische Sentinel-Lymphknotenbiopsie (dynamic sentinel node biopsy)
EAU	Europäische Gesellschaft für Urologie (European Association of Urology)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor (Epidermal Growth Factor Receptor)
HDR	Hohe Dosisrate (high-dose-rate)
HPV	Humane Papillomviren
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
KiP	Kurzinformationen für Patienten
KSR	Kleijnen Systematic Review
LDR	Niedrige Dosisrate (low-dose-rate)
MIL	Modifizierte Inguinale Lymphadenektomie

Abkürzung	Erläuterung
MLÖ	Maligne Lymphödeme
MRT	Magnetresonanztomographie
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
NCCN	Nationales umfassendes Krebsnetzwerk (National Comprehensive Cancer Network)
NOS	Nicht anderweitig spezifiziert (not otherwise specified)
NTRK	Neurotrophen Tyrosinkinasen
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
PDD	Photodynamische Diagnostik
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
PDR	Gepulste Dosisrate (pulsed-dose-rate)
PeIN	Penile intraepitheliale Neoplasie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
QI	Qualitätsindikatoren
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RIL	Radikale Inguinale Lymphadenektomie
SFQ	Sexual Functioning Questionnaire
SGB	Sozialgesetzbuch
VEIL	Videoendoskopische Lymphadenektomie
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

2. Einführung

2.1. Geltungsbereich und Zweck

2.1.1. Zielsetzung und Fragestellung

Das Ziel dieser Leitlinie ist es, die aktuelle Evidenz für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Patienten mit Peniskarzinomen systematisch zusammenzufassen und zu bewerten. Weiterhin sollten auf dieser Basis Handlungsempfehlungen erstellt werden, die den an der Behandlung beteiligten Ärztinnen und Ärzten sowie den Patienten dienlich sind. Ziele sind die Erstellung einer evidenzbasierten Diagnostik und Versorgung anhand wissenschaftlich gestützter Informationen (Behandlungsstandards), welche an den Strukturen des deutschen Gesundheitssystems angepasst sind. Neben der Regulierung von Über- oder Fehlversorgung soll auch die interdisziplinäre Zusammenarbeit der Leistungserbringer verbessert werden. Als spezifische Ziele soll außerdem in den frühen Stadien die Reduktion der Toxizität und damit die Verbesserung der Lebensqualität und eine Minderung der Spättoxizität der Therapie erreicht werden. In den höheren Erkrankungsstadien soll die Verbesserung der Therapie und damit der Überlebenswahrscheinlichkeit erreicht werden.

Dabei muss betont werden, dass diese klinische Leitlinie mit ihren Inhalten als Handlungsempfehlung gesehen werden muss. Leitlinien können nie die klinische Expertise von Ärztinnen und Ärzten ersetzen und sind somit keine rechtsverbindlichen Richtlinien. Die individuellen Behandlungsentscheidungen beinhalten im Sinne der evidenzbasierten Medizin auch die Integration und Berücksichtigung der persönlichen Werte und Präferenzen des Patienten sowie die Expertise der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes. Nur die Kombination dieser drei Ansätze führt zum optimalen Behandlungserfolg und hoher Patientenzufriedenheit.

2.1.2. Adressaten

Primäre Adressaten der Leitlinie sind Ärztinnen und Ärzte und andere medizinische Leistungserbringer, die an der Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patienten mit einem Peniskarzinom beteiligt sind (alle Stadien; ambulante und stationäre Versorgung sowie Rehabilitation). Auch Patienten und Angehörige gelten als primäre Adressaten dieser Leitlinie und werden im spezifischen Format einer laienverständlichen Patientenleitlinie berücksichtigt. Die Leitliniengruppe setzt sich aus einem interdisziplinären Expertenkomitee zusammen. Damit wurden alle an der Versorgung beteiligten Leistungserbringer sowie Patientenvertreter bei der inhaltlichen Mitarbeit an dieser Leitlinie berücksichtigt.

2.1.3. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf maximal fünf Jahre geschätzt. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen, bei dringendem Änderungsbedarf werden diese in einer neuen Version der Leitlinie unter <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/peniskarzinom/> publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat adressiert werden:

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
Leitliniensekretariat UroEvidence

Martin-Buber-Str. 10
14163 Berlin
E-Mail: peniskarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de

2.2. Grundlagen der Methodik

Die methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport dargelegt. Dieser ist im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/peniskarzinom.html>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

2.2.1. Informationssuche

Insgesamt wurden sechs Hauptsuchen in drei Literatur-Datenbanken (MEDLINE, KSR Datenbank und Cochrane Library) durchgeführt. Diese systematischen Literatursuchen erfolgten im Juli 2018. Eine Update-Suche für humane Papillomviren (HPV) wurde im Oktober 2018 durchgeführt. Ebenso wurde eine Zusatzsuche im Dezember 2018 zum Thema Lymphödem durchgeführt.

2.2.2. Informationsbewertung

Zur Evidenzgraduierung der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in [Tabelle 5](#) aufgeführte System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2011 verwendet [1].

Tabelle 5: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011) [1]

Frage	Schritt 1 (Evidenzgrad 1*)	Schritt 2 (Evidenzgrad 2*)	Schritt 3 (Evidenzgrad 3*)	Schritt 4 (Evidenzgrad 4*)	Schritt 5 (Evidenzgrad 5*)
Wie häufig ist das Problem?	Lokale und aktuelle Stichproben-erhebung (oder Volkszählung)	Systematischer Review von Erhebungen, die eine Anpassung an die örtlichen Gegebenheiten ermöglichen**	Lokale nicht-zufällige Stichprobe**	Fallserien**	Nicht anwendbar
Ist der Diagnose- oder Überwachungstest genau? (Diagnose)	Systematischer Review von Querschnittsstudien, welche durchweg den Referenzstandard anwendeten und verblindet durchgeführt wurden	Individuelle Querschnittsstudien, welche durchweg den Referenzstandard anwendeten und verblindet durchgeführt wurden	Nicht-konsequente Studien oder Studien ohne konsequent angewandten Referenzstandard**	Fallserien oder schlechte und nicht-unabhängige Referenzstandards	Beweisführung aufgrund von Mechanismen
Was passiert, wenn wir keine Therapie anbieten/	Systematischer Review von frühzeitig beginnenden Kohortenstudien	Frühzeitig beginnende Kohortenstudie	Kohortenstudie oder Kontrollarm eines RCTs	Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder prognostische Kohorten-	Nicht anwendbar

Frage	Schritt 1 (Evidenzgrad 1*)	Schritt 2 (Evidenzgrad 2*)	Schritt 3 (Evidenzgrad 3*)	Schritt 4 (Evidenzgrad 4*)	Schritt 5 (Evidenzgrad 5*)
hinzufügen? (Prognose)				studien von schlechter Qualität**	
Hilft diese Intervention? (Nutzen einer Behandlung)	Systematischer Review von RCTs oder "N-of-1"-Studien	RCT oder Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekt	Nicht-randomisierte kontrollierte Kohorten- oder Nachbeobachtungsstudie	Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit historischer Kontrollgruppe**	Beweisführung aufgrund von Mechanismen
Was sind häufige Nachteile der Behandlung?	Systematischer Review von RCTs oder genesteten Fall-Kontroll-Studien, "N-of-1"-Studie mit Patient aus Zielpopulation oder Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekt		Nicht-randomisierte kontrollierte Kohorten- oder Nachbeobachtungsstudie mit ausreichend großer Stichprobe und ausreichend langer Nachbeobachtung		

* Evidenzgrad kann aufgrund der Studienqualität, Ungenauigkeit, einem indirekten Bezug auf die Schlüsselfrage, sehr kleiner absoluter Effektstärke oder bei inkonsistenten Studien herabgesetzt oder bei großer oder sehr großer Effektgröße heraufgesetzt werden

** Systematische Reviews sind im Allgemeinen einer Einzelstudie gegenüber zu bevorzugen.

Übersetzung angelehnt an [2]

2.2.3. Formulierungen von Empfehlungen und Statements

Die Empfehlungen und Statements wurden von den Arbeitsgruppen ausgearbeitet und anschließend von der gesamten Leitliniengruppe konsentiert. Um von der Evidenz zur Empfehlung zu gelangen, wurden folgende Aspekte berücksichtigt: Konsistenz der Studienergebnisse, klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken, Nutzen-Risiko-Verhältnis, ethische, rechtliche und ökonomische Erwägungen, Patientenpräferenzen sowie Anwendbarkeit und Umsetzbarkeit.

Die Nomenklatur folgt dem AWMF-Regelwerk [3]. Für die Beschreibung der Empfehlungsgrade wurde festgelegt:

Tabelle 6: Verwendete Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Schwache Empfehlung	sollte/sollte nicht
0	Offene Empfehlung	kann

2.2.4. Konsensusfindung

Die Arbeitstexte wurden von den Arbeitsgruppen in Zusammenarbeit mit UroEvidence erstellt. Die Empfehlungen und Statements wurden auf Basis der Arbeitstexte von den Arbeitsgruppen ausgearbeitet und dann in einer Vorabstimmung der gesamten Leitliniengruppe vorgelegt. Das Ergebnis der Vorabstimmung wurde der Gruppe zur Vorbereitung der Konsensuskonferenz bereitgestellt.

Die vorherige Vorabstimmung hatte zum Ziel die Effizienz der 2-tägigen Konsensuskonferenz zu erhöhen. Diese fand im Juli 2019 in Berlin statt. In der Konsensuskonferenz wurden nur Empfehlungen und Statements mit Zustimmung < 95% in der Vorabstimmung und mit Diskussionsbedarf (relevante inhaltliche Anmerkungen) erörtert und dann konsentiert. Die Konsensstärke wurde gemäß des AWMF-Regelwerks definiert [3]:

Tabelle 7: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 – 95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 – 75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Die durch die Gruppen verabschiedeten Empfehlungen und Statements wurden im Plenum durch alle Mandatsträger abgestimmt. Hierbei wurde die Methode des amerikanischen National Institute of Health (NIH) genutzt:

- - Vorstellung der Empfehlungsvorschläge
- - Ggf. Klärung der Evidenzgrundlage durch das Plenum
- - Abstimmung über Empfehlung und ihre Graduierung
- - Ggf. Diskussion bei fehlendem Konsens
- - Ggf. erneute Abstimmung

Die Konsensuskonferenz wurde durch zwei AWMF-zertifizierte Leitlinienberater (Dr. Blödt, Dr. Follmann) moderiert; alle Verfahren der Konsensusfindung folgten dem AWMF-Regelwerk „Leitlinien“ [3].

2.2.5. **Unabhängigkeit und Umgang mit Interessenkonflikten**

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie die finanziellen Mittel zur Verfügung. Diese Mittel wurden für Personalkosten, Büromaterial, Literaturbeschaffung und die Konsensuskonferenzen (Technik, Verpflegung, Moderatorenhonorare, Reisekosten der Teilnehmer) eingesetzt. Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Alle Mitglieder legten während des Leitlinienprozesses eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor. Die offengelegten Interessen, die Einschätzung und der Umgang mit möglichen Konflikten sind im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie aufgeführt. Zur Interessenkonflikterfassung wurde das AWMF-Formblatt von 2018 verwendet. Der Umgang mit den Interessenkonflikten ist ebenfalls im Leitlinienreport dargelegt.

An dieser Stelle möchten wir allen Mitarbeitern für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

3. Umgang mit den Patienten

3.1. Beratung und Aufklärung

3.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Der Wunsch des Patienten, das Gespräch oder auch weitere Gespräche gemeinsam mit einer Vertrauensperson (Partner, Angehörige, Patientenvertreter) zu führen, soll erfragt werden.
	Konsensstärke 94 %
3.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Der Patient soll im Rahmen der ärztlichen Beratung über die mögliche Behandlung auf die evidenzbasierte Patientenleitlinie zum Peniskarzinom hingewiesen werden.
	Konsensstärke 95 %
3.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Der Patient sollte über die Möglichkeiten, eine Zweitmeinung einzuholen, informiert werden.
	Konsensstärke 90 %

Die Nutzung neuer Informationstechnologien wie das Internet zur Informationsbeschaffung über Gesundheitsthemen, ist inzwischen eine Selbstverständlichkeit [4]. Es drückt das zunehmende Bedürfnis von Patienten nach Information und Mitbestimmung bei der Behandlung ihrer Erkrankung aus. Informationen aus dem Internet und aus sozialen Netzwerken sind jedoch nicht immer verlässlich und zum Teil verwirrend. Auch deshalb kommen der Informationsvermittlung und Aufklärung der Patienten heute eine noch größere Rolle zu. Deren Bedeutung ist für die Arzt-Patienten-Beziehung, den Krankheitsverlauf und die Erreichung des Therapieziels durch zahlreiche Studien belegt [5-7].

Eine ergebnisoffene Patientenaufklärung in Kombination mit einer gemeinsamen (partizipativen) Entscheidungsfindung („shared decision making“) ermöglicht erst ärztliches Handeln. Zwei ethische Prinzipien wirken bei diesen Interaktionen: die Selbstbestimmung (Autonomie) der Patienten und die ärztliche Fürsorge [8]. Die Autonomie des Patienten ist dabei höchstes Gut. Eine Entscheidung des Patienten ist immer freiwillig und bindet ärztliches Handeln. Patienten können sich für oder gegen medizinische Maßnahmen in Diagnostik und Therapie aussprechen oder sich auch für ein „Nicht-wissen-wollen“ entscheiden. Damit Patienten eine Entscheidung im Sinne einer wirksamen Einwilligung („informed consent“) treffen können, sind bestehende Informationsdefizite durch den Arzt auszugleichen. Das Gespräch ist patientenzentriert zu führen [9, 10].

Die Aufklärung durch den Arzt hat umfassend, wahrheitsgemäß und vollständig hinsichtlich der Art der Maßnahmen, ihrem Zweck, Nutzen und Risiken zu sein und insbesondere verständlich zu erfolgen (u. a. Angaben von natürlichen Häufigkeiten statt Relativprozenten bzw. Darstellung absoluter statt relativer Risikoveränderungen) [11-15].

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 3.1

Alter, Komorbiditäten und die individuelle psychische und soziale Situation des Patienten müssen bei der Gesprächsführung berücksichtigt werden. Dabei sind Ängste und Sorgen, spezifische Belastungen, insbesondere auch der Informationsbedarf des Patienten, seine Behandlungserwartungen und seine Präferenzen vom Arzt direkt anzusprechen [11, 14-17]. Dem Wunsch des Patienten, das Gespräch oder auch weitere Gespräche gemeinsam mit einer Vertrauensperson (Partner, Angehörige, Patientenvertreter) zu führen, ist zu berücksichtigen. Die ärztliche Aufklärung des Patienten beinhaltet: Informationen über die Krankheit, erhobene Untersuchungsergebnisse, den bisherigen Behandlungsverlauf, Diagnose- und Therapieoptionen, einschließlich der zu erwartenden Nebenwirkungen, sowie die Einschätzung über die damit verbundene Prognose und den Einfluss auf die weitere Lebensplanung [14, 18, 19].

Aufklärung ist eine interdisziplinäre Aufgabe aller an der onkologischen Versorgung beteiligten Berufsgruppen. Wenngleich die medizinische Aufklärung des Patienten primär Aufgabe des Arztes ist, sind bei spezifischen Themen auch andere Berufsgruppen, wie Pflegekräfte, Psychoonkologen etc., hinzuzuziehen. Bei Bedarf können diese zusätzlich als Entscheidungsunterstützer („Decision Coach“) qualifiziert werden [14, 20, 21].

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 3.2

Flankierend, unterstützend und hilfreich für eine Entscheidungsfindung des Patienten sind die Bereitstellung und der Zugang zu verlässlichen schriftlichen Informationen [14, 22]. Hierzu zählen fach- und sachkompetente, verständlich aufbereitete und qualitätsgesicherte Informationsmaterialien [13, 14].

Für viele Patienten ist der Erhalt der Krebsdiagnose ein Schock. Ihre kognitive Aufnahmefähigkeit ist im Erstgespräch meist beeinträchtigt. Die Patientenleitlinie ist eine wichtige Gesundheitsinformation, um die informierte Entscheidung des Patienten zu unterstützen, das ärztliche Beratungsgespräch zu entlasten und die Compliance zu erhöhen. Deshalb soll die Patientenleitlinie zeitnah zum ärztlichen Gespräch über die mögliche Behandlung ausgehändigt werden.

Nach Publikation der ärztlichen Leitlinie wird zeitnah eine Patientenleitlinie angefertigt, welche ebenfalls auf der Internetseite des Leitlinienprogramms Onkologie zu finden ist. Darüber hinaus sollen Kontaktdaten der (Krebs-)Selbsthilfe und weiterer Beratungsangebote vermittelt werden (z. B. KiP des ÄZQ www.patienten-information.de/kurzinformationen) (s. Kapitel [3.4 Selbsthilfe](#)).

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 3.3

Es ist darauf hinzuweisen, dass der Patient:

- a) ausreichend Zeit für die Beschaffung von Informationen und für die Behandlungsentscheidung hat,

- b) in den Beratungsgesprächen Fragen stellt, welche er sich vorher möglichst notiert hat, und
- c) eine Zweitmeinung bei einem anderen Facharzt oder einer anderen Fachklinik einholen kann.

3.1.1. Diagnosemitteilung

Sobald die pathohistologische Diagnose Peniskarzinom gesichert ist, ist der Patient durch seinen behandelnden Arzt nach den oben beschriebenen Kriterien aufzuklären.

3.1.2. Aufklärung über die Behandlung

3.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bedürfnisse bei Krebs-Überlebenden sollen exploriert werden und entsprechende Unterstützungsangebote sowie gesundheitsfördernde Maßnahmen bei Folgestörungen vermittelt werden.
	Starker Konsens 100 %

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 3.4

Der aufklärende Arzt hat die Empfehlungen für eine spezielle Behandlungsform, insbesondere, wenn eine fallbezogene und konsensusbasierte Behandlungsempfehlung einer multidisziplinären Konferenz vorliegt, zu erläutern und die Prinzipien der Behandlung, deren Nutzen und Risiken darzustellen.

Die Möglichkeiten alternativer Behandlungsformen oder die Teilnahme an einer klinischen Studie sind möglichst zu erklären. Auswirkungen auf die Lebensführung des Patienten und seine Lebensqualität müssen erörtert werden.

Bei in der Leitlinie aufgeführten medikamentösen Therapien mit Anwendung außerhalb der arzneimittelrechtlichen Zulassung müssen die Patienten über den „Off-Label“-Gebrauch aufgeklärt werden.

Der Einfluss der Therapie auf die Fertilität ist Bestandteil der Aufklärung. Männer mit nicht abgeschlossener Familienplanung sind über die Möglichkeiten fertilitätserhaltender Maßnahmen zu informieren und bei Bedarf an entsprechende Experten zur Beratung weiterzuvermitteln [14].

Bezüglich der tumorassoziierten Fatigue als Folge adjuvanter Therapien und der vorliegenden Evidenz für präventive Strategien (körperliche Aktivität, edukative Maßnahmen) ist der Patient frühzeitig über präventive Möglichkeiten zu informieren [23].

Der Patient ist über Maßnahmen zur Vermeidung eines Lymphödems, über die Notwendigkeit der onkologischen Nachsorge, über Möglichkeiten der Rehabilitation sowie soziale, finanzielle und psychoonkologische Unterstützung zu informieren [14]. Für die oben genannten Bereiche (Rehabilitation, Sozialberatung, Psychoonkologie) sind bei Bedarf weiterführende fachliche Beratungen zu empfehlen und in die Wege zu leiten.

Ängste, Sorgen, Belastbarkeit, Informationsbedarf, Behandlungserwartungen und die Präferenzen des Patienten sind vom Arzt bei Diagnosestellung, vor, während und nach der Therapie, beim Rezidiv sowie im Fall der fortschreitenden Erkrankung gezielt zu erfassen [11, 14-16]. Hierzu zählt auch, dass Patienten über „normale und unauffällige“ Untersuchungsergebnisse sowie den Behandlungsverlauf informiert werden (Rückversicherung) und prognostische Informationen erhalten (Lebensplanung) [14, 18, 19].

Patienten haben jederzeit das Recht auf Einsichtnahme in die klinische Dokumentation und Anspruch auf Kopien von Untersuchungsunterlagen (z. B. Arztbriefe). Grundsätzlich haben Patienten das Recht, Arzt und Krankenhaus frei zu wählen und zu wechseln sowie eine zweite Meinung einzuholen.

Patienten sind beim Wunsch nach weiteren Informationen zu bestärken und dabei durch direkte und praktische Hilfestellungen zu unterstützen [14, 22, 24]. Hierzu zählen Hinweise auf schriftliche Informationen (insbesondere Patientenleitlinien und Entscheidungshilfen), Adressen von Selbsthilfegruppen, Hotlines sowie Internetadressen. Der Patient ist auch dazu anzuhalten, eigene Behandlungsunterlagen zu sammeln.

Der Wunsch nach Information und die Einbeziehung in medizinische Entscheidungen sind bei betroffenen Patienten sehr unterschiedlich ausgeprägt und können sich über die Zeit verändern [14, 25, 26].

3.2. Psychoonkologische Betreuung

3.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten und ihre Angehörigen sollen im gesamten Krankheits- und Behandlungsverlauf bedarfsorientiert Zugang zu adäquaten Informationen und aufklärenden Gesprächen haben.
	Konsensstärke 100 %
3.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Das niederschwellige Angebot einer psychosozialen Beratung, Begleitung und Behandlung sollten allen Betroffenen und ihren Angehörigen in jeder Phase der Erkrankung, auch langfristig, zur Verfügung stehen.
	Konsensstärke 81 %
3.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Alle Patienten sollen ein Screening auf psychosoziale Belastungen erhalten. Ein psychoonkologisches Screening sollte frühestmöglich in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus eines Patienten (z. B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt im Krankheitsverlauf durchgeführt werden.
	Leitlinienadaption: [27], Konsensstärke 95 %

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 3.5, 3.6 und 3.7

Psychosoziale Beratung und Behandlung von Patienten mit einem Peniskarzinom sind ein integraler Bestandteil der onkologischen Diagnostik, Therapie und Nachsorge und stellen eine interdisziplinäre Aufgabe aller beteiligten Behandler dar [27, 28]. Psychoonkologische Maßnahmen sind in das onkologische Behandlungsgesamtkonzept zu integrieren. Hierfür muss der behandelnde Arzt über eine psychoonkologische Basiskompetenz verfügen [29, 30]. Darüber hinaus ist eine Integration einer psychoonkologisch geschulten Fachkraft in das Team der Behandelnden erstrebenswert.

Die psychoonkologische Betreuung umfasst die patientengerechte Information und Beratung, eine qualifizierte psychoonkologische Diagnostik sowie das frühzeitige und langfristige Angebot einer gezielten psychosozialen individualisierten Unterstützung bei der Bewältigung der Erkrankung, der Behandlung und den auftretenden Nebenwirkungen und Folgeproblemen [31].

Die diagnostische Abklärung sowie die Indikationsstellung für psychoonkologische Interventionen hat entsprechend der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung erwachsener Krebspatienten“ zu erfolgen [27]. Dies beinhaltet, dass der Patient frühzeitig nach Diagnosestellung über die Möglichkeiten von psychoonkologischen Interventionen informiert wird. Die Feststellung der psychosozialen Belastungen ist regelmäßig systematisch zu erfassen. Ein Großteil der psychischen Belastungen und Störungen bei Krebspatienten wird nicht ausreichend diagnostiziert und daher auch nicht therapiert [32]. Es sollten standardisierte und validierte Screeningverfahren eingesetzt werden, welche frühzeitig und in angemessenen Abständen (klinisch indiziert oder bei Veränderungen des Erkrankungsstatus) angewandt werden. Als Screeninginstrumente werden z. B. das Distress-Thermometer [33] oder die deutsche Version der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) [34] empfohlen. Zusätzlich soll der individuelle psychosoziale Unterstützungswunsch erfragt werden.

In der klinischen Praxis ist es wichtig, Patienten mit psychosozialen Risikoprofil für schwerwiegende Störungen zu identifizieren. Die routinemäßige Verwendung standardisierter und validierter Fragebögen für solche Patienten ist sehr hilfreich, da sie Patienten mit erheblichem Risiko für psychologische Probleme identifizieren können und die Notwendigkeit einer psychoonkologischen Intervention anzeigen. Nach Behandlungen mit tiefgreifenden Veränderungen im Körperbild, wie penilen Krebsbehandlungen, ist dies deshalb grundsätzlich durchzuführen.

3.3. Palliativversorgung und Frühintegration

3.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Alle Patienten mit einer Krebserkrankung sollen unabhängig vom Krankheitsstadium Zugang zu Informationen über Palliativversorgung haben.
	Leitlinienadaption: [35]; Konsensstärke 89 %

3.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Peniskarzinom-Patienten im fortgeschrittenen oder metastasierten bzw. nicht-heilbaren Stadium sollen bedarfsorientiert palliativmedizinisch mitbetreut werden.
	Konsensstärke 100 %

In der S3-Leitlinie „Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung“ wird die Rolle der Palliativversorgung ausführlich dargestellt [35]. In der folgenden Darstellung wurden Kernaussagen der genannten S3-Leitlinie für Palliativmedizin in die vorliegende Leitlinie für das Peniskarzinom entsprechend modifiziert eingearbeitet.

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 3.8

Grundsätzlich ist jedem von einer Krebserkrankung betroffenen Patienten bereits mit Diagnosestellung niederschwellig Zugang zu Informationen zur Palliativversorgung zu gewähren (z. B. in Form von ausliegenden Flyern). Gegebenenfalls wird der Patient von sich aus nach Gesprächen mit einer an der Behandlung beteiligten Person über die Palliativversorgung suchen. Das bedeutet für die behandelnde Person die Bereitschaft, in ein offenes Gespräch mit dem Patienten zu diesem Thema zu treten und ihn, wenn nötig, weiter zu vermitteln [35].

Im Rahmen von Krebserkrankungen hat das Konzept der „Frühintegration“ der Palliativversorgung (Synonyme: *early palliative care*, *early integration*) heute zunehmend Bedeutung. Darunter versteht man, dass die onkologische und palliativmedizinische Versorgung von Patienten mit einer nicht heilbaren Erkrankung frühzeitig und routinemäßig in die Behandlung integriert werden. Im englischen Sprachraum wird meist von „*early palliative care*“ gesprochen, während von deutschen Arbeitsgruppen häufig der Begriff „Frühintegration“ verwendet wird [36]. Es wurde gezeigt, dass eine frühzeitige und routinemäßige Kooperation in einem begleitenden Versorgungskonzept mit Palliativversorgung effektiv und wirksam ist [37-39]. Dementsprechend hat die Integration spezialisierter Palliativteams in die Behandlung onkologischer Patienten – in Abhängigkeit von der Phase der Krebserkrankung – zu erfolgen und im Verlauf den Belastungen und Bedürfnissen der Patienten und ihrer Angehörigen angepasst zu werden. Bei einer stadienabhängigen Integration ist die frühzeitige Beratung durch Mitglieder eines Palliativteams auch bei asymptomatischen, relativ unbelasteten Patienten von Nutzen [38, 40, 41]. Für Patienten und ihre Angehörigen ist es wichtig, von den Möglichkeiten und der Erreichbarkeit spezialisierter Palliativversorgung zu erfahren, Schwellenängste zu überwinden und die Möglichkeit zu haben, bisher nicht identifizierte oder berücksichtigte Bedürfnisse in das Behandlungskonzept mit aufzunehmen [38-40, 42].

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 3.9

Spätestens mit der Feststellung einer progredienten, nicht heilbaren Erkrankung muss eine Integration der Palliativversorgung in das weitere Behandlungskonzept erfolgen. Die Aufklärung über den palliativen Charakter der weiteren Behandlung ist primär Aufgabe des behandelnden Arztes. Die Aufklärung über die Inhalte der Palliativversorgung kann auch durch ein nicht-ärztliches Mitglied des Palliativteams erfolgen.

3.4. Selbsthilfe

3.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Männer mit Peniskarzinom soll der Zugang zu Selbsthilfegruppen ermöglicht werden.
	Konsensstärke 85 %

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 3.10

Die Selbsthilfe gilt in Deutschland als "vierte Säule" im Gesundheitswesen. Die Selbsthilfeförderung wurde 2000 in § 20 Absatz 4 SGB V verpflichtend geregelt [43]. Die sogenannte Krebsselfhilfe ist als ergänzender und eigenständiger Partner im Versorgungsspektrum etabliert.

In den S3-Leitlinien Psychoonkologie und Palliativmedizin wird empfohlen, über Angebote der Krebsselfhilfe zu informieren und Informationsmaterialien anzubieten [27, 44]. Aktuelle Kontaktdaten der Selbsthilfegruppierungen sowie weiterer Selbsthilfeanbieter sind über die Nationale Kontaktstelle für Selbsthilfe (www.nakos.de) abrufbar. Ob und in welcher Form die Angebote der Krebsselfhilfe durch Betroffene und Angehörige genutzt werden, liegt im Ermessen des Patienten.

Da das Peniskarzinom eine seltene Krebserkrankung ist, gibt es keine speziellen Selbsthilfegruppen. Daher muss bei Bedarf an andere Selbsthilfegruppen verwiesen werden, z. B. Prostatakrebsselfhilfe. (www.prostatakrebs-bps.de; www.hausderkrebselfhilfe.de).

4. Epidemiologie, Ätiologie und Pathologie

4.1. Definition von Peniskarzinomen

Das Peniskarzinom ist ein maligner Tumor, der von der epithelialen Oberfläche der Glans penis, des Sulcus coronarius oder des inneren Blattes des Präputiums ausgeht. Peniskarzinome der Schafthaut sind extrem selten. Karzinome der penilen Harnröhre, Sarkome, Melanome, hämatologische Tumoren und primäre Hauttumoren sind nicht Gegenstand dieser Leitlinie.

4.2. Epidemiologie

Das Peniskarzinom ist weltweit ein seltener Tumor, zeigt jedoch regional Unterschiede in den Inzidenzraten. In Teilen Südamerikas, Asiens und Afrikas ist er häufiger und macht dort bis zu 10 % der malignen Neoplasien bei Männern aus [45, 46]. In den nordafrikanischen und den arabischen Ländern sowie in Israel ist das Peniskarzinom dagegen extrem selten (< 1 Erkrankungsfall auf 1 Million Männer) [46]. In Deutschland wurden im Jahr 2014 insgesamt 950 Neuerkrankungen diagnostiziert [47], das jährliche Erkrankungsrisiko liegt somit bei zwei auf 100.000 Männern (rohe Inzidenzrate) [46]. Die Neuerkrankungsraten nehmen kontinuierlich mit dem Alter zu. Bei den über 85-Jährigen erkranken etwa 12/100.000 Männer. Im Mittel erkranken die Männer mit 70 Jahren [48]. Die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate liegt bei 1,3 auf 100.000 Männer (alte Europastandardbevölkerung) [48]. Die Überlebensaussichten sind, gemessen an anderen Krebserkrankungen des Mannes, überdurchschnittlich gut, allerdings niedriger als beim Hoden- oder Prostatakarzinom. Das relative 5-Jahres-Überleben liegt bei 71 %. In 2014 verstarben insgesamt 197 Männer am Peniskarzinom [47].

Entsprechend der verschiedenen pathogenetischen Mechanismen bei der Entstehung des Peniskarzinoms werden die Plattenepithelkarzinome des Penis anhand der aktuellen WHO-Klassifikation in HPV- und nicht-HPV-assoziierte Tumoren klassifiziert [49]. Etwa die Hälfte der Peniskarzinome sind vermutlich mit HPV der Hochrisikogruppe assoziiert [50].

Penile Vorläuferläsionen werden in den deutschen Krebsregisterdaten seltener registriert als die invasiven Krebserkrankungen (zuletzt jährlich etwa 180 Fälle), wobei eine Untererfassung möglich erscheint. Männer mit penilen Vorläuferläsionen waren im Durchschnitt drei Jahre jünger bei Diagnosestellung als Männer mit einem invasiven Karzinom [48].

4.3. Risikofaktoren und Prävention

4.1.	Konsensbasiertes Statement
EK	Zirkumzision im Kindesalter und Genitalhygiene senken das individuelle Risiko, an einem Peniskarzinom zu erkranken.
	Konsensstärke 100 %

4.2.	Konsensbasiertes Statement
EK	Das Risiko, an einem HPV-assoziierten Peniskarzinom zu erkranken, kann durch eine HPV-Impfung von Jungen im Alter von 9-14 Jahren reduziert werden (s. [51, 52]).
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundinformationen: Zu Statement 4.1

Nach derzeitiger Auffassung existieren mindestens zwei pathogenetische Wege, auf denen ein Peniskarzinom entstehen kann [53, 54]. Ein Teil der Karzinome ist statistisch gehäuft mit einer chronischen Balanoposthitis oder eines Lichen sclerosus assoziiert [55, 56], sodass diese Erkrankungen als präkanzeröse Läsionen diskutiert werden. Risikofaktoren sind weiterhin eine Phimose, eine lange Vorhaut und eine mangelhafte Genitalhygiene [57]. Der zweite Pathogeneseweg ist auf eine Infektion mit HPV der Hochrisikogruppe, besonders HPV-Typ 16 und 18, zurückzuführen (siehe auch Kapitel [4.4.3 Peniskarzinome und HPV](#) [58]).

