

Aus dem Bereich Urologie und Kinderurologie  
Klinische Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Klinische und histopathologische Charakterisierung des Peniskarzinoms unter  
Berücksichtigung des HPV-Status**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät der  
UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2022**

vorgelegt von: Jan Mink  
geb. am: 17.12.1993 in Homburg/Saar

Tag der Promotion: 11. April 2023

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. Kerstin Junker

Univ.-Prof. Dr. med. Sigrun Smola

## **Inhaltsverzeichnis**

1 Zusammenfassung .....	8
2 Einleitung.....	11
2.1 Epidemiologie .....	11
2.2 Ätiologie.....	12
2.3 Pathologie.....	12
2.3.1 TNM-Klassifikation.....	12
2.3.2 Histologische Subtypen.....	14
2.3.3 HPV-induzierte Karzinogenese.....	15
2.4 Diagnostik .....	17
2.5 Therapie.....	18
3 Zielstellung .....	21
4 Material & Methoden .....	22
5 Ergebnisse .....	23
5.1 Patientencharakteristika .....	23
5.1.1 Alter .....	23
5.1.2 TNM-Klassifikation.....	23
5.1.3 HPV-Status .....	25
5.1.4 Histologische Subtypen.....	26
5.2 Überlebensanalyse.....	26
5.2.1 T-Stadium .....	26
5.2.2 Nodalstatus .....	29
5.2.3 Grading .....	32
5.2.4 HPV-Assoziation .....	34
5.2.5 Histologischer Subtyp .....	36
5.2.6 Lymphgefäßinfiltration .....	39
5.2.7 Gefäßinfiltration .....	41
5.2.8 Perineuralscheideninfiltration .....	43
5.2.9 Univariable Cox-Regression .....	45
5.2.10 Multivariable Cox-Regression .....	47
5.3 Überlebensanalyse bei nodal-negativen Patienten .....	49
5.3.1 Cox-Regression.....	49
5.4 HPV als Risikofaktor im usual type .....	50
6 Diskussion.....	53
7 Ausblick und Schlussfolgerungen.....	60

8 Literaturverzeichnis .....	61
9 Publikationen.....	67
10 Danksagung .....	68
11 Lebenslauf .....	69

### **Abkürzungsverzeichnis**

cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
E6AP	E6 associated protein
HPV	Humane Papillomaviren
HR	Hazard Ratio
hTERT	humane Telomerase reverse transkriptase
mm	Millimeter
n/a	keine Daten vorhanden
n.s.	nicht signifikant
RB	Retinoblastom-Protein
STIKO	Ständige Impfkommission
Tis	Carcinoma in situ

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Altersstandardisierte weltweite Inzidenzrate des Peniskarzinoms. ....	11
Abbildung 2: HPV-induzierte Onkogenese .....	17
Abbildung 3: Altersverteilung .....	23
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des metastasenfrenen Überlebens bezogen auf das T-Stadium .....	28
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des tumorspezifischen Überlebens bezogen auf das T-Stadium .....	28
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens bezogen auf das T-Stadium .....	29
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des metastasenfrenen Überlebens bezogen auf das N-Stadium .....	30
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des tumorspezifischen Überlebens bezogen auf das N-Stadium .....	31
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens bezogen auf das N-Stadium .....	31
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve des metastasenfrenen Überlebens bezogen auf das Grading .....	33
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve des tumorspezifischen Überlebens bezogen auf das Grading .....	33
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens bezogen auf das Grading .....	34
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve des metastasenfrenen Überlebens bezogen auf den HPV-Status .....	35
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve des tumorspezifischen Überlebens bezogen auf den HPV-Status .....	35
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens bezogen auf den HPV-Status....	36
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve des metastasenfrenen Überlebens bezogen auf den histologischen Subtypen.....	37
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve des tumorspezifischen Überlebens bezogen auf den histologischen Subtypen.....	38
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens bezogen auf den histologischen Subtypen.....	38
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve des metastasenfrenen Überlebens bezogen auf die Lymphgefäßinfiltration .....	40
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve des tumorspezifischen Überlebens bezogen auf die Lymphgefäßinfiltration .....	40
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens bezogen auf die Lymphgefäßinfiltration .....	41

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve des metastasenfremen Überlebens bezogen auf die Gefäßinfiltration .....	42
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve des tumorspezifischen Überlebens bezogen auf die Gefäßinfiltration .....	42
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens bezogen auf die Gefäßinfiltration .....	43
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve des metastasenfremen Überlebens bezogen auf die Perineuralscheideninfiltration .....	44
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve des tumorspezifischen Überlebens bezogen auf die Perineuralscheideninfiltration .....	44
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens bezogen auf die Perineuralscheideninfiltration .....	45
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve des metastasenfremen Überlebens bezogen auf den HPV-Status im usual type.....	51
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve des tumorspezifischen Überlebens bezogen auf den HPV-Status im usual type .....	52
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens bezogen auf den HPV-Status im usual type.....	52

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Peniskarzinoms. ....	13
Tabelle 2: WHO-Klassifikation der Peniskarzinome, deren relative Häufigkeit und durchschnittliche krebspezifische Mortalität. ....	15
Tabelle 3: Klinische und Histopathologische Charakteristika der Patienten.....	25
Tabelle 4: Histologische Subtypen .....	26
Tabelle 5: Medianes und 5-Jahres-Überleben bezogen auf das T-Stadium .....	27
Tabelle 6: Medianes und 5-Jahres-Überleben bezogen auf das N-Stadium .....	30
Tabelle 7: Medianes und 5-Jahres-Überleben bezogen auf das Grading .....	32
Tabelle 8: Medianes und 5-Jahres-Überleben bezogen auf den HPV-Status.....	34
Tabelle 9: Medianes und 5-Jahres-Überleben bezogen auf den histologischen Subtypen ....	37
Tabelle 10: Medianes und 5-Jahres-Überleben bezogen auf die Lymphgefäßinfiltration .....	39
Tabelle 11: Medianes und 5-Jahres-Überleben bezogen auf die Gefäßinfiltration .....	41
Tabelle 12: Medianes und 5-Jahres-Überleben bezogen auf die Perineuralscheideninfiltration .....	43
Tabelle 13: Univariable Cox-Regression .....	47
Tabelle 14: Multivariable Cox-Regression .....	49
Tabelle 15: Univariable Cox-Regression bei nodal-negativen Patienten.....	50
Tabelle 16: Stadienverteilung im Vergleich mit anderen Studien .....	54



## **1 Zusammenfassung**

Das Peniskarzinom ist eine seltene Tumorerkrankung des Mannes mit einer Häufung in der 5. und 6. Lebensdekade. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung basieren die meisten Daten über Prognosefaktoren des Peniskarzinoms auf kleinen Kohorten und einer geringen Anzahl an Studien. Entsprechend fehlen nach wie vor Prognoseparameter mit ausreichender Evidenz für die klinische Entscheidungsfindung. So wird die prognostische Wertigkeit der HPV-Infektion, die bei ca. 50% der Peniskarzinome vorliegt, kontrovers diskutiert. Ziel dieser retrospektiven multizentrischen Studie war die Evaluation klinisch relevanter Parameter zur Prognosedifferenzierung und eine Evaluation der aktuellen TNM-Klassifikation hinsichtlich ihrer Prognoseabschätzung. Insgesamt wurden klinische Daten und Gewebeproben von 276 Patienten mit Peniskarzinom zwischen 1989 und 2018 aus Deutschland, Russland und Portugal gesammelt und ausgewertet mit Bestimmung des HPV- und p16-Status, sowie des histologischen Subtyps.

Das mediane Alter in der Kohorte lag bei 63 Jahren, bei 23,55% der Patienten bestand eine HPV-assoziierte Tumorentstehung. In der multivariaten Analyse war pN2-3 signifikant mit einem geringeren metastasenfreien, tumorspezifischen und Gesamtüberleben assoziiert ( $p = <0,001$ ). Die lymphovaskuläre Infiltration war ein signifikanter Parameter für das tumorspezifische ( $p = 0,005$ ) und Gesamtüberleben ( $p = 0,007$ ), aber nicht für das metastasenfremie Überleben ( $p = 0,346$ ). In Bezug auf das T-Stadium war das metastasenfremie Überleben nur zwischen pT1b und pT1a signifikant unterschiedlich ( $p = 0,017$ ), während für die T-Stadien kein Unterschied im tumorspezifischen und Gesamtüberleben gefunden wurde. pT1b-Tumoren waren mit einem schlechteren metastasenfreien, tumorspezifischen und Gesamtüberleben im Vergleich zu pT2 assoziiert. Das Grading und die perineurale Invasion zeigten in der univariaten, aber nicht in der multivariablen Analyse einen statistisch signifikanten Unterschied für das tumorspezifische und Gesamtüberleben. Bei nodal-negativen Patienten war die lymphovaskuläre Infiltration ein signifikanter unabhängiger prognostischer Parameter für ein kürzeres metastasenfremies Überleben ( $p = 0,032$ ). Weder in der Gesamtkohorte, noch beim usual type alleine ergab sich ein Zusammenhang zwischen dem HPV-Status und der Prognose. Histologische Subtypen zeigten ebenfalls einen Einfluss auf die Prognose des Peniskarzinoms, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Eine lymphatische Beteiligung ist der wichtigste prognostische Parameter des Peniskarzinoms. Die schlechte Prognose im pT1b-Stadium scheint auf den Einschluss der lymphovaskulären Infiltration zur Stadieneinteilung zurückzuführen zu sein. Da die Lymphgefäßinfiltration ein unabhängiger prognostischer Parameter ist, erscheint die Stadieneinteilung des pT1b-Stadiums fragwürdig. Der histologische Subtyp sollte immer bestimmt werden, während der HPV-Status alleine von geringer klinischer Relevanz zu sein

scheint. Nodal-negative Patienten mit Lymphgefäßinfiltration haben ein höheres Metastasierungsrisiko. Dies sollte als wichtiger Faktor für eine engmaschige Nachsorge und eine adjuvante Therapie berücksichtigt werden [47].

## **Summary - Clinical and histopathological characterization of penile carcinomas with focus on HPV-status and histological subtype**

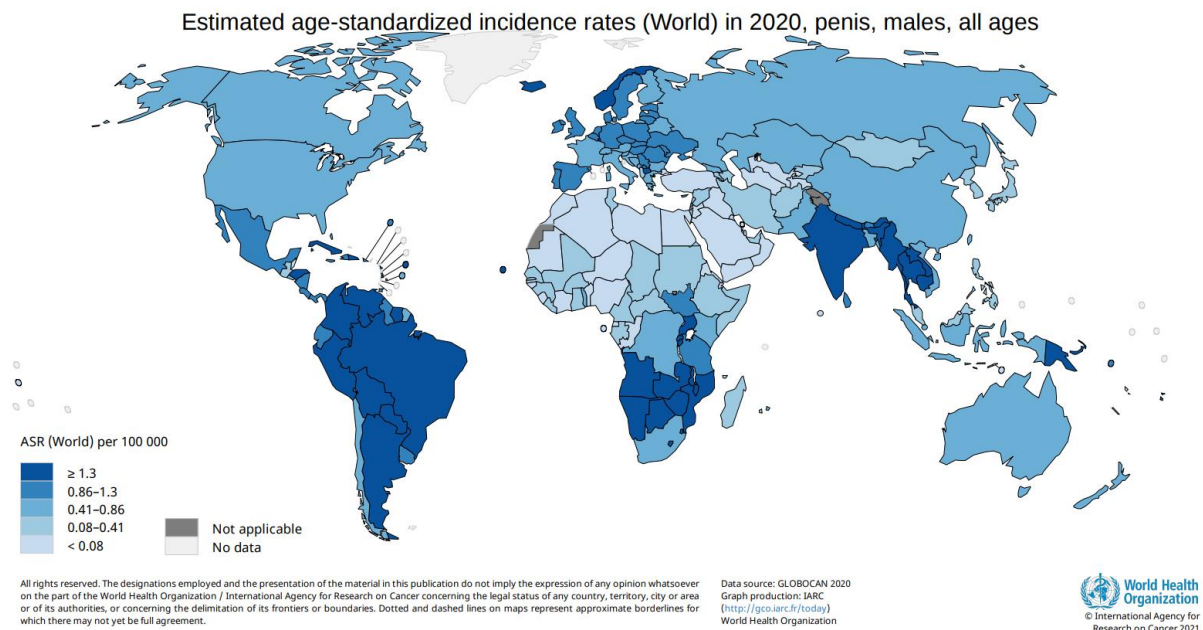
Penile cancer is a rare malignant tumor in men with the highest incidence in the 5th and 6th life decade. Due to the rarity of the disease, most data on prognostic factors for penile cancer are based on small cohorts and a small number of studies. Accordingly, there is still a lack of prognostic parameters with sufficient evidence for clinical decision-making. The prognostic value of HPV infection, which is present in about 50% of penile carcinomas, is discussed controversially. The aim of this retrospective multicenter study was the evaluation of clinically relevant parameters for the differentiation of prognosis and the evaluation of the current TNM classification with regard to its prognostic value. Overall, clinical data and tissue samples from 276 patients with penile carcinoma from Germany, Russia and Portugal treated between 1989 and 2018 were collected and evaluated including determination of the HPV and p16 status, as well as the histological subtype.