Eine Zirkumzision im Kindesalter reduziert das Risiko der Karzinomentstehung, wobei als Faktoren die reduzierte Oberfläche des penilen Epithels, die verbesserten Hygienebedingungen und eine reduzierte Suszeptibilität gegenüber HPV durch eine vermehrte Keratinisierung des Epithels diskutiert werden [59].

Hintergrundinformationen: Zu Statement 4.2

Von initialen Zellschäden bis zur Entwicklung von prämaligen Epithelläsionen, Präkanzerosen und schließlich Peniskarzinomen werden Pathogenese-Intervalle von 20 bis 30 Jahren angenommen. Seit Einführung der HPV-Impfstoffe 2006 und ersten Empfehlungen zur HPV-Impfung bei Jungen 2012/13 können deshalb noch keine Studien darüber vorliegen, ob und in welchem Maße eine systematische HPV-Impfung von Jungen das Risiko für ein späteres Peniskarzinom senken wird. In Analogie zur Wirksamkeit der HPV-Impfstoffe bei der Verhinderung von Präkanzerosen weiblicher Anogenitalkarzinome wird aber ein protektiver Effekt auch für das Peniskarzinom wissenschaftlich begründet unterstellt [52, 60, 61].

Im Gegensatz zu der offiziellen deutschen HPV-Impfempfehlung für Jungen [52] wurden beispielsweise in England und Griechenland gezielte HPV-Impfprogramme auch für Männer in Risikogruppen beschlossen [62]. In der deutschen S3-Leitlinie zur Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien von 2013 wurde ebenfalls das erhöhte Risiko für Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), an HPV-assoziierten Tumoren zu erkranken, bereits beschrieben und die Präventivimpfung empfohlen [51]. In den Leitlinien der Europäischen AIDS-Gesellschaft wird für alle Menschen, die mit einer HIV-

Infektion leben, bis zum 26. Lebensjahr-, und für alle HIV-positiven MSM bis zum 40. Lebensjahr empfohlen, eine Impfung mit drei Impfdosen des 9-valenten HPV-Vakzine durchzuführen [63].

In der deutsch-österreichischen Leitlinie „Anale Dysplasien und Analkarzinome bei HIV-Infizierten“ werden jährliche Screenings auf Analkarzinome und deren Vorstufen für HIV-Infizierte empfohlen, welche die Inspektion der Genitalien mit einschließt [64].

4.4. Pathologie

4.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Der pathologische Befundbericht soll eine Klassifikation der histologischen Subtypen des Peniskarzinoms entsprechend der aktuellen WHO-Klassifikation enthalten.
	Konsensstärke 100 %

4.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vorläuferläsionen und entzündliche Begleiterkrankungen sollen im pathologischen Befund berichtet werden.
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 4.3

Die Klassifikation des Peniskarzinoms in histologische Subtypen gibt nicht nur Hinweise auf die Pathogenese im individuellen Fall, sondern liefert darüber hinaus wichtige prognostische Informationen [65]. Am häufigsten ist das Plattenepithelkarzinom vom gewöhnlichen Typ. Das pseudohyperplastische Karzinom entsteht typischerweise auf dem Boden eines Lichen sclerosus und ist durch eine gute Prognose gekennzeichnet [66]. Die Diagnose eines verrukösen Karzinoms sollte ausschließlich unter Berücksichtigung der typischen histologischen Kriterien einschließlich des p16-Status gestellt werden [67]. Im Gegensatz zu den anderen exophytischen Karzinomen (papilläres Karzinom NOS, papillär-basaloide Karzinom, warziges Karzinom) wird dem typischen verrukösen Karzinom die Fähigkeit zur Metastasierung abgesprochen. Das Lymphoepitheliom-ähnliche Karzinom ist im Gegensatz zum lymphoepithelialen Karzinom des Kopf-Hals-Bereiches nicht mit einer Epstein-Barr-Virusinfektion, sondern mit einer HPV-Infektion assoziiert [68].

Hintergrundinformationen zu Empfehlung 4.4

Die aktuelle WHO-Klassifikation unterscheidet folgende, nicht-invasive, histologische Vorläuferläsionen [49]:

- Nicht-HPV-assoziierte Penile intraepitheliale Neoplasie (differenzierte PeIN)
- HPV-assoziierte Penile intraepitheliale Neoplasie (basaloide PeIN, warzige PeIN, warzig-basaloide PeIN)

- Seltene Muster der Penilen intraepithelialen Neoplasie (pleomorphe PeIN, spindelzellige PeIN, klarzellige PeIN, pagetoide PeIN)
- Extramammärer Morbus Paget

Das parallele Vorhandensein von Vorläuferläsionen gibt Hinweise auf die Pathogenese und die histologische Subtypisierung des invasiven Karzinomanteils [56, 69-71]. Bei organerhaltenden Operationsverfahren können Vorläuferläsionen abseits des Primärtumors das Risiko für ein Lokalrezidiv erhöhen.

Tabelle 8: WHO-Klassifikation der histologischen Subtypen des Peniskarzinoms [49] (Übersetzung durch die Autoren der Leitliniengruppe)

1. Nicht-HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinome
Plattenepithelkarzinom, gewöhnlicher Typ
Pseudohyperplastisches Karzinom
Verruköses Karzinom <ul style="list-style-type: none"> • Reines verruköses Karzinom • Carcinoma cuniculatum
Papilläres Karzinom NOS (not otherwise specified)
Adenosquamöses Karzinom
Sarkomatoides Plattenepithelkarzinom
Mischdifferenziertes Karzinom
2. HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinome
Basaloides Karzinom <ul style="list-style-type: none"> • Papillär-basaloides Karzinom
Warziges (kondylomatöses) Karzinom <ul style="list-style-type: none"> • Warzig-basaloides Karzinom
Klarzelliges Karzinom
Lymphoepitheliom-ähnliches Karzinom
3. Andere, seltene Karzinome

4.4.1. Grading

4.5.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Der pathologische Befundbericht soll ein Grading des Peniskarzinoms enthalten.
	Konsensstärke 95 %

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 4.5

Das histopathologische Grading wurde in mehreren, vorwiegend retrospektiven Studien als signifikanter prognostischer Parameter identifiziert [72-76]. Als Besonderheit des Peniskarzinoms ist das Grading darüber hinaus Teil der T-Kategorie bei der TNM-Klassifikation, indem der Grad beim pT1-Tumor zwischen einer pT1a- und einer pT1b-Kategorie differenziert dargestellt wird. Allerdings wurde bislang kein einheitliches Grading-System verbindlich festgelegt und eine Studie zeigte eine relativ hohe Interobserver-Variabilität beim Peniskarzinom (mittlerer Kappa-Koeffizient: 0,34) [77].

4.4.2. Prognostische Faktoren

4.6.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zusätzlich zum histologischen Tumortyp und Grading des Peniskarzinoms soll der pathologische Befundbericht zum Primärtumor Aussagen zu folgenden prognostischen Faktoren enthalten: <ul style="list-style-type: none"> • anatomische Lokalisation, • perineurale Invasion, • Infiltrationstiefe, • Lymphgefäßinvasion, • venöse Gefäßinvasion, • Wachstumsmuster an der Invasionsfront.
	Konsensstärke 100 %

4.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Der pathologische Befundbericht der Lymphknoten soll die Zahl und Lokalisation der präparierten Lymphknoten, die Zahl der befallenen Lymphknoten und die maximale Metastasengröße enthalten sowie Aussagen darüber, ob die Metastase auf den Lymphknoten beschränkt bleibt oder die Lymphknotenkapsel überschreitet.
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 4.6

Es existieren einige retrospektive Studien zu prognostischen morphologischen Faktoren beim Peniskarzinom, die allerdings meistens durch eine geringe Fallzahl

limitiert sind [78]. Als Besonderheit des Peniskarzinoms ist die lymphovaskuläre Invasion (L1) darüber hinaus Teil der T-Kategorie bei der TNM-Klassifikation, indem ein L1-Status beim pT1-Tumor zwischen einer pT1a- und einer pT1b-Kategorie differenziert. Es gibt mehrere retrospektive Studien, die eine prognostische Relevanz einer perineuralen Tumorinvasion im Primärtumor zeigen [53, 76].

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 4.7

Die Studienlage zeigt, dass der inguinale Lymphknotenstatus den wichtigsten prognostischen Faktor des Peniskarzinoms darstellt [78]. In einer prospektiven Studie konnte darüber hinaus eine prognostische Signifikanz einer extranodalen Tumorausdehnung bei Lymphknotenmetastasierung gezeigt werden [79]. Eine sorgfältige histopathologische Aufarbeitung der Präparate inguinaler Lymphknoten ist deshalb erforderlich.

4.4.3. Peniskarzinome und HPV

4.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Der pathologische Befundbericht soll eine Aussage darüber enthalten, ob das Peniskarzinom mit einer HPV-Infektion assoziiert ist.
Evidenzlevel 3	[80]
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 4.8

Nach derzeitiger Studienlage sind ca. 50 % der Peniskarzinome in Europa und weltweit mit einer HPV-Infektion assoziiert [50]. Zur Beantwortung der Frage, ob Patienten mit einer HPV-Infektion eine bessere Prognose haben, wurde eine systematische Literatursuche durchgeführt. In einem systematischen Review mit Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass Peniskarzinom-Patienten mit Nachweis von HPV bzw. des Markers p16 ein besseres krankheitsspezifisches Überleben aufweisen [80].

Allerdings muss berücksichtigt werden, dass die aktuelle histologische Subklassifikation der WHO-Klassifikation bereits Aussagen zur HPV-Assoziation des Tumors liefert (siehe Empfehlung 4.3.). Nach WHO-Klassifizierung sind sowohl bei HPV-abhängigen als auch HPV-unabhängigen Peniskarzinomen histologische Subtypen besserer und schlechterer Prognose nebeneinander enthalten. Damit kann die HPV-Assoziation schwerlich entscheidend der einzige Prognosefaktor sein.

4.4.4. Molekularbiologie

4.9.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel	Es existieren bislang keine molekularbiologischen Marker, die für die Routinediagnostik des Peniskarzinoms empfohlen werden können.
3	
	[80, 81]
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundinformationen: Zu Statement 4.9

Die Studienlage zu molekularbiologischen Markern beim Peniskarzinom ist sehr dürftig und basiert auf retrospektiven Untersuchungen mit geringen Fallzahlen, die darüber hinaus auch mit sehr unterschiedlichen Methoden durchgeführt wurden. Ein aneuploider Chromosomenstatus, Allel-Imbalancen an verschiedenen Chromosomenloci, MYC-Amplifikationen und epigenetische Alterationen waren in kleinen Studien mit dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen und/oder dem Gesamtüberleben korreliert [82-85].

Die Studienlage zur immunhistologischen Expression von p16INK4a zeigt ein besseres Gesamtüberleben und/oder rezidivfreies Überleben bei p16-Positivität [80, 81, 86]. Eine abnormale immunhistologische Expression von p53 war in mehreren Studien mit einem schlechteren Gesamtüberleben, Tumorrezidiven und/oder dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen assoziiert [87-95].

Die Studienlage zum Proliferationsmarker Ki-67 zeigt überwiegend eine Assoziation mit dem Lymphknotenstatus und dem Gesamtüberleben [96, 97]. Die Datenlage zu Markern der Immuncheckpoint-Inhibition sind noch im Anfangsstadium [98, 99].

4.4.5. Penisbiopsie

4.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Biopsietechnik für die initiale Diagnosestellung soll eine hinreichend große Gewebemenge aus repräsentativen Tumorarealen liefern, um eine sichere histopathologische Diagnosestellung zu garantieren.
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 4.10

Die Diagnose eines Peniskarzinoms kann üblicherweise in fortgeschrittenen Stadien schon durch die klinische Untersuchung und die Inspektion vermutet werden. Dennoch erfordert die sichere Abgrenzung von entzündlichen Erkrankungen und anderen, nicht-epithelialen Neoplasien eine histologische Diagnosesicherung vor Einleitung der definitiven Therapie.

Die Art der Biopsietechnik (Punch-Biopsie, Inzisions-Biopsie, Exzisions-Biopsie) und die Zahl der entnommenen Gewebeproben muss an die Tumorlokalisation und an den makroskopischen Tumoraspekt angepasst werden. In der Regel sind mindestens zwei getrennte Biopsie-Entnahmen aus Tumorrand und Zentrum sinnvoll. Die Größe und die Entnahmetiefe der Biopsieproben sollen sicherstellen, dass die invasive Front des Tumors erfasst ist. Nach einer Studie kam es in 30 % der Fälle zu Diskrepanzen zwischen Biopsie und Penektomiepräparat bezüglich der histologischen Subklassifikation und des Gradings. In 91 % war keine definitive Aussage zur Invasionstiefe möglich [100].

Bei kleinen oder ausschließlich auf das Präputium eindeutig begrenzten Peniskarzinomen kann eine sanierende Exzisionsresektion (beispielsweise durch radikale Zirkumzision) auch ohne vorausgehende histologische Diagnosesicherung erfolgen, wenn dadurch kosmetisch und funktionell keine Nachteile für den Patienten entstehen.

Eine Untersuchung der primären Biopsien oder Resektate als Schnellschnittproben ist nur in Ausnahmefällen sinnvoll, da durch die Gefrierschnitt-Technik die Aussagen zur Dignität erschwert sein können (insbesondere bei hochdifferenzierten Tumoren), und Aussagen zur histologischen Subtypisierung und zum Grading nur eingeschränkt möglich sind.

4.4.6. Intraoperative Schnellschnitte und chirurgische Absetzungsränder

Ziel der chirurgischen Therapie des Peniskarzinoms ist die vollständige Tumorentfernung mit negativen Schnitträndern. Letztere können durch die pathohistologische Schnellschnittuntersuchung bereits intraoperativ gesichert werden [101]. Die anatomische Lokalisation der Schnellschnitte und das Ausmaß des tumorfreien Sicherheitsabstandes werden prinzipiell durch das individuelle Risiko und das Ausmaß der Resektion vorgegeben. Da bevorzugte Ausbreitungsformen des Peniskarzinoms entlang von Perineuralspalten der penilen Faszie und intramukosal entlang der penilen Harnröhre beschrieben sind, verdienen diese Regionen besondere Beachtung [102].

5. Stadieneinteilung und Klassifikationssysteme

5.1. TNM Klassifikation

5.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach Diagnose eines Peniskarzinoms soll die Feststellung der anatomischen Ausbreitung mittels der aktuellen TNM-Klassifikation erfolgen.
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 5.1

Die aktuelle TNM-Klassifikation liegt in der 8. Auflage vor und stammt aus 2017 [103]. Die Klassifikation gilt nur für Karzinome. Eine histologische Diagnosesicherung ist erforderlich.

Verfahren zur Bestimmung der T-, N- und M-Kategorien sind:

T-Kategorien: Klinische Untersuchungen und Endoskopie

N-Kategorien: Klinische Untersuchungen und bildgebende Verfahren

M-Kategorien: Klinische Untersuchungen und bildgebende Verfahren

Anatomische Unterbezirke

1. Präputium (C60.0)
2. Glans penis (C60.1)
3. Penisschaft (C60.2)

Regionäre Lymphknoten

Die regionären Lymphknoten sind die oberflächlichen und tiefen Leisten- und die Beckenlymphknoten.

TNM: Klinische Klassifikation

T-Primärtumor

- TX Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0 Kein Anhalt für Primärtumor
- Tis Carcinoma in situ (penile intraepitheliale Neoplasie)
- Ta Nichtinvasives lokalisiertes Plattenepithelkarzinom
- T1 Glans: Tumor infiltriert Lamina propria; Vorhaut: Tumor infiltriert Dermis, Lamina propria oder Dartos'sche Faszie;

Schaft: Tumor infiltriert das Bindegewebe zwischen Epidermis und Corpora unabhängig von der Lokalisation;

Alle: Lokalisation mit/ohne lymphovaskuläre oder perineurale Infiltration und/oder schlecht differenziert/undifferenziert

- T1a Tumor ohne lymphovaskuläre oder perineurale Infiltration, nicht schlecht differenziert/undifferenziert/sarkomatoid
- T1b Tumor mit lymphovaskulärer Infiltration und/oder perineuraler Invasion *oder* ist schlecht differenziert/undifferenziert/sarkomatoid
- T2 Tumor infiltriert Corpus spongiosum (entweder Glans oder ventraler Schaft) mit/ohne Invasion der Urethra
- T3 Tumor infiltriert Corpus cavernosum (eingeschlossen Tunica albuginea) mit/ohne Invasion der Urethra
- T4 Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen (z. B. Skrotum, Prostata, Schambein)

N – Regionäre Lymphknoten (klinisch)

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine palpablen oder sichtbar vergrößerten Leistenlymphknoten
- N1 Ein palpabler unilateraler Leistenlymphknoten
- N2 Multiple oder bilaterale palpable mobile Leistenlymphknoten
- N3 Fixierte Leistenlymphknotenpakete *oder* uni- oder bilaterale pelvine Lymphadenopathie

M – Fernmetastasen

- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen

pTNM: Pathologische Klassifikation

Die pT-Kategorien entsprechen der T-Kategorien. Die pN-Kategorien basieren auf Biopsien oder chirurgischer Entfernung.

- pNX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- pN0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- pN1 Metastase(n) in einem oder zwei Leistenlymphknoten
- pN2 Metastasen in mehr als zwei unilateralen inguinalen oder bilateralen Leistenlymphknoten
- pN3 Metastase(n) in Beckenlymphknoten (uni- oder bilateral), oder extranodale Ausbreitung regionärer Lymphknotenmetastasen

Tabelle 9: Stadien

Stadium 0	Tis	N0	M0
	Ta	N0	M0
Stadium I	T1a	N0	M0
Stadium IIA	T1b, T2	N0	M0
Stadium IIB	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium IIIB	T1, T2, T3	N2	M0
Stadium IV	T4	Jedes N	M0
	Jedes T	N3	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

6. Diagnostik und Stadiendiagnose

6.1. Primärtumor

Prognose und Lebensqualität der Männer mit einem Peniskarzinom hängen einerseits von einer frühzeitigen Erkennung des Primärtumors und andererseits von der rechtzeitigen Feststellung und Sanierung einer lymphogenen Metastasierung ab. Die 5-Jahres-Überlebensraten mit 85 % für organbegrenzte Erkrankungen, 59 % für lymphogen metastasierte Tumoren, aber nur 11 % bei fernmetastasierten Fällen verdeutlichen die besondere Bedeutung der Diagnosestellung in frühen Krankheitsstadien [104].

Für das Peniskarzinom gibt es keine spezielle Vorsorgeuntersuchung. Im klinischen Alltag sind häufig Verzögerungen der Diagnose durch Versäumnisse der Patienten, aber auch der primär konsultierten Ärzte zu verzeichnen [61].

6.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei unklaren penilen Läsionen soll frühzeitig eine histologische Diagnosesicherung erfolgen.
	Konsensstärke 86 %
6.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Lokalisation, Größe, Wachstumsmuster und Verschieblichkeit des Primärtumors sollen untersucht und dokumentiert werden. Anamnestisch soll die aktuelle Sexualfunktion dokumentiert werden.
	Konsensstärke 95 %
6.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Zum primären Staging beim Peniskarzinom sollen Schnittbildverfahren und deren radiologisch-nuklearmedizinische Hybrid-Bildgebungsverfahren nur bei T3/T4 Tumoren oder positivem Lymphknotenstatus eingesetzt werden.
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 6.1

Jede Verzögerung der Diagnostik des Primärtumors sowie des Lymphknotenstatus können zu entscheidenden Verschlechterungen der Prognose beim Peniskarzinom führen [78, 105]. Während die aus Scham oder Angst patientenseitig bedingten Diagnoseverzögerungen [29] wohl kaum zu verhindern sind, müssen iatrogene Zeitverzögerungen unbedingt vermieden werden. Die immer noch gängige Praxis unklare penile Läsionen lange mit Salben zu behandeln sowie die früher empfohlene wochenlange antibiotische Therapie bei inguinalen Lymphknotenschwellungen und Peniskarzinomen darf ausdrücklich nicht mehr erfolgen [106].

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 6.2

Die angeblich einfache „Blickdiagnose“ des Peniskarzinoms steht im Widerspruch zu den unter [4.4.5](#) festgestellten histologischen Diagnoseabweichungen (s. Kapitel [4.4.5 Penisbiopsie](#)). Condylomata acuminata, insbesondere nach Anwendung lokaler Externa, Condylomata gigantea (Buschke-Löwenstein-Tumor), Condylomata lata sowie ulzeröse Geschlechtskrankheiten mit inguinalen Lymphknotenvergrößerungen können klinisch den Peniskarzinomen stark ähneln. Die Carcinoma in situ (CIS)-Befunde der Peniskarzinome können makroskopisch nicht von lichenoiden Epithelveränderungen und chronischen Dermatosen unterschieden werden [107, 108]. Eine histologische Diagnostik ist deshalb unabdinglich.

Zusätzlich zur Befundbeschreibung des Primärtumors ist eine Fotodokumentation durchaus sinnvoll. Für die Beurteilung der Tiefeninfiltration kann auch die Sonographie (mit und ohne Doppler-Modus oder Kontrastmittelapplikation) sinnvoll sein [109]. Alternativ kann die Infiltrationstiefe des Peniskarzinoms auch mittels Magnetresonanztomographie (MRT) nach artifizieller Erektion abgeschätzt werden [110]. Allerdings ist diese Untersuchung für Patienten mit Peniskarzinom oft schmerzhaft und wird deshalb nicht grundsätzlich empfohlen (siehe Empfehlung 6.3.).

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 6.3

Die Frage der Tumorausdehnung und Infiltrationstiefe lässt sich aufgrund der räumlichen Auflösung in der Schnittbildgebung mit Computertomographie (CT) oder MRT für den Primärtumor nicht befriedigend klären [111, 112]. Lont et al. verglichen bei 33 Patienten die klinische Untersuchung, die Ultrasonographie und das MRT zur Beurteilung der Tumorgöße und zur Vorhersage der Infiltrationsgröße. Dabei wurde durch die klinische Untersuchung die Tumorgöße am besten ermittelt (Sensitivität). Auch die Spezifität war dabei am höchsten (100 %; im Vergleich zur Sonografie 97 % und dem MRT 91 %) [111].

Auch wenn die meisten Peniskarzinome im Fluorodeoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie Computertomographie (FDG-PET-CT) darstellbar sind, bestehen erhebliche Einschränkungen bei der räumlichen Auflösung [112]. In einer weiteren Untersuchung wurden histopathologische Befunde mit dem präoperativen FDG-PET-CT bei 13 Patienten verglichen. Dabei betrug die Sensitivität und die Spezifität für die Infiltrationstiefe jeweils 75 %. In der selben Untersuchung wurde eine Sensitivität von 89 % in der Detektion von superfiziellen und 100 % von tiefen inguinalen Lymphknotenmetastasen ermittelt [112].

6.2. Regionäre inguinale Lymphknoten

6.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Neben der Erfassung des Primärtumors soll der inguinale Lymphknotenstatus durch klinische Untersuchung erhoben und dokumentiert werden. Dabei sind primär nicht tastbare von tastbaren Leistenlymphknoten zu unterscheiden.
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 6.4

Unabhängig vom Primärtumor stellt der Lymphknotenstatus beim Peniskarzinom einen eigenen - meist den entscheidenden - Prognosefaktor dar [79, 113, 114].

Die klinische Untersuchung muss deshalb immer die gründliche Palpation der Leisten beinhalten. Der klinische inguinale Lymphknotenstatus ist ebenfalls zu dokumentieren. Bei tastbaren Lymphknotenschwellungen müssen Anzahl, Größe und Verschieblichkeit seitengenötrennt festgehalten werden.

Dabei wird primär zwischen tastbar vergrößerten und klinisch nicht auffälligen Leistenlymphknoten unterschieden.

Tastbare vergrößerte Lymphknoten können durchaus auch entzündlich geschwollen sein [115]. Klinisch unauffällige, nicht tastbare Lymphknoten können andererseits bereits in einem Viertel der Fälle Mikrometastasen aufweisen [106, 116].

Aufgrund dieser prognostisch sehr bedeutsamen diagnostischen Unsicherheit der klinischen Beurteilung des inguinalen Lymphknotenstatus, muss grundsätzlich eine invasiv-operative Lymphknotendiagnostik stadienabhängig in Betracht gezogen werden (siehe 6.2.1 Nicht tastbare inguinale Leistenknoten).

6.2.1. Nicht tastbare inguinale Leistenknoten

Die lymphogene Metastasierung des Peniskarzinoms verläuft zuverlässig zu den anatomischen Gegebenheiten; sie erfolgt zunächst ohne Seitenpräferenz nach inguinal, dann streng ipsilateral pelvin, dann nach retroperitoneal entlang der großen Gefäße. Die lymphogene metastatische Progression erfolgt also schrittweise über mehrere Stationen (siehe Kapitel [5. Stadieneinteilung und Klassifikationssysteme](#)).

Ab der Kategorie pT1b steigt das Risiko für ein- oder beidseitige, zunächst oberflächliche, dann konsekutiv tiefe inguinale Lymphknotenmetastasen deutlich an [73].

6.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Peniskarzinomen ab Kategorie pT1b sollen klinisch unauffällige, nicht tastbare inguinale Lymphknoten invasiv untersucht werden. Dies kann durch die modifizierte inguinale Lymphadenektomie oder durch die dynamische Sentinel-Lymphknoten-Biopsie erfolgen.
Evidenzlevel 3	[111, 115, 117-120]
	Konsensstärke 100 %

6.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bis zur Kategorie pT1a kann bei Patienten ohne tastbar vergrößerte Lymphknoten auf ein operatives Lymphknotenstaging zugunsten einer regelmäßigen klinischen Nachbeobachtung verzichtet werden.
Evidenzlevel 3	[111, 115, 117-120]
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlungen 6.5

Die invasive Diagnostik nicht tastbar vergrößerter, klinisch also unauffälliger inguinaler Lymphknoten wird aufgrund des erhöhten Risikos lymphatischer inguinaler Mikrometastasierung ab der Kategorie pT1b für das Peniskarzinom empfohlen [73].

Die modifizierte inguinale Lymphadenektomie (MIL) ist bezüglich der zu entfernenden Lymphknotenanzahl nicht exakt definierbar. Anatomisch sollen dabei die medialen oberflächlichen und die tiefe Gruppe im Confluencebereich entfernt werden [106]. Dabei ist die modifizierte inguinale Lymphadenektomie deutlich komplikationsärmer als die radikale inguinale Lymphadenektomie (RIL). Eine vergleichende Studie von Bouchot et al. zeigte, dass bei 118 Patienten mit modifizierter Lymphadenektomie acht Früh- und vier Spätkomplikationen auftraten. In der gleichen retrospektiven Studie waren die Komplikationsraten der radikalen Lymphadenektomie deutlich höher (24/58 mit Früh- und 25/58 mit Spätkomplikationen) [121].

Die dynamische Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (DSNB), die gezielter und weniger invasiv mediale inguinale Lymphknoten entfernt, gilt als zweites Standardverfahren [106]. Im Vergleich beider Verfahren ist die DSNB wahrscheinlich mit einer etwas höheren Rate an falsch-negativen Befunden, d. h. mehr übersehenen Mikrometastasen, behaftet [122].

Feinnadelbiopsien (FNB) nicht tastbarer, aber sonographisch auffälliger Lymphknoten können die Sensitivität der DSNB verbessern [123, 124]. So ergab sich in einer Studie eine Sensitivität der alleinigen DSNB von 91%, in Kombination mit Feinnadelbiopsie und Ultraschall lag diese bei 94% [124].

Auch andere technische Ergänzungen können die DSNB verbessern [125]. Die Gabe von Farbstoffen (Blaulösung oder Indocyaningrün) kann die Identifizierung der Sentinellymphknoten makroskopisch mit bloßem Auge oder mittels Fluoreszenzkamera optisch verbessern [126]. Die intraoperative Navigation kann auch durch Gammasonden gesteuert [127] oder bei präoperativer Einspritzung von superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln (SPION) mittels eines händischen Magnetometers gesteuert werden [128].

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlungen 6.6

Eine reine klinische Nachbeobachtung (Surveillance) ist beim Peniskarzinom und klinisch unauffälligen Leistenlymphknoten nur bis zum Stadium pT1a und nur bei niedrigem Differenzierungsgrad indiziert [111, 115, 117-120] (siehe auch Kapitel [7.2. Management von regionären Lymphknoten](#)).

Hintergrundinformationen: Zum Stellenwert von Schnittbildverfahren

Schnittbildverfahren und nuklearmedizinische Hybrid-Bildgebungsverfahren sind nicht in der Lage, Mikrometastasen des Peniskarzinoms in nicht tastbaren inguinalen Lymphknoten festzustellen oder auszuschließen. Die Auflösung dieser Verfahren ist dafür gänzlich unzureichend (Sensitivität bei cN0 57 %, 95 %-KI 35-77 %) [129].

Lediglich bei sehr adipösen Patienten, bei denen die klinische Palpation der Leisten nicht zuverlässig erscheint, können Schnittbildverfahren mit dieser Fragestellung angewendet werden [130]. Dies gilt auch für den Ultraschall.

Bei tastbar vergrößerten, mutmaßlich metastatisch befallenen inguinalen Lymphknoten hat das FDG-PET/CT einen Stellenwert in der Diagnose von pelvinen Lymphknotenmetastasen und von Fernmetastasen [129, 131]. Die Diagnose von pelvinen Lymphknotenmetastasen wurde in einer Studie mit einer Sensitivität von 91 %, einer Spezifität von 100 % und einer diagnostischen Genauigkeit von 96 % bei einem positiven Vorhersagewert von 100 % berichtet [132]. Für den Nachweis von Fernmetastasen wurden mittels FDG-PET/CT im Vergleich zum CT/MRT 33 % mehr Patienten mit Fernmetastasen identifiziert [133].

6.2.2. Tastbare inguinale Leistenknoten

6.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Tastbar vergrößerte inguinale Lymphknoten beim Peniskarzinom sollen durch operative Entfernung histologisch gesichert werden. Bei Nachweis einer Metastasierung soll ipsilateral eine radikale inguinale Lymphadenektomie durchgeführt werden. Handelt es sich um einen kurativen Ansatz und ist die kontralaterale Leistenregion klinisch unauffällig, soll dort eine invasive Lymphknotendiagnostik mittels dynamische Sentinel-Lymphknoten-Biopsie oder modifizierter Lymphadenektomie durchgeführt werden.
	Konsensstärke 90 %

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 6.7

Da die Wahrscheinlichkeit für manifeste Lymphknotenmetastasen tastbar vergrößerter Leistenlymphknoten sehr hoch ist, erfolgt in diesen Fällen grundsätzlich eine operative Lymphadenektomie. Dabei wird zunächst ein Lymphknoten entnommen und nach Schnellschnittbestätigung der Metastasierung in gleicher Sitzung die radikale inguinale Lymphadenektomie durchgeführt [134].

Die Notwendigkeit einer zusätzlichen ipsilateralen Lymphadenektomie ergibt sich aus der Zahl und Art der befallenen inguinalen Lymphknoten. Bei zwei befallenen Lymphknoten, oder nur bei einem mit Kapseldurchbruch, ist eine pelvine Lymphadenektomie indiziert. Diese kann einzeitig erfolgen. Oft ergibt sich aus der Notwendigkeit, den definitiven histologischen Befund abzuwarten, dass diese zweizeitig erfolgt.

6.2.3. Pelvine Lymphknoten

Die Indikation zur pelvinen Lymphadenektomie ergibt sich aus dem Befund der ipsilateralen inguinalen Lymphadenektomie (siehe oben, bei inguinalem pN2- oder pN3-Befund) [106]. Die pelvine Lymphadenektomie wird dabei, bei ansonsten begrenzter Metastasierung und in Verbindung mit adjuvanter Therapie (siehe Kapitel [7.2.2.3 Adjuvante Therapie nach Lymphadenektomie](#)), mit kurativer Intention durchgeführt.

Bei fixierten und/oder exulzerierten inguinalen Lymphknotenpaketen besteht an dem fortgeschrittenen Stadium kein Zweifel. Eine weiterführende Schnittbilddiagnostik zur Diagnose der pelvinen und retroperitonealen Lymphknoten sowie von Fernmetastasen ist indiziert. Bei der sogenannten „bulky disease“ der inguinalen Lymphknoten sowie bei Vorliegen von Fernmetastasen ist meist eine neoadjuvante Chemotherapie indiziert [106] (siehe Kapitel [7.2.3.1 Neoadjuvante Chemotherapie](#)).

6.3. Fernmetastasen

Fernmetastasen treten beim Peniskarzinomen meist spät und erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien auf (retroperitoneale/mediastinale Lymphknotenmetastasen, Lungen-, Leber- und Knochenherde). Generell sind zur Diagnose Schnittbildverfahren notwendig. Die Sensitivität ist hierbei beim PET-CT sehr gut, aber für die verschiedenen Organe unterschiedlich (organspezifische Sensitivität 56-100 %, Spezifität 84-100 %) [133].

7. Therapie

7.1. Behandlung des Primärtumors

Es bestehen mehrere grundsätzlich unterschiedliche Therapieoptionen für den Primärtumor: operative Therapie, Laserablation, Strahlentherapie und topische (medikamentöse) Therapie. Das Ziel sind lokale Tumorkontrolle und weitgehender Organerhalt, wobei die operative Therapie im Vordergrund steht.

Differenziert nach dem T-Stadium und dem Differenzierungsgrad können Sicherheitsabstände von wenigen Millimetern als ausreichend angesehen werden [135]. Dabei wird für den Organerhalt des Penis behandlungsstrategisch eine geringfügig höhere Rate an Lokalrezidiven im Vergleich zur Penisteilamputation in Kauf genommen, da letztere auch sekundär kurativ und ohne wesentliche Verschlechterung des tumorspezifischen Überlebens behandelt werden können [136, 137]. Dabei wird die Tatsache, dass mutilierende Penisoperationen gravierende psychosexuelle Belastungen nach sich ziehen und die Lebensqualität erheblich kompromittieren, in den Vordergrund gestellt [138].

Die Optionen der lokalen Therapie richten sich nach dem T-Stadium und dem Differenzierungsgrad. Tumorkontrolle, Organerhalt und Patientenzufriedenheit müssen in einem tragbaren Kompromiss gegeneinander individuell abgewogen werden. Die individualisierte therapeutische Kompromissfindung erfordert eine besonders gründliche Aufklärung und Beratung des Patienten. Voraussetzung dafür ist eine aussagekräftige histologische Sicherung des Primärtumors.

7.1.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit Peniskarzinom sollen in Abhängigkeit vom Stadium und dem Differenzierungsgrad organerhaltend therapiert werden.
	Konsensstärke 100 %
7.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Auf der Grundlage einer aussagekräftigen Histologie des Primärtumors soll der Patient mit Peniskarzinom über alle stadiengerechten Therapieoptionen aufgeklärt und bezüglich lokaler Tumorkontrolle, Organerhalt und Lebensqualität evidenzbasiert beraten werden.
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 7.1 und 7.2

Noch vor wenigen Jahren war es gängige Lehrmeinung, das Peniskarzinom als aggressives Karzinom grundsätzlich operativ mit einem Sicherheitsabstand von mindestens zwei Zentimetern zu entfernen, um eine lokale Tumorkontrolle dauerhaft zu erreichen [139]. Mittlerweile ist diesbezüglich ein vollständiges Umdenken erfolgt. Heute gilt der Grundsatz: soviel Organerhalt wie möglich, so viel Radikalität wie nötig.

Dabei wird differenziert nach T-Stadium und Differenzierungsgrad ein Sicherheitsabstand von einem bis wenigen Millimetern als ausreichend angesehen [135]. Der Organerhalt wird dabei behandlungsstrategisch in den Vordergrund gestellt, da Lokalrezidive auch sekundär kurativ ohne wesentliche Kompromittierung des tumorspezifischen Überlebens behandelt werden können [136, 140] und verstümmelnde Penisoperationen gravierende psychosexuelle Belastungen nach sich ziehen, die die Lebensqualität erheblich kompromittieren [138].

Es hat also ein Paradigmenwechsel zugunsten der Lebensqualität des Patienten stattgefunden. Dies erfordert einerseits einen Kompromiss zwischen Tumorkontrolle und andererseits psychosexuellen Einschränkungen. Die Therapieentscheidung muss dabei individualisiert werden. Sie basiert grundsätzlich auf dem T-Stadium, das zuverlässig anhand einer aussagekräftigen Tumorphistologie festgestellt werden muss. Die nach Tumorstadium und -grad differenzierte Therapieentscheidung setzt eine evidenzbasierte Aufklärung und Beratung des Patienten voraus.

Dazu sollten gegebenenfalls die Möglichkeiten einer Zweitmeinung oder der Vorstellung in spezialisierten Zentren genutzt werden. Das Peniskarzinom ist in Deutschland ein seltener Tumor, sodass die meisten Ärzte nur ganz wenige Fälle sehen werden.

Die vorhandene wissenschaftliche Evidenz basiert ganz überwiegend auf Fallserien einzelner Zentren oder retrospektiven Analysen der Fälle mehrerer Zentren. Prospektive, randomisierte Studien zum Peniskarzinom konnten nicht identifiziert werden. Damit ist die vorhandene Evidenz zum Peniskarzinom von begrenzter Qualität und auch gepoolte Datenanalysen mehrerer Zentren sind durch potenziellen Bias und Confounder in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Trotzdem ist die Datenlage heute besser als je zuvor und erlaubt Aussagen, die bisher nicht möglich gewesen wären.

Die verschiedenen Verfahren der Lokaltherapie, die eine möglichst wenig mutilierende Behandlung zum Ziel haben, wurden von manchen Autoren als „Alternativverfahren“ bezeichnet (alternativ zur klassischen Penisteilamputation) [141], werden heute in der internationalen Literatur aber allgemein als „organerhaltende Verfahren“ (organ-sparing, organ-preserving) bezeichnet. Das Spektrum dieser organerhaltenden Therapien reicht von der topischen medikamentösen Therapie über die Strahlentherapie oder lokale Exzision bis zur Glansektomie. Mit zunehmender Invasivität der verschiedenen Verfahren nimmt auch die nachfolgende psychosexuelle Beeinträchtigung zu [142].

Die angegebene Literatur bezieht sich überwiegend noch auf die alte TNM-Klassifikation, in der die T2- und T3-Kategorien anders definiert waren als in der heute gültigen Version.

7.1.1. Behandlung von oberflächlichen, nicht-invasiven Tumoren und Präkanzerosen der Glans

7.3.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei oberflächlichen, nicht-invasiven Peniskarzinomen soll eine organ- und funktionserhaltende kurative Behandlung angestrebt werden.
	Konsensstärke 100 %
7.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Behandlung oberflächlicher und nicht-invasiver Peniskarzinome soll nur aufgrund einer aussagekräftigen Histologie erfolgen.
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 7.3 und 7.4

Oberflächliche, nicht-invasive Peniskarzinome (penile intraepitheliale Neoplasie (PeIN), carcinoma in situ) haben bei adäquater Lokaltherapie eine sehr gute Prognose bezüglich der lokalen Tumorkontrolle und des karzinomspezifischen Überlebens [136]. Deshalb sollen organerhaltende und funktionsschonende Therapieverfahren angewandt werden [143].

Beim CIS, das ungefähr 10 % der Peniskarzinome ausmacht und in 80 % der Fälle die Glans penis betrifft [144], findet sich besonders bei ausgedehnten Befunden in 20-30 % der Fälle bei vollständiger histologischer Aufarbeitung stellenweise Invasivität [144, 145]. Bei großflächigen Befunden sind deshalb Mehrfachbiopsien zum korrekten Staging notwendig [146].

Deshalb kommt es auch bei der Therapie des CIS mit oberflächlichen Methoden, aufgrund von nicht erkannter fokaler Invasivität, zu einer lokalen Rezidivrate von ca. 30 % [147, 148]. Da die Prognose des CIS auch beim Lokalrezidiv ohne Progression bei entsprechender Sekundärtherapie sehr gut bleibt, werden trotz einer vergleichsweise hohen Lokalrezidivrate primär oberflächliche Therapien empfohlen.

7.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Bei oberflächlichen, nicht-invasiven Peniskarzinomen kann eine fluoreszenzdiagnostische Technik zur besseren Erkennung der Ausdehnung von Carcinoma in situ angewandt werden.
Evidenzlevel 4	[149]
	Konsensstärke 95 %

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 7.5

Die flächige Ausdehnung einer penilen intraepithelialen Neoplasie (Carcinoma in situ) kann mit optischen Methoden besser sichtbar gemacht werden. Dies sind der Essigsäure-Test und die photodynamische Diagnostik (PDD) mit 5-Aminolaevulinsäure. Beide Verfahren sind weder standardisiert, noch validiert und die Datenlage ist spärlich.

Der Essigsäuretest (Auftragen einer 3-5 %igen Lösung, Beurteilung mit 10- bis 16-facher optischer Vergrößerung („Peniskopie“)) wird von der S2k-Leitlinie „HPV-Läsionen der äußeren Genitalregion“ nur für anogenitale Warzen empfohlen und gilt als unspezifisch [51]. Schlenker et al. beschreiben die Applikation 5 %iger Essigsäure vor dem Eingriff zusammen mit einer Laserablation [150]. In dieser Serie mit 54 Patienten mit unterschiedlichen lokalen Stadien lag die lokale Rezidivrate bei 42 %, auch beim CIS [150]. Alnajjar et al. beschreiben die Applikation mittels eines mit 5 %iger Essigsäure befeuchteten Tupfers für 2-3 Minuten, wonach sich die verdächtigen Läsionen weiß verfärben [151].

Für die Peniskopie allein wurde in einer Serie von 224 Patienten mit verschiedenen lokalen Stadien und peniskopisch-gestützter Lasertherapie eine lokale Rezidivrate von 17 % berichtet, ohne dass die Anwendungsform näher beschrieben wurde [152].

Die photodynamische Diagnostik wurde von Schlenker et al. so beschrieben, dass zwei Stunden vor der Operation 5-Aminolaevulinsäure in Lidocain-Gel auf die Glans aufgetragen und darüber ein Kondom gezogen wird, um die Einwirkung zu verbessern. Intraoperativ wird die Läsion mit blauem Xenon-Licht (Wellenlängenbereich 375-440 nm) sichtbar gemacht [149].

Für das PDD-Verfahren beschrieb die gleiche Forschergruppe eine Senkung der lokalen Rezidivrate bei oberflächlichen Peniskarzinomen. Bei 26 mit PDD in Kombination mit Lasertherapie behandelten Patienten wurde eine Rezidivrate von 0 % bei CIS und von 15 % bei invasiven Karzinomen bei einer Nachbeobachtungszeit von 41 bis 104 Monaten berichtet [149].

Verfahren zur Therapie einer penilen intraepithelialen Neoplasie, die auf einen weitgehenden Epithelerhalt der Glans abzielen und keine Schnittrandbeurteilung erlauben (topische Therapie, Lasertherapie), bedürfen postinterventionell einer histologischen Kontrollbiopsie, um Tumorpersistenz auszuschließen bzw. eine lokale Tumorkontrolle zu verifizieren. Großflächige penile intraepitheliale Neoplasien beinhalten zudem das Risiko, dass die fokale Invasivität übersehen wurde. Deshalb

sind die lokalen Rezidivraten bei der Therapie großflächiger peniler intraepithelialer Neoplasien meist höher. Therapieverfahren mit unvollständiger Epithelzerstörung können dabei auch nach Jahren noch Lokalrezidive bilden [150].

7.1.1.1. Topische Chemotherapie mit 5-Fluorouracil oder Imiquimod

7.6.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Die topische Therapie mit 5-Fluorouracil oder Imiquimod kann zur Behandlung einer penilen intraepithelialen Neoplasie oder von Präkanzerosen angewandt werden.
Evidenzlevel 4	[151, 153-156]
	Konsensstärke 100 %

7.7.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vor der Anwendung einer topischen Therapie mit 5-Fluorouracil oder Imiquimod sollen Patienten über die begrenzte Wirksamkeit und den „Off-Label“-Gebrauch aufgeklärt werden.
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 7.6 und 7.7

Imiquimod ist ein Imidazoquinolone und wirkt immunmodulatorisch. Es bindet sich an zelluläre Oberflächenrezeptoren (Toll-like Rezeptor 7) und aktiviert Makrophagen und die Ausschüttung verschiedener Zytokine. 5-Fluorouracil ist als Antimetabolit ein Chemotherapeutikum und hemmt die Thymidinsynthese.

Die Literatur zu Imiquimod besteht überwiegend aus Fallberichten und wenigen kleinen Fallserien. In einer systematischen Literaturrecherche zu Imiquimod wurden 29 Publikationen zur Therapie von Erythroplasie Queyrat, Morbus Bowen und CIS des Penis gefunden, davon 22 Fallberichte [155]. Die Autoren extrahierten daraus die Ergebnisse von 48 Patienten. Die Applikationsarten für 5 %ige Imiquimod-Creme reichten von täglicher, zweitägiger bis ein- bis dreimal pro Woche, insgesamt von 10 Tagen bis zu 24 Monaten. Ein vollständiges Ansprechen erfolgte bei 30 Patienten. Vier Patienten sprachen teilweise und 14 Patienten sprachen nicht auf die Therapie an. Zwei Rezidive wurden während der Nachbearbeitungszeit (36 und 48 Monate) bei Patienten mit Erythroplasie Queyrat berichtet.

In einer Literaturübersicht zur Therapie von CIS der Vulva, des Penis oder der Anogenitalregion wurde für 27 Fälle von PeIN eine komplette Responserate von 78 % aus den Fallberichten und Fallserien extrahiert [154].

Mit Imiquimod wurden verschiedene Hauttumoren und Präkanzerosen behandelt. Ein Ansprechen beim Morbus Bowen wurde in 50 % der Fälle und für die Erythroplasie Queyrat in 100 % beschrieben [157]. Imiquimod wird als 5 %ige Salbe appliziert, verschiedene Applikationsarten sind beschrieben (von einmal bis zweimal täglich, an 3

Tagen/Woche, über mehrere Wochen je nach Wirksamkeit). Die Autoren errechneten eine Rate von Komplettremissionen von 50-80 % [157].

In einer Serie von 10 Patienten mit CIS an der Glans, die mit Imiquimod und nachfolgender Laserablation behandelt worden waren, berichteten die Autoren über eine komplette Remission in 6 Fällen, die alle HPV-positiv gewesen waren [153].

Für die Applikation und Dosierung beider Substanzen sind keine Standards definiert oder verifiziert. Alnajjar et al. beschreiben die lokale Applikation für jeweils 12 Stunden alle 2 Tage über insgesamt 28 Tage (ein Zyklus) für beide Medikamente [151]. Die Behandlung führt zu einer teilweise schmerzhaften erosiven Entzündung und anschließender Heilung über mehrere Wochen. In der Serie von Alnajjar et al. (44 Patienten mit CIS) wurde 5-Fluorouracil (5-FU) als topische Erstlinien-Behandlung angewandt, dann bei 9 Patienten Imiquimod als Zweitlinien-Therapie. Insgesamt wurde eine komplette Remission nach topischer Therapie bei 57 % der Patienten beobachtet, nach 1-3 Zyklen 5-FU und gegebenenfalls nach Zweitlinien-Therapie mit Imiquimod. In 20 % der Patienten mit initial komplettem Response kam es innerhalb von 5 Monaten zu einem Lokalrezidiv [151].

Nach der Anwendung sind engmaschige Kontrolluntersuchungen notwendig [156]. Bei Tumorpersistenz oder Rezidiv nach topischer Anwendung ist eine Wiederholung mit diesen Verfahren nicht angeraten [158].

In Deutschland sind Imiquimod und 5-Fluorouracil jeweils für die topische Therapie von kleinen Basalzellkarzinomen und aktinischen Keratosen zugelassen, Imiquimod zusätzlich auch für die Behandlung von Condylomata acuminata. Es handelt sich bei der Therapie eines penilen CIS um eine „Off-Label“-Behandlung, die eine entsprechende Aufklärung erfordert.

7.1.1.2. Lasertherapie

7.8.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Lasersysteme können zur Ablation oberflächlicher Peniskarzinome eingesetzt werden. Der CO ₂ -Laser kann für die Therapie der penilen intraepithelialen Neoplasie und von Präkanzerosen genutzt werden. Der Nd:YAG-Laser mit Tiefenkoagulation kann zur Therapie von Ta/T1-Tumoren eingesetzt werden.
Evidenzlevel 4	[150, 152, 159, 160]
	Konsensstärke 100 %

7.9.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Nach topischer medikamentöser Therapie oder Lasertherapie soll postinterventionell eine Kontrollbiopsie zur Verifikation der lokalen Tumorkontrolle und eine regelmäßige langfristige Nachsorge erfolgen.
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 7.8 und 7.9

Die Lasertherapie kann zur Ablation oberflächlicher peniler Karzinome und peniler Präkanzerosen eingesetzt werden. Verschiedene medizinische Lasersysteme (CO₂-, Nd:YAG-, Ho:AG-, Tm:YAG-, KTP:YAG-, Argon- und Dioden-Laser) mit unterschiedlichen Wellenlängenbereichen und Gewebewirkungen stehen zur Verfügung. Die Wirkungen reichen von oberflächlicher Vaporisation und Karbonisation über tiefe Koagulation bis zu Photodisruption mit und ohne Koagulation.

Die Evidenz zur Lasertherapie beim Peniskarzinom besteht überwiegend aus retrospektiven Fallserien zur Therapie mit CO₂- oder Nd:YAG-Lasern. Die berichteten Ergebnisse der Lasertherapie sind sehr heterogen und hängen von den behandelten T-Stadien und der Art des verwendeten Lasers ab.

CO₂-Laserstrahlung (10600 nm) wird im Gewebe vollständig von Wasser energetisch absorbiert und verursacht oberflächliche Verdampfung und Verkohlung (Penetrationstiefe von 0,1 mm). Die schichtweise Verdampfung der Epithelschicht ist für die Therapie einer PeIN geeignet.

Der Nd:YAG-Laser (1064 nm) und der Diodenlaser (940 nm) verursachen Proteindenaturierung und eine energieabhängige Tiefenkoagulation des Gewebes (bis 10 mm). Damit ist die Therapie der PeIN und auch der Ta/T1-Karzinome möglich. Thulium:YAG-Laser (2010 nm) führen zu einer Ablation und Koagulation (Eindringtiefe wenige Millimeter).

In einem systematischen Review von 18 Studien (n=101, 34 mit Lasertherapie behandelte Patienten) zur Lasertherapie der Erythroplasie Queyrat wurde eine komplette Remissionsrate von 97 % ermittelt, mit den besten Ergebnissen für die CO₂-Lasertherapie [161].

In einer gemischten retrospektiven multizentrische Serie von 161 Patienten mit Lasertherapie (CO₂ oder Nd:YAG) über alle behandelten Stadien (PeIN/Ta, T1 a-b, T2) und Differenzierungsgrade wurden 5-Jahresraten an Lokalrezidiven von 50 % für PeIN/Ta, 41 % für T1a, 38 % für T1b und 52 % für T2 festgestellt [160].

Für den CO₂-Laser wurde in einer retrospektiven Serie von 224 Patienten mit PeIN oder Ta-Tumoren eine kumulative 10-Jahresrate an Lokalrezidiven von 15,7 % bei PeIN, und 16-23 % bei oberflächlich invasiven Karzinomen festgestellt [152]. In einer Serie von 47 Patienten mit PeIN und CO₂-Laserablation wurde eine lokale Rezidivrate von 17 % festgestellt [162].

Für den Nd:YAG-Laser wurden Lokalrezidivraten von 18 % (n=16) [163], 0 % für PeIN und 66 % für T1 (n=16) [164], 6 % bei PeIN und 10 % bei T1 (n=29) [165], 48 % bei PeIN-T2 Tumoren (n=44) [159] und 42 % bei PeIN-T2 Tumoren (n=54) [150] berichtet.

Über Kombinationstherapien liegen auch Daten vor. In einer Serie von 208 Patienten mit PeIN wurde eine signifikant niedrigere Rate an Lokalrezidiven gefunden, wenn die CO₂-Lasertherapie mit topischem 5-FU, systemischem Interferon- α 2a oder 5-FU und Interferon- α 2a kombiniert wurde [166]. In einer prospektiven Fallserie wurden 67 Patienten (PeIN-T3) kombiniert mit CO₂- und Nd:YAG-Laser behandelt. Die Lokalrezidivrate betrug 19 % (n=67), 2 Patienten verstarben tumorspezifisch [167].

Für den Thulium:YAG-Laser gibt es eine Publikation (n=26, PeIN-T3). Die lokale Rezidivrate betrug 17,4 % und 82,6 % nahmen einen Monat nach der Therapie die sexuelle Funktion wieder auf [168].

Lokalrezidive nach ablativer Lasertherapie können gegebenenfalls erneut mit Lasertherapie behandelt werden. Spätrezidive nach Lasertherapie können auch nach fünf bis zehn Jahren auftreten. Deshalb sind langfristige Nachuntersuchungen notwendig.

7.1.1.3. **Komplette Epithelabtragung der Glans („glans resurfacing“)**

7.10.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die komplette chirurgische Deepithelialisierung der Glans kann zur Therapie eines Carcinoma in situ angewandt werden.
	Konsensstärke 95 %

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 7.10

Die operative komplette Epithelabtragung der Glans („Glans resurfacing“) ist eine relativ neue organerhaltende chirurgische Technik zur Therapie eines flächenhaft ausgedehnten CIS der Glans. Die Technik kann auch nach topischer medikamentöser Therapie oder oberflächlicher CO₂-Lasertherapie bei Tumorpersistenz angewandt werden. Ein freies Hauttransplantat wird als Mesh-graft zur Glansdeckung benutzt [169, 170].

In einer Serie mit 25 Patienten wurden positive Schnittränder in 12 Fällen beschrieben, sodass 7 Patienten nachoperiert wurden. Insgesamt lag die lokale Rezidivrate bei 4 % [144]. Eine andere Serie beschrieb 12 Patienten ohne Lokalrezidiv [171]. O’Kelly et al. berichteten über 95 % 1-Jahresrezidivfreiheit (n=19) und dass 81 % der Patienten

postoperativ über eine verbesserte Sexualfunktion berichteten [172]. Eine niedrige Lokalrezidivrate wurde auch von anderen Autoren festgestellt (4,5 %, n=22, nur PeIN) [173].

7.1.2. Behandlung von Tumoren der Vorhaut

7.11.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Auf die Vorhaut beschränkte Tumoren sollen durch Zirkumzision behandelt werden.
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 7.11

Auf die Vorhaut beschränkte Tumoren sollen durch Zirkumzision kurativ behandelt werden. Tumorfremde Schnittränder müssen gegeben sein. Eine weitere Therapie ist nicht notwendig, jedoch sind Nachsorgeuntersuchungen erforderlich.

Bei manchen Behandlungsformen des Peniskarzinoms kann die Vorhaut aus kosmetischen Gründen belassen werden. Die früher propagierte grundsätzliche Entfernung der Vorhaut bei allen Formen des Peniskarzinoms ist nicht notwendig.

7.1.3. Behandlung invasiver auf die Glans beschränkter Tumoren (T1/T2)

7.12.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei der operativen Therapie von kleineren Glanstumoren kann die nicht-erkrankte Vorhaut belassen werden.
	Konsensstärke 100 %

7.13.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Behandlung mittels Strahlentherapie oder topischer Therapie sollte eine Zirkumzision durchgeführt werden.
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundinformationen: Zu den Empfehlungen 7.12 und 7.13

Operative Behandlungsmethoden für T1/T2-Tumoren sind je nach Ausdehnung und Lokalisation die lokale Exstirpation, die Lasertherapie, die partielle Glansekтомie, die totale Glansekтомie mit Rekonstruktion oder die Penisteilamputation. Strahlentherapeutisch stehen die externe Bestrahlung sowie die Brachytherapie zur Verfügung. Bei Teilexzisionen aus der Glans und auch bei der Glansekтомie kann die nicht-erkrankte Vorhaut belassen werden oder auch zur Defektdeckung genutzt werden. Bei topischer medikamentöser Therapie und auch bei lokaler Strahlentherapie

sollte auch die nicht-erkrankte Vorhaut entfernt werden, da der Heilungsprozess dadurch erleichtert wird.

Die Wahl der Therapie ist von mehreren Faktoren wie Tumorgröße und -stadium, Grading, histologischem Subtyp und Lokalisation sowie Alter und Zustand des Patienten und der Patientenpräferenz abhängig.

7.1.3.1. Lokalexzision

7.14.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei kleineren, invasiven Tumoren der Glans sollte eine lokale Exzision durchgeführt werden.
Evidenzlevel 3	[174, 175]
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 7.14

Die systematischen Reviews von Kamel et al. und Pompeo et al. untersuchten Möglichkeiten der organerhaltenen Operationsverfahren in Bezug auf verschiedene patientenrelevante Endpunkte [174, 175]. Sie ermittelten, dass gemäß dem Prinzip des möglichst weitgehenden Organerhalts die lokale Exzision kleiner Glanstumoren sinnvoll ist, was sich auch in einer höheren Patientenzufriedenheit widerspiegelt. Negative Schnittränder sind bezüglich des Auftretens von Rezidiven erforderlich.

7.1.3.2. Glansektomie (ggfs. mit Glansrekonstruktion)

7.15.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	In Abhängigkeit von der Lokalisation und Ausdehnung des Tumors soll im Stadium T1/T2 dem Patienten eine Glansektomie angeboten werden.
Evidenzlevel 4	[176-179]
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundtext: Zu Empfehlung 7.15

In den Tumorstadien T1 und T2 ist die Glansektomie in Kombination mit Glansrekonstruktion eine therapeutische Option.

In einer retrospektiven Serie mit 117 Patienten, die mit Glansektomie und Glansrekonstruktion behandelt worden waren, wurden bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33,7 Monaten 12,8 % Lokalrezidive beobachtet. Die

univariate Regressionsanalyse ergab, dass perineurale Invasion, Carcinoma in situ, positive Schnittränder in der definitiven Histologie und die Grad 3-Differenzierung signifikante prädiktive Faktoren für das Auftreten eines Lokalrezidivs waren. Basierend auf der Kaplan-Meier-Analyse wurde eine Risikostratifizierung für das Auftreten eines Lokalrezidivs vorgenommen. Die drei Risikogruppen waren: niedriges Risiko bei 0-1 Risikofaktor (Referenzgruppe), intermediäres Risiko (2-3 Risikofaktoren, HR 13,9 (95% KI 1,81-107,04) und hohes Risiko (alle 4 Risikofaktoren) HR 34,2 (95% KI 3,07-381,8) [176].

In einer Serie von 72 Patienten mit Glansektomie und einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 27 Monaten wurden 4 % Lokalrezidive beobachtet [178].

Tang et al. berichteten eine retrospektive Multicenteranalyse zur Glansektomie mit 410 Patienten. Im Stadium $\leq T1$ betrug das rezidivfreie Überleben nach einem Jahr 100 %, nach zwei Jahren 96 % und nach fünf Jahren 81 %. Die entsprechenden Werte bei T2-Tumoren waren 96 %, 95 % und 81 % [179].

In einer Serie von 172 Patienten mit Glansektomie und Rekonstruktion wurden bei einer Nachbeobachtung von im Median 41 Monaten 9,3 % Lokalrezidive beobachtet, 10,7 % der Patienten verstarben am Peniskarzinom und 9 % der Patienten brauchten Re-Operationen aufgrund von Komplikationen (Re-Grafting, Meatusstenosen) [177].

Die Glansrekonstruktion kann mit freien Hauttransplantaten, üblicherweise als „split thickness“-Transplantat, durchgeführt werden. Ein „Meshing“ wird von den meisten Autoren empfohlen. Alternativ kann auch die Mundschleimhaut verwendet werden.

7.1.3.3. Penisteilamputation

7.16.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Kann im Stadium T1/T2 keine Glansektomie durchgeführt werden, soll bei gewünschter operativer Therapie eine Penisteilamputation durchgeführt werden.
Evidenzlevel 3	[136, 180-183]
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 7.16

Ist eine operative Therapie vorgesehen und es kommen organschonendere Verfahren nicht in Betracht, kann eine Penisteilamputation vorgenommen werden.

Grundsätzlich sind die lokalen Rezidivraten bei T1/T2-Tumoren nach Penisteilamputation niedriger als nach Glansektomie oder anderen peniserhaltenden Operationen [136, 180-183].

Leijte et al. ermittelten in einer Kohorte von 700 Patienten im T1/T2-Stadium nach peniserhaltender Therapie ein Lokalrezidiv in 27,7 % der Fälle, nach amputativer Chirurgie in 5,3 % der Fälle [136].

In einer 203 Patienten umfassenden Studie gaben Veeratterapillay et al. bei einem medianen Beobachtungszeitraum von 61 Monaten nach organerhaltenden Techniken lokale Rezidivraten von 18 % gegenüber 4 % nach amputativer Chirurgie an [183].

Lont et al. erfassten die onkologische Sicherheit von organerhaltenden vs. amputativen Therapien bei T1/T2-Tumoren bei 257 Patienten mit einem medianen Beobachtungszeitraum von 106 Monaten. Nach organerhaltender Therapie wurden lokale Rezidivraten in 31 % bei T1- und in 37 % bei T2-Tumoren festgestellt. Bei negativem Schnittrand waren die lokalen Rezidivraten mit 22 % deutlich geringer als bei positiven Absetzungsrändern (42 %). Nach der Penisteilamputation bei T1 lag die lokale Rezidivrate bei 0 % und bei T2 bei 11%. Die Autoren errechneten die Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies 5-Jahres-Überleben mit 63 % nach organerhaltenden im Vergleich zu 88 % nach amputativen Therapien ($p=0,0001$) [181].

7.1.3.4. Schnittränder bei operativer Therapie

7.17.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Der Abstand des Tumors zum negativen Schnittrand bei organerhaltender operativer Therapie sollte mindestens einen bis wenige Millimeter betragen.
Evidenzlevel 3	[143, 174, 175, 184, 185]
	Konsensstärke 95 %

7.18.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei positivem Schnittrand in der definitiven Histologie nach organerhaltender Operation soll eine sekundäre Operation durchgeführt werden.
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundtext: Zu den Empfehlungen 7.17 und 7.18

Wurde früher die Einhaltung eines Resektionsabstandes von 2 cm beim Peniskarzinom propagiert, so wird jetzt ein wenige Millimeter messender Resektionsabstand als onkologisch sicher erachtet, da zahlreiche Studien eine niedrige Lokalrezidivrate nach organerhaltender Operation belegen. Außerdem können Lokalrezidive erneut kurativ mit guten Erfolgsaussichten behandelt werden, ohne dass das tumorspezifische Überleben dadurch wesentlich beeinträchtigt wird [136, 181].

Die Tumordifferenzierung und das Tumorstadium sind von Bedeutung für die Bemessung des Resektionsrandes.

Agrawal et al. analysierten bei 63 operativ behandelten T2-Patienten die mikroskopische Ausbreitung des Tumors über die makroskopische Tumorgrenze hinaus. Keiner der Grad 1- oder 2-Tumoren ging mehr als 10 mm über die makroskopische Tumorgrenze hinaus, 3/12 Grad 3-Tumoren waren bei 10 mm positiv, aber keiner über 15 mm hinaus und es gab keinen Fall diskontinuierlicher Ausbreitung.

Die Autoren folgerten, dass die Breite des Sicherheitsabstandes anhand des Differenzierungsgrades festgelegt werden müsse [186].

Philippou et al. ermittelten Rezidivraten bei invasiven Peniskarzinomen nach Zirkumzision, lokaler Exzision, Glansektomie und distaler Korporektomie. Der durchschnittliche Schnittrand lag bei 5,23 mm im gesunden Gewebe. Bei einer Nachbeobachtung von durchschnittlich 43 Monaten entwickelten nach R0-Resektion 6,8 % der T1- und 10,3 % der T2-Patienten Lokalrezidive. Die Rezidivrate war umso niedriger, je besser das Grading gewesen war [137].

Die Breite des negativen Schnittrandes ist kein prädiktiver Faktor für ein Lokalrezidiv und ist mit wenigen Millimetern ausreichend.

Gunia et al. untersuchten bei 87 Patienten die negative Schnittrandbreite, diese betrug im Mittel 18 mm. In multivariater Analyse war die negative Schnittrandbreite kein signifikanter prädiktiver Faktor für das tumorfreie Überleben [184].