The median age in the cohort was 63 years, 23.55% of the patients had HPV-associated tumors. In multivariate analysis, pN2-3 was significantly associated with lower metastasis-free, tumor-specific, and overall survival ( $p = <0.001$ ). Lymphovascular infiltration was a significant parameter for tumor-specific ( $p=0.005$ ) and overall survival ( $p = 0.007$ ) but not for metastasis-free survival ( $p = 0.346$ ). Regarding T-stage, metastasis-free survival was significantly different only between pT1b and pT1a ( $p = 0.017$ ), while no difference in tumor-specific and overall survival was found for T-stage. pT1b tumors were associated with poorer metastasis-free, tumor-specific, and overall survival compared to pT2. Grading and perineural invasion showed a statistically significant difference for tumor-specific and overall survival in univariate but not in multivariate analysis. In node-negative patients, lymphovascular infiltration was a significant independent prognostic parameter for shorter metastasis-free survival ( $p = 0.032$ ). A correlation between the HPV status and the prognosis was neither found in the total cohort nor in the usual type alone. Histological subtypes also showed an influence on the prognosis of penile carcinoma, but without statistical significance.

Lymphatic involvement is the most important prognostic parameter in penile cancer. The poor prognosis in the pT1b stage seems to be due to the inclusion of lymphovascular infiltration into the staging system. Since lymphovascular infiltration is an independent prognostic parameter, the staging of the pT1b stage seems questionable. The histological subtype should always be determined, while the HPV status alone seems to be of only minor clinical relevance. Nodal-negative patients with lymphatic infiltration have a higher risk of metastasis. This should be considered as an important factor for a close follow-up and adjuvant therapy [47].

## 2 Einleitung

### 2.1 Epidemiologie



**Abbildung 1: Altersstandardisierte weltweite Inzidenzrate des Peniskarzinoms.**

[77]

Das Peniskarzinom ist eine seltene Tumorerkrankung des Mannes mit einer altersstandardisierten Neuerkrankungsrate von 1,1/100.000 Männern in Deutschland. Dies waren im Jahr 2020 insgesamt 1046 Fälle [82]. Allerdings bestehen hierbei erhebliche geographische Unterschiede. Insbesondere in Teilen Südafrikas und -amerikas liegt die jährliche Inzidenz bei bis zu 7/100.000 und ist dort für 1-2% aller Tumorerkrankungen bei Männern verantwortlich [49]. Dies liegt vor allem an den durch sozioökonomische Gegebenheiten geprägten Hygienebedingungen, welche das Vorkommen von chronischen oder rezidivierenden penilen Entzündungen fördern [60]. Dagegen zeigt sich vor allem im arabischen Raum, wo eine religiöse Zirkumzision im Kindesalter durchgeführt wird, eine vergleichsweise geringe Inzidenz.

Die 5-Jahres-Überlebensrate in Deutschland liegt bei 71%, womit das Peniskarzinom eine, im Vergleich zu anderen Tumorerkrankungen des Mannes, überdurchschnittlich gute Überlebenswahrscheinlichkeit hat [37]. Im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium sinkt die Überlebensrate jedoch drastisch.

## 2.2 Ätiologie

Die genaue Ätiologie des Peniskarzinoms ist bis heute nicht vollständig geklärt. Jedoch bestehen einige Risikofaktoren, welche als Grundlage für die Entstehung peniler Tumoren angesehen werden. Chronische Entzündungen des inneren Vorhautblattes sowie der Glans, welche oft mit einer Fibrosierung und Entwicklung einer Phimose assoziiert sind, konnten in mehreren Studien als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden. So sinkt das Risiko für die Entwicklung eines Peniskarzinoms mit einer Zirkumzision im Kindesalter deutlich ab [19].

Desweiteren existieren chronisch entzündliche Vorläuferläsionen wie Lichen sclerosus et atrophicus, welche ebenfalls als Risikofaktoren für die Entstehung eines invasiven Peniskarzinoms gelten. Bei Lichen sclerosus handelt es sich um eine entzündliche, nicht-infektiöse Dermatose mit Ausbildung von weißen Plaques und Papeln, welche im Verlauf vernarben [70].

Bevor das Peniskarzinom ein invasives Wachstum zeigt, geht dem häufig ein Carcinoma in situ voraus. Dabei wird zwischen mehreren obligaten Präkanzerosen differenziert. Die Erythroplasie de Queyrat zeichnet sich durch erythematöse flächige Plaques am inneren Vorhautblatt oder der Glans aus, während der Morbus Bowen als scharf begrenzte, braunrote Plaques imponiert [70].

Bedeutend für die Entstehung des Peniskarzinoms ist in vielen Fällen eine Infektion mit bestimmten Typen des humanen Papilloma-Virus (HPV) [63]. Von den mehr als 100 bekannten Genotypen des HPV-Virus gelten vor allem die high-risk-Subtypen 16 und 18 als wichtigste Risikofaktoren in der Entwicklung des Peniskarzinoms und lassen sich in etwa 40% der Karzinome nachweisen [34].

Weitere bekannte Risikofaktoren des Peniskarzinoms stellen Rauchen, Übergewicht, sowie ein niedriger sozioökonomischer Status dar [24].

## 2.3 Pathologie

### 2.3.1 TNM-Klassifikation

TNM-Klassifikation		7. Auflage	8. Auflage
Primärtumor	pTx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
	pT0	Kein Nachweis auf Primärtumor	
	pTis	Carcinoma in situ	Carcinoma in situ Penile intraepitheliale Neoplasie (PeIN)

	pTa	Nichtinvasives verruköses Karzinom	Nichtinvasives lokalisiertes Plattenepithelkarzinom	
	pT1	Tumor infiltiert:	Tumor infiltiert:	
		Subepitheliales Bindegewebe	Glans	Lamina propria
			Vorhaut	Dermis, Lamina propria, Dartos'sche Faszie
			Schaft	Bindegewebe zwischen Epidermis und Corpora
	pT1a	Ohne lymphovaskuläre Infiltration, nicht schlecht differenziert	ohne lymphovaskuläre oder perineurale Infiltration, nicht schlecht differenziert	
	pT1b	Mit lymphovaskulärer Infiltration oder schlecht differenziert	Tumor mit lymphovaskulärer Infiltration und/oder <b>perineuraler Invasion</b> oder schlecht differenziert	
	pT2	Tumor infiltiert Corpus spongiosum oder cavernosum	<b>Tumor infiltiert Corpus spongiosum mit/ohne Invasion der Urethra</b>	
	pT3	Tumor infiltiert die Urethra	Tumor infiltiert Corpus cavernosum <b>mit/ohne Invasion der Urethra</b>	
	pT4	Tumor infiltiert andere Nachbarstrukturen (z. B. Skrotum, Prostata, Schambein)		
Regionale Lymphknoten	pNx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden		
	pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen		
	pN1	Metastase in einem Leistenlymphknoten	Metastase in einem Leistenlymphknoten	
	pN2	Metastasen in multiplen oder bilateralen Leistenlymphknoten	Metastasen in mehr als zwei unilateralen inguinalen oder bilateralen Leistenlymphknoten	
	pN3	Metastase(n) in Beckenlymphknoten (uni- oder bilateral), oder extranodale Ausbreitung regionärer Lymphknotenmetastasen		
Fernmetastasen	M0	Keine Fernmetastasen		
	M1	Fernmetastasen		
Grading	G1	Gut differenziert		
	G2	Mäßig differenziert		
	G3	Schlecht differenziert		

**Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Peniskarzinoms.**

[83]

Im Rahmen der 8. Auflage der TNM-Klassifikation des Peniskarzinoms ergeben sich einige Änderungen im Vergleich zur 7. Auflage. So wird die perineurale Invasion nun als zusätzliches Kriterium für das pT1b-Stadium gewertet. Die Invasion der Urethra wird nicht mehr als Differenzierung zwischen pT2 und pT3 verwendet, stattdessen wird zwischen einer Infiltration des Corpus spongiosum und des Corpus cavernosum unterschieden.

### 2.3.2 Histologische Subtypen

Es existieren mehrere histologische Subtypen des Peniskarzinoms, welche sich in eine HPV-assoziierte und nicht-assoziierte Gruppe unterteilen lassen. In der Regel handelt es sich dabei um Plattenepithelkarzinome. Nicht-HPV-assoziierte Plattenepithelkarzinome des Penis sind hauptsächlich vom sogenannten gewöhnlichen Typ („usual type“), welcher ca. 75% aller Peniskarzinome ausmacht [48]. Daneben existieren weitere seltene Subtypen wie das pseudohyperplastische oder pseudoglanduläre Karzinom. Während das pseudohyperplastische Karzinom mit einer extrem guten Prognose einhergeht [16], zeigt das pseudoglanduläre Karzinom ein aggressiveres Wachstumsmuster und ein verringertes Gesamtüberleben im Vergleich zum gewöhnlichen Typ [18]. Das verruköse Peniskarzinom sowie das Carcinoma cunilatum stellen eine weitere seltene Unterform der HPV-negativen, niedrig differenzierten Tumoren dar. Diese Art der Tumoren zeigen zwar ein invasives Wachstum, jedoch ohne im Verlauf Fernmetastasen zu bilden [4]. Neben papillären und adenosquamösen Karzinomen, welche ebenfalls eine geringe tumorspezifische Mortalität zeigen [10],[13], gibt es mit dem sarkomatoiden Peniskarzinom einen weiteren seltenen Subtyp, welcher jedoch aufgrund seines aggressiven Wachstums und der frühen Metastasierung die schlechteste Prognose aller histologischen Subtypen aufweist [72].

Die basaloiden und warzigen Karzinome stellen die Hauptgruppe der HPV-assoziierten Penistumoren dar. Während das warzige Peniskarzinom („warty type“) nur selten invasives Wachstum zeigt und in den seltensten Fällen metastasiert [15], zeichnet das basaloides Karzinom eine frühe lymphogene Metastasierung und ein deutlich reduziertes tumorspezifisches Überleben im Vergleich zu anderen Subtypen aus [14]. Eine Tumorart mit Eigenschaften sowohl des warzigen als auch des basaloiden Peniskarzinoms stellt das warzig basaloides Karzinom dar, welches bezüglich der Mortalität zwischen beiden Tumorentitäten anzusiedeln ist [11]. Weitere seltene Unterformen der HPV-assoziierten Karzinome sind das papillär-basaloides, sowie das klarzellige Karzinom. Auch wenn ersteres ebenfalls basaloides Anteile zeigt, ist die Prognose im Vergleich zum rein basaloiden Karzinom ausgesprochen gut [17]. Klarzellige Tumoren sind eine extrem seltene Unterform des Peniskarzinoms, welche häufig als fokale Anteile von basaloiden oder warzigen Tumoren auftreten, weswegen die Prognose stark von den vorkommenden anderen Subtypen abhängig ist [64]. Vom lymphoepitheliom-artigen Karzinom konnten bisher nur wenige Fälle weltweit nachgewiesen werden, weswegen eine Prognoseeinschätzung nicht möglich ist. Bekannt ist, dass diese Tumoren neben einer Assoziation zum HPV-Virus ebenfalls häufig simultan mit einer Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus auftreten [46].

Eine HPV-Assoziation bedeutet jedoch nicht unbedingt, dass in jedem Fall eine HPV-Infektion besteht. So ist nur bei ca. 80% der basaloiden Karzinome ein HPV-Nachweis im Tumor

möglich. Im Gegenzug jedoch sind auch etwa ein Drittel der Plattenepithelkarzinome vom gewöhnlichen Typ HPV-positiv. Auch bei verrukösen Karzinomen lässt sich das HPV-Virus in etwa einem Viertel der Fälle nachweisen [63].

Plattenepithelkarzinome	Relative Häufigkeit	Tumorspezifische Mortalität
<b>Nicht HPV-assoziiert</b>		
Plattenepithelkarzinom, gewöhnlicher Typ	70-75%	30%
Pseudohyperplastisches Karzinom		0%
Pseudoglanduläres Karzinom		>50%
Verruköses Karzinom	2-3%	Gering
Carcinoma cuniculatum		Gering
Papilläres Karzinom	5-8%	Gering
Adenosquamöses Karzinom	selten	Gering
Sarkomatoides Karzinom	1-4%	75%
<b>HPV-assoziiert</b>		
Basaloides Karzinom	5-10%	>50%
Papilläres basaloides Karzinom	Selten	
Warziges Karzinom	5-10%	Niedrig
Warziges basaloides Karzinom		30%
Klarzelliges Karzinom		20%
Lymphoepithelioma-artiges Karzinom		Nicht bekannt

**Tabelle 2: WHO-Klassifikation der Peniskarzinome, deren relative Häufigkeit und durchschnittliche krebspezifische Mortalität.**

[29]