Minhas et al. untersuchten 51 Patienten mit organerhaltender Operation oder Teilamputation mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 26 Monaten. Von 102 untersuchten Schnitträndern betrug 48 % weniger als 10 mm und 92 % weniger als 20 mm. 3 Patienten (6 %) hatten positive Schnittränder und wurden nachreseziert. 4 % entwickelten ein Lokalrezidiv und wurden mit Teilamputation nachbehandelt. Die Autoren folgerten, dass wenige Millimeter als negative Schnittränder ausreichen [135].

Auch bei nur einem Millimeter Schnittrandbreite ist die Rate an Lokalrezidiven bei organerhaltender Operation niedrig, zumal eine embolische Verschleppung innerhalb des Corpus cavernosum ein Lokalrezidiv vortäuschen kann.

In einer Serie von 332 Patienten mit organerhaltender operativer Therapie und negativen Schnitträndern traten Lokalrezidive bei 7,6 % der Patienten auf. Bei 64 % der Patienten waren die Schnittränder < 5 mm gewesen, bei 16 % < 1 mm. Insgesamt hatten 4 % der Patienten echte Lokalrezidive, bei 2,4 % wurde das Rezidiv in der Referenzpathologie als metachroner Zweitumor klassifiziert. Von den echten Lokalrezidiven wurden etwa die Hälfte als embolische Tumorverschleppung und die andere Hälfte als okkultes lokales Residuum angesehen. Signifikante Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv waren Befall des Corpus cavernosum und lymphovaskuläre Invasion. In multivariater Analyse war das Ausmaß des negativen Schnittrandes kein signifikanter prädiktiver Faktor für das Auftreten eines Lokalrezidivs, obwohl das Risiko bei einem negativen Schnittrand von < 1 mm signifikant höher war als bei einem > 1 mm ($p < 0,001$) [185].

Drei systematische Reviews zur Frage nach der Weite des negativen Schnittrandes wurden gefunden [143, 174, 175]. Alle drei Arbeiten wurden in der Qualitätsbewertung mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für einen Bias bewertet (evaluiert mit der „ROBIS“-Klassifikation). Alle drei systematischen Reviews kamen zu dem Ergebnis, dass es keine Evidenz für die Notwendigkeit eines 2 cm Sicherheitsabstandes gibt und dementsprechend geringere tumorfreie Schnittränder anzustreben sind.

Pompeo et al. analysierten Studien, die partielle Amputationen, Glansektomien, Mohs-Chirurgie und Laserablation bei Peniskarzinomen beinhalteten. Sie empfahlen eine Verringerung des Resektionsrandes auf unter 1 cm bei T1-Tumoren. Da peniserhaltende Operationstechniken ein zufriedenstellendes onkologisches Ergebnis und bessere kosmetische Resultate lieferten, werden diese von den Autoren für T1- und kleine distale T2-Tumoren empfohlen [175].

Kamel et al. analysierten 50 Arbeiten bezüglich organerhaltender Chirurgie mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 24 Monaten. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass ein 5 mm messender Resektionsabstand bei Vorliegen eines negativen intraoperativen Gefrierschnittes ausreichend ist [174].

7.1.3.5. Lokale Strahlentherapie

7.19.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine lokale Strahlentherapie kann bei T1- und T2-Tumoren als organerhaltende Therapie durchgeführt werden.
	Konsensstärke 100 %

7.20.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 4	Die Brachytherapie ist bei T1- und T2-Tumoren in Bezug auf die lokale Tumorkontrolle und die Gesamtprognose gleichwertig zu operativen Verfahren.
	[187]
	Konsensstärke 100 %

7.21.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Vor Anwendung einer perkutanen Strahlentherapie sollen Patienten über die niedrigere lokale Kontrolle im Vergleich zur operativen Therapie aufgeklärt werden.
Evidenzlevel 3	[188, 189]
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundinformationen: Zu den Empfehlungen 7.19 und 7.21 und zu Statement 7.20

Eine lokale Strahlentherapie stellt bei T1- und T2-Tumoren der Glans eine organerhaltende Alternative zu Lasertherapie, Lokalexzision oder Glansektomie dar. Technisch sind perkutane Strahlentherapie oder Brachytherapie möglich. Für die Brachytherapie werden überwiegend bessere Ergebnisse berichtet als für die perkutane Strahlentherapie, sodass die meisten neueren Publikationen über Ergebnisse verschiedener Formen der Brachytherapie berichten (low-dose-rate (LDR), pulsed-dose-rate (PDR), high-dose-rate (HDR)).

Für die Strahlentherapie sind deutlich weniger Daten verfügbar als für die operativen Therapieverfahren. Die Bestrahlungstechniken sind komplex und Expertisen für diese Techniken liegen international nur in sehr wenigen Zentren vor. Zudem wird die überwiegende Mehrzahl der Peniskarzinome (95,8 %) operativ behandelt [190].

Argumente für die Anwendung von lokaler Strahlentherapie sind, dass Plattenepithelkarzinome grundsätzlich strahlensensibel sind, dass ein Organerhalt möglich ist und dass bei Versagen der Strahlentherapie eine operative Salvagetherapie

durchgeführt werden kann. Postuliert wird auch, dass neben dem Organerhalt auch ein Erhalt der sexuellen Funktion möglich sei. Letzteres ist langfristig nicht belegt.

Lokale Strahlentherapie verursacht Strahlendermatitis in der Behandlungsregion, die mit lokaler Therapie nach mehreren Wochen ausheilt. Eine Tumorregression erfolgt meist nach 1-2 Wochen unter Zurücklassen eines Ulkus. Häufige Nebenwirkungen sind Meatusstenosen (4-43 %), Teleangiektasien (48 %), Atrophie der Glans (17 %), ausgeprägte Fibrosen und Gewebenekrosen (14-23 %) [191].

In einer größeren Serie mit 69 Patienten, überwiegend mit T1- und T2-Tumoren bis 4 cm Größe (56 % T1, 33 % T2, 8 % T3, 3 % Tx), wurde für die Brachytherapie mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von vier Jahren ein tumorspezifisches aktuarisches 10-Jahresüberleben von 83,6 % beobachtet. Der Peniserhalt betrug 88 % nach 5 Jahren und 67 % nach 10 Jahren. Die Nekroserate lag bei 12 %, die urethrale Stenoserate bei 9 % [192].

In einer anderen Brachytherapie-Serie mit 14 Patienten mit T1- oder T2-Tumoren (1,5-4 cm Größe) und einer kurzen medianen Nachbeobachtungszeit von 22 Monaten wurde Grad III Hauttoxizität bei allen Patienten beobachtet, jedoch keine Nekrosen oder urethralen Stenosen. Die Peniserhaltungsrate betrug 93 %. Ausreichende sexuelle Funktion wurde für 10 von 14 Patienten berichtet [193].

In einer anderen Brachytherapie-Serie mit 76 Patienten und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 76 Monaten wurden 28,9 % Lokalrezidive bzw. Tumorpersistenz beobachtet sowie regionäre Lymphknotenrezidive in 23,7 %. Nach 5 und 10 Jahren betrug das tumorspezifische Überleben 85,0 % bzw. 77,8 % und die lokale Kontrollrate jeweils 65,6 %. Die Peniserhaltungsrate entsprach nach 5 Jahren 69,5 % bzw. nach 10 Jahren 66,9 % [194].

Die Tumorgöße scheint bei der Patientenselektion eine wichtige Rolle zu spielen: In einer Auswertung von 144 Patienten waren eine Tumorgöße > 4 cm bzw. eine große Belegungsgröße mit der Brachytherapiequelle signifikante Faktoren für ein lokales Rezidiv [195].

In einer Metaanalyse der bis 2012 publizierten Fallserien wurden die onkologischen Ergebnisse der amputativen operativen Therapie mit der der Brachytherapie verglichen [187]. Dabei war nach fünf Jahren die lokale Kontrollrate der operativen Therapie mit 84 % signifikant besser als nach der Brachytherapie mit 79 % (Odds Ratio = 1,45 (1,09-1,92, p = 0,009)). Der Peniserhalt lag bei der Brachytherapie nach fünf Jahren bei 74 %. Kein Unterschied in der lokalen Kontrollrate bestand in der Subgruppe mit frühen Stadien (AJCC Stadien I/II) mit 86 % vs. 84 % [187].

In einer zweiten Metaanalyse der bis 2016 publizierten Daten fanden die Autoren ebenfalls eine bessere lokale Kontrollrate für die operative Therapie (85 % vs. 80 %, Odds Ratio = 0,72, 95 % KI 0,58-0,90), sowie eine bessere krankheitsfreie Progressionsrate (77 % vs. 72 %, Odds Ratio = 0,77, 95 % KI 0,63-0,93) [196]. In beiden Metaanalysen fand sich kein Unterschied im Gesamtüberleben.

Die Datenlage für die perkutane Strahlentherapie ist deutlich schlechter. Für den Vergleich zwischen perkutaner Radiotherapie und operativer Behandlung liegen überwiegend ältere Fallserien vor. El-Demiry et al. berichteten über 80 Patienten, die entweder mit perkutaner Strahlentherapie, mit Iridiummould-Brachytherapie oder mit Penisteilamputation behandelt wurden. Bei T1-Patienten betrug die lokale und regionäre Rezidivrate bei Teilamputation 29 %, bei Iridiummould-Brachytherapie 21,7 %

und bei externer Strahlentherapie 70 %, ohne Unterschiede in der 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate [197]. In einer Serie von 29 Patienten, die entweder lokale Strahlentherapie oder Zirkumzision bzw. lokale Exzision als operative Therapie erhielten, betrug die lokale Kontrollrate nach Operation 88 % und nach Bestrahlung 75 % [188]. Modig et al. kombinierten externe Strahlentherapie mit Bleomycin und verglichen dies mit Patienten mit rein operativer Therapie (25 vs. 19). Bei N0-Patienten waren die lokalen Kontrollraten gleich [198]. Zouhair et al. verglichen Patienten, die mit Operation und adjuvanter Strahlentherapie oder mit Strahlentherapie allein behandelt worden waren (16 vs. 23). Die lokale Kontrollrate lag nach operativer Therapie bei 81 % und nach alleiniger Strahlentherapie bei 41 %. Die Wahrscheinlichkeit des Peniserhalts lag bei der externen Strahlentherapiegruppe nach fünf Jahren bei nur 36 % [189].

Ozsahin et al. verglichen ebenfalls Patienten, die mittels Operation (gegebenenfalls mit adjuvanter Radiotherapie) oder mit perkutaner Strahlentherapie allein behandelt worden waren (n=60, davon 45 nur operativ, 51 mit Strahlentherapie, davon 29 als definitive und 22 als adjuvante Strahlentherapie). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 62 Monaten betrug die lokale Rezidivrate 13 % nach Operation und 56 % nach alleiniger Strahlentherapie (p=0,0008). Die 5- und 10-Jahreswahrscheinlichkeit des Peniserhalts betrug nach definitiver Radiotherapie 43 % bzw. 26 %. Ein Unterschied im Gesamtüberleben bestand nicht [199].

7.1.4. Behandlung von Tumoren mit Invasion der Corpora cavernosa (T3)

7.22.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei T3-Tumoren sollte eine Penisteilamputation durchgeführt werden. Bei ausgedehntem Tumorbefall kann eine radikale Penektomie erforderlich sein.
	Konsensstärke 100 %

7.23.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Alternativ kann bei T3-Tumoren eine lokale Strahlentherapie, vorzugsweise in Form einer Brachytherapie, erfolgen. Die lokale Tumorkontrolle ist geringer als nach Penektomie.
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundinformationen: Zu den Empfehlungen 7.22 und 7.23

Die Penisteilamputation ist bei Infiltration der Corpora cavernosa die Therapie der Wahl. Der tumorfreie Sicherheitsabstand soll in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad und der Invasionstiefe bemessen werden (siehe auch Hintergrundtext zu Empfehlung 7.17 und 7.18).

Bei nur distaler Corporektomie kann die plastische Rekonstruktion einer Neoglans mit Spalthaut durchgeführt werden.

Bei ausgedehnten T3-Tumoren kann eine radikale Penektomie notwendig sein. Der Begriff ist in der Literatur nicht klar definiert. Vielfach wird darunter die Resektion des

äußeren Penis verstanden, anatomisch beinhaltet er aber die komplette Entfernung der gesamten Schwellkörper. Der Eingriff erfordert die Anlage einer Boutonniere.

Die Ergebnisse der lokalen Strahlentherapie sind umso schlechter, je ausgedehnter der Tumor ist [187, 196]. Bei T3-Tumoren sind die lokalen Rezidivraten bei Brachytherapie deutlich höher als bei T1- oder T2 -Tumoren. Eine perkutane Strahlentherapie ist bei T3-Tumoren nicht indiziert, wenn eine kurative Intention besteht.

7.1.5. Behandlung von lokal und fortgeschrittenen Tumoren

7.24.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei T4-Tumoren sollte eine ausgedehnte operative Resektion erfolgen oder eine lokale Strahlentherapie durchgeführt werden.
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 7.24

Lokal sehr fortgeschrittene Tumoren erfordern bei operativer Behandlung ausgedehnte Resektionen mit radikaler Penektomie inklusive der Schwellkörper. Negative Schnittränder sind anzustreben. Die spärlichen Daten in der Literatur berichten über Langzeitüberleben in wenigen Fällen, sodass es sich in der Mehrzahl um ein palliatives therapeutisches Konzept handelt [200].

Meist werden diese Patienten auch befallene Lymphknoten haben, sodass unter Umständen eine neoadjuvante Chemotherapie durchgeführt wird, die auch die lokale Resektabilität verbessern kann.

Bei lokal weit fortgeschrittenen Tumoren ist als palliative therapeutische Option eine Strahlentherapie möglich. Daten in der Literatur gibt es dazu nicht.

7.1.6. Behandlung von Lokalrezidiven

7.25.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Lokalrezidive nach organerhaltender operativer Therapie sollen nach den gleichen Prinzipien behandelt werden wie Primärtumoren.
	Konsensstärke 100 %

7.26.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Lokalrezidive nach Strahlentherapie sollen mit operativer Salvage-Therapie behandelt werden.
	Konsensstärke 100 %

7.27.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Lokalrezidive nach topischer medikamentöser Therapie oder nach Lasertherapien sollen jeweils mit einer anderen Therapiemodalität behandelt werden.
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundinformation: Zu den Empfehlungen 7.25 bis 7.27

Das Gesamtüberleben von Patienten mit dem Lokalrezidiv eines Peniskarzinoms nach organerhaltender Chirurgie bei initialer R0-Resektion ist gut und nicht wesentlich niedriger als bei Primärtumoren gleicher Ausdehnung [136, 137, 174, 181, 183, 201].

Deshalb ist eine erneute Therapie nach den gleichen Kautelen wie bei einem Primärtumor möglich und sinnvoll, d. h. organerhaltende Strategien kommen genauso zum Einsatz.

7.2. Management von regionären Lymphknoten

7.2.1. Management von Patienten mit klinisch unauffälligen Leistenlymphknoten (cN0)

7.28.	Konsensbasiertes Statement
EK	Das primäre Lymphknotenmanagement entscheidet aufgrund der ungünstigen Prognose des regionären Lymphknotenrezidivs über das Überleben des Patienten.
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundinformationen: Zu Statement 7.28

Die Metastasierung des Peniskarzinoms erfolgt zunächst immer lymphogen. Die Tumorabsiedlung in die regionären Lymphknoten folgt dem klassischen Lymphabflussweg. Zunächst finden sich inguinale, dann pelvine und schließlich paraaortale Lymphknotenmetastasen. Eine hämatogene Streuung erfolgt zumeist nur in fortgeschrittenen späten Stadien.

Die metastatische Absiedlung in die Leistenlymphknoten kann bereits bei sehr frühen lokalen Tumorstadien mit Mikrometastasen erfolgen. Für das klinische Stadium cN0 finden sich in 10-25 % der Fälle Mikrometastasen [106], die einer konventionellen Röntgendiagnostik einschließlich CT, PET-CT, MRT nicht zugänglich sind [129, 202, 203] (siehe Kapitel 6. [Diagnostik und Stadiendiagnose](#)). Aufgrund der schlechten Prognose von Patienten mit einem Lymphknotenrezidiv liegt das Hauptaugenmerk in der Therapie des Peniskarzinoms auf einer kompletten Entfernung von möglichen Lymphknotenmetastasen oder Mikrometastasen.

7.2.1.1. Klinische Überwachung

7.29.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine klinische Überwachung soll nur bei Patienten mit den Tumorstadien pTa und pT1aG1 erfolgen.
Evidenzlevel 3	[118, 120]
	Konsensstärke 100 %

7.30.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Patienten sollen über eine deutlich schlechtere Prognose im Falle eines Lymphknotenrezidivs aufgeklärt werden.
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundinformationen: Zu den Empfehlungen 7.29 und 7.30

Weder bildgebende Verfahren wie Sonografie, Computer- oder Magnetresonanztomografie noch die Positronenemissionstomografie oder deren Kombination können bislang zuverlässig klinisch okkulte Metastasen in Peniskarzinom-Patienten mit klinisch unauffälligen/nicht palpablen Leistenlymphknoten ausschließen [129, 202, 203].

Eine Strategie der klinischen Überwachung birgt das Risiko einer deutlich erhöhten tumorspezifischen Mortalität. Das Langzeitüberleben verringerte sich in zwei unabhängigen Studien von ca. 90 % auf unter 40 %, wenn inguinale Lymphknotenmetastasen erst später im klinisch evidentem und nicht im okkulten Stadium entfernt worden waren [204, 205].

Zu dieser Patientengruppe gehören Patienten mit verrukösen Karzinomen (pTa) sowie Patienten mit einem gut differenzierten beginnend invasiven Karzinom (pT1G1). Die Patienten sind über das Risiko eines falschen histologischen Gradings und damit einer falschen Zuordnung in eine niedrige Risikogruppe zu informieren (siehe Kapitel [4.4.1. Grading](#)). Eine klinische Überwachung für Patienten mit einem Tumorstadium \geq pT1G2 soll nicht durchgeführt werden [118, 120].

Der Stellenwert der Ultraschalldiagnostik im Rahmen der klinischen Überwachung der Leistenlymphknoten bei Peniskarzinom-Patienten mit nicht palpablen Lymphknoten ist bisher nicht systematisch untersucht. Eine monozentrische Studie konnte jedoch zeigen, dass bereits nicht palpable Lymphknotenrezidive über eine ultraschallgesteuerte Feinnadelaspirationszytologie diagnostiziert werden können [206].

7.2.1.2. Sentinel Lymphknotendiagnostik

7.31.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 3	Die Sentinel-Lymphknotendiagnostik ist eine Option für das invasive Lymphknotenstaging von Patienten mit Peniskarzinom und nicht-palpablen Lymphknoten.
	[207]
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundinformationen: Zu Statement 7.31

Die DSNB stellt neben der MIL eine der beiden Optionen für ein chirurgisches Lymphknotenstaging für Peniskarzinom-Patienten mit nicht palpablen Leistenlymphknoten dar [207]. Die Sentinel-Lymphknoten (Schildwächter-Lymphknoten)-Markierung konnte für Patienten mit Melanom sowie für Patientinnen mit Mammakarzinom zur sicheren Auffindung von Lymphknotenmetastasen etabliert werden. Für das Peniskarzinom konnte die Methodik in Zentren mit einer Falsch-negativ-Rate von 5-10 % in größeren Patientenkollektiven als reproduzierbare sichere Untersuchung in Studien ebenfalls etabliert werden [208-212].

Der Anspruch an diese Methode ist vergleichsweise hoch und erfordert ein interdisziplinäres Team bestehend aus Nuklearmedizin, Urologie und Pathologie mit entsprechender Expertise und technischer Ausrüstung.

In einer Metaanalyse, bestehend aus 27 Studien mit Peniskarzinom-Patienten mit ausschließlich nicht-palpablen Leistenlymphknoten, wurde eine gepoolte Sensitivität der Radiokolloid-basierten Sentinel-Lymphknotendiagnostik von 88 % (95 % KI 84-90 %) und ein negativer Vorhersagewert dieses Verfahrens von 99 % (95% KI 88-99 %) berechnet [207].

Eine mögliche Verbesserung der Methode kann mit einer zusätzlichen Ultraschalluntersuchung und gezielter Punktion von auffälligen Lymphknoten erzielt werden. Diese sollte durch einen erfahrenen Untersucher durchgeführt werden. Eine Metaanalyse zeigte, dass präoperative Ultraschalluntersuchungen in Verbindung mit Feinnadelaspirationszytologien bei auffälligem, sonografischem Befund, eine intraoperative Exploration der Leisten, die Anwendung von immunhistochemischen Verfahren bei der histopathologischen Aufarbeitung der Sentinel-Lymphknoten und weitreichende Erfahrung auf dem Gebiet der Sentinel-Lymphknotendiagnostik die Sensitivität günstig beeinflussen. Eine große, monozentrische Studie [124] mit 264 Patienten zeigte im Rahmen eines standardisierten Protokolls eine Falsch-negativ-Rate pro Patient von 6 %, eine Sensitivität von 94 % sowie eine Morbiditätsrate von 7,6 % bei Kombination der Sentinel-Lymphknotendiagnostik mit Ultraschalluntersuchungen und Feinnadelbiopsie.

Die Falsch-negativ-Rate der modifizierten inguinalen Lymphadenektomie ist bisher nicht bekannt [106].

Experimentelle Hybrid-Tracer erleichtern visuell die intraoperative Detektion der radioaktiv markierten Sentinel-Lymphknoten und erhöhen so deren Detektionsrate [213].

7.2.1.3. Diagnostische inguinale Lymphadenektomie

7.32.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 3	Die modifizierte inguinale Lymphadenektomie ist eine Standardmethode für das invasive Lymphknotenstaging von Patienten mit Peniskarzinom und nicht-palpablen Lymphknoten.
	[134]
	Konsensstärke 95 %

7.33.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Vom resezierten Gewebe bei einer modifizierten inguinalen Lymphadenektomie oder einer dynamischen Sentinel-Lymphknotenbiopsie soll keine Schnellschnittuntersuchung durchgeführt werden.
	Konsensstärke 100 %

7.34.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Entfernung von intraoperativ auffälligen inguinalen Lymphknoten soll eine Schnellschnittuntersuchung und bei positivem Nachweis eine ipsilaterale radikale Lymphadenektomie durchgeführt werden.
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundinformationen: Zu Statement 7.32

Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen ist der wichtigste Prognosefaktor für Patienten mit einem Peniskarzinom. Werden lokalisierte Lymphknotenmetastasen frühzeitig entdeckt und entfernt, ist eine Heilung möglich. Somit ist eine frühzeitige Detektion von Lymphknotenmetastasen wichtig, um das Überleben von Patienten mit einem Peniskarzinom zu sichern.

Zirka 80-90 % aller Patienten mit einem Peniskarzinom haben bei Diagnose einen unauffälligen inguinalen Tastbefund. Von diesen Patienten haben jedoch bis zu 30 % okkulte Metastasen, die durch eine Tastuntersuchung nicht detektierbar sind [116]. Die Sensitivität nicht-invasiver bildgebender Staging-Methoden ist unzureichend, um Mikrometastasen bei Patienten mit nicht-tastbaren inguinalen Lymphknoten sicher zu diagnostizieren [106, 214]. Lymphknotenmetastasen treten in Abhängigkeit vom T-Stadium, dem Tumorgrad und dem Vorhandensein einer lymphovaskulären Invasion auf [137]. Risikoadaptiert ist daher ein invasives Lymphknotenstaging bei Patienten mit einem hohen Tumorgrad (G3 und G4), einem T1-Stadium mit lymphovaskulärer Invasion (T1b) und bei Patienten mit T2-T4-Stadium zu empfehlen (siehe Kapitel [6. Diagnostik und Stadiendiagnose](#)).

Die frühzeitige inguinale Lymphadenektomie bei Patienten mit negativem Leisten-Tastbefund hat einen therapeutischen Benefit und ist einer Lymphadenektomie, die

erst bei Auftreten von inguinalen Metastasen durchgeführt wird, prognostisch klar überlegen [204, 205, 215]. Daher wird bei Patienten mit unauffälliger Leistenpalpation ein invasives Lymphknotenstaging bei oben genannten Risikoprofil empfohlen [106].

Die MIL ist der Standardeingriff für ein invasives Lymphknotenstaging [106] - insbesondere im Falle des Fehlens von entsprechenden Erfahrungen mit der DSNB. Ziel der MIL ist es, zumindest die Lymphknoten der beiden superioren und der zentralen Daseler Zonen (Zone I, II und V) zu entfernen, und somit ein invasives Lymphknotenstaging mit großer diagnostischer Sicherheit bei verringerter Morbidität im Vergleich zur radikalen inguinalen Lymphadenektomie zu gewährleisten [134].

Die anatomischen Grenzen für eine MIL werden kranial durch das Ligamentum inguinale, medial durch den M. adductor longus, lateral durch die laterale Kante der A. femoralis und kaudal durch das kaudale Ende der Fossa ovalis bestimmt. In der Tiefe bildet die Fascia lata die Begrenzung des Resektionsfeldes.

Hintergrundinformationen: Zu den Empfehlungen 7.33 bis 7.34

Der Vorteil der MIL liegt in einer geringeren Morbidität im Vergleich zur radikalen inguinalen Lymphadenektomie [121]. Die kleinere Hautinzision, die limitierte Resektion, der Erhalt der V. saphena magna und der Blutversorgung der Hautlappen unter der Inzision resultieren in einer Reduktion von Hautkomplikationen (Hautnekrosen, Wundinfekte) sowie einer geringeren Beeinträchtigung des lokalen Lymphabflusses (Bein-, Skrotal- und Genitalödem) und seltenerem Auftreten von postoperativen Lymphozelen [216, 217].

Durch die limitierte Resektion sind auch bei der MIL falsch-negative Ergebnisse möglich. Eine genaue Falsch-negativ-Rate lässt sich jedoch nicht beziffern [106]. In Fallserien nach MIL sind Lymphknotenrezidive in der Leiste zwischen 0-15 % beschrieben [214].

Das resezierte Gewebe sollte intraoperativ nur im Falle von auffällig veränderten Lymphknoten mit einer Schnellschnittuntersuchung histologisch untersucht werden. Im Falle einer positiven Schnellschnittuntersuchung ist eine RIL durchzuführen (siehe Kapitel [7.2.2.1. Radikale inguinale Lymphadenektomie](#)).

Bei klinisch unauffälligen Lymphknoten soll im Rahmen von MIL oder DSNB keine Schnellschnittuntersuchung erfolgen, da sich bei Durchführung von Schnellschnittuntersuchungen die Gefahr eines Übersehens von Mikrometastasen in der definitiven Histologie erhöht.

7.2.2. Management von Patienten mit tastbaren Leistenknoten (cN1/cN2)

7.35.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die radikale inguinale Lymphadenektomie sollte bei Patienten mit Peniskarzinom und histologisch oder zytologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen erfolgen.
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 7.35

Für Patienten mit palpablen inguinalen Lymphknoten erfolgt zunächst eine histologische oder zytologische Sicherung. Diese kann durch eine Sonographie-gestützte Biopsie oder direkt als Exzisionsbiopsie erfolgen. Bei Nachweis von Lymphknotenmetastasen erfolgt eine ausgedehnte inguinale Lymphadenektomie (radikale inguinale Lymphadenektomie).

7.2.2.1. Radikale inguinale Lymphadenektomie

Zirka 20 % aller Patienten mit Peniskarzinom haben tastbare vergrößerte inguinale Lymphknoten bei der Diagnose. In etwa 75 % dieser Patienten liegen der Lymphknotenvergrößerung Metastasen zugrunde [218]. Entwickeln sich bei Patienten unter klinischer Überwachung im Verlauf vergrößerte Leistenlymphknoten, sind diese praktisch immer durch Metastasen bedingt [219].

Da bei palpablen inguinalen Lymphknoten die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen sehr hoch ist, sollte bei diesen Patienten immer eine inguinale Lymphadenektomie als lokales chirurgisches Staging erfolgen [220]. Diese kann primär als Exzisionsbiopsie oder MIL durchgeführt werden (siehe Kapitel [7.2.1.3. Diagnostische inguinale Lymphadenektomie](#)). Bei intraoperativem Nachweis von Lymphknoten-Metastasen in der Schnellschnittuntersuchung sollte allerdings in der gleichen Sitzung eine ipsilaterale RIL durchgeführt werden [134].

Die Resektionsgrenzen der RIL sind durch das Ligamentum inguinale und den Samenstrang (superior), den M. adductor longus (medial), den M. Sartorius (lateral) und am Boden durch den M. pectineus bestimmt. Bei der RIL werden sowohl die oberflächlichen und tiefen inguinalen Lymphknoten reseziert und die V. saphena magna am Übergang zur V. femoralis ligiert. Eine Transposition des M. sartorius über die freiliegenden Femoralgefäße nach erfolgter Lymphadenektomie wird nicht empfohlen [106].

Je nach Resektionstemplate (RIL, MIL) und Operationstechnik werden in der Literatur unterschiedliche Angaben über die mittlere bzw. mediane Anzahl der zu entfernenden Lymphknoten gemacht. In den verschiedenen Serien wurden pro Leiste zwischen 7 und 13 Lymphknoten reseziert [216, 221-226].

Es konnte in mehreren Untersuchungen festgestellt werden, dass die Anzahl der resezierten Lymphknoten einen unabhängigen Prognosefaktor für Patienten mit einem Peniskarzinom darstellt. Eine resezierte Gesamtlymphknotenanzahl größer als 15-16 bzw. eine resezierte Lymphknotenanzahl > 8 pro Leiste war in den retrospektiven Analysen mit

einem signifikant besseren karzinomspezifischen Überleben und Gesamtüberleben assoziiert [222, 227, 228].

Bei Patienten mit positiven Lymphknoten wurde die Lymphknotendichte als weiteres Prognosekriterium untersucht. Hier konnte gezeigt werden, dass eine metastatische Lymphknotendichte von weniger als 15-22 % mit einem signifikant besseren rezidivfreien, krankheitsspezifischen sowie Gesamtüberleben verbunden ist [227, 229, 230]. Größere prospektive Validierungsstudien sind notwendig, um die Lymphknotenzahl und die Lymphknotendichte als unabhängige Prognosefaktoren zu bestätigen.

Die RIL ist mit einer relevanten Morbidität assoziiert. Bei bis zu 80 % aller Patienten treten Kurz- oder Langzeitkomplikationen nach inguinaler Lymphadenektomie auf [121, 231, 232]. Hier sind insbesondere Hämatome, Lymphozelen, Wundinfektionen, Hautnekrosen, Wundheilungsstörungen, Ödeme der unteren Extremität und des Genitales sowie Thrombosen der unteren Extremität und Lungenembolien zu nennen [221, 233]. Trotz der hohen Komplikationsrate sollte auf eine RIL nicht verzichtet werden, wenn diese indiziert ist, da sie kurativ und somit prognosebestimmend sein kann [234]. Jüngere Serien zeigen eine deutlich geringere Morbidität der RIL mit Komplikationsraten um 25 % [235, 236].

In den publizierten Serien zu Komplikationen nach inguinaler Lymphadenektomie waren das Tumorstadium, das Alter der Patienten, die Durchführung einer Sartorius Transposition, der Body-Mass-Index, die Anzahl entfernter Lymphknoten und eine Operation vor dem Jahr 2008 unabhängige Prädiktoren für postoperative Komplikationen [221, 232]. Zur Vermeidung von Komplikationen können die intravenöse Antibiotikaprophylaxe, Wunddrainagen, Anwendung von Klips und Ligaturen zum Verschluss von Lymphgefäßen und inguinale Druckverbände empfohlen werden [134, 237, 238]. In einer randomisierten kontrollierten Studie konnte ein Benefit von Klasse II-Kompressionsstrümpfen zur Prophylaxe von Lymphödem der unteren Extremität nicht nachgewiesen werden [232]. Die postoperative Gabe von niedrigmolekularem Heparin kann das Auftreten von Thrombosen und Embolien verringern [239].

Um die Komplikationsrate der offenen RIL weiter zu reduzieren, wurden in den letzten Jahren minimalinvasive Operationstechniken erprobt und evaluiert. Sowohl videoendoskopische als auch die Roboter-assistierte inguinale Lymphadenektomien können dabei zur Anwendung kommen. In Einzelserien konnte gezeigt werden, dass die Eingriffe sicher durchgeführt werden können. Bei vergleichbarer Anzahl resezierter Lymphknoten konnten im Vergleich zur offenen Operation geringere Komplikationsraten mit kurzfristig vergleichbaren onkologischen Ergebnissen erzielt werden [226, 240-243].