### 2.3.3 HPV-induzierte Karzinogenese

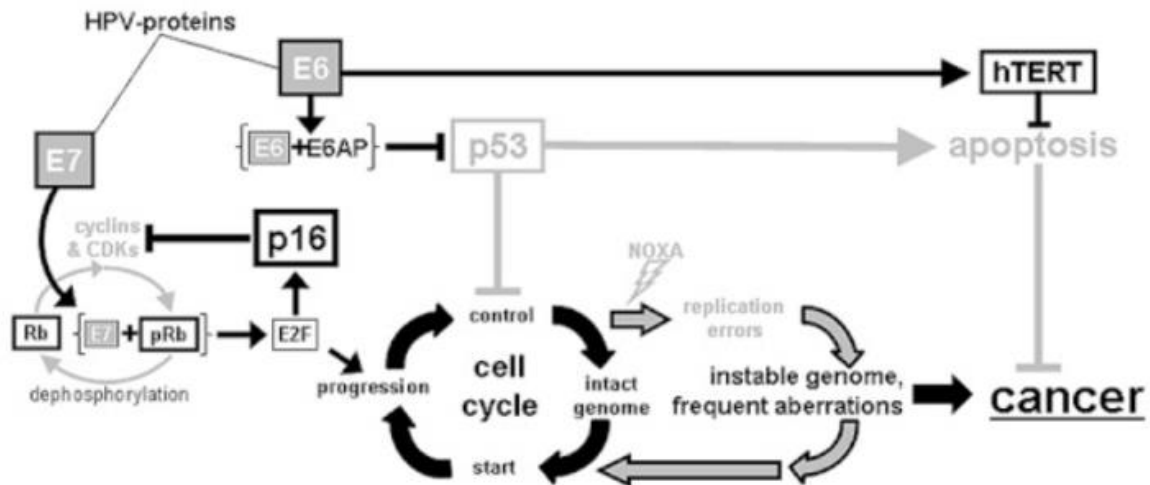
Humane Papillomaviren sind eine Gruppe von unbehüllten DNA-Viren, von denen inzwischen mehr als 200 bekannte Subtypen klassifiziert werden konnten. Eine Übertragung der Viren von Mensch zu Mensch geschieht hauptsächlich über Haut- oder Schleimhautkontakt, bei einigen Subtypen vornehmlich über ungeschützten Geschlechtsverkehr. Dabei infizieren die Viren ausschließlich Epithelzellen der Haut (kutaner Typ) oder Schleimhaut (mukosaler Typ) und können dort ein tumoröses Wachstum hervorrufen [3]. Die mukosalen HP-Viren werden entsprechend ihrem onkogenem Potential in Niedrigrisiko- und Hochrisiko-Typen unterteilt. Zu den Niedrigrisiko-Typen gehören vor allem HPV 6 und 11, welche typischerweise für die Entstehung von benignen Tumoren wie Condyloma acuminata („Feigwarzen“) oder der Larynxpapillomatose verantwortlich sind. Eine maligne Entartung ist bei diesen Tumoren selten [27]. Die Hochrisiko-HPV-Typen, darunter vor allem die Subtypen 16 und 18, sind für



die Entstehung von intraepithelialen Neoplasien und ca. 5% aller invasiven Tumoren verantwortlich. Neben Genital- und Analkarzinomen sind Hochrisiko-HPV-Typen auch an der Entstehung maligner Kopf-Hals-Tumoren beteiligt [80].

Eine Infektion entsteht in der Regel durch kleine Abschürfungen der Epitheloberfläche, wodurch das HP-Virus die Basalschicht des Epithels befallen kann [22]. Hier kommt es im Rahmen der malignen Transformation zur Integration der Virus-DNA in das Genom der Wirtszelle. Da das HP-Virus über keinen eigenen Replikationsapparat verfügt, wird zunächst eine Proliferation und Differenzierung der Basalzellen induziert. Im Rahmen der Differenzierung wird die virale DNA massenhaft repliziert und es werden die Kapselproteine des Virus gebildet. In den oberen Schichten der Epidermis oder Schleimhaut werden die Viruspartikel anschließend vollständig zusammengesetzt und freigesetzt [81].

Zentrale Bestandteile der malignen Transformation in den basalen und proliferierenden epithelialen Stammzellen sind die viralen Onkogene E6 und E7, welche mit p53 und dem Retinoblastom-Protein (RB) interagieren. Beides sind zentrale Tumorsuppressorgene, welche eine unkontrollierte Zellteilung genomisch geschädigter Zellen verhindern sollen [67]. Hierbei hemmt RB die Zellteilung in der G1-Phase durch Bindung und Inhibition der E2F-Transkriptionsfaktoren. In der physiologischen Zellteilung liegt RB hyperphosphoryliert und somit deaktiviert vor, sodass eine Progression der Zellteilung durch E2F erfolgen kann. Das virale Protein E7 bindet an das hyperphosphorylierte RB, wodurch dieses inaktiv bleibt, und E2F unabhängig von DNA-Schäden aktiviert ist und die Zelle in die S-Phase der Zellteilung gehen kann [8]. Weiterhin kommt es durch die dauerhafte Aktivierung von E2F zur Überexpression von p16, einem Inhibitor weiterer Tumorsuppressorgene. Somit dient der Nachweis von p16 in der Zellfärbung als Anhalt für eine HPV-induzierte Tumorgenese, wohingegen ohne einen p16-Nachweis lediglich von einer zusätzlich bestehenden HPV-Infektion ohne Beteiligung an der Tumorentstehung auszugehen ist [58]. Die durch E7 eingeleitete Proliferation würde in der gesunden Zelle zu einer Stabilisierung von p53 und damit zum Stopp der Zellteilung führen um somit bei irreparablen DNA-Schäden eine Apoptose einzuleiten. Durch eine Interaktion des HPV-Proteins E6 mit dem Zellprotein E6AP wird jedoch p53 vermehrt ubiquitinyliert, wodurch ein verstärkter proteasomaler Abbau von p53 stattfindet [68]. Weiterhin kommt es durch E6 zu einer Aktivierung der humanen Telomerase reverse transkriptase (hTERT), wodurch eine Verkürzung der Telomeren verhindert wird. Dadurch wird die physiologische Zellalterung verhindert und es entsteht eine endlose Replikationskapazität der Zelle [71]. Somit wirkt E6 synergistisch zu den Effekten von E7, wodurch eine effektive Apoptose durch Ausschaltung zentraler Kontrollmechanismen verhindert und unkontrollierte DNA-Mutationen gefördert werden.



**Abbildung 2: HPV-induzierte Onkogenese**

[76]

## 2.4 Diagnostik

Entscheidend für die Prognose des Peniskarzinoms ist eine frühzeitige Erkennung des Primärtumors, da mit einer lymphogenen Metastasierung oder Fernmetastasierung das 5-Jahres-Überleben drastisch sinkt [26]. Das Peniskarzinom erscheint zunächst als kleine Neubildung an der Glans, der Vorhaut oder des Schaftes, welche oft ein papilläres, exophytisches Wachstum zeigt. Da sich durch die klinische Untersuchung penile Karzinome oft nicht sicher von gutartigen Neubildungen unterscheiden lassen, empfiehlt sich eine frühzeitige histologische Sicherung, um eine Therapieverzögerung zu vermeiden. Desweiteren sollten Größe, Wachstumsmuster und die Verschieblichkeit zum umliegenden Gewebe dokumentiert werden [83].

Zur Beurteilung der Infiltrationstiefe eignet sich die sonographische Kontrolle sowie Dopplermessung [20]. Eine Schnittbildgebung zum primären Staging des Peniskarzinoms sollte nur bei T3-/T4-Tumoren oder klinisch positivem Lymphknotenstatus durchgeführt werden, da die klinische Untersuchung eine höhere Sensitivität in der Beurteilung der Infiltrationstiefe und Ausbreitung zeigt [40]. Weiterhin sollte eine bilaterale Palpation der Leisten durchgeführt werden, um Größe und Verschieblichkeit der Leistenlymphknoten zu evaluieren. Da eine MRT- oder PET-CT-Darstellung Mikrometastasen ebenfalls nicht zuverlässig detektieren kann, ist eine Bildgebung nur bei klinisch auffälligem Lymphknotenstatus indiziert [50].

Bei ca. 25% aller Patienten mit fortgeschrittenem Lokalstadium liegt eine lymphogene Mikrometastasierung vor, weswegen ab dem Stadium pT1b eine Sentinel-

Lymphknotenbiopsie oder modifizierte inguinale Lymphadenektomie empfohlen ist [83]. Bei Patienten mit klinisch positivem Lymphknotenstatus sollte ein vollständiges Staging mittels CT-Becken/Abdomen und einer Röntgenuntersuchung des Thorax oder einem CT-Thorax durchgeführt werden [84].

## 2.5 Therapie

Allgemeines Ziel der Therapie des Peniskarzinoms ist die vollständige Tumorentfernung unter bestmöglichem Organerhalt. Im Falle von oberflächlichen, nicht invasiven Tumoren oder Präkanzerosen stehen dafür mehrere Möglichkeiten zur Verfügung. Hier steht eine organ- und funktionserhaltende Therapie im Vordergrund. Primäre Therapie des Peniskarzinoms ist die operative Entfernung. Neben der lokalen Tumorexzision gibt es mit der topischen Chemotherapie mit 5-Fluorouracil oder Imiquimod [43] oder der lokalen Ablation mittels Lasertherapie [44] allerdings mehrere gleichwertige Verfahren bei den in-situ und früh-invasiven Neubildungen. Eine vorherige fluoreszenzdiagnostische Darstellung der Tumorausbreitung kann bei der Lasertherapie das Rezidivrisiko weiterhin deutlich senken [66]. Bei oberflächlichen Tumoren, die alleine auf die Vorhaut beschränkt sind, ist eine Zirkumzision bei tumorfreien Schnitträndern in der Regel zur vollständigen Tumorentfernung ausreichend.

Bei pT1b/2-Tumoren, die auf die Glans beschränkt sind, ist je nach Größe des Tumors eine partielle oder komplette Glansekтомie mit anschließender Rekonstruktion die Therapie der Wahl [69]. Bei größeren Befunden oder positiven Schnitträndern nach der Glansekтомie sollte eine partielle Penektomie durchgeführt werden, da dies zu einer deutlichen Reduktion der Rezidivraten und erhöhten 5-Jahres-Überlebensraten führt [41]. Der Abstand des Tumors zum negativen Schnittrand ist bei gut differenzierten Tumoren mit wenigen Millimetern ausreichend, während bei schlecht differenzierten Peniskarzinomen ein Sicherheitsabstand von bis zu 15mm empfohlen wird [1]. Bei pT1/2-Tumoren unter 4cm Durchmesser zeigt die radiologische Brachytherapie eine gleichwertige Prognose im Vergleich zur operativen Therapie, sodass diese Therapie zum Versuch des Organerhalts ebenfalls angeboten werden kann [12]. Ebenfalls möglich ist die Durchführung einer externen Strahlentherapie, jedoch zeigte diese eine schlechtere lokale Tumorkontrolle im Vergleich zur operativen Therapie [56].

Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren mit Infiltration der Corpora cavernosa oder Nachbarstrukturen sollte eine Penisteilamputation oder komplette Resektion des Penis mit Anlage einer Boutonniere erfolgen, da Strahlen- und Brachytherapie im lokal fortgeschrittenen Stadium schlechtere Langzeitergebnisse zeigen [33].

Da das Peniskarzinom eine frühe und ausgeprägte lymphogene Metastasierung zeigt, wohingegen eine hämatogene Metastasierung zumeist erst im fortgeschrittenen Stadium auftritt, ist das primäre Lymphknotenmanagement ein essenzieller Faktor für das Langzeitüberleben der Patienten. Auf eine weitergehende Abklärung des Lymphknotenstatus kann lediglich im Stadium pT1, G1 verzichtet werden. Im Stadium pT1, G2 oder höher sollte bei klinisch unauffälligem inguinalem Lymphknotenstatus ein invasives Lymphknotenstaging mittels Sentinel-Lymphknotenbiopsie oder modifizierter inguinale Lymphadenektomie durchgeführt werden, da eine lymphogene Mikrometastasierung durch die aktuelle Bildgebung nicht erfassbar ist [51], [52].

Bei vergrößerten Lymphknoten der Leiste in der klinischen Untersuchung sollte stets eine bilaterale radikale inguinale Lymphadenektomie durchgeführt werden, da eine Verzögerung der Therapie das Gesamtüberleben reduziert [55]. Zeigen sich hierbei mehr als zwei positive Lymphknoten auf einer Seite in der histopathologischen Untersuchung, besteht desweiteren die Indikation zur ein- oder zweizeitigen ipsilateralen pelvinen Lymphadenektomie, da über 40% der Patienten mit fortgeschrittener inguinale Lymphknotenmetastasierung ebenfalls eine Metastasierung in die pelvinen Lymphknoten zeigen [78].

Ein großes Problem der Leitlinienausarbeitung ist die Seltenheit der Erkrankung im westlichen Raum und der damit stark eingeschränkten Verfügbarkeit von größeren systematischen Studien oder gar Metaanalysen. So geben fast alle Leitlinienempfehlungen den Evidenzgrad III an, was eine Empfehlung aufgrund von kleineren nicht randomisierten Kohorten- oder Nachbeobachtungsstudien bedeutet. Besonders deutlich wird dies im Hinblick auf die Systemtherapie des Peniskarzinoms, wo aufgrund der schlechten Studienlage keine festen Therapieregime existieren und hierbei auch nur der Empfehlungsgrad B (schwache Empfehlung) oder gar 0 (offene Empfehlung) angegeben wird, da größere kontrollierte Studien diesbezüglich nicht existieren [83]. Die aktuellen deutschen Leitlinien empfehlen die Einleitung einer adjuvanten Chemotherapie im Stadium pN2 oder pN3. Im pN1-Stadium wird eine postoperative Chemotherapie nur bei aggressiven Tumoren >G2 oder großen Lymphknotenmetastasen >3cm empfohlen, wobei diese Empfehlung nur auf einzelnen Fallberichten basiert [83]. Die adjuvante Chemotherapie sollte mit 4 Zyklen Cisplatin, Paclitaxel und 5-Fluoruracil oder Cisplatin, Ifosfamid und Paclitaxel erfolgen, wobei das erste Therapieregime auf einer Studie mit 19 adjuvant therapierten Patienten beruht [53], während die zweite Kombination gar nur auf Expertenmeinungen beruht. Eine postoperative Strahlentherapie wird aufgrund fehlender Studien von der Leitlinienkommission nicht empfohlen. Bei Vorliegen von fixierten Lymphknotenmetastasen wird aufgrund mehrerer kleinerer Studien eine neoadjuvante Chemotherapie empfohlen, bei großen T4-Tumoren sollte eine neoadjuvante Chemotherapie zumindest erwogen werden, wobei Empfehlungen zu den

einzusetzenden Chemotherapeutika nicht vorhanden sind [59]. Auch existieren aktuell keine Empfehlungen zur Zweitlinientherapie bei Rezidiven oder Nicht-Ansprechen auf die Chemotherapie.

Im metastasierten Stadium wird aufgrund eines fehlenden kurativen Ansatzes eine palliative Systemtherapie empfohlen, welche bei gutem Allgemeinzustand des Patienten ebenfalls mit Cisplatin, Ifosfamid und Paclitaxel empfohlen wird, wobei diese Empfehlungen auf einer Studie zur neoadjuvanten Therapie des lymphogen metastasierten Peniskarzinoms beruhen, bei der fernmetastasierte Patienten ausgeschlossen wurden [57]. Alternativ kann auch eine palliative Strahlentherapie zur Minderung der Symptomlast eingesetzt werden. Zusätzlich sollte den Patienten eine palliative Supportivtherapie angeboten werden [83].

### **3 Zielstellung**

Die Zielstellung in dieser Dissertationsarbeit ist die Untersuchung von Überlebenszeiten und Metastasenfreiheit im Hinblick auf die TNM-Klassifikation und den HPV-Status eines multizentrischen Patientenkollektivs, welches an einem Peniskarzinom operiert wurde.

Folgende Fragestellungen wurden dabei untersucht:

1. Welche Unterschiede bzgl. der Prognose bestehen bei den einzelnen Subtypen? Ist die Subtypisierung prognostisch relevant?
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen einer HPV-induzierten Tumorgenese und der Prognose des Peniskarzinoms?
3. Welche Überlebenswahrscheinlichkeiten lassen sich aus der aktuellen TNM-Klassifikation ableiten?
4. Welche weiteren unabhängigen Risikofaktoren haben einen Einfluss auf das Langzeitüberleben beim Peniskarzinom?

#### **4 Material & Methoden**

In dieser retrospektiven multizentrischen Studie wurden insgesamt 276 Patienten aus Deutschland, Russland und Portugal eingeschlossen, welche zwischen 1989 und 2018 im jeweiligen Klinikum an einem Peniskarzinom operiert wurden.

Dabei stammen 128 Patienten aus dem "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" des Gesundheitsministeriums der russischen Föderation, Abteilung für Urologie in Moskau, Russland, 40 Patienten aus dem Portugiesischen Onkologischen Institut in Porto, 46 Patienten aus der Abteilung für Urologie und Kinderurologie des Universitätsklinikums Homburg, 22 Patienten aus dem Helios-Klinikum in Erfurt, jeweils 12 Patienten aus dem St. Antonius-Hospital in Eschweiler und dem St. Georg Hospital in Eisenach, sowie 10 Patienten aus dem Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern und 6 Patienten aus dem Helios-Klinikum Bad Blankenhain.

Für die Auswertung wurden das Alter, Größe, Gewicht, die Tumorstadien sowie die Zahl der entfernten und betroffenen Lymphknoten erfasst. Desweiteren wurden die Nachsorgedaten der Patienten erhoben, so etwa das Auftreten eines Rezidivs und die Todesursache.

Bei insgesamt 233 Patienten erfolgte zusätzlich die Asservierung von Formalin- und Parafinfixierten Präparaten der Tumoren oder Lymphknoten zur weiteren histologischen und immunhistochemischen Begutachtung.

Die histologischen Schnitte wurden von erfahrenen Pathologen am Universitätsklinikum Homburg und Erlangen einer erneuten Untersuchung unterzogen, wobei der histologische Subtyp, der HPV- und p16-Status, das Grading, die Lymphgefäßinfiltration, die Perineuralscheideninfiltration sowie die Gefäßinfiltration erhoben wurden. Es erfolgte eine Reklassifizierung der Tumoren auf die 7. und 8. Auflage der TNM-Klassifikation des Peniskarzinoms.

Die Daten wurden zunächst in einer Excel-Tabelle erfasst (Version 17, Microsoft Corporation, Remond, Washington, USA) und anschließend anonymisiert in SPSS Statistics 28 (Statistical Package for Social Science, IBM®) statistisch ausgewertet.

Für die Berechnung der Überlebenskurven wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet, die Überprüfung auf statistische Signifikanz erfolgte durch einen Log-Rank-Test. Uni- und multivariate Analysen wurden mithilfe einer Cox-Regressionsanalyse erhoben. Hierbei wurde untersucht, ob bei einzelnen Variablen ein unabhängiger Einfluss auf das Überleben besteht.

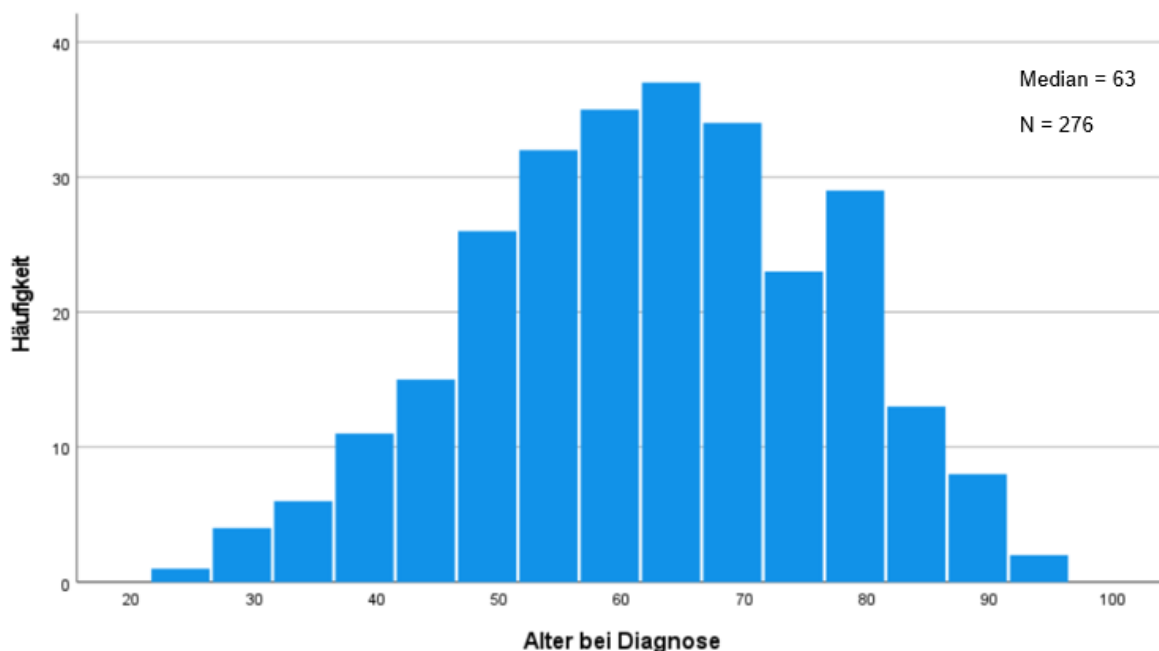
Ein P-Wert  $<0,05$  wurde als statistisch signifikant gewertet.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Patientencharakteristika

#### 5.1.1 Alter

Das Patientenkollektiv, welches in dieser Arbeit ausgewertet wurde, umfasst insgesamt 276 männliche Patienten, das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag zwischen 24 und 93 Jahren, das mediane Alter betrug 63 Jahre (Abbildung 2).



**Abbildung 3: Altersverteilung**

#### 5.1.2 TNM-Klassifikation

Im Vergleich der 7. und der 8. Auflage der TNM-Klassifikation ergeben sich einige Unterschiede hinsichtlich der Eingruppierung in das T-Stadium (Tabelle 3). In beiden Versionen bestand bei lediglich 3 Patienten eine Präkanzerose im Sinne eines pTis. 98 Patienten wiesen in beiden Versionen ein pT1-Stadium auf, wobei in der 7. Auflage 65 Patienten in das pT1a- und 34 Patienten in das pT1b-Stadium gruppiert wurden, während in der 8. Auflage ein Patient aufgrund einer Perineuralscheideninfiltration vom pT1a- in das pT1b-Stadium umkategorisiert wurde. Bei 89 Patienten lag in der 7. Version ein pT2-Stadium und bei 51 ein pT3-Stadium vor, wohingegen in der 8. Auflage 79 Patienten im Stadium pT2 und 62 Patienten im Stadium pT3 eingruppiert wurden. Dies liegt an der neu hinzugekommenen



Unterteilung zwischen der Infiltration der Corpora cavernosa und spongiosa, welche in der Vorgängerversion zusammen als pT2 definiert wurden. 6 Patienten und somit einer weniger als in der vorherigen Version weisen ein pT4-Stadium auf.

Insgesamt 168 Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im N0-Stadium. 19 Patienten zeigten jedoch eine frühe lymphogene Metastasierung im Sinne eines pN1-Stadiums, während bei 25 Patienten ein pN2- und 31 Patienten ein pN3-Stadium festgestellt werden konnte. In der aktuellen Version der TNM-Klassifikation findet lediglich die Umgruppierung eines Patienten von der pN2- in die pN1-Kategorie statt. 10 Patienten aus dem Kollektiv zeigten bereits eine Fernmetastasierung.

Eine gute Tumordifferenzierung zeigte sich bei 36 Patienten. 143 wiesen eine mäßige und 92 Patienten eine schlechte Differenzierung auf. Eine Lymphangiosis konnte in der histologischen Begutachtung bei insgesamt 48 Patienten festgestellt werden, eine Gefäßinfiltration lag bei 55 und eine Perineuralscheideninfiltration bei 35 Patienten vor.

N=276		7. Edition		8. Edition	
		n	%	n	%
<b>Primärtumor</b>	pTis	3	1,2	3	1,2
	pT1a	65	26,2	64	25,8
	pT1b	33	13,3	34	13,7
	pT2	89	35,9	79	31,9
	pT3	51	20,6	62	25,0
	pT4	7	2,8	6	2,4
	n/a	28		28	
<b>Nodalstatus</b>	N0	168	69,1	168	69,1
	cN0	49	20,1	49	20,2
	pN0	119	49,0	119	49,0
	pN1	19	7,8	20	8,2
	pN2	25	10,3	24	9,9
	pN3	31	12,8	31	12,8
	n/a	33		33	
<b>Metastasierung</b>	cM0	242	96,0	242	96,0
	cM1	10	4,0	10	4,0
	n/a	24		24	
<b>Tumorcharakteristika</b>					
		n	%		
<b>Grading</b>	G1	36	13,3		
	G2	143	52,8		
	G3/G4	92	33,9		
	n/a	5			
<b>Lymphangiosis</b>	L0	220	82,1		
	L1	48	17,9		
	n/a	8			
<b>Gefäßinfiltration</b>	V0	202	78,6		
	V1	55	21,4		
	n/a	19			

<b>Perineuralscheideninfiltration</b>	Pn0	151	81,2
	Pn1	35	18,8
	n/a	90	
<b>Tumorausbreitung</b>			
<b>Corpus spongiosum</b>	Nein	113	47,5
	Ja	125	52,5
	n/a	38	
<b>Corpus cavernosum</b>	Nein	172	72,6
	Ja	65	27,4
	n/a	39	
<b>Urethra</b>	Nein	184	78,0
	Ja	52	22,0
	n/a	40	
<b>Angrenzende Strukturen</b>	Nein	229	96,6
	Ja	8	3,4
	n/a	39	

**Tabelle 3: Klinische und Histopathologische Charakteristika der Patienten**

### 5.1.3 HPV-Status

Bei 71 Patienten war im Tumor oder einer Metastase eine Infektion mit dem HPV-Subtypen 16 nachweisbar, bei jeweils 2 Patienten der Subtyp 18 bzw. 35 und bei einem Patienten bestand eine Infektion mit dem HPV-Subtypen 59. Somit liegt bei insgesamt 76 Patienten (27,54%) eine Infektion mit einem Hochrisiko-HPV-Subtypen vor. Weiterhin war bei 2 Patienten der HPV-Subtyp 11 und bei einem Patienten der Subtyp 6 nachweisbar, welche als Niedrigrisiko-Subtypen gelten und nicht mit einer malignen Tumorentstehung assoziiert sind.

129 Patienten (46,74%) zeigten in der histologischen Auswertung eine Überexpression von p16, 85 Patienten waren p16 negativ (30,80%) und bei 62 Patienten (22,46%) war eine Auswertung aufgrund nicht vorhandener histologischer Präparate nicht möglich.

Bei 60 Patienten mit einem Nachweis von HPV-Subtyp 16 bestand auch eine Überexpression von p16. Ebenso konnte p16 bei beiden Patienten mit den HPV-Subtypen 18 und 35, sowie bei dem Patienten mit einer HPV 59 Infektion nachgewiesen werden. Somit war bei 65 Patienten (85,53% der Hochrisiko-HPV-positiven Patienten bzw. 23,55% der Gesamtkohorte) die Infektion mit einem Hochrisiko-HPV-Subtypen auch mit der Tumorentstehung des Peniskarzinoms assoziiert, bei 11 Patienten bestand lediglich eine HPV-Infektion ohne direkten Nachweis eines Zusammenhangs mit der Tumorentstehung.