7.2.2.2. Pelvine Lymphadenektomie

7.36.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die pelvine Lymphknotenentfernung (iliakale Lymphknotengruppe) soll ipsilateral bei Patienten mit zwei oder mehr befallenen inguinalen Lymphknoten oder bei kapselüberschreitenden Lymphknotenmetastasen erfolgen.
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 7.36

Bei Patienten mit positiven inguinalen Lymphknoten besteht auch die Wahrscheinlichkeit des Befalls der pelvinen Lymphknoten. Das Vorliegen von iliakalen Lymphknotenmetastasen verschlechtert die Prognose der Patienten deutlich: die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt nur 33 % mit gegenüber 71 % ohne Befall der pelvinen Lymphknoten [244]. Die Wahrscheinlichkeit des pelvinen Befalls steigt mit dem Ausmaß der inguinalen Metastasierung [117]. Die Indikation zur ipsilateralen pelvinen Lymphadenektomie besteht daher bei Vorliegen von zwei befallenen inguinalen Lymphknoten (oder mehr) und auch bei kapselüberschreitendem Befall nur eines Lymphknotens. Der pelvine Eingriff kann ein- oder zweizeitig zur inguinalen Lymphadenektomie erfolgen.

7.2.2.3. Adjuvante Therapie nach Lymphadenektomie

7.37.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine adjuvante Chemotherapie kann bei Patienten mit befallenen inguinalen Lymphknoten pN2/pN3 erfolgen.
Evidenzlevel 3	[245, 246]
	Konsensstärke 90 %

7.38.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine adjuvante Chemotherapie kann für Patienten mit einer pN1 in Erwägung gezogen werden, wenn ein aggressiver Tumor ($\geq G2$) und/oder eine große Lymphknotenmetastase ($\geq 3\text{cm}$) vorliegt.
	Konsensstärke 89 %

7.39.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine adjuvante Chemotherapie sollte mit 4 Zyklen Cisplatin/Paclitaxel/5-Fluoruracil erfolgen.
Evidenzlevel 3	[247]
	Konsensstärke 95 %

7.40.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Alternativ kann adjuvant eine Therapie mit Cisplatin, Ifosfamid und Paclitaxel mit 4 Zyklen durchgeführt werden.
	Konsensstärke 100 %

7.41.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 3	Der Stellenwert einer postoperativen Strahlentherapie bei inguinalem/pelvinem Lymphknotenbefall ist nicht ausreichend in Studien untersucht worden.
	[248]
	Konsensstärke 100 %

7.42.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Eine adjuvante Radiotherapie nach Lymphknotendisektion kann nicht generell empfohlen werden. Bei Patienten mit hohem Risiko für ein Lymphknotenrezidiv (z. B. hohe Anzahl an Lymphknotenmetastasen, extrakapsuläres Tumorwachstum) kann eine adjuvante Strahlentherapie erwogen werden.
Evidenzlevel 3	[117, 249-251]
	Konsensstärke 83 %

Hintergrundinformationen: Zu den Empfehlungen 7.37-7.40

Es gibt keine randomisierten Studien, die den Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie belegen. Aber in Anlehnung an die vorhandenen Daten aus retrospektiv untersuchten Serien scheint es in Anbetracht der schlechten Prognose sinnvoll, Patienten mit Hochrisikoprofilen adjuvant zytostatisch zu behandeln. Eine adjuvante Chemotherapie ist allen Patienten mit einer ausgedehnten inguinalen Lymphknotenmetastasierung

anzubieten. Die bisherige Datenlage ließ nur eine Empfehlung für Patienten mit einem pN2/pN3-Status zu [245, 246, 252]. Aufgrund aktueller Fallberichte ist jedoch auch bei Patienten mit einer pN1-Situation eine adjuvante Chemotherapie möglich, insbesondere wenn es sich um aggressive Peniskarzinome (Grading G3/G4) handelt.

In der bereits älteren italienischen Arbeit von Pizzocaro et al. erfolgte ein retrospektiver Vergleich von 12 Patienten, wobei die adjuvante Therapie aus zwölfmaliger wöchentlicher Gabe von Methotrexat, Vincristin und Bleomycin bestand und eine deutliche Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens im Vergleich zu einer historischen Kontrolle erbrachte [245]. In einer weiteren Studie wurde eine Kombinationstherapie aus 5-FU und Cisplatin gegeben, die durch Paclitaxel oder Docetaxel ergänzt wurde. Dadurch verringerte sich die Toxizität bei besserer Wirksamkeit. Es wurden 19 Patienten im Anschluss an die Operation eines Peniskarzinoms im Stadium pN2-3 mit 3-4 Zyklen Taxan, Cisplatin und 5-FU (T-PF) behandelt. Das krankheitsfreie Überleben betrug nach einer medianen Beobachtungsdauer von 42 Monaten 52,6 % [247]. Aufgrund der der aktuellen Datenlage sollte somit eine Chemotherapie mit der Kombination Cisplatin, Paclitaxel und 5-FU erfolgen [247].

Sharma et al. berichten von 141 Patienten aus vier Zentren, von denen 84 die Einschlusskriterien mit positiven pelvinen Lymphknoten erfüllten. 36 (43 %) Patienten erhielten eine adjuvante Chemotherapie. Dies waren häufiger jüngere Patienten mit weniger aggressiven Tumoren. Sie erhielten seltener eine adjuvante Strahlentherapie, hatten seltener beidseitige Lymphome und häufiger eine extranodale Ausbreitung. Das geschätzte Überleben bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,1 Monaten betrug 21,7 Monate mit und 10,1 Monate ohne adjuvante Chemotherapie. Bei der multivariaten Analyse war die adjuvante Therapie unabhängig mit dem verbesserten Überleben assoziiert [246].

Nicolai et al. verwendeten die Kombination aus Taxan, Cisplatin und 5-FU in verschiedenen Kollektiven neoadjuvant oder adjuvant mit jeweils guter Aktivität (klinisches Ansprechen und Gesamtüberleben), ohne jedoch eine klare Überlegenheit einer der beiden Vorgehensweisen nachweisen zu können [253]. Necchi et al. schlossen 201 Patienten ein, von denen 39 (19 %) cT3-4 und die übrigen N+ waren. 94 wurden neoadjuvant und 78 adjuvant behandelt. 21 Patienten erhielten sowohl prä- als auch postoperativ Chemotherapie und 34 erhielten eine Radiochemotherapie. Das rezidivfreie Überleben betrug nach einem Jahr 36 %, 61 % bzw. 45 % und das Gesamtüberleben 61 %, 82 % und 75 %, ohne den Nachweis signifikanter Unterschiede bei diesen Gruppen [254].

Aufgrund der vergleichbaren Ergebnisse im neoadjuvanten Setting erscheint der Einsatz der Kombination Cisplatin/Paclitaxel/Ifosfamid auch im adjuvanten Ansatz möglich.

Welche Therapie beim individuellen Patienten zum Einsatz kommt, muss schlussendlich an dessen Komorbiditäten und Allgemeinzustand angepasst werden.

Hintergrundinformationen: Zu Statement 7.41

Es gibt kaum valide Studien zum Stellenwert der regionären Radiotherapie nach Lymphknotendissektion. Aus diesem Grund wird die Radiotherapie in den meisten internationalen Leitlinien [106] [255] nicht empfohlen. In den NCCN-Leitlinien [256] wird die postoperative Strahlenbehandlung ab dem pN2-Stadium empfohlen. Das Peniskarzinom ist ein seltener Tumor, sodass die publizierten Fallserien aus einzelnen Institutionen zu wenig Patienten enthalten, um Vergleichsgruppen zu bilden, während

retrospektive gepoolte Analysen mit Bias behaftet sind. Ein aktuelles systematisches Review zur Rolle der adjuvanten Strahlentherapie konnte keinen Vorteil einer adjuvanten strahlentherapeutischen Behandlung zeigen [248].

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 7.42

Die Evidenz für oder gegen eine adjuvante Radiotherapie bei Lymphknotenbefall ist widersprüchlich [248, 249, 251, 257]. Die vorliegenden retrospektiven Kohortenstudien sind anfällig für Selektionsbias. Die publizierten Daten erlauben keinen konklusiven Rückschluss auf den Stellenwert der postoperativen Strahlenbehandlung, weisen aber darauf hin, dass Patienten mit Risikofaktoren (extranodaler Befall, ≥ 2 Lymphknotenmetastasen, pelviner Befall) von einer Strahlenbehandlung in Hinblick auf die lokale Kontrolle und möglicherweise auch auf die Gesamtprognose profitieren könnten [117, 249-251].

7.2.3. Management von Patienten mit fixierten Lymphknotenmetastasen

7.43.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit metastasiertem Peniskarzinom und/oder der Notwendigkeit multimodaler Therapie sollen in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen werden.
	Konsensstärke 81 %

7.2.3.1. Neoadjuvante Chemotherapie

Es gibt nur wenige Publikationen mit kleinen, in der Regel unizentrischen Serien mit adjuvanter und neoadjuvanter Therapie und Vergleiche zwischen verschiedenen Therapieschemata ohne therapiefreien Arm. Ob bei primärer Resektabilität eine neoadjuvante oder adjuvante Therapie zu bevorzugen ist, ist ungeklärt.

7.44.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Peniskarzinom-Patienten mit fixierten inguinalen Lymphknoten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG < 2) soll eine neoadjuvante Chemotherapie erfolgen.
Evidenzlevel 3	[258]
	Konsensstärke 100 %

7.45.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Peniskarzinom-Patienten mit primärer Resektabilität von fixierten inguinalen Lymphknoten sollte eine neoadjuvante Chemotherapie zur Verkleinerung der Tumorlast mit geringerer postoperativer Morbidität angeboten werden.
Evidenzlevel 3	[259]
	Konsensstärke 95 %

7.46.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei T4-Tumoren sollte eine ausgedehnte operative Resektion erfolgen oder eine lokale Strahlentherapie durchgeführt werden. Eine neoadjuvante Chemotherapie oder eine Radio-Chemotherapie sollte erwogen werden.
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundinformationen: Zu den Empfehlungen 7.43, 7.44 und 7.45

Das metastasierte Peniskarzinom stellt aufgrund der schlechten Prognose und der begrenzten Studiendaten eine therapeutische Herausforderung dar. Eine kurative Therapie kann nur in einem multimodalen Setting erreicht werden. Daher sollten Therapieentscheidungen in einem interdisziplinären Tumorboard getroffen werden.

Bei einem nicht resektablen Primärtumor, großen oder bilateralen inguinalen bzw. pelvinen Lymphknoten ist eine primäre Operation oft nicht kurativ möglich. Dann ist eine neoadjuvante Chemotherapie angezeigt. In mehreren Studien für Patienten mit fortgeschrittener Lymphknotenmetastasierung und fixierten Lymphknoten konnte ein Effekt der neoadjuvanten Chemotherapie vor Durchführung einer radikalen Lymphadenektomie nachgewiesen werden. Daher ist für Patienten mit großen und fixierten Lymphknotenmetastasen eine neoadjuvante Chemotherapie anzustreben [258].

In einer prospektiven Fallserie [259] wurde bei 13 Patienten unter Cisplatin und Interferon eine Ansprechrate von 75 % festgestellt, sodass hierdurch geringer ausgedehnte Operationen ermöglicht wurden [259].

In der Studie von Pizzocaro et al. konnten im Rahmen der Salvage-Lymphadenektomie in den entfernten Lymphknoten zum Teil komplette histologische Remissionen der Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden [260]. Dieser Effekt fand sich in der Studie von Pagliaro et al. auch für Patienten mit einer cN2-Situation [261]. Auf Grundlage dieser Studie kann Patienten mit histologisch nachgewiesener Lymphknotenmetastasierung auch bei nicht fixierten Lymphknoten eine neoadjuvante Chemotherapie angeboten werden. Aufgrund der potenziellen Nebenwirkungen soll auf eine aggressive neoadjuvante Chemotherapie bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand (ab ECOG 2) verzichtet werden.

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 7.46

Hochrisiko-Patienten (T1-3G3, T4G1-3) haben im Vergleich zu Patienten mit mittlerem Risiko (T2G1-2, T3G1-2) geringere Überlebensraten. Je ausgedehnter der Tumor ist, desto schwieriger gestaltet sich die Behandlung mit nur einer Therapiemodalität. Es zeigt sich, dass Kombinationen aus operativen Vorgehen und Chemotherapie Vorteile für ausgewählte Patienten haben können [215].

7.47.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine neoadjuvante Chemotherapie des Peniskarzinoms soll mit einer Polychemotherapie aus Paclitaxel, Ifosfamid und Cisplatin oder Cisplatin, Paclitaxel und 5-Fluoruracil durchgeführt werden.
Evidenzlevel 3	[260-262]
	Konsensstärke 100 %

7.48.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn die neoadjuvante Chemotherapie des Peniskarzinoms zu einem Ansprechen führt, soll nach spätestens 4 Zyklen die Operation durchgeführt werden.
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 7.47 und 7.48

Pagliari et al. [261] erreichten in einer Phase II Studie bei 15 von 30 Patienten nach 4 Zyklen eine Remission. 22 Patienten wurden operiert, von denen drei eine komplette pathologische Remission erreicht hatten. 30 % hatten auch nach 34 Monaten medianer Nachbeobachtungszeit kein Rezidiv. Das Überleben korrelierte mit dem Ansprechen auf die Chemotherapie. Eine retrospektive Analyse aus dem University of Texas MD Anderson zeigt eine Ansprechrate von 65 % (39/60) bei Anwendung der Kombination aus Paclitaxel (d1 175 mg/m²), Ifosfamid (d1-3 1200mg/m²) und Cisplatin (d1-3 25 mg/m²) für 4 Zyklen alle 3-4 Wochen [261, 262]. Bei Ansprechen des Tumors erreichte das 5-Jahres-Überleben 50 % vs. 8 % ohne vorherige Remission [262].

Diese Kombinationstherapie ist allerdings mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Daher wurde in Großbritannien und in den Niederlanden ein Schema aus Docetaxel, Cisplatin und 5-FU untersucht, wobei aber lediglich ein Ansprechen von 38,5 % (10/26) (95 % KI 20,2 % bis 59,4 %) erreicht werden konnte und wegen der Toxizität nur 21 der Patienten tatsächlich 3 Therapiezyklen erhielten. An 26 Patienten untersuchten Djajadiningrat et al. [264] ein Schema mit 4 Zyklen Docetaxel, Cisplatin und 5-FU und erreichten bei schlechter Verträglichkeit ein Ansprechen bei 60 % mit einem progressionsfreien Überleben nach 2 Jahren von 12 % und einem krankheitsspezifischen Überleben von 28 %. Aufgrund des erheblichen Nebenwirkungspotenzials mit einhergehender Einschränkung der OP-Fähigkeit soll nach spätestens 4 neoadjuvanten Serien die Operation erfolgen.

7.2.4. Management von Lymphknotenrezidiven

7.49.	Konsensbasiertes Statement
EK	Das regionäre Lymphknotenrezidiv nach aktiver Beobachtung wird nach den gleichen Prinzipien behandelt wie primäre Lymphknotenmetastasen.
	Konsensstärke 100 %
7.50.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Das regionäre Lymphknotenrezidiv nach radikaler inguinale Lymphadenektomie soll nach histologischer oder zytologischer Sicherung mit neoadjuvanter Chemotherapie und operativer Therapie behandelt werden.
	Konsensstärke 100 %
7.51.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Das regionäre Lymphknotenrezidiv nach falsch-negativer invasiv-operativer Lymphknotendiagnostik soll histologisch oder zytologisch gesichert und neoadjuvant oder adjuvant zur operativen Entfernung therapiert werden.
	Konsensstärke 95 %

Die psychische Belastung durch mögliche verstümmelnde Operationen und folglich die Verletzung der körperlichen Integrität sowie die potenziellen Komplikationen durch die (inguinale) Lymphadenektomie führen oft zu Abweichungen im Behandlungskonzept [134, 136]. Solche Kompromisse in der Therapie führen häufig zu Lymphknotenrezidiven, welche einen negativen prognostischen Faktor darstellen (5-Jahres-Überlebensrate 40 %) [260]. Daher sollte bei allen Patienten, auch im Falle von cN0, ein invasives Lymphknotenstaging angestrebt werden, da die bildgebende Diagnostik von Mikrometastasen in den inguinalen Lymphknoten praktisch nicht möglich ist [106, 260]. Die Rate lokoregionärer Lymphknotenrezidive ist variabel und abhängig von der Art des Tumors und der durchgeführten Therapie. Die Ursachen für ein Lymphknotenrezidiv sind mannigfaltig: Verzicht auf ein inguinales Lymphknotenstaging, falsch-negative Ergebnisse minimal-invasiver Stagingverfahren, atypische Lymphknotenmetastasierung und kapselüberschreitendes Metastasenwachstum. Die meisten Rezidive zeichnen sich innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung ab, wobei die inguinalen Lymphknotenmetastasen hohe Wachstumstendenzen aufweisen. Die Prognose hängt dann von der Anzahl, Größe und Bilateralität der Lymphknoten ab.

Hintergrundinformationen: Zu Statement 7.49 und den Empfehlungen 7.50 und 7.51

Das Auftreten von Lymphknotenmetastasen unter der Nachsorge mit einer klinischen Überwachung ist prognostisch und therapeutisch einem primär metastasierten Peniskarzinom gleichzusetzen, die Behandlung hat daher nach den gleichen Prinzipien zu erfolgen. Lymphknotenrezidive des Peniskarzinoms erfordern eine konsequente

multimodale systemische und operative Therapie. Die systemische Behandlung des fortgeschrittenen Peniskarzinoms stellt ein Feld mit zahlreichen Unsicherheiten dar, da nur wenige Studien mit geringen Fallzahlen vorliegen. Dementsprechend gibt es keine definierte Standardtherapie. In den letzten Jahren konnten aber in Studien gezeigt werden, dass durch eine Cisplatin- und Taxan-haltige neoadjuvante Polychemotherapie die Prognose, im Falle eines Lymphknotenrezidivs, verbessert werden kann [260, 261, 265].

Lymphknotenrezidive lassen sich durch eine multimodale Therapie (neoadjuvante Taxan-basierte Polychemotherapie und Salvage-Lymphadenektomie) beeinflussen [106]. Ein Teil der Patienten profitiert von einer aggressiven Therapie mit Paclitaxel/Cisplatin/5-FU und nachfolgender kompletter Resektion der Lymphknotenmetastasen, sodass ein Langzeitüberleben erreicht werden kann. Die Morbidität der inguinalen Lymphadenektomie ist bei der Salvage-Indikation höher als im Primärfall (> 50% [266]). Aus diesen Überlegungen sollte die Nachsorge risikoadaptiert erfolgen, um – potenziell heilbare – Rezidive frühzeitig zu detektieren und zu therapieren.

Aufgrund der nicht sicheren radiologischen Abgrenzbarkeit gegen Lymphozelen sollen Lymphknotenrezidive vor einer Therapie histologisch gesichert werden. Gleiches gilt für Rezidive nach DSNB.

7.3. Management von metastasierten Stadien

7.3.1. Palliative Systemtherapie

7.52.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Chemotherapie soll Cisplatin-basiert sein, wenn die Komorbiditäten dies erlauben.
Evidenzlevel 3	[258]
	Konsensstärke 96 %

7.53.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Im metastasierten Stadium sollte bei gutem Allgemeinzustand (ECOG < 2) eine Kombinationschemotherapie zur Lebensverlängerung und zur Symptomkontrolle gegeben werden.
Evidenzlevel 4	[267]
	Konsensstärke 100 %

7.54.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Chemotherapie sollte aus Cisplatin, Ifosfamid und Paclitaxel zusammengesetzt werden.
Evidenzlevel 3	[261]
	Konsensstärke 90 %

7.55.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Alternativ kann die Kombination von Cisplatin und 5-Fluoruracil verwendet werden.
Evidenzlevel 4	[268-270]
	Konsensstärke 100 %

7.56.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bleomycin-haltige Kombinationstherapien sollten wegen der Toxizität nicht mehr verwendet werden.
Evidenzlevel 4	[271]
	Konsensstärke 96 %

7.57.	Evidenzbasiertes Statement
Evidenzlevel 4	Es gibt keine Standardtherapie für die zweite Linie.
	[272-275]
	Konsensstärke 100 %

7.58.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	In der zweiten Linie kann Paclitaxel als Monotherapie eingesetzt werden.
Evidenzlevel 3	[275]
	Konsensstärke 96 %

Hintergrundinformationen: Zu den Empfehlungen 7.52 bis 7.56

Es wurden sehr unterschiedliche Ansprechraten bei Kombinationschemotherapien erreicht, die von 25 % bis 100 % reichen, meistens aber zwischen 30 % bis 38 % liegen [263, 268, 271, 276].

Die einzige prospektive Studie, die die Wirksamkeit der Cisplatin/Irinotecan-Kombination untersuchte, war eine Phase-II-Studie der EORTC. Das Ziel einer Ansprechrate von deutlich über 30 % wurde in dieser Studie verfehlt [276].

Da es sehr wenig länger anhaltende Remissionen gibt, gibt es für Patienten mit einer metastasierten Erkrankung keinen kurativen Ansatz und es sollte die am besten geeignete palliative Systemtherapie ausgewählt werden, wenn der Allgemeinzustand gut genug ist (ECOG < 2). Die Systemtherapie sollte dabei an die Komorbiditäten und die Symptomatik der Patienten angepasst werden, wobei eine Dreierkombination die beste Wirksamkeit zeigt [258, 267]. Wann immer möglich, sollte eine platinbasierte Chemotherapie verwendet werden, da diese wirkungsvoller ist [258, 277]. Die Kombination von Paclitaxel, Ifosfamid oder 5-FU und Cisplatin ist dabei bei Patienten mit pN2 und pN3 zu favorisieren, da geringe Nebenwirkungen bei einer hohen Ansprechrate berichtet wurden [260, 261]. Die Anwendung von Bleomycin-haltigen Schemata ist aufgrund der pulmonalen Toxizität obsolet [271].

Hintergrundinformationen: Zu Statement 7.57 und Empfehlung 7.58

Die Prognose bei einem Rezidiv eines metastasierten Peniskarzinoms nach primärer Chemotherapie ist schlecht und das Überleben beträgt weniger als 6 Monate [215]. Es wurde Paclitaxel in einer kleinen Phase-II-Studie als Zweitlinientherapie geprüft, aber die Ansprechrate lag unter 30 % und erreichte keine wesentliche Überlebensverlängerung [275]. Es gibt auch Berichte über den Einsatz von Gemcitabin in der Kombination mit Cisplatin [272-274].

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) wird auf Plattenepithelkarzinomzellen des Penis exprimiert [278]. Bisher gibt es keine zielgerichtete zugelassene Therapie bei Peniskarzinomen. Im Jahr 2018 wurde eine Phase-II-Studie zur Anwendung von Dacomitinib, einem Pan-HER-Inhibitor, als Erstlinientherapie beim Peniskarzinom als erfolgversprechender Ansatz publiziert [279]. Bei 28 Patienten betrug die Remissionsrate 32 %. Es gibt Einzelfälle, die mit EGFR-gerichteten Antikörper behandelt wurden [280].

Für eine Therapie mit Checkpointinhibitoren gibt es trotz Programmed death-ligand 1 (PD-L1)-Expression noch keine Studienergebnisse. Wenn ein Patient bereits mehrere Tumorerkrankungen gehabt hat oder eine positive Familienanamnese für Tumorerkrankungen besteht, kann es sinnvoll sein, den Mikrosatellitenstatus zu bestimmen, um dann eine Immuntherapie zu beginnen. Allerdings gibt es bisher lediglich Anzeichen dafür, dass Mikrosatelliteninstabilität bei Peniskarzinomen selten ist [281].

Über die Häufigkeit von neurotrophen Tyrosinkinase-Mutationen bei Peniskarzinomen gibt es keine Daten, sodass keine Aussage zur Wahrscheinlichkeit und damit zur möglichen Anwendung von Larotrectinib gemacht werden kann.

7.3.2. Palliative Strahlentherapie

Eine palliative Strahlentherapie beim Peniskarzinom kommt dann in Frage, wenn eine kurativ-intendierte Therapie nicht mehr möglich ist. Dies kann der Fall sein, wenn:

der Patient für eine intensive, meist multimodale Therapie beim lokoregionär fortgeschrittenem Tumor aufgrund seines Allgemeinzustandes oder von Komorbiditäten nicht geeignet ist oder die Erkrankung bereits weit metastasiert ist.

Eine palliative Strahlentherapie wird dann eingesetzt, wenn dadurch auch eine Verbesserung der durch die Tumorerkrankung verursachten Symptome zu erwarten ist und/oder Komplikationen bzw. Symptome vorgebeugt werden können. Dies ist das Grundprinzip jeder onkologischen Behandlung in der palliativen Situation [35].

Es gibt kaum publizierte Daten zur palliativen Strahlentherapie von Patienten mit Peniskarzinomen. Somit stammen die Empfehlungen aus Erfahrungen bei anderen Tumoren mit einem ähnlichen biologischen Verhalten und Ausbreitungsmuster.

Ein großer Primärtumor stellt selten eine Indikation für eine palliative Strahlentherapie dar, da die meisten Peniskarzinome mittels Operation (in der Regel Amputation) behandelt werden können. Eine Ausnahme besteht im Fall einer Tumorfiltration im Bereich der Peniswurzel und des Beckenbodens; in dieser Situation wäre ein deutlich größerer Eingriff mit entsprechender Morbidität erforderlich, der im palliativen Setting nicht indiziert ist. Eine perkutane Strahlentherapie am Beckenboden ist in diesem Fall gut geeignet, um eine mittelfristige lokale Tumorkontrolle herbeizuführen.

Die weit häufigere Indikation für eine palliative Strahlentherapie sind große inguinale (und selten pelvine) Lymphknotenmetastasen. Fixierte und ulzerierte Lymphknotenmetastasen stellen bei Patienten mit einem palliativen Behandlungskonzept eine Herausforderung in der Behandlung dar. Eine palliative Radiotherapie mit Größenrückgang der Metastasen kann sowohl die Lokalpflege erleichtern als auch im Falle von Lymph- und Blutgefäßkompression ein peripheres Ödem lindern, eine Exulzeration verzögern oder bei Ulzerationen die Blutungsneigung senken. Ein analgetischer Effekt ist darüber hinaus meistens gut erreichbar.

Die palliative Radiotherapie wird in der Regel hypofraktioniert mit Einzeldosen von 3 bis 5 Gy pro Tag durchgeführt; ein gängiges Behandlungsschema ist beispielsweise 12 x 3 Gy [250]. Zur Schonung der gesunden Organe und Minimierung von Toxizitäten sollte eine konformale Bestrahlungsplanung erfolgen. Oberflächlich gelegene lokalisierte Befunde können aber auch mit einfachen Bestrahlungstechniken, z. B. mittels hochenergetischer Elektronen, angegangen werden.

Eine Sonderform der palliativen Radiotherapie ist die Behandlung von Lymphfisteln nach inguinaler Lymphknotendissektion. Etwa ein Drittel aller Patienten mit inguinaler Lymphadenektomie können eine Lymphfistel postoperativ entwickeln [282]. Neben chirurgischen Maßnahmen kann unter Umständen auch eine niedrig dosierte Radiotherapie der Lymphfistel erwogen werden [283]. Die Bestrahlung erfolgt in diesen Fällen mit 5 x 0,03-1 Gy/Woche. Die Gesamtdosis ist abhängig vom Behandlungserfolg festgelegt und liegt in der Regel bei 9-18 Gy [283].

7.3.3. Psychoonkologische Betreuung

Für die psychoonkologische Betreuung von Patienten mit Peniskarzinom sei auf die Empfehlungen der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten“ [27] sowie auf Kapitel [3.2: Psychoonkologische Betreuung](#) verwiesen.

8. Nachsorge Lebensqualität, Sexualität, Palliativversorgung, Rehabilitation

8.1. Nachbeobachtung und Nachsorgeschemata

8.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei Peniskarzinom-Patienten soll eine regelmäßige risikostratifizierte Nachsorge erfolgen, um sowohl Tumorrezidive als auch funktionelle Störungen erfassen zu können.
Evidenzlevel 4	[136]
	Konsensstärke 100 %

8.2.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Im Rahmen der Patientenedukation soll die Selbstuntersuchung zur frühen Detektion von Rezidiven und langfristigen Erkennung von Zweittumoren den Patienten beigebracht werden.
	Konsensstärke 100 %

Die Nachbeobachtung beginnt direkt nach Abschluss der Primärtherapie. Wesentliches Ziel der Tumornachsorge stellt die kritische Überprüfung des Behandlungserfolges dar. Neben der Beurteilung der lokalen und regionalen Tumorkontrolle stehen die Erfassung der therapie- und tumorbedingten Nebenwirkungen sowie die positive Beeinflussung der Lebensqualität der Patienten im Vordergrund. Das Ziel ist, den Patienten Ängste und Sorgen bei chronischen Therapiefolgen sowie vor Rezidiven zu nehmen.

Eine strukturierte Nachsorge mit klar kommunizierten Zielen stärkt Vertrauen und Compliance. Erforderlich sind eine angemessene Zuwendung und das Unterlassen von belastenden Untersuchungen ohne klinische Konsequenz.

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 8.1

Lokalrezidive treten bis zu fünf Jahre nach der Primärtherapie auf. Regionäre Lymphknotenrezidive überwiegen in den ersten 1,5 Jahren nach Primärtherapie. Insgesamt tritt mehr als die Hälfte aller Rezidive in den ersten zwei Jahren auf [136]. Daher empfiehlt sich in den ersten zwei Jahren eine intensive Nachsorge, deren Frequenz ab dem dritten bis zum fünften Jahr reduziert werden kann.

Bei der Nachsorge stellt die klinische Untersuchung die wichtigste Komponente dar. Der Stellenwert von routinemäßig in der Nachsorge durchgeführten bildgebenden Verfahren ist nicht gesichert. Jedoch kann bei Patienten, die primär bei inguinalem Lymphknotenbefall kurativ behandelt wurden, eine Schnittbildgebung des Abdomens

oder eine Leistensonographie sinnvoll sein, um nodale Tumorrezidive frühzeitig zu erkennen und eine frühzeitige Rezidivtherapie mit kurativer Intention zu ermöglichen.

Die Bestimmung von Tumormarkern hat keinerlei Stellenwert in der Nachsorge des Peniskarzinoms [106].

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 8.2

Es ist sinnvoll, Patienten die Notwendigkeit einer Selbstuntersuchung und -beobachtung nahelegen, um Lokalrezidive und inguinale Lymphknotenrezidive möglichst frühzeitig festzustellen. Bei solchen selbst beobachteten Veränderungen soll sich der Patient umgehend vorstellen und nicht den nächsten routinemäßigen Nachsorgetermin abwarten.

Empfohlenes Nachsorgeschema für den Primärtumor [106, 284]

Erfolgte Therapie	Jahr 1-2	Jahr 3-5	Untersuchungen
Organerhaltung	Alle 3 Monate	Alle 6 Monate	Klinische Untersuchung
Totale Penektomie	Alle 3 Monate	Jährlich	Klinische Untersuchung

Empfohlenes Nachsorgeschema für die inguinalen Lymphabflusswege [106, 284]

Lymphknotenstatus	Jahr 1-2	Jahr 3-5	Untersuchungen
pNx	Alle 3 Monate	Alle 6 Monate	Klinische Untersuchung
pN0	Alle 3 Monate	Jährlich	Klinische Untersuchung
pN1	Alle 3 Monate	Alle 6 Monate	Klinische Untersuchung, optional Schnittbildgebung oder Sonographie

8.2. Lebensqualität und sexuelle Aktivität

8.3.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei der Behandlung von Patienten mit einem Peniskarzinom sollten regelmäßig Lebensqualität, Symptomlast und/oder psychosoziale Belastung (Distress) als patientenberichtete Endpunkte erhoben werden.
Evidenzlevel 3	[29, 285]
	Konsensstärke 95 %

8.4.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei der Behandlung und Nachsorge von Peniskarzinom-Patienten sollen bei persistierenden oder dringlichen Belastungen bedarfsabhängig spezialisierte psychosoziale und palliative Maßnahmen gemäß den entsprechenden S3-Leitlinien Psychoonkologie und Palliativmedizin in die Behandlung integriert werden.
	Konsensstärke 100 %

8.5.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Sexuelle Funktionsstörungen und Einschränkungen treten häufig auf und beeinträchtigen Patienten und ihre Angehörigen erheblich. Sie sollten sowohl im kurativen als auch im palliativen Behandlungskontext offen thematisiert werden.
Evidenzlevel 3	[29, 286]
	Konsensstärke 81 %

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 8.3

Die Therapie des Peniskarzinoms beeinflusst die Lebensqualität und Sexualfunktion der Betroffenen. Eine systematische Literaturrecherche ergab, dass Patienten mit einem Peniskarzinom signifikant erhöhte psychische Belastungen haben, die oft größer sind als bei anderen urogenitalen Tumorentitäten [29]. Dabei kommt es zu deutlichen Beeinträchtigungen des allgemeinen Gesundheitszustandes und erhöhtem Angstlevel nach partieller Penektomie [287]. Eine vollständige Penisamputation beeinflusst Sexualleben und allgemeine Lebensqualität signifikant, hatte in einer Studie aber keinen negativen Einfluss auf partnerschaftliche Beziehungen, Selbstwertgefühl oder die Bewertung der Männlichkeit [288].