### 5.1.4 Histologische Subtypen

Der häufigste Subtyp ist das gewöhnliche Plattenepithelkarzinom („usual type“) mit 140 Fällen, wovon 101 HPV negativ waren und 27 Tumoren im Rahmen einer Infektion mit einem Hochrisiko-HPV-Subtypen auftraten (Tabelle 4). Es folgen das warzig-basaloide und das basaloide Peniskarzinom mit 35 und 30 Fällen. Hiervon steht die Mehrzahl der Fälle im Zusammenhang mit einer HPV-Infektion, beim warzig-basaloiden Karzinom machen diese 65,7% der Gesamtfälle aus, beim basaloiden 77,8%. Anschließend folgt das rein warzige Peniskarzinom mit insgesamt 15 Fällen, wovon jedoch 80% keinen HPV-Nachweis zeigen. Die restlichen histologischen Subtypen ergeben mit 1-12 Fällen jeweils nur einen geringen Prozentsatz in der Gesamtkohorte.

Histologischer Subtyp				HPV negativ		High-risk HPV		Nicht eruierbar
		n	%	n	%	n	%	
<b>Carcinoma in situ</b>		7	2,7	2	66,7	1	33,3	4
<b>Nicht-HPV assoziierte Plattenepithelkarzinome</b>	Usual type	140	53,3	101	78,9	27	21,1	12
	Pseudohyperplastisch	11	4,2	11	100,0	0	0,0	-
	Pseudoglandulär	1	0,4	1	100,0	0	0,0	-
	Rein Verrukös	12	4,6	9	81,8	2	18,2	1
	Carcinoma cunilatum	3	1,1	3	100,0	0	0,0	-
	Papillär	2	0,8	1	100,0	0	0,0	1
	Sarcomatoid	3	1,1	3	100,0	0	0,0	-
Mischtumoren	1	0,4	1	100,0	0	0,0	-	
<b>HPV-assozierte Plattenepithelkarzinome</b>	Basaloid	30	11,4	6	22,2	21	77,8	3
	Papillär-basaloid	2	0,8	1	50,0	1	50,0	-
	Warzig	15	5,7	12	80,0	3	20,0	-
	Warzig-basaloid	35	13,3	12	34,3	23	65,7	-
	Klarzellig	1	0,4	0	0,0	1	100	-

Tabelle 4: Histologische Subtypen

## 5.2 Überlebensanalyse

### 5.2.1 T-Stadium

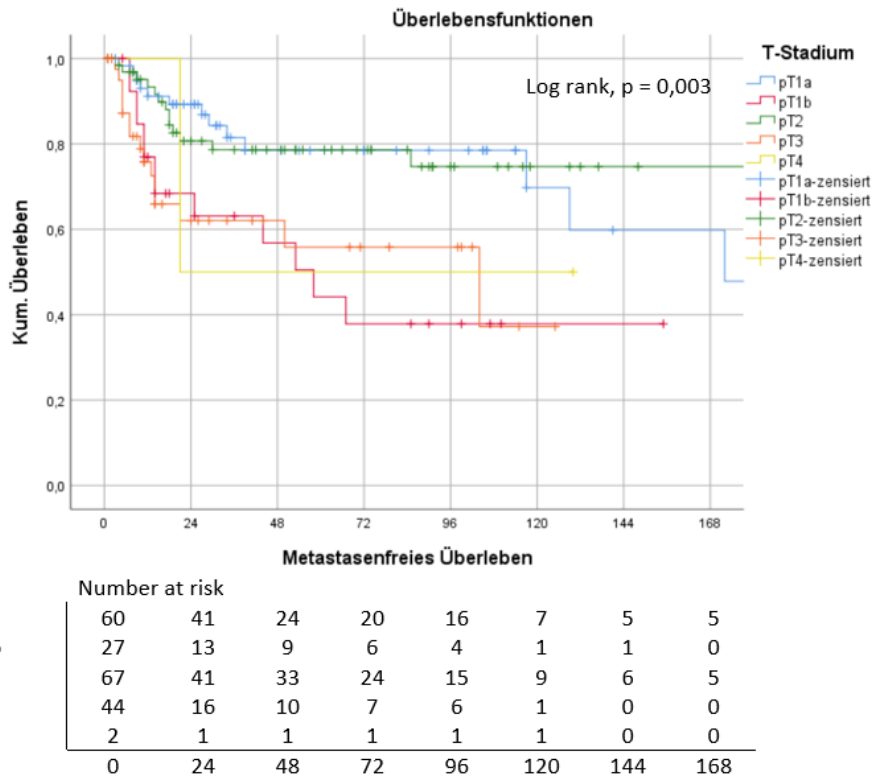
Bezogen auf das T-Stadium ergibt sich ein signifikanter Unterschied sowohl im metastasenfremen ( $p = 0,003$ ; Abbildung 3), tumorspezifischen ( $p = 0,006$ ; Abbildung 4) als auch im Gesamtüberleben ( $p = 0,005$ ; Abbildung 5). Während das mediane Überleben im Stadium pT1a für das tumorspezifische Überleben nicht erreicht wird und für das Gesamtüberleben 176 Monate beträgt, sinkt dieses im pT1b-Stadium auf 107 Monate ab (Tabelle 5). Das pT2-Stadium hingegen zeigt ein besseres tumorspezifisches und

Gesamtüberleben verglichen mit der pT1b-Gruppe, auch das 5-Jahres-Überleben liegt mit 72% für das tumorspezifische bzw. 64% für das Gesamtüberleben über dem der pT1b-Gruppe. In der pT3- und pT4-Gruppe betragen sowohl das mediane tumorspezifische, als auch das mediane Gesamtüberleben hingegen weniger als 5 Jahre.

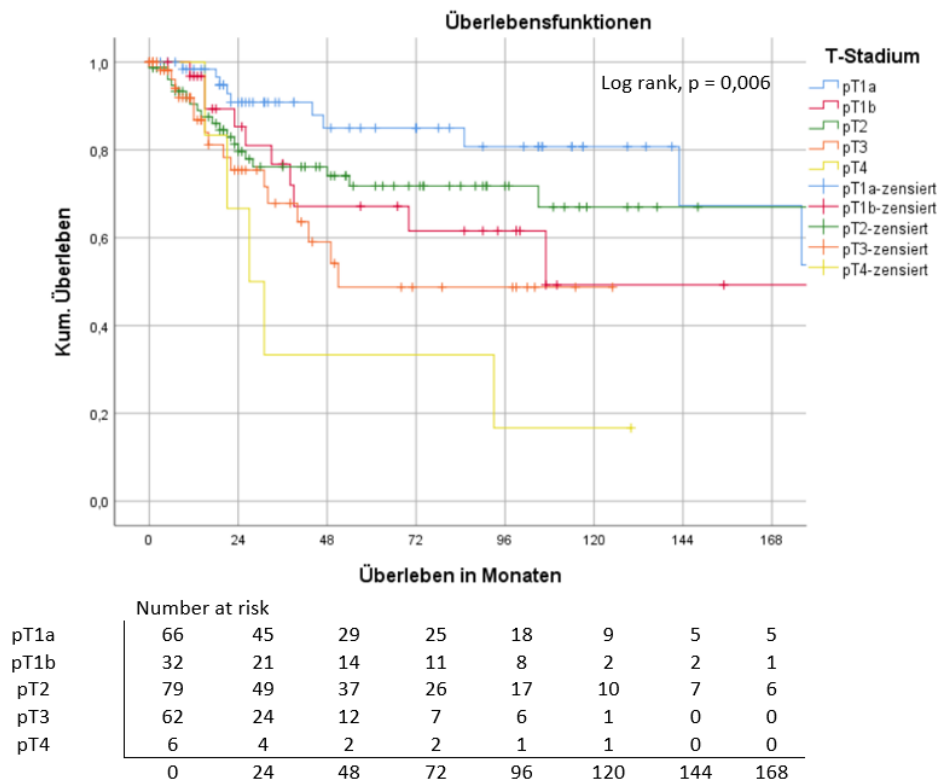
Hinsichtlich des metastasenfrees Überlebens ergibt sich auch hier für das pT1b-Stadium mit 58 Monaten ein schlechteres Outcome verglichen mit der pT1a- und pT2-Gruppe, sodass bei 44% der Patientin mit einem pT1b-Tumor nach 5 Jahren eine Metastasenfreiheit besteht, während im pT1a- und pT2-Stadium 78% der Patientin nach 5 Jahren ohne Metastasennachweis waren. Auch verglichen mit dem pT3-Stadium zeigt sich in der pT1b-Gruppe ein verkürztes metastasenfrees Überleben.

	Metastasenfrees Überleben		Tumorspezifisches Überleben		Überleben insgesamt				
	Medianes Überleben	5-Jahres Überleben	Medianes Überleben	5-Jahres Überleben	Medianes Überleben	5-Jahres Überleben			
	Monate	p		Monate	p		Monate	p	
pT1a	172	0,003	78%	ND	0,006	85%	176	0,005	74%
pT1b	58		44%	107		68%	107		63%
pT2	ND		78%	ND		72%	240		64%
pT3	104		56%	51		49%	43		39%
pT4	21		50%	27		33%	27		33%

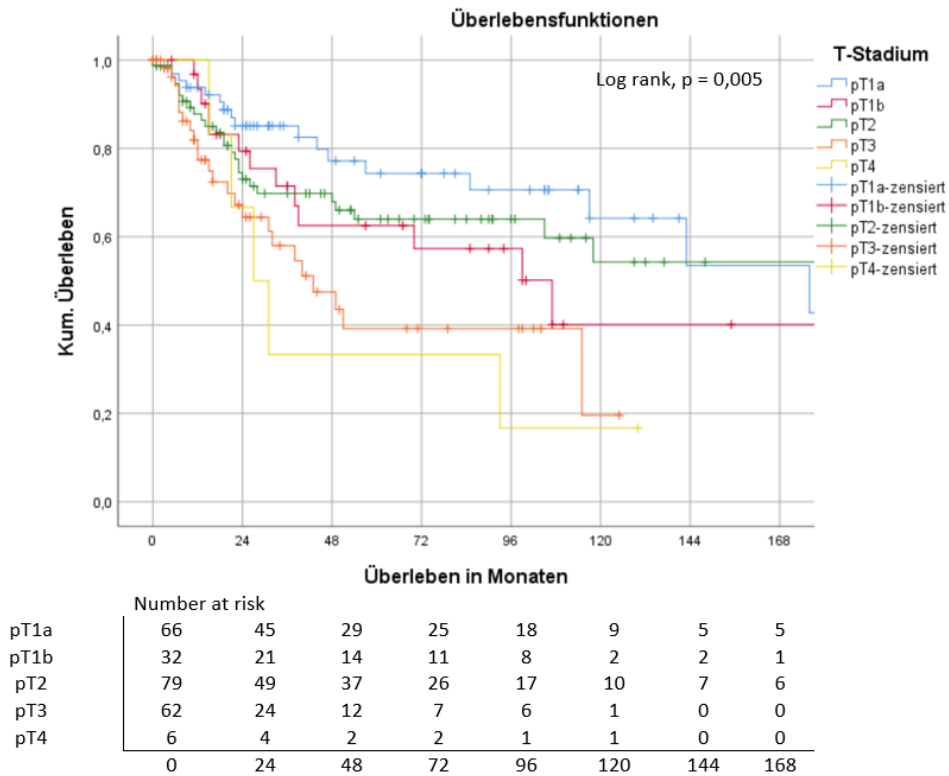
**Tabelle 5: Medianes und 5-Jahres-Überleben bezogen auf das T-Stadium**



**Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des metastasenfrees Überlebens bezogen auf das T-Stadium**



**Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des tumorspezifischen Überlebens bezogen auf das T-Stadium**



**Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens bezogen auf das T-Stadium**

### 5.2.2 Nodalstatus

Während Patienten ohne Nachweis einer Lymphknotenmetastasierung ein medianes tumorspezifisches Überleben von 214 Monaten und ein Gesamtüberleben von 240 Monaten haben, sinkt dieses mit fortschreitender Lymphknoteninfiltration (Tabelle 6). Im pN1-Stadium ergibt sich ein medianes tumorspezifisches Überleben von 178 Monaten und ein Gesamtüberleben von 40 Monaten mit einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 58% bzw. 50%. Im pN2-Stadium sinkt diese auf 28% und 22% ab mit einem medianen tumorspezifischen Überleben von 100 Monaten. Auch für das pN3-Stadium bestätigt sich dies mit einem Gesamtüberleben von 21 Monaten, sowie einer 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 20%.

Bezogen auf das metastasenfreie Überleben bestätigt sich eine Reduktion des medianen und des 5-Jahres-Überlebens mit fortschreitender Lymphknotenmetastasierung, sodass im pN3-Stadium im Median ein 14-monatiges metastasenfreies Überleben besteht.

Somit ist der Nodalstatus ein hochsignifikanter Parameter für das metastasenfreie (Abbildung 6), tumorspezifische (Abbildung 7) und Gesamtüberleben (Abbildung 8) mit einem P-Wert von <0,001.

	Metastasenfreies Überleben			Tumorspezifisches Überleben			Überleben insgesamt		
	Medianes Überleben		5-Jahres Überleben	Medianes Überleben		5-Jahres Überleben	Medianes Überleben		5-Jahres Überleben
	Monate	p		Monate	p		Monate	p	
pN0, cN0	ND	<0,001	78%	214	<0,001	83%	240	<0,001	75%
pN1	117		70%	178		58%	40		50%
pN2	67		69%	100		28%	38		22%
pN3	14		27%	83		32%	21		20%

Tabelle 6: Medianes und 5-Jahres-Überleben bezogen auf das N-Stadium

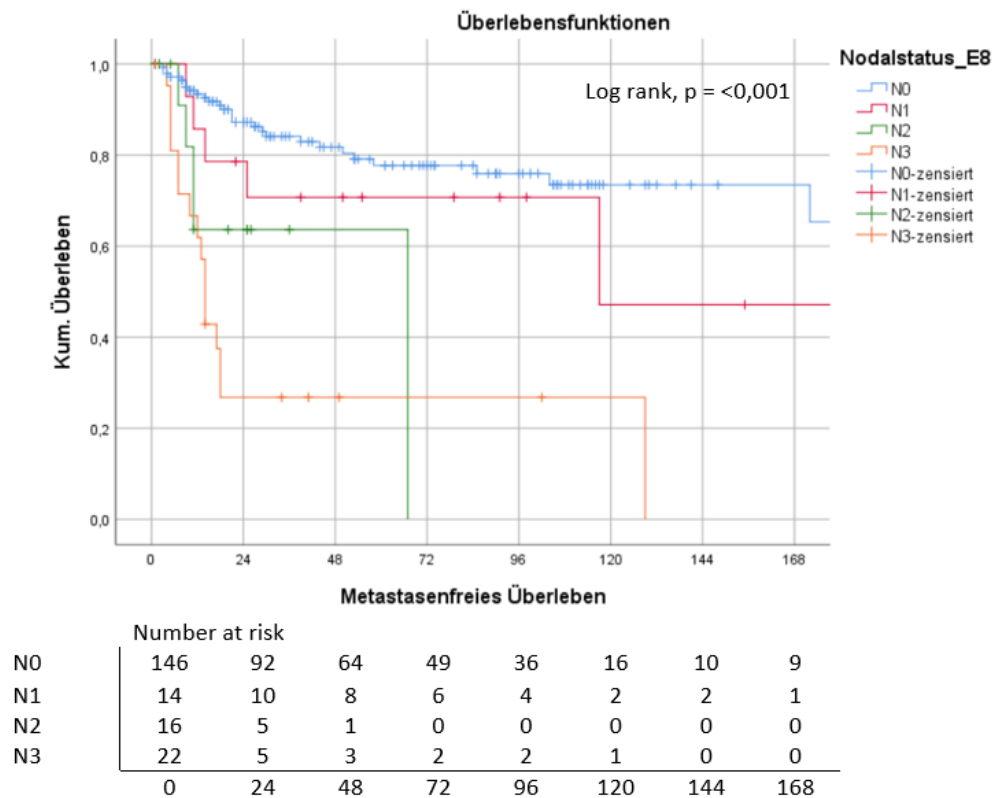
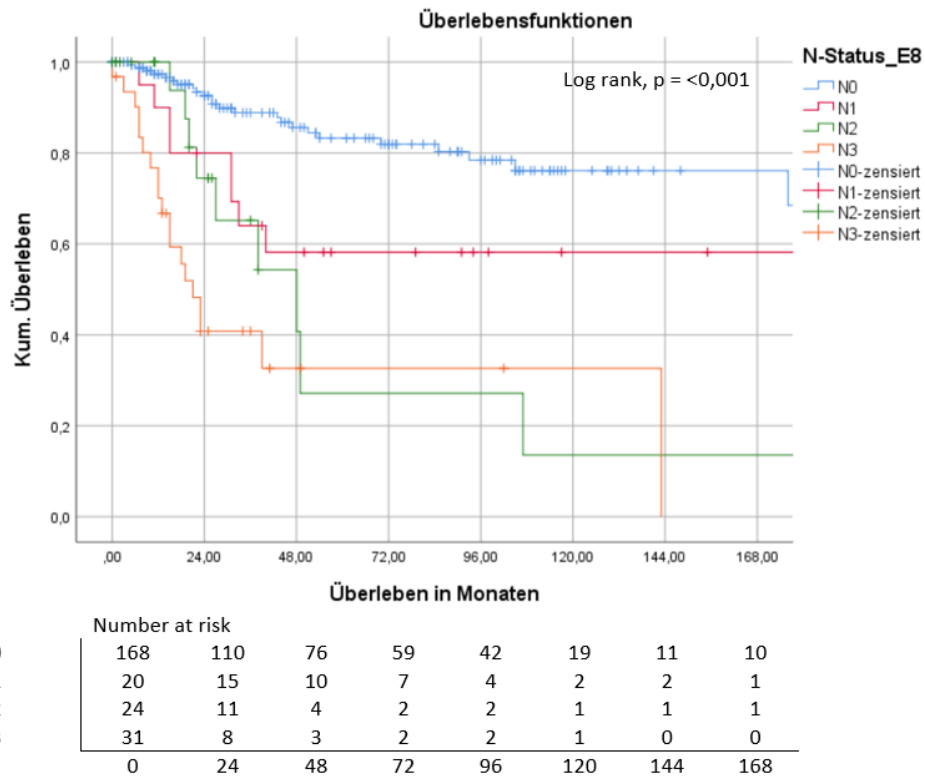
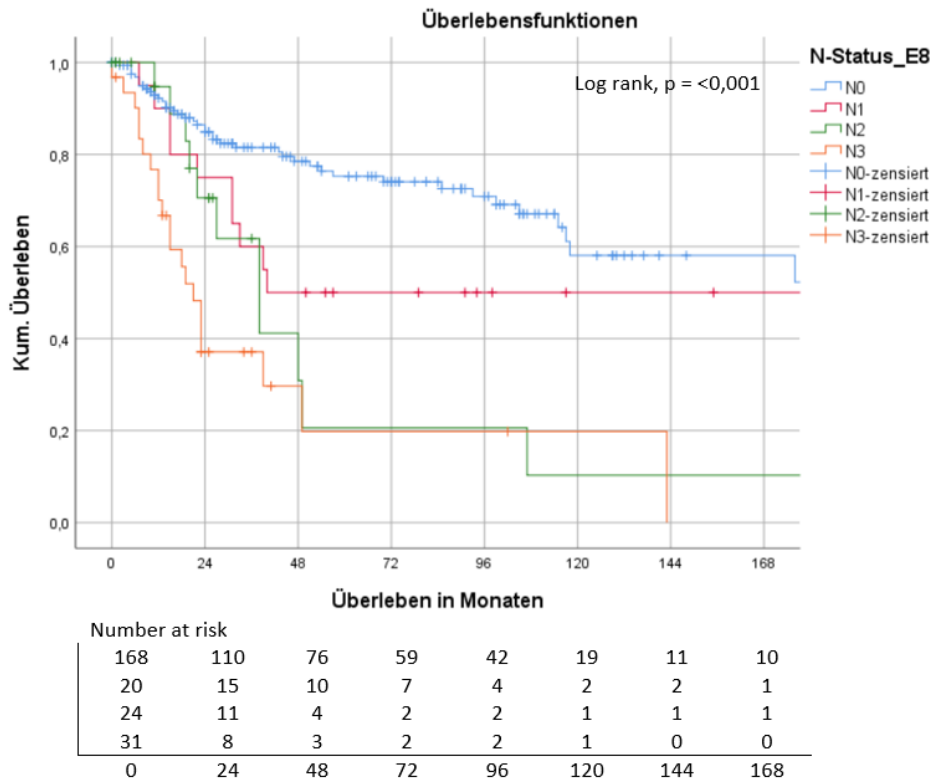


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des metastasenfreien Überlebens bezogen auf das N-Stadium



**Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des tumorspezifischen Überlebens bezogen auf das N-Stadium**



**Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens bezogen auf das N-Stadium**



### 5.2.3 Grading

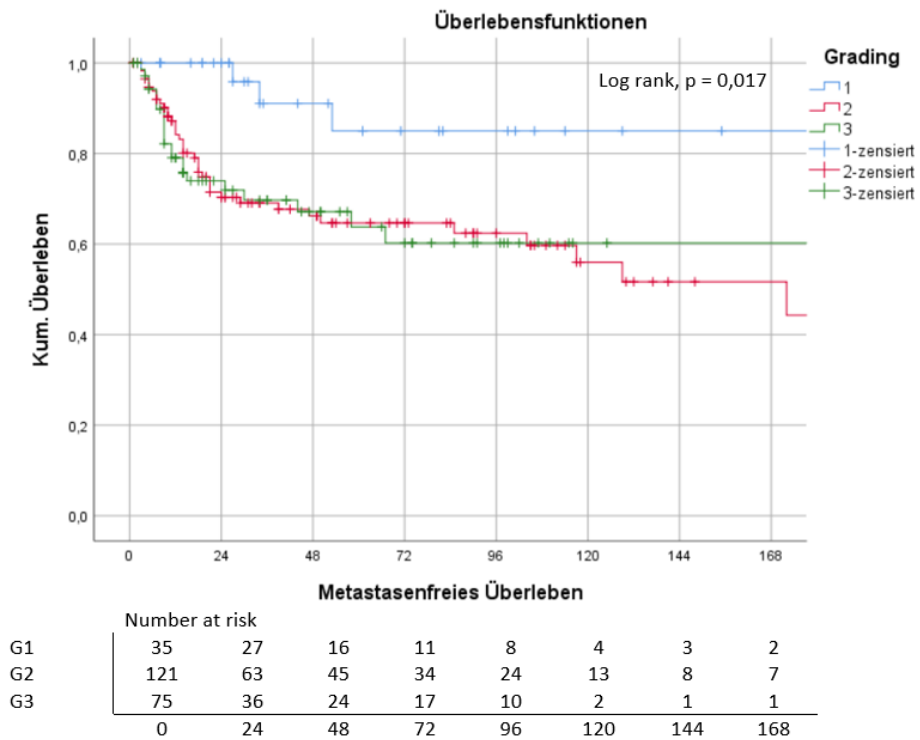
Das Grading ist im Log-Rank-Test ebenfalls ein signifikanter Parameter für das metastasenfrem (p = 0,017; Abbildung 9), tumorspezifische (p = 0,034; Abbildung 10) und Gesamtüberleben (p = 0,025; Abbildung 11).

Für gut differenzierte Tumoren im G1-Stadium besteht für alle drei Überlebensfunktionen ein 5-Jahresüberleben von über 80% (Tabelle 7). Dieses sinkt im G2-Stadium auf 65% für das metastasenfrem und tumorspezifische, bzw. auf 53% für das Gesamtüberleben. Auch das mediane Überleben, welches im G1-Stadium nicht erreicht wird, reduziert sich für das Gesamtüberleben auf 85 Monate, für das tumorspezifische und metastasenfrem Überleben ergeben sich Werte von 176 bzw. 172 Monaten.

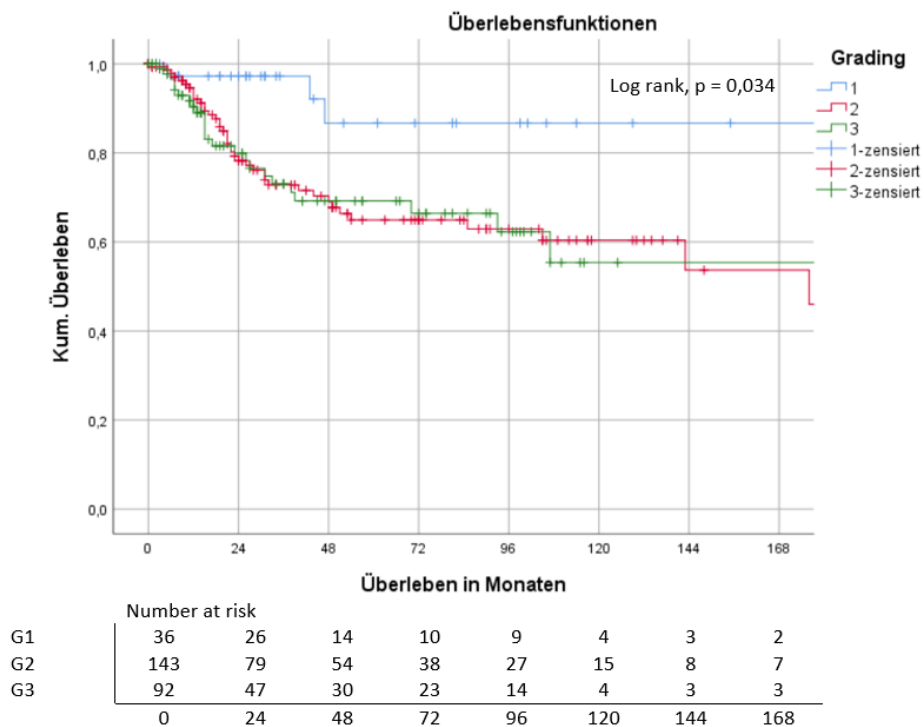
Bei schlecht differenzierten Tumor bestehen vergleichbare Ergebnisse wie im G2-Stadium mit einem 5-Jahres-Überleben von 60% für das metastasenfrem und Gesamtüberleben, sowie 66% für das tumorspezifische Überleben.