Die meisten Studien betonen die Bedeutung organerhaltender Operationsverfahren, um negative Auswirkungen auf Lebensqualität und Sexualfunktion möglichst gering zu halten. Bezüglich der Sexualfunktion berichten 70 % der Patienten über negative

Auswirkungen der Behandlung [285]. D´Ancona et al. berichteten bei 36 % ihrer Patienten über eine mäßig bis stark reduzierte sexuelle Funktion [289]. Die (partielle) Penektomie mit Lymphadenektomie führt zu Problemen bei Orgasmus, Sexualfunktion, Körperbild, Lebensqualität und Miktion [290, 291].

Die rekonstruktive Penischirurgie kann dagegen gute funktionelle und ästhetische Ergebnisse bei Peniskarzinom-Patienten erreichen [292]. In dieser Studie hatten alle Patienten nach Glansrekonstruktion subjektiv und objektiv eine gute thermische und taktile Sensibilität der Neoglans; 71 % der Patienten hatten spontane und/oder induzierbare Erektionen [292]. In einer Folgepublikation beschrieb die gleiche Arbeitsgruppe, dass 73 % der Patienten nach sechs Monaten spontane Erektionen hatten und 60 % über vaginale Penetrationsfähigkeit berichteten [293]. 76 % der Patienten mit urethraler Glanduloplastik hatten nach einem Monat normale Ejakulationen und Orgasmen. In dieser Patientengruppe zeigte der Bigelow-Young-Fragebogen zur Libido sowie familiären, sozialen und beruflichen Beziehungen signifikante Verbesserungen nach der Operation [293].

Organerhaltende lokale Behandlungsformen wie Laserablation oder Brachytherapie können ebenfalls mit geringer Beeinträchtigung der Sexualfunktion und guten kosmetischen Ergebnissen einhergehen [294-296].

Insbesondere bei sehr jungen Patienten kann nach verstümmelnder Therapie eine komplette Penisrekonstruktion infrage kommen. Diese sollte erst nach einem ausreichend langen rezidivfreien Nachsorgeintervall vorgenommen werden. Mikrochirurgische Techniken mit transplantiertem Fernlappen sind dabei möglich. Das radiale Unterarmlappen-Penoid mit anschließender Prothesenversorgung gilt dabei als bevorzugte Technik [297].

Voraussetzung für eine gute Miktion mit einem gerichteten Strahl scheint eine residuale Penislänge von ca. 4 cm über die Bauchwand hinaus zu sein [297]. Ist dies nicht gewährleistet, sollte die Anlage einer perinealen Urethrokutaneostomie (Boutonniere) mit dem Patienten diskutiert werden.

Je kürzer der residuale Penisstumpf, desto gravierender ist auch die Einschränkung der Sexualfunktion und desto ausgeprägter ist die daraus resultierende psychosoziale Belastung [290, 291]. Die Ausprägungen sind individuell unterschiedlich: Depressionen bis hin zur Suizidalität sind mögliche Folgen [290, 291, 298, 299].

Hintergrundinformationen: Zu den Empfehlungen 8.4 und 8.5

Nach Therapie eines Peniskarzinoms leiden besonders jüngere und ledige Männer. Letztere, weil sie Angst haben, keine Partnerin mehr zu finden [300].

Bhat et al. untersuchte die Sexualität von Paaren nach operativer Peniskarzinomtherapie mit dem Sexual Functioning Questionnaire (SFQ). Dabei wurde nur eine geringfügige Reduktion der sexuellen Funktion festgestellt, jedoch Ängste und Verlust von Männlichkeitsgefühlen mit Auswirkungen auf die Partnerschaft. Mit der Zeit fanden die meisten Paare andere Wege zur sexuellen Befriedigung als den eigentlichen Koitus [286].

Es gibt validierte Messinstrumente (EORTC-QLQ-C30, HRO-PE-29) zur Evaluation der Lebensqualität und Sexualfunktion bei Peniskarzinom-Patienten [301]. Die Anwendung dieser multidimensionalen Fragebögen mit krebsspezifischen Funktions- und

Symptomskalen ist in regelmäßigen Abständen in der Nachsorge nach kurativer Therapie sinnvoll.

8.3. Palliativversorgung

8.6.	Konsensbasiertes Statement
EK	Rezidive und exulzerierte kutane Metastasen stellen für die Betroffenen, ihre Angehörigen sowie für die sie betreuenden Fachpersonen eine große Herausforderung dar. In diesem Zusammenhang wird auf die S3-Leitlinie Palliativmedizin verwiesen.
	Konsensstärke 100 %

Grundsätzlich wird auf die S3-Leitlinie Palliativmedizin im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie verwiesen. An dieser Stelle soll nur auf die Besonderheiten des Peniskarzinoms eingegangen werden [35].

8.3.1. Symptomorientierte Behandlung bei exulzerierten kutanen Metastasen, Lymphknoten oder Lokalrezidiven

Die Prävalenz von kutanen Metastasen beim Peniskarzinom ist nicht bekannt, sie scheinen aber insgesamt selten zu sein und treten zumeist in fortgeschrittenen Stadien auf. Häufiger sind exulzerierte inguinal Lymphknotenmetastasen (bulky disease). Ausgedehnte nekrotisch zerfallende Primärtumoren oder Lokalrezidive kommen vor.

Hintergrundinformationen: Zu Statement 8.6

Die häufig blumenkohlartig wachsenden und nekrotisch zerfallenden Lokalrezidive und Metastasen stellen für die Patienten, die Angehörigen und pflegenden Personen eine große Herausforderung dar. Der Pflegeaufwand ist hoch, oft besteht eine Geruchsbelästigung. Es gibt zu dieser schwierigen Phase der progredienten Peniskarzinom-Erkrankung keine wissenschaftlichen Studien. Die Sektion Pflege der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin hat 2017 eine Pflegeleitlinie der Stufe S1 zum Thema „exulzierende Wunden“ erarbeitet [302].

8.3.2. Körperliche Symptome

An dieser Stelle sei auch auf das Kapitel 15 „Maligne Wunden“ der S3-Leitlinie Palliativmedizin verwiesen [35]. Im Folgenden werden einzelne Aspekte des Wundmanagements vertieft dargestellt.

8.3.2.1. Schmerzen

Bei fortgeschrittenem progredientem Peniskarzinom können komplexe Schmerzsyndrome auftreten, wenn neuronale und vaskuläre Strukturen mitbetroffen sind. Dies ist jedoch selten der Fall. Für die systemische Therapie wird auf die S3-Leitlinie Palliativmedizin verwiesen [35].

Systemisch gegebene Analgetika und Koanalgetika sind bei dysästhetischen Oberflächenschmerzen oft nicht ausreichend wirksam. Dann sollten zusätzlich oder ausschließlich topische Lokalanästhetika oder Amitriptylin, Doxepin, Ketamin, Morphin-/Hydromorphongel alleine oder in Kombination angewendet werden. Hierzu

gibt es teilweise „Neue Rezeptur Formularium“ (NRF)-Rezepturen oder es können Fertigungszubereitungen lokal zur Anwendung kommen (z. B. ein lokalanästhetisch wirksames Gel). Bei schmerzhaften nicht ulzerierten Hautmetastasen kann besonders bei kutaner Hyperpathie ein lokalanästhetisch wirksames Pflaster appliziert werden.

Für einen schmerzarmen Verbandswechsel sollte sterile Flüssigkeit angewärmt und die Verbände vor Entfernung hinreichend aufgeweicht werden. Abstandsgitter können Verklebungen mit Wundsekret verhindern und so Schmerzen und Blutungen vorbeugen, wobei diese jedoch andererseits durch eine eingeschränkte Belüftung der Wunde das Wachstum anaerober Keime begünstigen können. Bei einem trotz dieser Maßnahmen schmerzhaften Verbandswechsel sollen bedarfsgerecht Analgetika vor dem Verbandswechsel gegeben werden. Transmukosale resorbierbare Fentanylzubereitungen sind aufgrund des raschen Wirkeintrittes und der kurzen Wirkdauer dabei günstig, ihre Indikation ist gemäß Zulassung jedoch auf den Durchbruchschmerz bei krebserkrankter Dauermedikation mit Opiaten beschränkt (Off-Label).

8.3.2.2. Blutungen

Gefäßarrosionen bei ulzerierenden Tumormanifestationen können zu ausgeprägten Blutungen führen. Besonders ulzerierende Lymphknoten können dabei zu Arrosionsblutungen der Femoralgefäße mit Todesfolge führen.

Folgende Vorgehensweise wird für antizipierte heftige Blutungen empfohlen:

- Im Rahmen der Therapieplanung wird das Blutungsrisiko abgeschätzt und wenn möglich reduziert (z. B. Blutdruckeinstellung, Therapie von Infektionen oder Gerinnungsstörungen). Mit dem Patienten und den Angehörigen wird über die Behandlungswünsche einschließlich der Option einer therapeutischen Sedierung - sollte es zu einer ausgeprägten Blutung kommen - gesprochen.
- Während des Blutungsereignisses darf der Patient nicht alleine gelassen werden. Tröstende und beruhigende Maßnahmen (Gabe von Anxiolytika, Verwendung dunkler Tücher zur Kaschierung der Blutmenge) sind zu ergreifen [303]. In der Notfallsituation einer akuten Blutung ist eine palliative Sedierung indiziert [304].
- Eine Nachbetreuung ist für alle Beteiligten, auch für den Fall eines nicht-letalen Ausgangs, erforderlich.

Bei kleineren Blutungsereignissen eignen sich zur topischen Blutstillung folgende Verbandsmaterialien/Substanzen:

- Hämostyptica (Calciumalginatauflagen, Natriumlaurylsulfat, mit resorbierbarer Schweinegelatine in Form von Pudern, Röllchen oder Auflagen)
- Lokal blutungsstillende Substanzen im „Off-Label“-Gebrauch, wie adstringierende Nasentropfen, 0,1% Atropin, Tranexamsäure oder Sucralfat.

Grundsätzlich kann eine lokale Strahlentherapie zur Reduktion des lokalen Blutungsrisikos oder auch zur Blutstillung bei Sickerblutungen angewendet werden. Da der antiangiogenetische Effekt der Bestrahlung bereits bei geringer Strahlendosis auftritt, sind ein- oder zweizeitige Bestrahlungen oft ausreichend.

Zur systemischen Blutungstherapie kann auch der Fibrinolysehemmstoff Tranexamsäure systemisch sowohl intravenös als auch enteral appliziert werden. Die Toxizität ist gering, eine Anpassung an die aktuellen Kreatininwerte ist erforderlich.

8.3.2.3. Geruchsbildung

Zerfallende ulzerierende Metastasen oder Peniskarzinome verursachen häufig eine erhebliche Geruchsbelästigung, die vom Patienten meist nicht mehr wahrgenommen wird, aber für die Pflegenden und Angehörigen belastend ist und zur sozialen Isolation des Patienten führt.

Hier sind lokale und systemische Maßnahmen einschließlich eines wiederholten Wunddebridements zur Entfernung nekrotischen Materials wirksam.

- Verwendung von Antiseptika, wie Polihexanid oder Octenidin, zur Reduktion des Biofilms oder von Polyhexamethylenbiguanid-haltigen Fertigverbänden. Jodhaltige Antiseptika sind aufgrund ihrer Resorptionseigenschaften und Zytotoxizität zur Wundantiseptik nicht zu empfehlen (Ausnahme Knorpelspülung).
- Verwendung von Adsorbantien wie Kohle- und/oder antimikrobiell wirksamen silberhaltigen Fertigverbänden.
- Verwendung von lokalen Antibiotika wie Metronidazol oder Clindamycin sowohl in Form von Fertigarzneimitteln (z. B. als Vaginalcremes oder Gels) als auch trägersubstanzfrei intravenös (beides Off-Label). Da es sich hier um nicht-heilende Wunden handelt, darf mit Blick auf die Lebensqualität eine topische Anwendung von Antibiotika in Abweichung von der Konsensusempfehlung zur Auswahl von Wirkstoffen für die Wundantiseptik erfolgen [305].
- Chlorophylllösung, -haltige Fertigverbände (cave gewebetoxisch)

Systemisch angewandte Antibiotika können erheblich zur Geruchsminderung beitragen:

- Clindamycin führt, völlig unabhängig von einer eventuellen Resistenzbestimmung der Wundbesiedlung, innerhalb von 48 Stunden zu einer deutlichen Minderung des Geruchs. Initial wird hier die Verwendung von antimikrobiell wirksamen Dosierungen empfohlen, in der Folgezeit soll dann auf die individuell niedrigste suffiziente Dosis reduziert werden.
- Metronidazol kann besonders bei anaerober Besiedlung wirksam sein. Hier sind regelhaft antiinfektiöse Dosen erforderlich. Die geruchsmindernde Wirkung tritt erst mit Verzögerung auf.

Nicht empfehlenswert ist die Verwendung von Duftstoffen oder Parfümen zur Übertünchung des Geruches, da die Vermischung von Geruch und Duft zu einer oftmals noch schwerwiegenderen Geruchsbelästigung führt. Auch löst die Wahrnehmung des gleichen Duftes außerhalb des Lebensraumes des Erkrankten bei allen Beteiligten belastende Assoziationen aus. Empfehlenswert hingegen ist die Nutzung von Raumluftreinigern.

8.3.2.4. Wundsekretion

Gerade bei begleitenden (malignem) Lymphödem oder Arrosion von Lymphgefäßen oder hohem Gewebedruck kommt es zu einer mehr oder weniger starken Sekretionen. Über den unter Umständen relevanten Verlust von Flüssigkeit, Elektrolyten und Eiweiß stellt er auch hohe Anforderungen an das Verbandsmaterial. Dieses sollte über eine ausreichende absorbierende Potenz verfügen. Semiokklusivverbände sind in Kombination mit Desinfektiva sinnvoll, insbesondere Octenidin. Möglicherweise sind Zweischichtenverbände mit der Option des häufigen Wechsels der unsterilen äußeren Schichten nötig.

8.3.2.5. Psychische und soziale Aspekte

Übelriechende und deutlich sichtbare Wunden stellen eine erhebliche Belastung für Betroffene und Begleiter dar. Dieses Problem sollte vom Arzt offen thematisiert werden. Die wichtigste Unterstützung stellt dabei eine gute, individuell mit Kreativität und Phantasie durchgeführte und kosmetische befriedigende Wundversorgung dar.

8.3.3. Symptomorientierte Behandlung bei malignen Lymphödemem

8.7.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Bei einem chronischen Lymphödem bei Peniskarzinom-Patienten soll eine komplexe Entstauungsbehandlung (Lymphdrainage, Kompressionsbehandlung und Hautpflege) durchgeführt werden.
Evidenzlevel 1	[306, 307]
	Konsensstärke 90 %

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlung 8.7

Sekundäre Lymphödeme sind bei Peniskarzinom-Patienten insbesondere nach beidseitiger radikaler inguinaler/pelviner Lymphadenektomie nicht selten. Sie schränken die Lebensqualität der Betroffenen erheblich ein, da sie zu Immobilität und Schmerzen führen können. Erhebliche Volumenverschiebungen mit Elektrolytentgleisung und Eiweißverlusten können die Folge sein, ebenso Dermatitis und Erysipele. Im Extremfall kann ein Kompartmentsyndrom auftreten.

Die Basisdiagnostik bei diesen nach Krebstherapie aufgetretenen sogenannten „malignen Lymphödemem“ (MLÖ) sind Anamnese, Inspektion und Palpation [308, 309]. Bei Vorliegen relevanter Komorbiditäten, wie z. B. kardialen Vorerkrankungen, Beinvenenthrombose, postthrombotischem Syndrom oder Hypo-/Dysproteinämie, sind unter Umständen in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand des Patienten zusätzliche Untersuchungen durchzuführen.

MLÖ ist ein behandlungsbedürftiges chronisches Krankheitsbild. Die Therapie von MLÖ weicht von denen der primären und sekundären Lymphödeme nicht-maligner Genese in einigen Punkten ab. Die Basistherapie besteht aus Hautpflege und falls erforderlich Hautsanierung. Bei reversiblen MLÖ können manuelle Lymphdrainagen mit anschließender Kompressionstherapie zur Anwendung kommen [306-309].

Eine komplexe Entstauungstherapie ist immer dann kontraindiziert, wenn der Rückstrom der mobilisierten Flüssigkeit zu neuen Problemen führt wie beispielsweise die Zunahme des Volumens des dritten Raumes (Aszites, Pleura-, Perikarderguss), die Verschlechterung der Organfunktion (Herzinsuffizienz), die Minderung der arteriellen Durchblutung (z. B. ausgeprägte peripheren arteriellen Verschlusskrankheit), die Gefahr der Thrombusverschleppung, die Hämatombildung bei zellulären oder humoralen Gerinnungsstörungen [307]. Gerade in der Palliativsituation sollte die Belastung des Patienten durch die Therapie in akzeptabler Relation zum möglichen Zugewinn stehen. Diese Abwägung muss mit dem Patienten gemeinsam erfolgen. Es konnte gezeigt werden, dass die vom Patienten selbstbeantworteten Fragen zur Lebensqualitätseinschränkung mit objektiven Funktionseinschränkungen und Umfangsmessungen korrelieren [310]. Eine operative Intervention am Lymphabflusssystem ist bei MLÖ nicht indiziert.

Tritt Lymphflüssigkeit spontan aus, ist die Lebensqualität massiv beeinträchtigt und eine Infektion sehr wahrscheinlich. Dieser Zustand kann durch eine gezielte perkutane Lymphdrainage verhindert werden. Hierzu werden nach Lokalanästhesie (fakultativ) in der Regel an vier bis acht Stellen der Extremität kleine Nadelstichinzisionen von 0,3 bis 0,5 mm Tiefe gesetzt. Diese werden dann mit einem Beutelsystem, wie es zum Beispiel für neonatale Stomata gebräuchlich ist, versorgt. Ergänzend kann eine spezielle Form der manuellen Lymphdrainage zur Anwendung kommen, bei der das MLÖ in Richtung der Stichkanäle mobilisiert wird. Eine milde Kompressionstherapie mit Antithrombosestrümpfen (mit Löchern an Stellen der Beutelspitzen zur Entleerung) kann unterstützend durchgeführt werden. Dieses, auch in Bezug auf die Mobilität des Patienten und Schmerzlinderung, hocheffektive Verfahren führt sehr selten zu Infektionen. Auch Kompartmentsyndrome lassen sich so fast immer verhindern. Bei hohem Gewebedruck können so im Extremfall mehrere Liter Flüssigkeit pro Tag aus den Beinen drainiert werden. Dieses Verfahren wurde erstmals 2009 beschrieben und hat im Laufe der Jahre zahlreiche Modifikationen erfahren, wobei das Prinzip der Drainage von interstitieller Flüssigkeit durch Hautinzisionen immer das gleiche ist [311].

8.4. Rehabilitation

8.8.	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Rehabilitation von Patienten mit Peniskarzinom soll mit uroonkologischer Kompetenz und unter Verwendung von multimodalen Therapiekonzepten in spezialisierten Rehabilitationskliniken erfolgen.
	Konsensstärke 100 %

Hintergrundinformationen: Zu Empfehlungen 8.8

Eine Anschlussrehabilitation ist nach Beendigung der akuten Primärtherapie Bestandteil der heutigen Krebstherapie und schließt sich in der Regel an die akutmedizinische Versorgung an. Sie ist fester Bestandteil des Gesundheitsversorgungssystems und sowohl im Sozialgesetzbuch (SGB) V (§ 27), in Bezug auf die Krankenversicherungen, als auch im SGB VI (§ 15 und § 31) für die Rentenversicherung sowie übergreifend im SGB IX (§ 6) gesetzlich festgeschrieben.

Die uroonkologische Anschlussrehabilitation hat die Aufgabe, Krankheits- und Therapiefolgen zu überwinden und dient der Vorbereitung der Reintegration in den gesellschaftlichen Alltag.

Im multiprofessionellen Rehabilitationsteam wird unter fachärztlicher Leitung entsprechend dem individuellen Gesundheitszustand des Patienten ein Therapieprogramm erstellt, welches eine Umsetzung der Rehabilitationsziele ermöglicht.

Die Kombination aktiver und passiver physikalischer, sporttherapeutischer, psychoonkologischer und ernährungsmedizinischer Maßnahmen soll eine ganzheitliche Zuwendung zum Rehabilitanden ermöglichen, die neben der Behandlung akuter Beschwerden und therapiebedingter Nebenwirkungen auch die Wissensvermittlung und Befähigung zur Selbsthilfe in den Mittelpunkt stellt.

Die Rehabilitationsmaßnahme soll als Ausgangspunkt für Krebsüberlebende genutzt werden und kann die Eigenbehandlung von Langzeittoxizitäten wie Kraft- und Konditionsminderung, zytostatikainduzierte Polyneuropathien, kognitive Dysfunktion, Bewegungsstörungen der Extremitäten oder psychische Alterationen verbessern. Darüber hinaus ist in der Rehabilitation die sozialmedizinische Kompetenz verankert. Es werden notwendige Maßnahmen zur Erlangung der Partizipation am Erwerbsleben eingesetzt, da dies in der ambulanten Versorgung nicht in gleichem Maße erfolgen kann [312, 313].

Eine Rehabilitationsbedürftigkeit besteht immer dann, wenn eine tumor- oder therapiebedingte funktionelle Einschränkung (somatisch und/oder psychisch) vorliegt, die eine nicht nur vorübergehende Beeinträchtigung im alltäglichen Leben darstellt. Auch psychoonkologische Belastungen – wie Rezidivangst, Anpassungsstörungen, Depressivität oder vermindertes Selbstwertgefühl – können einen Rehabilitationsbedarf begründen.

Die Rehabilitationsfähigkeit bezieht sich auf die physische und psychische Verfassung des Patienten (Motivation und Belastbarkeit) im Hinblick auf die Teilnahme an einer geeigneten Leistung zur Rehabilitation. Für die Durchführung einer Rehabilitation ist eine ausreichende Belastbarkeit, d. h. eine ausreichend stabile Krankheits- bzw. Behandlungsphase, notwendig.

Eine Rehabilitationsprognose ist eine medizinisch begründete Wahrscheinlichkeitsaussage über die Erreichbarkeit des Rehabilitationserfolges. Eine positive Rehabilitationsprognose setzt generell die Beeinflussbarkeit der Folgen von Tumor und Therapie durch Rehabilitationsleistungen voraus und erwartet das Erreichen eines gewissen Erfolges [314].

9. Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrundeliegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient. Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung, indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [315]. Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine „Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren“ (AG QI). Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der starken Empfehlungen (Empfehlungsstärke A, „soll“) der Leitlinie und den Ergebnissen der Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im Leitlinienreport dargelegt.

Nach einer Präsenzsitzung und einer Telefonkonferenz dieser AG wurden acht Indikatoren angenommen (QI 1: Psychosoziales Screening; QI 2: Befundbericht nach operativer Resektion; QI 3: Befundbericht nach operativer Lymphknotenentfernung; QI 4: Invasive Lymphknotendiagnostik; QI 5: Kontrollbiopsie nach topischer medikamentöser Therapie oder Lasertherapie; QI 6: Ipsilaterale pelvine Lymphknotenentfernung; QI 7: Vorstellung Tumorboard; QI 8: Neoadjuvante Chemotherapie).

Tabelle 10: Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 1: Psychosoziales Screening

<p>Zähler: Anzahl Patienten mit Screening auf psychosoziale Belastung</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit Peniskarzinom</p>	<p>3.7 Alle Patienten sollen ein Screening auf psychosoziale Belastungen erhalten. Ein psychoonkologisches Screening sollte frühestmöglich in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus eines Patienten (z. B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt im Krankheitsverlauf durchgeführt werden.</p>	<p>EK</p> <p>Anmerkung: Validierte Screening-Instrumente nach S3-Leitlinie Psychoonkologie</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Screenings auf psychosoziale Belastung bei Peniskarzinom-Patienten</p>
---	---	--

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
QI 2: Befundbericht nach operativer Resektion		
<p>Zähler:</p> <p>Anzahl Patienten mit folgenden Angaben im pathologischen Befundbericht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologischer Subtyp nach WHO-Klassifikation • Grading • anatomische Lokalisation • TNM-Klassifikation • perineurale Invasion • Infiltrationstiefe • lymphovaskuläre Invasion • venöse Gefäßinvasion • Vorhandensein von Vorläuferläsionen (ja/nein) • Vorhandensein von entzündlichen Begleiterkrankungen (ja/nein) • Assoziation mit HPV-Infektionen (ja/nein) <p>Nenner:</p> <p>Alle Patienten mit Erstdiagnose Peniskarzinom (ICD-10: C60) und operativer Resektion</p>	<p>4.6</p> <p>Zusätzlich zum histologischen Tumortyp und Grading des Peniskarzinoms soll der pathologische Befundbericht zum Primärtumor Aussagen zu folgenden prognostischen Faktoren enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anatomische Lokalisation, • perineurale Invasion, • Infiltrationstiefe, • lymphovaskuläre Invasion • venöse Gefäßinvasion, • Wachstumsmuster an der Invasionsfront. 	<p>EK</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig vollständiger pathologischer Befundbericht nach operativer Resektion bei der Erstdiagnose Peniskarzinom</p>

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
QI 3: Befundbericht nach operativer Lymphknotenentfernung		
<p>Zähler: Anzahl Patienten mit folgenden Angaben im pathologischen Befundbericht: Zahl der Lymphknoten (entnommen/befallen) Maximale Metastasengröße Kapselüberschreitendes Wachstum (ja/nein)</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose Peniskarzinom (ICD-10: C60) und operativer Lymphknotenentfernung</p>	<p>4.7</p> <p>Der pathologische Befundbericht der Lymphknoten soll die Zahl der entnommenen Lymphknoten, die Zahl der befallenen Lymphknoten und die maximale Metastasengröße enthalten sowie Aussagen darüber, ob die Metastase auf den Lymphknoten beschränkt bleibt oder die Lymphknotenkapsel überschreitet.</p>	<p>EK</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig vollständiger pathologischer Befundbericht nach operativer Lymphknotenentfernung bei der Erstdiagnose Peniskarzinom</p>
QI 4: Invasive Lymphknotendiagnostik		
<p>Zähler: Anzahl Patienten mit invasiver LK-Diagnostik (modifizierter inguinaler Lymphadenektomie oder Sentinel-Lymphknoten-Biopsie)</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose Peniskarzinom \geq pT1b, cN0</p>	<p>6.5</p> <p>Bei Peniskarzinomen ab Stadium pT1b sollen klinisch unauffällige, nicht tastbare inguinale Lymphknoten invasiv untersucht werden. Dies kann durch die modifizierte inguinale Lymphadenektomie oder durch die dynamische Sentinel-Lymphknoten-Biopsie erfolgen.</p>	<p>EG A, LoE 3</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig invasive Lymphknotendiagnostik bei der Erstdiagnose Peniskarzinom ab Stadium pT1b und cN0</p>
QI 5: Kontrollbiopsie nach topischer medikamentöser Therapie oder Lasertherapie		
<p>Zähler: Anzahl Patienten mit Kontrollbiopsie</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit der Erstdiagnose Peniskarzinom und topischer medikamentöser Therapie (5-FU, Imiquimod) oder Lasertherapie</p>	<p>7.9</p> <p>Nach topischer medikamentöser Therapie oder Lasertherapie soll postinterventionell eine Kontrollbiopsie zur Verifikation der lokalen Tumorkontrolle und eine regelmäßige langfristige Nachsorge erfolgen.</p>	<p>EK</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Kontrollbiopsien nach topischer medikamentöser Therapie oder Lasertherapie bei der Erstdiagnose Peniskarzinom</p>

Qualitätsindikator	Referenz Empfehlung	Evidenzgrundlage/ weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 6: Ipsilaterale pelvine Lymphknotenentfernung

<p>Zähler: Anzahl Patienten mit ipsilateraler pelviner Lymphknotenentfernung</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit der Erstdiagnose Peniskarzinom (ICD-10: C60), pN3</p>	<p>7.36</p> <p>Die pelvine Lymphknotenentfernung (iliakale Lymphknotengruppe) soll ipsilateral bei Patienten mit 2 oder mehr befallenen inguinalen Lymphknoten oder bei kapselüberschreitenden Lymphknotenmetastasen erfolgen.</p>	<p>EK</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig ipsilaterale pelvine Lymphknotenentfernung bei der Erstdiagnose Peniskarzinom mit pN3</p>
--	--	--

QI 7: Vorstellung Tumorboard

<p>Zähler: Anzahl Patienten mit Vorstellung im Tumorboard</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit metastasiertem Peniskarzinom, M1</p>	<p>7.43</p> <p>Patienten mit metastasiertem Peniskarzinom und/oder der Notwendigkeit multimodaler Therapie sollen in einem interdisziplinären Tumorboard besprochen werden.</p>	<p>EK</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig Vorstellung der Patienten mit metastasiertem Peniskarzinom, M1 im Tumorboard</p>
--	---	---

QI 8: Neoadjuvante Chemotherapie

<p>Zähler: Anzahl Patienten mit neoadjuvanter Chemotherapie</p> <p>Nenner: Alle Patienten mit Erstdiagnose Peniskarzinom cN3 (fixierte Leisten-LK) und ECOG < 2</p>	<p>7.44</p> <p>Bei Peniskarzinom-Patienten mit fixierten inguinalen Lymphknoten mit gutem Allgemeinzustand (ECOG < 2) soll eine neoadjuvante Chemotherapie erfolgen.</p>	<p>EG A, LoE 3</p> <p>Qualitätsziel: Möglichst häufig neoadjuvante Chemotherapie bei Erstdiagnose Peniskarzinom mit cN3 (fixierte Leisten-LK) und ECOG < 2</p>
--	---	---

Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners.

Die Qualitätsindikatoren 4 und 7 sind mit dem onkologischen Basisdatensatz der Krebsregister zu dokumentieren (Stand: 10.2019).

10. Forschungsfragen

Die systematische Aufarbeitung der Evidenzlage belegte das Fehlen von RCTs zum Thema. Generell basiert die Studienlage zum Peniskarzinom sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie auf retrospektiven Auswertungen mit kleinen Fallzahlen. Auch die Studienlage zu molekularbiologischen Markern, zu den Immuncheckpoint-Inhibition als auch der photodynamischen Diagnostik ist sehr dürftig. Die spezifische Therapie der Lymphödeme nach Therapie ist ebenfalls nicht speziell für die Gruppe der Peniskarzinom-Patienten aufgearbeitet. Zur Schlüsselfrage: „Ab welchem Stadium soll palliativ-medizinisch behandelt werden?“ konnte die Leitliniengruppe aufgrund mangelnder Evidenz keine eindeutige Antwort finden.