	Metastasenfreies Überleben			Tumorspezifisches Überleben			Überleben insgesamt		
	Medianes Überleben		5-Jahres Überleben	Medianes Überleben		5-Jahres Überleben	Medianes Überleben		5-Jahres Überleben
	Monate	p		Monate	p		Monate	p	
<b>G1</b>	ND	0,017	84%	ND	0,034	85%	ND	0,025	83%
<b>G2</b>	172		65%	176		65%	85		53%
<b>G3/G4</b>	ND		60%	ND		66%	107		60%

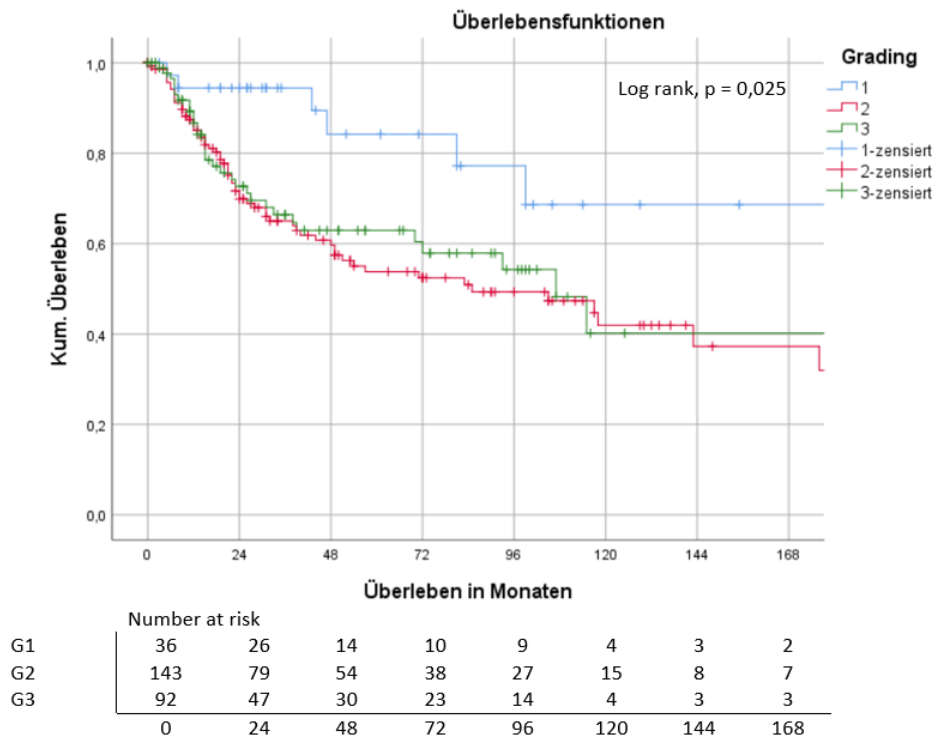
**Tabelle 7: Medianes und 5-Jahres-Überleben bezogen auf das Grading**



**Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve des metastasenfreien Überlebens bezogen auf das Grading**



**Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve des tumorspezifischen Überlebens bezogen auf das Grading**



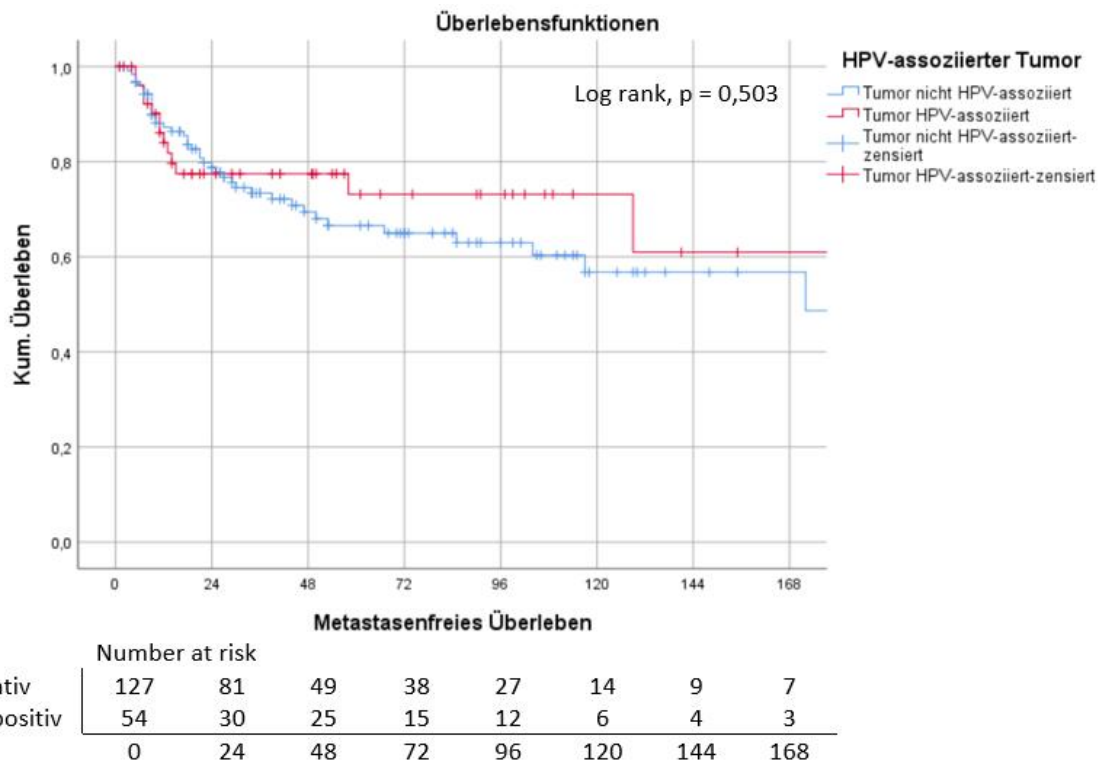
**Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens bezogen auf das Grading**

### 5.2.4 HPV-Assoziation

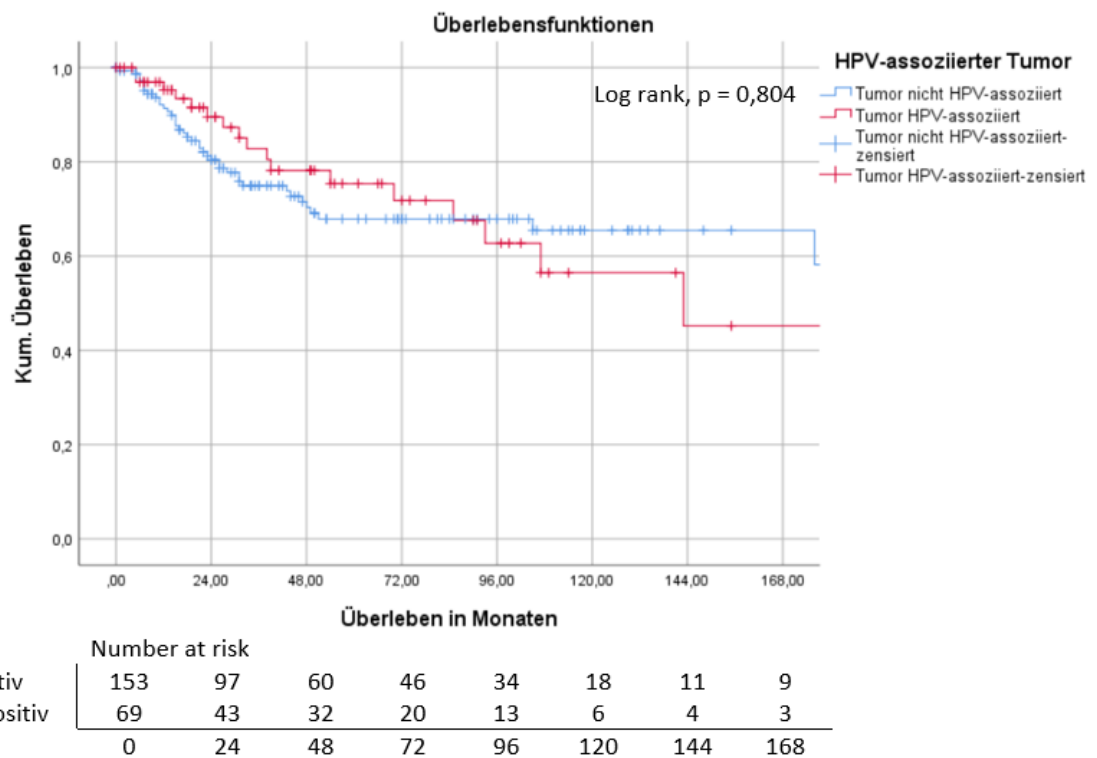
Weiterhin wurde untersucht, ob eine HPV-induzierte Tumorgenese durch eine Infektion mit high-risk HPV-Subtypen eine Auswirkung auf das Überleben zeigt. Hierbei ergeben sich bezogen auf das metastasenfrem (p = 0,503; Abbildung 12), tumorspezifische (p = 0,804; Abbildung 13) und Gesamtüberleben (p = 0,394; Abbildung 14) im Log-Rank-Test keinerlei signifikante Überlebensunterschiede. Es bestehen also keine Unterschiede in der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen HPV-positiven und HPV-negativen Tumoren (Tabelle 8).

	Metastasenfreies Überleben		Tumorspezifisches Überleben		Überleben insgesamt				
	Medianes Überleben	5-Jahres Überleben	Medianes Überleben	5-Jahres Überleben	Medianes Überleben	5-Jahres Überleben			
	Monate	p	Monate	p	Monate	p			
<b>Negativ</b>	172	0,50	67%	ND	0,80	68%	118	0,394	63%
<b>Hr-HPV positiv</b>	ND		73%	143		75%	93		58%

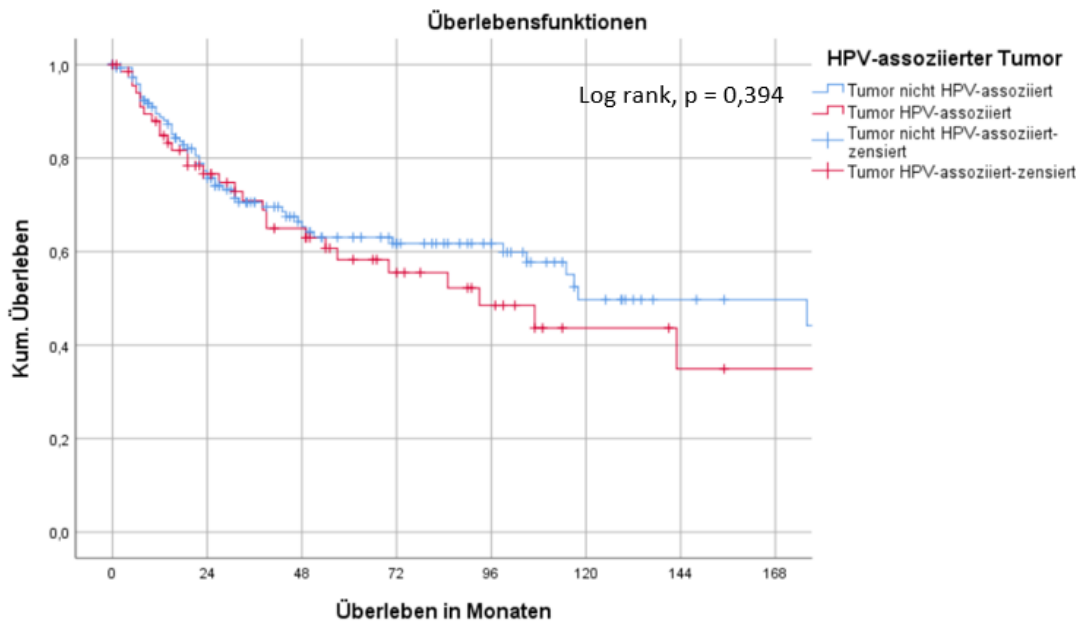
**Tabelle 8: Medianes und 5-Jahres-Überleben bezogen auf den HPV-Status**



**Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve des metastasenfrees Überlebens bezogen auf den HPV-Status**



**Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve des tumorspezifischen Überlebens bezogen auf den HPV-Status**



	Number at risk							
	0	24	48	72	96	120	144	168
HPV negativ	153	97	60	46	34	18	11	9
Hr-HPV positiv	69	43	32	20	13	6	4	3

**Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens bezogen auf den HPV-Status**

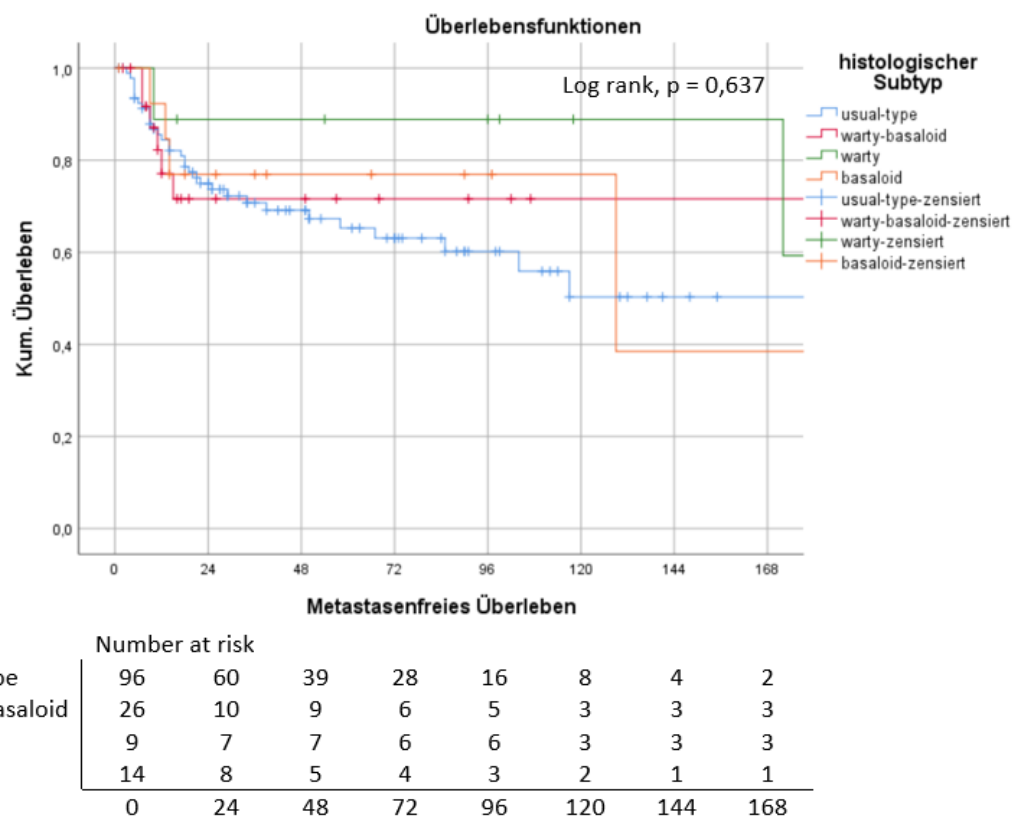
### 5.2.5 Histologischer Subtyp

Bezogen auf das metastasenfremie Überleben ergibt sich im Log-Rank-Test mit einem P-Wert von 0,637 kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen histologischen Subtypen (Abbildung 15). Das mediane Überleben wird im untersuchten Zeitraum nur von den basaloiden Karzinomen mit einem medianen Überleben von 129 Monaten erreicht (Tabelle 9).