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Koordination und Redaktion	8
Tabelle 2: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen	8
Tabelle 3: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder	10
Tabelle 4: Abkürzungsverzeichnis.....	12
Tabelle 5: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2011) [1]	15
Tabelle 6: Verwendete Empfehlungsgrade	17
Tabelle 7: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke	17
Tabelle 8: WHO-Klassifikation der histologischen Subtypen des Peniskarzinoms [49] (Übersetzung durch die Autoren der Leitliniengruppe)	29
Tabelle 9: Stadien	36
Tabelle 10: Qualitätsindikatoren	91

12. Literatur

1. OCEBM Levels of Evidence Working Group, *The Oxford 2011 Levels of Evidence*. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, 2011, <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
2. Dolle, K. and G. Schulte-Körne, *Behandlung von depressiven Störungen bei Kindern und Jugendlichen*. Dtsch Arztebl International, 2013. **110**(50): p. 854-60, <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=151300>
3. AWMF, *AWMF-Regelwerk „Leitlinien“*. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien, 2012. **1. Auflage 2012**, <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>
4. Bertelsman Stiftung. *Patienten schätzen "Dr. Googles" Vielseitigkeit* Gesundheitsinfos 2018 05.03.2020]; Available from: www.bertelsmann-stiftung.de/de/themen/aktuelle-meldungen/2018/januar/patienten-schaetzen-dr-googles-vielseitigkeit/.
5. Gysels, M. and I.J. Higginson, *Interactive technologies and videotapes for patient education in cancer care: systematic review and meta-analysis of randomised trials*. Support Care Cancer, 2007. **15**(1): p. 7-20, <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00520-006-0112-z.pdf>
6. Nilsen, E.S., et al., *Methods of consumer involvement in developing healthcare policy and research, clinical practice guidelines and patient information material*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(3),
7. Wofford, J.L., E.D. Smith, D.P. Miller, *The multimedia computer for office-based patient education: a systematic review*. Patient Educ Couns, 2005. **59**(2): p. 148-57,
8. Beauchamp, T. and J. Childress, *Principles of biomedical ethics*. 2001, USA: Oxford University Press.
9. Sieber, W.J. and R.M. Kaplan, *Informed Adherence: The Need for Shared Medical Decision Making*. Controlled Clinical Trials, 2000. **21**(5, Supplement 1): p. S233-S240, <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197245600000842>
10. Weinstein, J.N., *The missing piece: embracing shared decision making to reform health care*. Spine (Phila Pa 1976), 2000. **25**(1): p. 1-4,
11. NHS Centre for Reviews and Dissemination, *Informing, communicating and sharing decision with people who have cancer*. The Royal Society of Medicine Press. Vol. 6. 2000, The University of York.
12. DNEbM, *Gute Praxis Gesundheitsinformation*. Version 2.0. 2016, Berlin: Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V.
13. Lühnen J, A.M., Mühlhauser I, Steckelberg A., *Leitlinie evidenzbasierte Gesundheitsinformation*. Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin e.V. 2017, Berlin.
14. Leitlinienprogramm Onkologie, *S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF, 2018. **Version 4.1**,(AWMF-Registernummer: 032-045OL), <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/mammakarzinom/>
15. Wagner, K., Koller, M., Keil, A. et al., *Strahlentherapie bei chirurgischen und nicht-chirurgischen Patienten, Therapieerwartungen, Lebensqualität und Arzteinschätzungen*. Der Chirurg, 1998(69): p. p. 252-258,
16. Steinbach, K., van Oorschot, B. Anselm, R. Leppert, K. Schweitzer, S. Hausmann, C. Köhler, N. , *Wer soll entscheiden?* Deutsches Ärzteblatt, 2004. **101**(41): p. A-2741,
17. Weis, J. and J.M. Giesler, *Subjective dimensions of patient competence: relationships with selected healthcare usage behaviors and general features of self-rated competence*. Patient Educ Couns, 2008. **73**(3): p. 511-8,
18. Chouliara, Z., et al., *Perceptions of older people with cancer of information, decision making and treatment: a systematic review of selected literature*. Ann Oncol, 2004. **15**(11): p. 1596-602,
19. Hagerty, R.G., et al., *Communicating prognosis in cancer care: a systematic review of the literature*. Ann Oncol, 2005. **16**(7): p. 1005-53,
20. Dartmouth Hitchcock. *Project SEARCH at Dartmouth-Hitchcock*. 2019 02.03.2020]; Available from: https://www.dartmouth-hitchcock.org/about_dh.html.
21. Rahn, A.C., et al., *Evaluator-blinded trial evaluating nurse-led immunotherapy DEcision Coaching In persons with relapsing-remitting Multiple Sclerosis (DECIMS) and accompanying process evaluation: study protocol for a cluster randomised controlled trial*. Trials, 2015. **16**: p. 106, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4397890/pdf/13063_2015_Article_611.pdf

22. O'Connor, A.M., et al., *Decision aids for patients facing health treatment or screening decisions: systematic review*. *Bmj*, 1999. **319**(7212): p. 731-4,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC28223/pdf/731.pdf>
23. Du, S., et al., *Patient education programs for cancer-related fatigue: A systematic review*. *Patient Educ Couns*, 2015. **98**(11): p. 1308-19,
24. Bundesministerium für Gesundheit and Bundesministerium der Justiz, *Patientenrechte in Deutschland. Leitfaden für Patientinnen/Patienten und Ärztinnen/Ärzte*. 2007, Berlin: Bundesministerium für Gesundheit, Bundesministerium für Justiz.
25. Butow, P.N., et al., *The dynamics of change: cancer patients' preferences for information, involvement and support*. *Ann Oncol*, 1997. **8**(9): p. 857-63,
26. Crockett, R.A., et al., *Impact on decisions to start or continue medicines of providing information to patients about possible benefits and/or harms: a systematic review and meta-analysis*. *Med Decis Making*, 2011. **31**(5): p. 767-77,
27. Leitlinienprogramm Onkologie, *Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatienten*. Langversion 1.1. AWMF-Registernummer: 032/051OL, 2014,
<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>
28. Weis J, S.A., Blettner G et al. , *Psychoonkologie*. *Onkologie*, 2007. **13** (2): p. 185-94,
29. Dräger, D.L., S. Milerski, K.D. Sievert, O.W. Hakenberg, [*Psychosocial effects in patients with penile cancer : A systematic review*]. *Urologe A*, 2018. **57**(4): p. 444-452,
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00120-018-0603-9.pdf>
30. Dräger, D.L., C. Protzel, O.W. Hakenberg, *Identifying Psychosocial Distress and Stressors Using Distress-screening Instruments in Patients With Localized and Advanced Penile Cancer*. *Clin Genitourin Cancer*, 2017. **15**(5): p. 605-609,
31. Adler, N., et al., *Social status and health: a comparison of British civil servants in Whitehall-II with European- and African-Americans in CARDIA*. *Soc Sci Med*, 2008. **66**(5): p. 1034-45,
<https://www.hal.inserm.fr/inserm-01161860/document>
32. Fallowfield, L., D. Ratcliffe, V. Jenkins, J. Saul, *Psychiatric morbidity and its recognition by doctors in patients with cancer*. *Br J Cancer*, 2001. **84**(8): p. 1011-5,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2363864/pdf/84-6691724a.pdf>
33. 2019/07/11 Mehnert, A., D. Müller, C. Lehmann, U. Koch, *Die deutsche Version des NCCN Distress-Thermometers*. *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, 2006. **54**(3): p. 213-223, <https://doi.org/10.1024/1661-4747.54.3.213>
34. Hermann-Lingen, C., U. Buss, R. Snaith, *Hospital Anxiety and Depression Scale - deutsche Version (HADS-D)* 1995, Bern: Verlag Hans Huber.
35. Leitlinienprogramm Onkologie, *Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung*, Langversion 2.01 (Konsultationsfassung). AWMF-Registernummer: 128/001-OL, 2019, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001OLI_KF_S3_Palliativmedizin_2018-12.pdf
36. Gaertner, J., J. Wolf, R. Voltz, *Early palliative care for patients with metastatic cancer*. *Curr Opin Oncol*, 2012. **24**(4): p. 357-62,
37. Rabow, M.W., S.L. Dibble, S.Z. Pantilat, S.J. McPhee, *The comprehensive care team: a controlled trial of outpatient palliative medicine consultation*. *Arch Intern Med*, 2004. **164**(1): p. 83-91,
<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/articlepdf/216477/foi20832.pdf>
38. Temel, J.S., et al., *Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer*. *N Engl J Med*, 2010. **363**(8): p. 733-42,
39. Zimmermann, C., et al., *Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial*. *The Lancet*, 2014. **383**(9930): p. 1721-1730,
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62416-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62416-2)
40. Gaertner, J., et al., *Standardizing integration of palliative care into comprehensive cancer therapy--a disease specific approach*. *Support Care Cancer*, 2011. **19**(7): p. 1037-43,
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00520-011-1131-y.pdf>
41. Leitlinienprogramm Onkologie, *Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms*. Langversion 3.1. AWMF-Registernummer: 32-024OL, 2018, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leit-linien/melanom/>
42. Smith, T.J., et al., *American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(8): p. 880-7,
43. Robert Koch-Institut, *Selbsthilfe*, in *Gesundheitsberichterstattung des Bundes gemeinsam getragen von RKI und Destatis: Gesundheit in Deutschland*. 2015, Robert Koch-Institut: Berlin.
44. Leitlinienprogramm Onkologie, *Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung* Langversion 1.1. AWMF-Registernummer: 128/001OL, 2015,
<http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Palliativmedizin.80.0.html>
45. Montes Cardona, C.G.-P., HA, *Incidence of penile cancer worldwide: systematic review and meta-analysis*. *Rev Panam Salud Publica*, 2017. **41**: p. e117,

46. World Health Organization. *Cancer today*. 2018 [05.03.2020]; Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
47. Robert Koch-Institut, *Seltene Lokalisationen und nicht-melanotischer Hautkrebs: Seltene bösartige Tumore*, in *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. 2017, Robert Koch-Institut: Berlin.
48. Zentrum für Krebsregisterdaten. *Datenbankabfrage*. 2017 [18.12.2018]; Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
49. Moch, H., et al., *The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours*. *European Urology*, 2016. 70(1): p. 93-105, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.029>
50. Olesen, T.B., et al., *Prevalence of human papillomavirus DNA and p16(INK4a) in penile cancer and penile intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Oncol*, 2019. 20(1): p. 145-158, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147020451830682X?via%3Dihub>
51. Gross, G., et al., *S3-Leitlinie: Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien*. 2013. AWMF-Register-Nr.: 082/002, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-002I_Impfpr%C3%A4vention_HPV_assoziiierter_Neoplasien_2013-12-abgelaufen.pdf
52. Robert Koch-Institut, *Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV-Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren*. *Epidemiol Bull*, 2018. 57: p. 413-417,
53. Mentrikoski, M.J., et al., *Histologic and immunohistochemical assessment of penile carcinomas in a North American population*. *Am J Surg Pathol*, 2014. 38(10): p. 1340-8,
54. Rubin, M.A., et al., *Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis*. *Am J Pathol*, 2001. 159(4): p. 1211-8, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1850485/pdf/2832.pdf>
55. Philippou, P., et al., *Genital lichen sclerosus/balanitis xerotica obliterans in men with penile carcinoma: a critical analysis*. *BJU Int*, 2013. 111(6): p. 970-6, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1464-410X.2012.11773.x>
56. Velazquez, E.F. and A.L. Cubilla, *Lichen sclerosus in 68 patients with squamous cell carcinoma of the penis: frequent atypias and correlation with special carcinoma variants suggests a precancerous role*. *Am J Surg Pathol*, 2003. 27(11): p. 1448-53,
57. Chauv, A., et al., *Epidemiologic profile, sexual history, pathologic features, and human papillomavirus status of 103 patients with penile carcinoma*. *World journal of urology*, 2013. 31(4): p. 861-867, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22116602>
58. Alemany, L., et al., *Role of Human Papillomavirus in Penile Carcinomas Worldwide*. *Eur Urol*, 2016. 69(5): p. 953-61, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283815012154?via%3Dihub>
59. Daling, J.R., et al., *Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in situ and invasive disease*. *Int J Cancer*, 2005. 116(4): p. 606-16, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/ijc.21009>
60. 2019/03/11Diorio, G.J. and A.R. Giuliano, *The Role of Human Papilloma Virus in Penile Carcinogenesis and Preneoplastic Lesions: A Potential Target for Vaccination and Treatment Strategies*. *Urologic Clinics*, 2016. 43(4): p. 419-425, <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2016.06.003>
61. Schneede P, S.B., *Humane Papillomaviren und Peniskarzinom. Überlegungen zu Präventionsmaßnahmen*. *Der Urologe*, 2018. 57: p. 413-417, <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00120-018-0597-3.pdf>
62. Schneede P, *Ein Jahrzehnt der HPV-Impfung in Deutschland*. *Urologe* 2017. 56: p. 728-733, <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00120-017-0394-4.pdf>
63. European AIDS Clinical Society, *Guidelines*. Version 9.1. 2018, London: European AIDS Clinical Society.
64. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. and Österreichische AIDS Gesellschaft, *Deutsch-Österreichische S2k-Leitlinie: Anale Dysplasien und Analkarzinome bei HIV-Infizierten: Prävention, Diagnostik, Therapie*. AWMF-Register Nr.: 055/007. 2013, AWMF online: Deutsche AIDS-Gesellschaft.
65. Sanchez, D.F., et al., *Pathological factors, behavior, and histological prognostic risk groups in subtypes of penile squamous cell carcinomas (SCC)*. *Semin Diagn Pathol*, 2015. 32(3): p. 222-31,
66. Cubilla, A.L., E.F. Velazquez, R.H. Young, *Pseudohyperplastic squamous cell carcinoma of the penis associated with lichen sclerosus. An extremely well-differentiated, nonverruciform neoplasm that preferentially affects the foreskin and is frequently misdiagnosed: a report of 10 cases of a distinctive clinicopathologic entity*. *Am J Surg Pathol*, 2004. 28(7): p. 895-900,
67. Stankiewicz, E., et al., *HPV infection and immunochemical detection of cell-cycle markers in verrucous carcinoma of the penis*. *Mod Pathol*, 2009. 22(9): p. 1160-8,

68. Mentrkoski, M.J., H.F. Frierson, Jr., E.B. Stelow, H.P. Cathro, *Lymphoepithelioma-like carcinoma of the penis: association with human papilloma virus infection*. *Histopathology*, 2014. **64**(2): p. 312-5, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/his.12248>
69. Downes, M.R., *Review of in situ and invasive penile squamous cell carcinoma and associated non-neoplastic dermatological conditions*. *J Clin Pathol*, 2015. **68**(5): p. 333-40, <https://jcp.bmj.com/content/jclinpath/68/5/333.full.pdf>
70. Barbagli, G., G. Guazzoni, E. Palminteri, M. Lazzeri, *Anastomotic fibrous ring as cause of stricture recurrence after bulbar onlay graft urethroplasty*. *J Urol*, 2006. **176**(2): p. 614-9; discussion 619,
71. Perceau, G., et al., *Lichen sclerosus is frequently present in penile squamous cell carcinomas but is not always associated with oncogenic human papillomavirus*. *Br J Dermatol*, 2003. **148**(5): p. 934-8, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1046/j.1365-2133.2003.05326.x>
72. Lindegaard, J.C., et al., *A retrospective analysis of 82 cases of cancer of the penis*. *Br J Urol*, 1996. **77**(6): p. 883-90, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1464-410X.1996.02221.x?sid=nlm%3Apubmed>
73. Qu, X.M., et al., *Validation of predictors for lymph node status in penile cancer: Results from a population-based cohort*. *Can Urol Assoc J*, 2018. **12**(4): p. 119-125, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5905539/pdf/cuaj-4-119.pdf>
74. Theodorescu, D., et al., *Outcomes of initial surveillance of invasive squamous cell carcinoma of the penis and negative nodes*. *J Urol*, 1996. **155**(5): p. 1626-31,
75. Thuret, R., et al., *Tumor grade improves the prognostic ability of American Joint Committee on Cancer stage in patients with penile carcinoma*. *J Urol*, 2011. **185**(2): p. 501-7, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534710047695?via%3Dihub>
76. Velazquez, E.F., et al., *Histologic grade and perineural invasion are more important than tumor thickness as predictor of nodal metastasis in penile squamous cell carcinoma invading 5 to 10 mm*. *Am J Surg Pathol*, 2008. **32**(7): p. 974-9,
77. Kakies, C., et al., *Reproducibility of histopathologic tumor grading in penile cancer--results of a European project*. *Virchows Arch*, 2014. **464**(4): p. 453-61, <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00428-014-1548-z.pdf>
78. Ficarra, V., et al., *Prognostic factors in penile cancer*. *Urology*, 2010. **76**(2 Suppl 1): p. S66-73, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090429510005091?via%3Dihub>
79. Graafland, N.M., et al., *Prognostic significance of extranodal extension in patients with pathological node positive penile carcinoma*. *J Urol*, 2010. **184**(4): p. 1347-53, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534710037882?via%3Dihub>
80. Sand, F.L., et al., *Prognostic Significance of HPV and p16 Status in Men Diagnosed with Penile Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2018. **27**(10): p. 1123-1132, <http://cebp.aacrjournals.org/content/27/10/1123.long>
81. Zhang, J., et al., *Prognostic Significance of P16(INK4a) Expression in Penile Squamous Cell Carcinoma: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis*. *Biomed Res Int*, 2018. **2018**: p. 8345893,
82. Alves, G., et al., *Genetic imbalances in 26 cases of penile squamous cell carcinoma*. *Genes Chromosomes Cancer*, 2001. **31**(1): p. 48-53, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/gcc.1117>
83. Feber, A., et al., *Epigenetics markers of metastasis and HPV-induced tumorigenesis in penile cancer*. *Clin Cancer Res*, 2015. **21**(5): p. 1196-206, <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/clincanres/21/5/1196.full.pdf>
84. Kayes, O.J., et al., *DNA replication licensing factors and aneuploidy are linked to tumor cell cycle state and clinical outcome in penile carcinoma*. *Clin Cancer Res*, 2009. **15**(23): p. 7335-44, <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/clincanres/15/23/7335.full.pdf>
85. Masferrer, E., et al., *MYC copy number gains are associated with poor outcome in penile squamous cell carcinoma*. *J Urol*, 2012. **188**(5): p. 1965-71, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002253471204178X?via%3Dihub>
86. Ferrandiz-Pulido, C., et al., *Identification and genotyping of human papillomavirus in a Spanish cohort of penile squamous cell carcinomas: correlation with pathologic subtypes, p16(INK4a) expression, and prognosis*. *J Am Acad Dermatol*, 2013. **68**(1): p. 73-82, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S019096221200624X?via%3Dihub>
87. Gunia, S., et al., *Expression of p53, p21 and cyclin D1 in penile cancer: p53 predicts poor prognosis*. *J Clin Pathol*, 2012. **65**(3): p. 232-6, <https://jcp.bmj.com/content/jclinpath/65/3/232.full.pdf>
88. Lopes, A., et al., *p53 as a new prognostic factor for lymph node metastasis in penile carcinoma: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy*. *J Urol*, 2002. **168**(1): p. 81-6,

89. Zhu, Y., et al., *The prognostic significance of p53, Ki-67, epithelial cadherin and matrix metalloproteinase-9 in penile squamous cell carcinoma treated with surgery.* BJU Int, 2007. **100**(1): p. 204-8,
90. Ferrandiz-Pulido, C., et al., *mTOR signaling pathway in penile squamous cell carcinoma: pmTOR and pelf4E over expression correlate with aggressive tumor behavior.* J Urol, 2013. **190**(6): p. 2288-95,
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534713045850?via%3Dihub>
91. Liu, J.Y., et al., *The risk factors for the presence of pelvic lymph node metastasis in penile squamous cell carcinoma patients with inguinal lymph node dissection.* World J Urol, 2013. **31**(6): p. 1519-24, <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00345-013-1024-4.pdf>
92. Martins, A.C., et al., *Immunoexpression of p53 protein and proliferating cell nuclear antigen in penile carcinoma.* J Urol, 2002. **167**(1): p. 89-92; discussion 92-3,
93. McDaniel, A.S., et al., *Genomic Profiling of Penile Squamous Cell Carcinoma Reveals New Opportunities for Targeted Therapy.* Cancer Res, 2015. **75**(24): p. 5219-27,
<http://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/75/24/5219.full.pdf>
94. Necchi, A., et al., *Prognostic Factors of Adjuvant Taxane, Cisplatin, and 5-Fluorouracil Chemotherapy for Patients With Penile Squamous Cell Carcinoma After Regional Lymphadenectomy.* Clin Genitourin Cancer, 2016. **14**(6): p. 518-523,
95. Rocha, R.M., et al., *A clinical, pathologic, and molecular study of p53 and murine double minute 2 in penile carcinogenesis and its relation to prognosis.* Hum Pathol, 2012. **43**(4): p. 481-8, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0046817711002851?via%3Dihub>
96. Protzel, C., et al., *Expression of proliferation marker Ki67 correlates to occurrence of metastasis and prognosis, histological subtypes and HPV DNA detection in penile carcinomas.* Histol Histopathol, 2007. **22**(11): p. 1197-204,
97. Stankiewicz, E., et al., *The prognostic value of Ki-67 expression in penile squamous cell carcinoma.* J Clin Pathol, 2012. **65**(6): p. 534-7,
98. Ottenhof, S.R., et al., *Expression of Programmed Death Ligand 1 in Penile Cancer is of Prognostic Value and Associated with HPV Status.* J Urol, 2017. **197**(3 Pt 1): p. 690-697,
99. Udager, A.M., et al., *Frequent PD-L1 expression in primary and metastatic penile squamous cell carcinoma: potential opportunities for immunotherapeutic approaches.* Ann Oncol, 2016. **27**(9): p. 1706-12,
100. Velazquez, E.F., et al., *Limitations in the interpretation of biopsies in patients with penile squamous cell carcinoma.* Int J Surg Pathol, 2004. **12**(2): p. 139-46,
101. Algaba, F., et al., *Intraoperative frozen section diagnosis in urological oncology.* Eur Urol, 2005. **47**(2): p. 129-36,
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283804004105?via%3Dihub>
102. Velazquez, E.F., et al., *Positive resection margins in partial penectomies: sites of involvement and proposal of local routes of spread of penile squamous cell carcinoma.* Am J Surg Pathol, 2004. **28**(3): p. 384-9,
103. Wittekind, C., *TNM Klassifikation Maligner Tumoren.* Vol. 8. Auflage. 2017, Weinheim, Deutschland: Wiley-VCH Verlag, Korrigierter Nachdruck 2020.
104. American Cancer Society. *Survival Rates for Penile Cancer.* 2019 [27.12.2018]; Available from: <https://www.cancer.org/cancer/penile-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
105. Novara, G., et al., *Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis.* Nat Clin Pract Urol, 2007. **4**(3): p. 140-6, <https://www.nature.com/articles/ncpuro0751.pdf>
106. Hakenberg, O.W., et al., *EAU Guidelines on Penile Cancer 2018, in European Association of Urology Guidelines. 2018 Edition.* 2018, European Association of Urology Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands.
107. Schneede P, S.B., *Anogenitale Warzen und HPV-assoziierte Präkanzerosen.* Der Urologe, 2018. **57**: p. 453-457, <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00120-018-0580-z.pdf>
108. PEG, *S2k Leitlinie: HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanal Haut.* AWMF-Registernummer: 082-008, 2017,
109. de Vries, H.M., et al., *Recent developments in penile cancer imaging.* Curr Opin Urol, 2019. **29**(2): p. 150-155,
110. Hanchanale, V., et al., *The accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) in predicting the invasion of the tunica albuginea and the urethra during the primary staging of penile cancer.* BJU Int, 2016. **117**(3): p. 439-43, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/bju.13041>
111. Lont, A.P., et al., *A comparison of physical examination and imaging in determining the extent of primary penile carcinoma.* BJU Int, 2003. **91**(6): p. 493-5,
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1046/j.1464-410X.2003.04119.x>
112. Scher, B., et al., *18F-FDG PET/CT for staging of penile cancer.* J Nucl Med, 2005. **46**(9): p. 1460-5, <http://jnmsnmjournals.org/content/46/9/1460.full.pdf>

113. Zhu, Y. and D.-W. Ye, *Lymph node metastases and prognosis in penile cancer*. Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu, 2012. 24(2): p. 90-96, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23359765>
114. Ravi, R., *Correlation between the extent of nodal involvement and survival following groin dissection for carcinoma of the penis*. Br J Urol, 1993. 72(5 Pt 2): p. 817-9,
115. Hughes, B.E., et al., *Lymph node metastasis in intermediate-risk penile squamous cell cancer: a two-centre experience*. Eur Urol, 2010. 57(4): p. 688-92, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283809007234?via%3Dihub>
116. Jakobsen, J.K., et al., *DaPeCa-3: promising results of sentinel node biopsy combined with (18) F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in clinically lymph node-negative patients with penile cancer - a national study from Denmark*. BJU Int, 2016. 118(1): p. 102-11, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/bju.13243>
117. Horenblas, S., et al., *Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes*. J Urol, 1993. 149(3): p. 492-7,
118. Naumann, C.M., et al., *Lymph-node metastases in intermediate-risk squamous cell carcinoma of the penis*. BJU Int, 2008. 102(9): p. 1102-6, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1464-410X.2008.07744.x>
119. Naumann, C.M., et al., *Penile carcinoma (pT1 G2): surveillance or inguinal lymph node dissection?* Onkologie, 2005. 28(3): p. 135-8,
120. Naumann, C.M., et al., *[The influence of the T stage on the risk of metastasis of penis cancer: T1 vs. T2]*. Urologe A, 2006. 45(11): p. 1424, 1426-30,
121. Bouchot, O., et al., *Morbidity of inguinal lymphadenectomy for invasive penile carcinoma*. Eur Urol, 2004. 45(6): p. 761-5; discussion 765-6,
122. Ravi, R., *Prophylactic lymphadenectomy vs observation vs inguinal biopsy in node-negative patients with invasive carcinoma of the penis*. Jpn J Clin Oncol, 1993. 23(1): p. 53-8,
123. Crawshaw, J.W., et al., *Sentinel lymph node biopsy using dynamic lymphoscintigraphy combined with ultrasound-guided fine needle aspiration in penile carcinoma*. Br J Radiol, 2009. 82(973): p. 41-8,
124. Lam, W., et al., *Dynamic sentinel lymph node biopsy in patients with invasive squamous cell carcinoma of the penis: a prospective study of the long-term outcome of 500 inguinal basins assessed at a single institution*. Eur Urol, 2013. 63(4): p. 657-63, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283812012663?via%3Dihub>
125. Saad, Z.Z., et al., *Investigating the role of SPECT/CT in dynamic sentinel lymph node biopsy for penile cancers*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2017. 44(7): p. 1176-1184, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28175934>
126. Markuszewski, M., et al., *Comparison of Real-Time Fluorescent Indocyanine Green and (99m)Tc-Nanocolloid Radiotracer Navigation in Sentinel Lymph Node Biopsy of Penile Cancer*. Clin Genitourin Cancer, 2015. 13(6): p. 574-80,
127. Bloom, J.B., et al., *Detection of lymph node metastases in penile cancer*. Translational andrology and urology, 2018. 7(5): p. 879-886, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30456191>
128. Mehralivand, S., et al., *Sentinel lymph node imaging in urologic oncology*. Translational andrology and urology, 2018. 7(5): p. 887-902, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30456192>
129. Sadeghi, R., et al., *Accuracy of 18F-FDG PET/CT for diagnosing inguinal lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis of the literature*. Clin Nucl Med, 2012. 37(5): p. 436-41,
130. Rosevear, H.M., et al., *Utility of (1)(8)F-FDG PET/CT in identifying penile squamous cell carcinoma metastatic lymph nodes*. Urol Oncol, 2012. 30(5): p. 723-6,
131. O'Brien, J.S., et al., *Penile Cancer: Contemporary Lymph Node Management*. J Urol, 2017. 197(6): p. 1387-1395,
132. Graafland, N.M., et al., *Scanning with 18F-FDG-PET/CT for detection of pelvic nodal involvement in inguinal node-positive penile carcinoma*. Eur Urol, 2009. 56(2): p. 339-45, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030228380900520X?via%3Dihub>
133. Zhang, S., W. Li, F. Liang, *Clinical value of fluorine-18 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in penile cancer*. Oncotarget, 2016. 7(30): p. 48600-48606,
134. Protzel, C., et al., *Lymphadenectomy in the surgical management of penile cancer*. Eur Urol, 2009. 55(5): p. 1075-88, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283809001729?via%3Dihub>
135. Minhas, S., et al., *What surgical resection margins are required to achieve oncological control in men with primary penile cancer?* BJU Int, 2005. 96(7): p. 1040-3, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1464-410X.2005.05769.x>

136. Leijte, J.A., et al., *Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients*. *Eur Urol*, 2008. **54**(1): p. 161-8,
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283808004375?via%3Dihub>
137. Philippou, P., et al., *Conservative surgery for squamous cell carcinoma of the penis: resection margins and long-term oncological control*. *J Urol*, 2012. **188**(3): p. 803-8,
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002253471203710X?via%3Dihub>
138. Romero, F.R., et al., *Sexual function after partial penectomy for penile cancer*. *Urology*, 2005. **66**(6): p. 1292-5,
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009042950500899X?via%3Dihub>
139. Das, S., *Penile amputations for the management of primary carcinoma of the penis*. *Urol Clin North Am*, 1992. **19**(2): p. 277-82,
140. Engelskjerd, J. and C. LaGrange, *Cancer, Penile*. 2019, Treasure Island (FL): StatPearls [Internet].
141. Zukiwskyj, M., P. Daly, E. Chung, *Penile cancer and phallus preservation strategies: a review of current literature*. *BJU Int*, 2013. **112 Suppl 2**: p. 21-6,
142. Sedigh, O., et al., *Sexual function after surgical treatment for penile cancer: Which organ-sparing approach gives the best results?* *Can Urol Assoc J*, 2015. **9**(7-8): p. E423-7,
<https://iris.unito.it/retrieve/handle/2318/1568156/152185/sexual%20function%20after%20surgical.pdf>
143. Hegarty, P.K., et al., *Penile cancer: organ-sparing techniques*. *BJU Int*, 2014. **114**(6): p. 799-805, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/bju.12338>
144. Shabbir, M., et al., *Glans resurfacing for the treatment of carcinoma in situ of the penis: surgical technique and outcomes*. *Eur Urol*, 2011. **59**(1): p. 142-7,
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283810009188?via%3Dihub>
145. Mikhail, G.R., *Cancers, precancers, and pseudocancers on the male genitalia. A review of clinical appearances, histopathology, and management*. *J Dermatol Surg Oncol*, 1980. **6**(12): p. 1027-35,
146. Buechner, S.A., *Common skin disorders of the penis*. *BJU Int*, 2002. **90**(5): p. 498-506,
147. van Bezooijen, B.P., S. Horenblas, W. Meinhardt, D.W. Newling, *Laser therapy for carcinoma in situ of the penis*. *J Urol*, 2001. **166**(5): p. 1670-1,
148. Paoli, J., et al., *Penile intraepithelial neoplasia: results of photodynamic therapy*. *Acta Derm Venereol*, 2006. **86**(5): p. 418-21,
149. Schlenker, B., et al., *Fluorescence-guided laser therapy for penile carcinoma and precancerous lesions: long-term follow-up*. *Urol Oncol*, 2011. **29**(6): p. 788-93,
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1078143909003019?via%3Dihub>
150. Schlenker, B., et al., *Organ-preserving neodymium-yttrium-aluminium-garnet laser therapy for penile carcinoma: a long-term follow-up*. *BJU Int*, 2010. **106**(6): p. 786-90,
<https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1464-410X.2009.09188.x>
151. Alnajjar, H.M., et al., *Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents*. *Eur Urol*, 2012. **62**(5): p. 923-8,
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030228381200303X?via%3Dihub>
152. Bandieramonte, G., et al., *Penoscopically controlled CO2 laser excision for conservative treatment of in situ and T1 penile carcinoma: report on 224 patients*. *Eur Urol*, 2008. **54**(4): p. 875-82, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283808000201?via%3Dihub>
153. Torelli, T., et al., *Treatment of Carcinoma In Situ of the Glans Penis With Topical Imiquimod Followed by Carbon Dioxide Laser Excision*. *Clin Genitourin Cancer*, 2017. **15**(3): p. e483-e487,
154. Mahto, M., M. Nathan, C. O'Mahony, *More than a decade on: review of the use of imiquimod in lower anogenital intraepithelial neoplasia*. *Int J STD AIDS*, 2010. **21**(1): p. 8-16,
155. Deen, K. and D. Burdon-Jones, *Imiquimod in the treatment of penile intraepithelial neoplasia: An update*. *Australas J Dermatol*, 2017. **58**(2): p. 86-92,
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ajd.12466>
156. Lucky, M., et al., *The treatment of penile carcinoma in situ (CIS) within a UK supra-regional network*. *BJU Int*, 2015. **115**(4): p. 595-8,
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/bju.12878>
157. Alessi, S.S., et al., *Treatment of cutaneous tumors with topical 5% imiquimod cream*. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 2009. **64**(10): p. 961-966,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19841702>
158. Manjunath, A., et al., *Topical Therapy for non-invasive penile cancer (Tis)-updated results and toxicity*. *Transl Androl Urol*, 2017. **6**(5): p. 803-808,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5673801/pdf/tau-06-05-803.pdf>
159. Meijer, R.P., T.A. Boon, G.E. van Venrooij, C.J. Wijburg, *Long-term follow-up after laser therapy for penile carcinoma*. *Urology*, 2007. **69**(4): p. 759-62,

160. Tang, D.H., et al., *Laser ablation as monotherapy for penile squamous cell carcinoma: A multi-center cohort analysis*. Urol Oncol, 2018. **36**(4): p. 147-152,
161. Maranda, E.L., et al., *Erythroplasia of Queyrat treated by laser and light modalities: a systematic review*. Lasers Med Sci, 2016. **31**(9): p. 1971-1976,
162. Zreik, A., et al., *Carbon dioxide laser treatment of penile intraepithelial neoplasia*. Surgeon, 2017. **15**(6): p. 321-324,
163. Boon, T.A., *Sapphire probe laser surgery for localized carcinoma of the penis*. Eur J Surg Oncol, 1988. **14**(2): p. 193-5,
164. Malloy, T.R., A.J. Wein, V.L. Carpiello, *Carcinoma of penis treated with neodymium YAG laser*. Urology, 1988. **31**(1): p. 26-9,
165. Frimberger, D., et al., *Penile carcinoma. Is Nd:YAG laser therapy radical enough?* J Urol, 2002. **168**(6): p. 2418-21; discussion 2421,
166. Cardamakis, E., et al., *Treatment of penile intraepithelial neoplasia (PIN) with interferon alpha-2a, CO2 laser (vaporization) and 5-fluorouracil 5% (5-FU)*. Eur J Gynaecol Oncol, 1997. **18**(5): p. 410-3,
167. Windahl, T. and S.O. Andersson, *Combined laser treatment for penile carcinoma: results after long-term followup*. J Urol, 2003. **169**(6): p. 2118-21,
168. Musi, G., et al., *Thulium-yttrium-aluminium-garnet (Tm:YAG) laser treatment of penile cancer: oncological results, functional outcomes, and quality of life*. World J Urol, 2018. **36**(2): p. 265-270, <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00345-017-2144-z.pdf>
169. Hadway, P., C.M. Corbishley, N.A. Watkin, *Total glans resurfacing for premalignant lesions of the penis: initial outcome data*. BJU Int, 2006. **98**(3): p. 532-6,
170. Palminteri, E., et al., *Resurfacing and reconstruction of the glans penis*. Eur Urol, 2007. **52**(3): p. 893-8,
171. Hakansson, U., et al., *Organ-sparing reconstructive surgery in penile cancer: initial experiences at two Swedish referral centres*. Scand J Urol, 2015. **49**(2): p. 149-54,
172. O'Kelly, F., et al., *A Prospective Study of Total Glans Resurfacing for Localized Penile Cancer to Maximize Oncologic and Functional Outcomes in a Tertiary Referral Network*. J Urol, 2017. **197**(5): p. 1258-1263,
173. Chipollini, J., et al., *Surgical management of penile carcinoma in situ: results from an international collaborative study and review of the literature*. BJU Int, 2018. **121**(3): p. 393-398,
174. Kamel, M.H., et al., *Organ Sparing Surgery for Penile Cancer: A Systematic Review*. J Urol, 2017. **198**(4): p. 770-779,
175. Pompeo, A.C., C. Zequi Sde, A.S. Pompeo, *Penile cancer: organ-sparing surgery*. Curr Opin Urol, 2015. **25**(2): p. 121-8,
176. Albersen, M., et al., *Predictive factors for local recurrence after glansctomy and neoglans reconstruction for penile squamous cell carcinoma*. Urol Oncol, 2018. **36**(4): p. 141-146,
177. Parnham, A., et al., *Glansectomy and Split-thickness Skin Graft for Penile Cancer*. Eur Urol, 2018. **73**(2): p. 284-289,
178. Smith, Y., et al., *Reconstructive surgery for invasive squamous carcinoma of the glans penis*. Eur Urol, 2007. **52**(4): p. 1179-85,
179. Tang, D.H., et al., *Glansectomy as Primary Management of Penile Squamous Cell Carcinoma: An International Study Collaboration*. Urology, 2017. **109**: p. 140-144,
180. Ficarra, V., et al., *Surgical treatment of penile carcinoma: our experience from 1976 to 1997*. Urol Int, 1999. **62**(4): p. 234-7, <https://www.karger.com/Article/Pdf/30404>
181. Lont, A.P., et al., *Penis conserving treatment for T1 and T2 penile carcinoma: clinical implications of a local recurrence*. J Urol, 2006. **176**(2): p. 575-80; discussion 580,
182. Rempelakos, A., E. Bastas, C.H. Lymperakis, A. Thanos, *Carcinoma of the penis: experience from 360 cases*. J buon, 2004. **9**(1): p. 51-5,
183. Veeratterapillay, R., L. Teo, S. Asterling, D. Greene, *Oncologic Outcomes of Penile Cancer Treatment at a UK Supraregional Center*. Urology, 2015. **85**(5): p. 1097-1103,
184. Gunia, S., S. Koch, A. Jain, M. May, *Does the width of the surgical margin of safety or premalignant dermatoses at the negative surgical margin affect outcome in surgically treated penile cancer?* J Clin Pathol, 2014. **67**(3): p. 268-71, <https://jcp.bmj.com/content/jclinpath/67/3/268.full.pdf>
185. Sri, D., et al., *A study into the association between local recurrence rates and surgical resection margins in organ-sparing surgery for penile squamous cell cancer*. BJU Int, 2018. **122**(4): p. 576-582,
186. Agrawal, A., et al., *The histological extent of the local spread of carcinoma of the penis and its therapeutic implications*. BJU Int, 2000. **85**(3): p. 299-301,
187. Hasan, S., et al., *The role of brachytherapy in organ preservation for penile cancer: A meta-analysis and review of the literature*. Brachytherapy, 2015. **14**(4): p. 517-24,

188. Krieg, R.M. and K.H. Luk, *Carcinoma of penis. Review of cases treated by surgery and radiation therapy 1960-1977*. Urology, 1981. **18**(2): p. 149-54,
189. Zouhair, A., et al., *Radiation therapy alone or combined surgery and radiation therapy in squamous-cell carcinoma of the penis?* Eur J Cancer, 2001. **37**(2): p. 198-203,
190. Mulherkar, R., et al., *National patterns of care for early-stage penile cancers in the United States: How is radiation and brachytherapy utilized?* Brachytherapy, 2019. **18**(4): p. 503-509,
191. Korzeniowski, M.A. and J.M. Crook, *Contemporary role of radiotherapy in the management of penile cancer*. Transl Androl Urol, 2017. **6**(5): p. 855-867,
192. Crook, J., C. Ma, L. Grimard, *Radiation therapy in the management of the primary penile tumor: an update*. World J Urol, 2009. **27**(2): p. 189-96,
193. Sharma, D.N., et al., *High-dose-rate interstitial brachytherapy for T1-T2-stage penile carcinoma: short-term results*. Brachytherapy, 2014. **13**(5): p. 481-7,
194. Kellas-Slecza, S., et al., *Nineteen-year single-center experience in 76 patients with penile cancer treated with high-dose-rate brachytherapy*. Brachytherapy, 2019. **18**(4): p. 493-502,
195. de Crevoisier, R., et al., *Long-term results of brachytherapy for carcinoma of the penis confined to the glans (N- or NX)*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. **74**(4): p. 1150-6, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301608035529?via%3Dihub>
196. Hu, X., et al., *Comparison of efficacy between brachytherapy and penectomy in patients with penile cancer: a meta-analysis*. Oncotarget, 2017. **8**(59): p. 100469-100477, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5725035/pdf/oncotarget-08-100469.pdf>
197. el-Demiry, M.I., R.T. Oliver, H.F. Hope-Stone, J.P. Blandy, *Reappraisal of the role of radiotherapy and surgery in the management of carcinoma of the penis*. Br J Urol, 1984. **56**(6): p. 724-8, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1464-410X.1984.tb06157.x?sid=nlm%3Apubmed>
198. Modig, H., M. Duchek, J.G. Sjodin, *Carcinoma of the penis. Treatment by surgery or combined bleomycin and radiation therapy*. Acta Oncol, 1993. **32**(6): p. 653-5,
199. Ozsahin, M., et al., *Treatment of penile carcinoma: to cut or not to cut?* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **66**(3): p. 674-9,
200. Zhang, K., et al., *Surgical treatment of advanced penile cancer*. Journal of cancer research and clinical oncology, 2017. **143**(9): p. 1865-1870, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28493019>
201. Djajadiningrat, R.S., et al., *Penile sparing surgery for penile cancer-does it affect survival?* J Urol, 2014. **192**(1): p. 120-5, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534713061405?via%3Dihub>
202. Leijte, J.A., et al., *Prospective evaluation of hybrid 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in staging clinically node-negative patients with penile carcinoma*. BJU Int, 2009. **104**(5): p. 640-4, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1464-410X.2009.08450.x>
203. Mueller-Lisse, U.G., B. Scher, M.K. Scherr, M. Seitz, *Functional imaging in penile cancer: PET/computed tomography, MRI, and sentinel lymph node biopsy*. Curr Opin Urol, 2008. **18**(1): p. 105-10,
204. Kroon, B.K., et al., *Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases*. J Urol, 2005. **173**(3): p. 816-9,
205. McDougal, W.S., *Carcinoma of the penis: improved survival by early regional lymphadenectomy based on the histological grade and depth of invasion of the primary lesion*. J Urol, 1995. **154**(4): p. 1364-6,
206. Djajadiningrat, R.S., et al., *Ultrasound examination and fine needle aspiration cytology-useful for followup of the regional nodes in penile cancer?* J Urol, 2014. **191**(3): p. 652-5, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534713052737?via%3Dihub>
207. Zou, Z.J., et al., *Radiocolloid-based dynamic sentinel lymph node biopsy in penile cancer with clinically negative inguinal lymph node: an updated systematic review and meta-analysis*. Int Urol Nephrol, 2016. **48**(12): p. 2001-2013,
208. Leijte, J.A., et al., *Reliability and safety of current dynamic sentinel node biopsy for penile carcinoma*. Eur Urol, 2007. **52**(1): p. 170-7, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283807001480?via%3Dihub>
209. Kathiresan, N., A. Raja, K.K. Ramachandran, S. Sundersingh, *Role of dynamic sentinel node biopsy in carcinoma penis with or without palpable nodes*. Indian J Urol, 2016. **32**(1): p. 57-60,
210. Perdona, S., et al., *Dynamic sentinel node biopsy in clinically node-negative penile cancer versus radical inguinal lymphadenectomy: a comparative study*. Urology, 2005. **66**(6): p. 1282-6,
211. Gomez-Ferrer, A., et al., *[Dynamic sentinel node biopsy in penile cancer. Indications, technique and results in a Spanish oncological center]*. Arch Esp Urol, 2015. **68**(6): p. 524-31,

212. Jakobsen, J.K., et al., *DaPeCa-1: diagnostic accuracy of sentinel lymph node biopsy in 222 patients with penile cancer at four tertiary referral centres - a national study from Denmark*. BJU Int, 2016. **117**(2): p. 235-43,
213. Brouwer, O.R., et al., *A hybrid radioactive and fluorescent tracer for sentinel node biopsy in penile carcinoma as a potential replacement for blue dye*. Eur Urol, 2014. **65**(3): p. 600-9, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283813012116?via%3Dihub>
214. Horenblas, S. and S. Minhas, *Minimal Invasive Management of Lymph Nodes*. Urol Clin North Am, 2016. **43**(4): p. 449-456, [https://www.urologic.theclinics.com/article/S0094-0143\(16\)30025-8/fulltext](https://www.urologic.theclinics.com/article/S0094-0143(16)30025-8/fulltext)
215. Ornellas, A.A., et al., *Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience*. J Surg Oncol, 2008. **97**(6): p. 487-95, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jso.20980>
216. Coblentz, T.R. and D. Theodorescu, *Morbidity of modified prophylactic inguinal lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis*. J Urol, 2002. **168**(4 Pt 1): p. 1386-9,
217. Amr A. Atti, M.D., M.D. Hassen Abdalla, M.D. Samy Ramzy, *Modified Inguinal Lymphadenectomy: Short and Long Term Follow Up for Penile Carcinoma*. Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst, 2001. **13**(2): p. June: 85-92,
218. Kirrander, P., et al., *Swedish National Penile Cancer Register: incidence, tumour characteristics, management and survival*. BJU Int, 2016. **117**(2): p. 287-92, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/bju.12993>
219. Ornellas, A.A., et al., *Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases*. J Urol, 1994. **151**(5): p. 1244-9,
220. Heyns, C.F., et al., *Management of the lymph nodes in penile cancer*. Urology, 2010. **76**(2 Suppl 1): p. S43-57, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090429510003043?via%3Dihub>
221. Gopman, J.M., et al., *Predicting postoperative complications of inguinal lymph node dissection for penile cancer in an international multicentre cohort*. BJU Int, 2015. **116**(2): p. 196-201, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/bju.13009>
222. Johnson, T.V., et al., *Extensive inguinal lymphadenectomy improves overall 5-year survival in penile cancer patients: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program*. Cancer, 2010. **116**(12): p. 2960-6, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/cncr.25091>
223. Canter, D.J., et al., *Functional, oncologic, and technical outcomes after endoscopic groin dissection for penile carcinoma*. Can J Urol, 2012. **19**(4): p. 6395-400,
224. Cui, Y., et al., *Saphenous vein sparing during laparoscopic bilateral inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma patients*. Int Urol Nephrol, 2016. **48**(3): p. 363-6, <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs11255-015-1182-y.pdf>
225. Djajadiningrat, R.S., E. van Werkhoven, S. Horenblas, *Prophylactic pelvic lymph node dissection in patients with penile cancer*. J Urol, 2015. **193**(6): p. 1976-80, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534714050605?via%3Dihub>
226. Singh, A., et al., *Comparing Outcomes of Robotic and Open Inguinal Lymph Node Dissection in Patients with Carcinoma of the Penis*. J Urol, 2018. **199**(6): p. 1518-1525,
227. Li, Z.S., et al., *Disease-specific survival after radical lymphadenectomy for penile cancer: prediction by lymph node count and density*. Urol Oncol, 2014. **32**(6): p. 893-900, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1078143913004705?via%3Dihub>
228. Soodana-Prakash, N., et al., *Lymph node yield as a predictor of overall survival following inguinal lymphadenectomy for penile cancer*. Urol Oncol, 2018. **36**(10): p. 471.e19-471.e27,
229. Lughezzani, G., et al., *Relationship between lymph node ratio and cancer-specific survival in a contemporary series of patients with penile cancer and lymph node metastases*. BJU Int, 2015. **116**(5): p. 727-33, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/bju.12510>
230. Ball, M.W., et al., *Lymph node density predicts recurrence and death after inguinal lymph node dissection for penile cancer*. Investig Clin Urol, 2017. **58**(1): p. 20-26, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5240287/pdf/icu-58-20.pdf>
231. Ravi, R., *Morbidity following groin dissection for penile carcinoma*. Br J Urol, 1993. **72**(6): p. 941-5, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1464-410X.1993.tb16304.x?sid=nlm%3Apubmed>
232. Stuiver, M.M., et al., *Early wound complications after inguinal lymphadenectomy in penile cancer: a historical cohort study and risk-factor analysis*. Eur Urol, 2013. **64**(3): p. 486-92, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283813002200?via%3Dihub>
233. Bevan-Thomas, R., J.W. Slaton, C.A. Pettaway, *Contemporary morbidity from lymphadenectomy for penile squamous cell carcinoma: the M.D. Anderson Cancer Center Experience*. J Urol, 2002. **167**(4): p. 1638-42,

234. Hegarty, P.K., C.P. Dinney, C.A. Pettaway, *Controversies in ilioinguinal lymphadenectomy*. Urol Clin North Am, 2010. **37**(3): p. 421-34, [https://www.urologic.theclinics.com/article/S0094-0143\(10\)00026-1/fulltext](https://www.urologic.theclinics.com/article/S0094-0143(10)00026-1/fulltext)
235. Koifman, L., et al., *Radical open inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: surgical technique, early complications and late outcomes*. J Urol, 2013. **190**(6): p. 2086-92, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534713046028?via%3Dihub>
236. Yao, K., et al., *Modified technique of radical inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: morbidity and outcome*. J Urol, 2010. **184**(2): p. 546-52, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534710032672?via%3Dihub>
237. La-Touche, S., et al., *Trial of ligation versus coagulation of lymphatics in dynamic inguinal sentinel lymph node biopsy for staging of squamous cell carcinoma of the penis*. Ann R Coll Surg Engl, 2012. **94**(5): p. 344-6, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3954377/pdf/rcse9405-344.pdf>
238. Thuret, R., et al., *A contemporary population-based assessment of the rate of lymph node dissection for penile carcinoma*. Ann Surg Oncol, 2011. **18**(2): p. 439-46, <https://link.springer.com/content/pdf/10.1245%2Fs10434-010-1315-6.pdf>
239. Spiess, P.E., *Penile Cancer: Diagnosis and Treatment*. 2013, New York: Humana Press.
240. Kumar, V. and K.K. Sethia, *Prospective study comparing video-endoscopic radical inguinal lymph node dissection (VEILND) with open radical ILND (OILND) for penile cancer over an 8-year period*. BJU Int, 2017. **119**(4): p. 530-534, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/bju.13660>
241. Tobias-Machado, M., et al., *Can video endoscopic inguinal lymphadenectomy achieve a lower morbidity than open lymph node dissection in penile cancer patients?* J Endourol, 2008. **22**(8): p. 1687-91,
242. Wang, S., et al., *Comparison of Efficiency of Video Endoscopy and Open Inguinal Lymph Node Dissection*. Anticancer Res, 2017. **37**(8): p. 4623-4628,
243. Yadav, S.S., et al., *Video Endoscopic Inguinal Lymphadenectomy vs Open Inguinal Lymphadenectomy for Carcinoma Penis: Expanding Role and Comparison of Outcomes*. Urology, 2018. **113**: p. 79-84,
244. Lughezzani, G., et al., *The relationship between characteristics of inguinal lymph nodes and pelvic lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma: a single institution experience*. J Urol, 2014. **191**(4): p. 977-82, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534713059788?via%3Dihub>
245. Pizzocaro, G. and L. Piva, *Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis*. Acta Oncol, 1988. **27**(6b): p. 823-4,
246. Sharma, P., et al., *Adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in pelvic node-positive penile cancer after lymph node dissection: a multi-institutional study*. Urol Oncol, 2015. **33**(11): p. 496.e17-23, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1078143915002318?via%3Dihub>
247. Giannatempo, P., et al., *Survival analyses of adjuvant or neoadjuvant combination of a taxane plus cisplatin and 5-fluorouracil (T-PF) in patients with bulky nodal metastases from squamous cell carcinoma of the penis (PSCC): Results of a single high-volume center*. Journal of Clinical Oncology, 2014. **32**(4_suppl): p. 377-377, https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.4_suppl.377
248. Robinson, R., et al., *Risks and Benefits of Adjuvant Radiotherapy After Inguinal Lymphadenectomy in Node-positive Penile Cancer: A Systematic Review by the European Association of Urology Penile Cancer Guidelines Panel*. Eur Urol, 2018. **74**(1): p. 76-83,
249. Franks, K.N., et al., *Radiotherapy for node positive penile cancer: experience of the Leeds teaching hospitals*. J Urol, 2011. **186**(2): p. 524-9,
250. Ravi, R., H.K. Chaturvedi, D.V. Sastry, *Role of radiation therapy in the treatment of carcinoma of the penis*. Br J Urol, 1994. **74**(5): p. 646-51,
251. Winters, B.R., et al., *Is there a benefit to adjuvant radiation in stage III penile cancer after lymph node dissection? Findings from the National Cancer Database*. Urol Oncol, 2018. **36**(3): p. 92.e11-92.e16,
252. Pizzocaro, G., L. Piva, N. Nicolai, *[Treatment of lymphatic metastasis of squamous cell carcinoma of the penis: experience at the National Tumor Institute of Milan]*. Arch Ital Urol Androl, 1996. **68**(3): p. 169-72,
253. Nicolai, N., et al., *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*. Clin Genitourin Cancer, 2016. **14**(4): p. 323-30,

254. Necchi, A., et al., *Clinical Outcomes of Perioperative Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Penile Squamous-Cell Carcinoma: Results of a Multicenter Analysis*. Clin Genitourin Cancer, 2017. **15**(5): p. 548-555.e3,
255. 7/17/2019Van Poppel, H., et al., *Penile cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†*. Annals of Oncology, 2013. **24**(suppl_6): p. vi115-vi124, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt286>
256. National Comprehensive Cancer Network, *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Penile cancer*. 2018. **Version 1.2018**,
257. Tang, D.H., et al., *Adjuvant pelvic radiation is associated with improved survival and decreased disease recurrence in pelvic node-positive penile cancer after lymph node dissection: A multi-institutional study*. Urol Oncol, 2017. **35**(10): p. 605.e17-605.e23,
258. Protzel, C. and O.W. Hakenberg, *Chemotherapy in patients with penile carcinoma*. Urol Int, 2009. **82**(1): p. 1-7,
259. Mitropoulos, D., et al., *Neoadjuvant cisplatin and interferon-alpha 2B in the treatment and organ preservation of penile carcinoma*. J Urol, 1994. **152**(4): p. 1124-6,
260. Pizzocaro, G., N. Nicolai, A. Milani, *Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results*. Eur Urol, 2009. **55**(3): p. 546-51, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030228380800835X?via%3Dihub>
261. Pagliaro, L.C., et al., *Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study*. J Clin Oncol, 2010. **28**(24): p. 3851-7, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2940402/pdf/zlj3851.pdf>
262. Dickstein, R.J., M.F. Munsell, L.C. Pagliaro, C.A. Pettaway, *Prognostic factors influencing survival from regionally advanced squamous cell carcinoma of the penis after preoperative chemotherapy*. BJU Int, 2016. **117**(1): p. 118-25, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/bju.12946>
263. Nicholson, S., et al., *Phase II trial of docetaxel, cisplatin and 5FU chemotherapy in locally advanced and metastatic penis cancer (CRUK/09/001)*. Br J Cancer, 2013. **109**(10): p. 2554-9, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3833214/pdf/bjc2013620a.pdf>
264. Djajadiningrat, R.S., et al., *Neoadjuvant taxane-based combination chemotherapy in patients with advanced penile cancer*. Clin Genitourin Cancer, 2015. **13**(1): p. 44-9,
265. Graafland, N.M., et al., *Inguinal recurrence following therapeutic lymphadenectomy for node positive penile carcinoma: outcome and implications for management*. J Urol, 2011. **185**(3): p. 888-93, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534710049608?via%3Dihub>
266. Baumgarten, A.S., et al., *Salvage surgical resection for isolated locally recurrent inguinal lymph node metastasis of penile cancer: international study collaboration*. J Urol, 2014. **192**(3): p. 760-4, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534714028225?via%3Dihub>
267. Kattan, J., et al., *Penile cancer chemotherapy: twelve years' experience at Institut Gustave-Roussy*. Urology, 1993. **42**(5): p. 559-62,
268. Di Lorenzo, G., et al., *Cisplatin and 5-fluorouracil in inoperable, stage IV squamous cell carcinoma of the penis*. BJU Int, 2012. **110**(11 Pt B): p. E661-6, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1464-410X.2012.11453.x>
269. Hussein, A.M., P. Benedetto, K.S. Sridhar, *Chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for penile and urethral squamous cell carcinomas*. Cancer, 1990. **65**(3): p. 433-8,
270. Shamma, F.V., S. Ous, S.D. Fossa, *Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis*. J Urol, 1992. **147**(3): p. 630-2,
271. Haas, G.P., et al., *Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group study*. J Urol, 1999. **161**(6): p. 1823-5,
272. Houede, N., et al., *Intermediate analysis of a phase II trial assessing gemcitabine and cisplatin in locoregional or metastatic penile squamous cell carcinoma*. BJU Int, 2016. **117**(3): p. 444-9,
273. Liu, J.Y., et al., *Intraarterial chemotherapy with gemcitabine and cisplatin in locally advanced or recurrent penile squamous cell carcinoma*. Chin J Cancer, 2013. **32**(11): p. 619-23,
274. Power, D.G., et al., *Cisplatin and gemcitabine in the management of metastatic penile cancer*. Urol Oncol, 2009. **27**(2): p. 187-90,
275. Di Lorenzo, G., et al., *Paclitaxel in pretreated metastatic penile cancer: final results of a phase 2 study*. Eur Urol, 2011. **60**(6): p. 1280-4, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283811008967?via%3Dihub>
276. Theodore, C., et al., *A phase II multicentre study of irinotecan (CPT 11) in combination with cisplatin (CDDP) in metastatic or locally advanced penile carcinoma (EORTC PROTOCOL 30992)*. Ann Oncol, 2008. **19**(7): p. 1304-7,
277. Pettaway, C.A., L. Pagliaro, C. Theodore, G. Haas, *Treatment of visceral, unresectable, or bulky/unresectable regional metastases of penile cancer*. Urology, 2010. **76**(2 Suppl 1): p. S58-65, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009042951000511X?via%3Dihub>

278. Gou, H.F., et al., *Epidermal growth factor receptor (EGFR)-RAS signaling pathway in penile squamous cell carcinoma*. PLoS One, 2013. 8(4): p. e62175, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3634795/pdf/pone.0062175.pdf>
279. Necchi, A., et al., *First-line therapy with dacomitinib, an orally available pan-HER tyrosine kinase inhibitor, for locally advanced or metastatic penile squamous cell carcinoma: results of an open-label, single-arm, single-centre, phase 2 study*. BJU Int, 2018. 121(3): p. 348-356, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/bju.14013>
280. Wu, J., et al., *Recurrent Penile Squamous Cell Carcinoma Successfully Treated With Cetuximab, Chemotherapy, and Radiotherapy*. Clin Genitourin Cancer, 2016. 14(1): p. e135-7,
281. Stoehr, R., et al., *No Evidence of Microsatellite Instability and Loss of Mismatch-Repair-Protein Expression in Squamous Cell Carcinoma of the Penis*. Pathobiology, 2019: p. 1-7, <https://www.karger.com/Article/Abstract/495251>
282. Soderman, M., J.B. Thomsen, J.A. Sorensen, *Complications following inguinal and ilioinguinal lymphadenectomies: a meta-analysis*. J Plast Surg Hand Surg, 2016. 50(6): p. 315-320, <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/2000656X.2016.1173560>
283. Habermehl, D., et al., *[Radiotherapeutic management of lymphatic fistulas : An effective but disregarded therapy option]*. Chirurg, 2017. 88(4): p. 311-316, <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00104-016-0352-5.pdf>
284. NCCN, *Penile Cancer*. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Vol. 1.2018. 2018.
285. Maddineni, S.B., M.M. Lau, V.K. Sangar, *Identifying the needs of penile cancer sufferers: a systematic review of the quality of life, psychosexual and psychosocial literature in penile cancer*. BMC Urol, 2009. 9: p. 8, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2731105/pdf/1471-2490-9-8.pdf>
286. Bhat, G.S., G. Nelivigi, V. Barude, A. Shastry, *Sexuality in Surgically Treated Carcinoma Penis Patients and Their Partners*. Indian J Surg, 2018. 80(1): p. 19-23,
287. Ficarra, V., et al., *General state of health and psychological well-being in patients after surgery for urological malignant neoplasms*. Urol Int, 2000. 65(3): p. 130-4, <https://www.karger.com/Article/Pdf/64857>
288. Sosnowski, R., et al., *Quality of life in penile carcinoma patients - post-total penectomy*. Cent European J Urol, 2016. 69(2): p. 204-11,
289. D'Ancona, C.A., et al., *Quality of life after partial penectomy for penile carcinoma*. Urology, 1997. 50(4): p. 593-6, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090429597003099?via%3Dihub>
290. Kieffer, J.M., et al., *Quality of life for patients treated for penile cancer*. J Urol, 2014. 192(4): p. 1105-10, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534714033424?via%3Dihub>
291. Sansalone, S., et al., *Sexual outcomes after partial penectomy for penile cancer: results from a multi-institutional study*. Asian J Androl, 2017. 19(1): p. 57-61, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5227676/pdf/AJA-19-57.pdf>
292. Gulino, G., F. Sasso, R. Falabella, P.F. Bassi, *Distal urethral reconstruction of the glans for penile carcinoma: results of a novel technique at 1-year of followup*. J Urol, 2007. 178(3 Pt 1): p. 941-4, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534707012657?via%3Dihub>
293. Gulino, G., et al., *Sexual outcomes after organ potency-sparing surgery and glans reconstruction in patients with penile carcinoma*. Indian J Urol, 2013. 29(2): p. 119-23, <http://www.indianjurol.com/article.asp?issn=0970-1591;year=2013;volume=29;issue=2;spage=119;epage=123;aulast=Gulino>
294. Gambachidze, D., et al., *Long-term evaluation of urinary, sexual, and quality of life outcomes after brachytherapy for penile carcinoma*. Brachytherapy, 2018. 17(1): p. 221-226,
295. Opjordsmoen, S., H. Waehre, N. Aass, S.D. Fossa, *Sexuality in patients treated for penile cancer: patients' experience and doctors' judgement*. Br J Urol, 1994. 73(5): p. 554-60, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1464-410X.1994.tb07643.x?sid=nlm%3Apubmed>
296. Windahl, T., E. Skeppner, S.O. Andersson, K.S. Fugl-Meyer, *Sexual function and satisfaction in men after laser treatment for penile carcinoma*. J Urol, 2004. 172(2): p. 648-51,
297. Sohn, M., M. Dietrich, A. Wirthmann, U.M. Rieger, *[Reconstructive surgery in penile cancer]*. Urologe A, 2018. 57(4): p. 428-434,
298. Bissada, N.K., *Penile reconstruction after total penectomy or urethra-sparing total penectomy*. J Urol, 1987. 137(6): p. 1173-5,
299. Virasoro, R., J.B. Tonkin, K.A. McCammon, G.H. Jordan, *Penile Amputation: Cosmetic and Functional Results*. Sex Med Rev, 2015. 3(3): p. 214-222,
300. Mortensen, G.L. and J.K. Jakobsen, *Patient perspectives on quality of life after penile cancer*. Dan Med J, 2013. 60(7): p. A4655,

301. Dräger, D.L., K.D. Sievert, O.W. Hakenberg, *Cross-Sectional Patient-Reported Outcome Measuring of Health-Related Quality of Life With Establishment of Cancer- and Treatment-Specific Functional and Symptom Scales in Patients With Penile Cancer*. Clin Genitourin Cancer, 2018. **16**(6): p. e1215-e1220,
302. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin. *Leitlinien der DGP Sektion Pflege: Exulzierende Wunden*. 2014 [05.03.2020]; Available from: https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/pdf/Leitlinie_exulzierende_Wunden_end.pdf.
303. Ubogagu, E. and D.G. Harris, *Guideline for the management of terminal haemorrhage in palliative care patients with advanced cancer discharged home for end-of-life care*. BMJ Support Palliat Care, 2012. **2**(4): p. 294-300,
304. Cherny, N.I. and L. Radbruch, *European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care*. Palliat Med, 2009. **23**(7): p. 581-93,
305. Kramer A, D.G., Kammerlander G, *Konsensusempfehlung zur Auswahl von Wirkstoffen für die Wundantiseptik*. Zeitschrift für Wundheilung, 2004. **Nr. 03/2004**,
306. Leung, E.Y., S.A. Tirlapur, C. Meads, *The management of secondary lower limb lymphoedema in cancer patients: a systematic review*. Palliat Med, 2015. **29**(2): p. 112-9,
307. Oremus, M., I. Dayes, K. Walker, P. Raina, *Systematic review: conservative treatments for secondary lymphedema*. BMC Cancer, 2012. **12**:6,
308. DGP Sektion Pflege, *Lymphödem*. 2014, https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/pdf/Leitlinie_Lymphoedem_end.pdf
309. AWMF online, *S2k Leitlinie Diagnostik und Therapie der Lymphödeme* AWMF Reg.-Nr. 058-001. 2017, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/058-001_S2k_Diagnostik_und_Therapie_der_Lymphoedeme_2019-07.pdf
310. Ridner, S.H. and M.S. Dietrich, *Development and validation of the Lymphedema Symptom and Intensity Survey-Arm*. Support Care Cancer, 2015. **23**(10): p. 3103-12, <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00520-015-2684-y.pdf>
311. Pottharst, A., A. Steckkönig, W.E. Aulitzky, *Subkutane Drainage zur Behandlung des malignen Lymphödems in der palliativen Situation nach Versagen der komplexen physikalischen Entstauungstherapie*. Palliativmedizin, 2009. **10**(01): p. 51-54, <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0028-1090170>
312. Rick, O., T. Dauelsberg, E.M. Kalusche-Bontemps, *Oncological Rehabilitation*. Oncol Res Treat, 2017. **40**(12): p. 772-777, <https://www.karger.com/Article/Pdf/481709>
313. Rick, O., *Onkologische Rehabilitation als „Initialzündler“*. Fokus Onkologie, 2016. **4**: p. 44-47,
314. Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation, *Arbeitshilfe für die Rehabilitation und Teilhabe von Menschen mit Krebserkrankung*. 2013, Frankfurt/Main: Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR) e.V.
315. Leitlinienprogramm Onkologie, *Entwicklung von Leitlinien basierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie* Version 2.1, 2017, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/grundlegende-informationen-zur-methodik/>

Versions-Nummer:	1.0
Erstveröffentlichung:	08/2020
Nächste Überprüfung geplant:	08/2025

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online