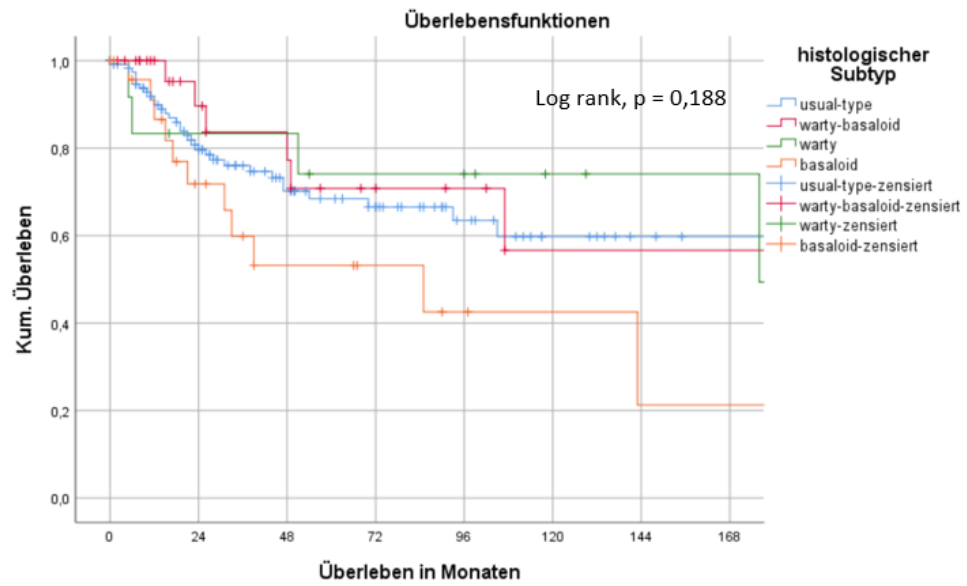
Für das mediane tumorspezifische und Gesamtüberleben bestehen ebenfalls Unterschiede zwischen den Subtypen, mit dem kürzesten Überleben beim basaloiden Karzinom mit 85 bzw. 39 Monaten. Für den Usual type wird der Median für das tumorspezifische Überleben nicht erreicht und beträgt für das Gesamtüberleben 117 Monate. Auch das warzige Karzinom zeigt mit 176 Monaten sowohl für das tumorspezifische, als auch das Gesamtüberleben ein längeres medianes Überleben als das basaloides Karzinom. Allerdings ergibt sich auch für das tumorspezifische (Abbildung 16) und das Gesamtüberleben (Abbildung 17) im Log-Rank-Test mit einem P-Wert von 0,188 und 0,460 kein signifikanter Unterschied.

	Metastasenfreies Überleben		Tumorspezifisches Überleben		Überleben insgesamt				
	Medianes Überleben	5-Jahres Überleben	Medianes Überleben	5-Jahres Überleben	Medianes Überleben	5-Jahres Überleben			
	Monate	p	Monate	p	Monate	p			
<b>Usual type</b>	ND	0,64	65%	ND	0,19	69%	117	0,46	59%
<b>Basaloid</b>	129		76%	85		54%	39		45%
<b>Warty</b>	ND		89%	176		74%	176		74%
<b>Warty-basaloid</b>	ND		71%	ND		70%	57		49%

**Tabelle 9: Medianes und 5-Jahres-Überleben bezogen auf den histologischen Subtypen**

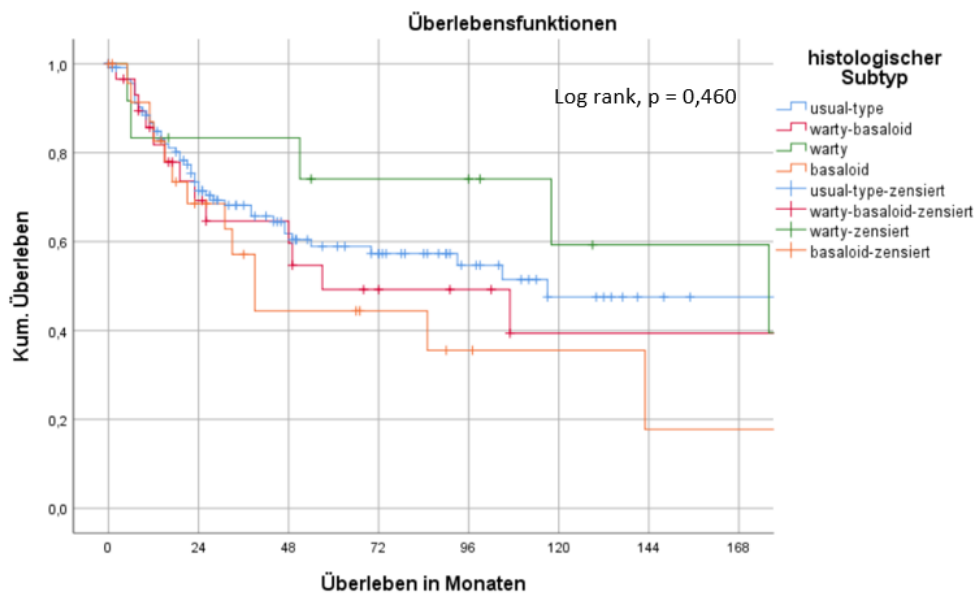


**Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve des metastasenfreien Überlebens bezogen auf den histologischen Subtypen**



	Number at risk							
	0	24	48	72	96	120	144	168
usual-type	120	74	46	34	20	11	6	4
warty-basaloid	29	16	13	8	6	3	3	3
warty	12	9	9	7	7	4	3	3
basaloid	25	13	7	5	3	2	1	1

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve des tumorspezifischen Überlebens bezogen auf den histologischen Subtypen



	Number at risk							
	0	24	48	72	96	120	144	168
usual-type	120	74	46	34	20	11	6	4
warty-basaloid	29	16	13	8	6	3	3	3
warty	12	9	9	7	7	4	3	3
basaloid	25	13	7	5	3	2	1	1

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens bezogen auf den histologischen Subtypen

## 5.2.6 Lymphgefäßinfiltration

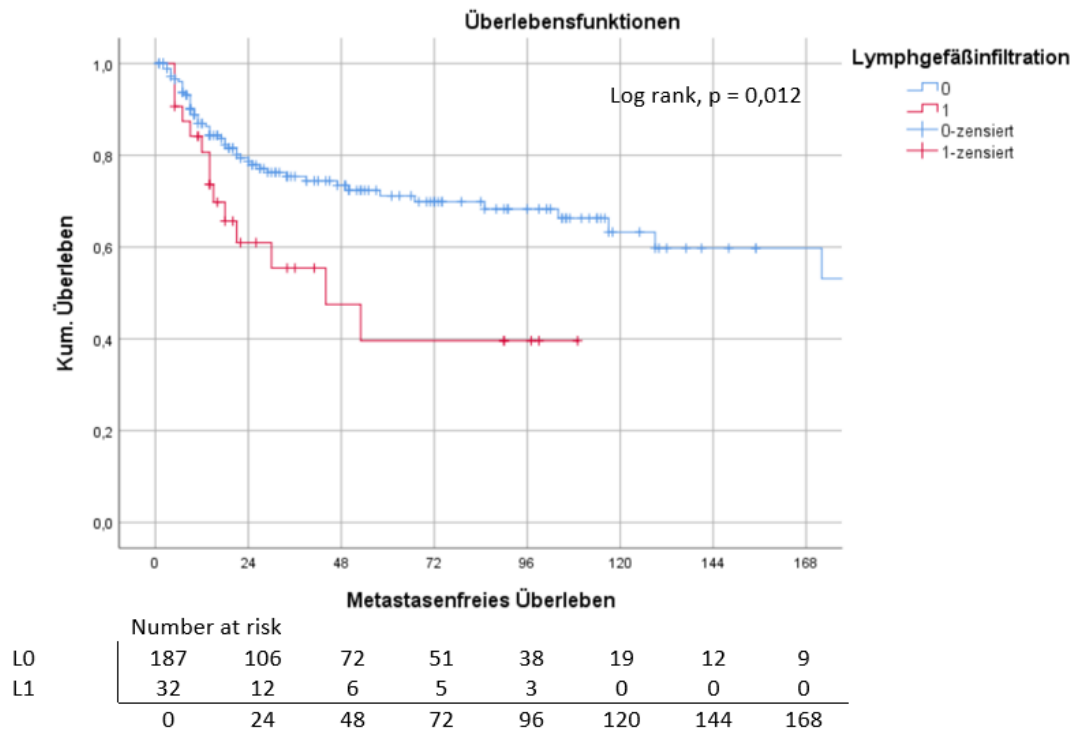
Die Tumorinfiltration der Lymphgefäße stellt bekanntermaßen einen Risikofaktor für eine spätere oder bereits erfolgte lymphogene Metastasierung dar. Dies bestätigt sich in unserer Kohorte mit einem signifikanten Unterschied für das metastasenfreie Überleben ( $p = 0,012$ ; Abbildung 18), wobei hier das mediane Überleben bei Patienten ohne Lymphgefäßinfiltration nicht erreicht wird, während es in der Gruppe mit histologisch gesicherter Infiltration 44 Monate beträgt (Tabelle 10).

Auch für das tumorspezifische (Abbildung 19) und Gesamtüberleben (Abbildung 20) ergeben sich im Log-Rank-Test hochsignifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen ( $p = <0,001$ ;  $p = 0,001$ ). Das mediane Überleben in der L0-Gruppe beträgt 240 Monate für das tumorspezifische und 118 Monate für das Gesamtüberleben, bei Vorliegen einer Lymphgefäßinfiltration sinkt dieses auf 40 bzw. 31 Monate.

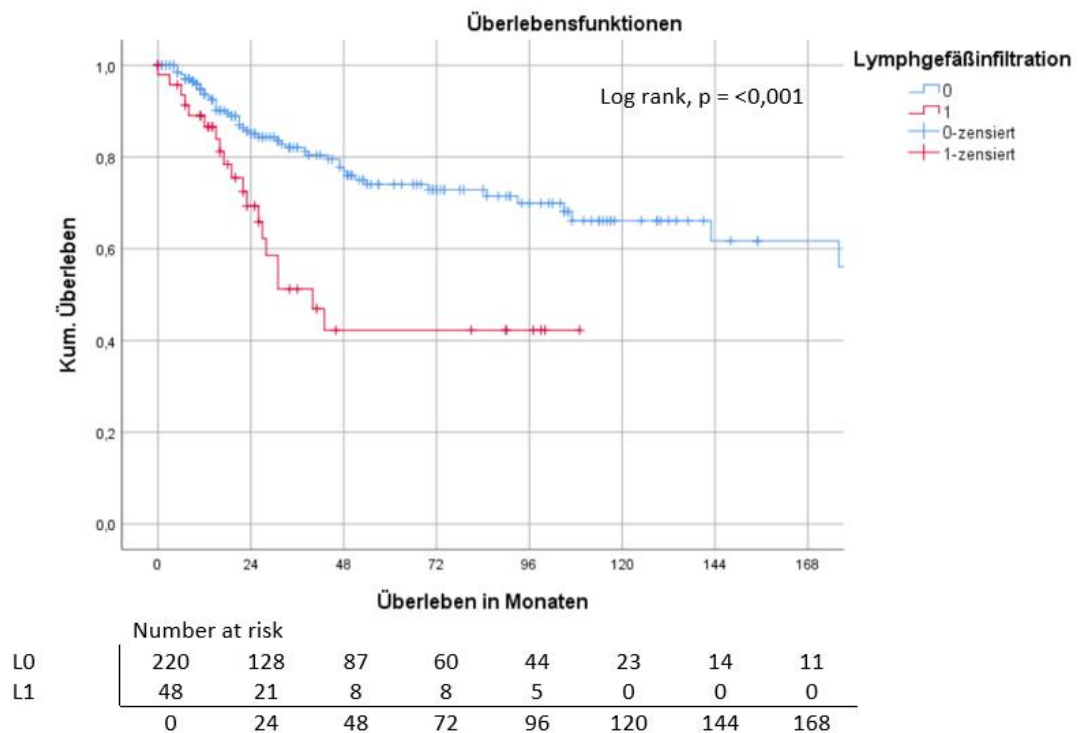
	Metastasenfreies Überleben		Tumorspezifisches Überleben		Überleben insgesamt				
	Medianes Überleben	5-Jahres Überleben	Medianes Überleben	5-Jahres Überleben	Medianes Überleben	5-Jahres Überleben			
	Monate	p	Monate	p	Monate	p			
<b>L0</b>	ND	0,012	71%	240	<0,001	74%	118	0,001	67%
<b>L1</b>	44		40%	40		39%	31		38%

**Tabelle 10: Medianes und 5-Jahres-Überleben bezogen auf die Lymphgefäßinfiltration**

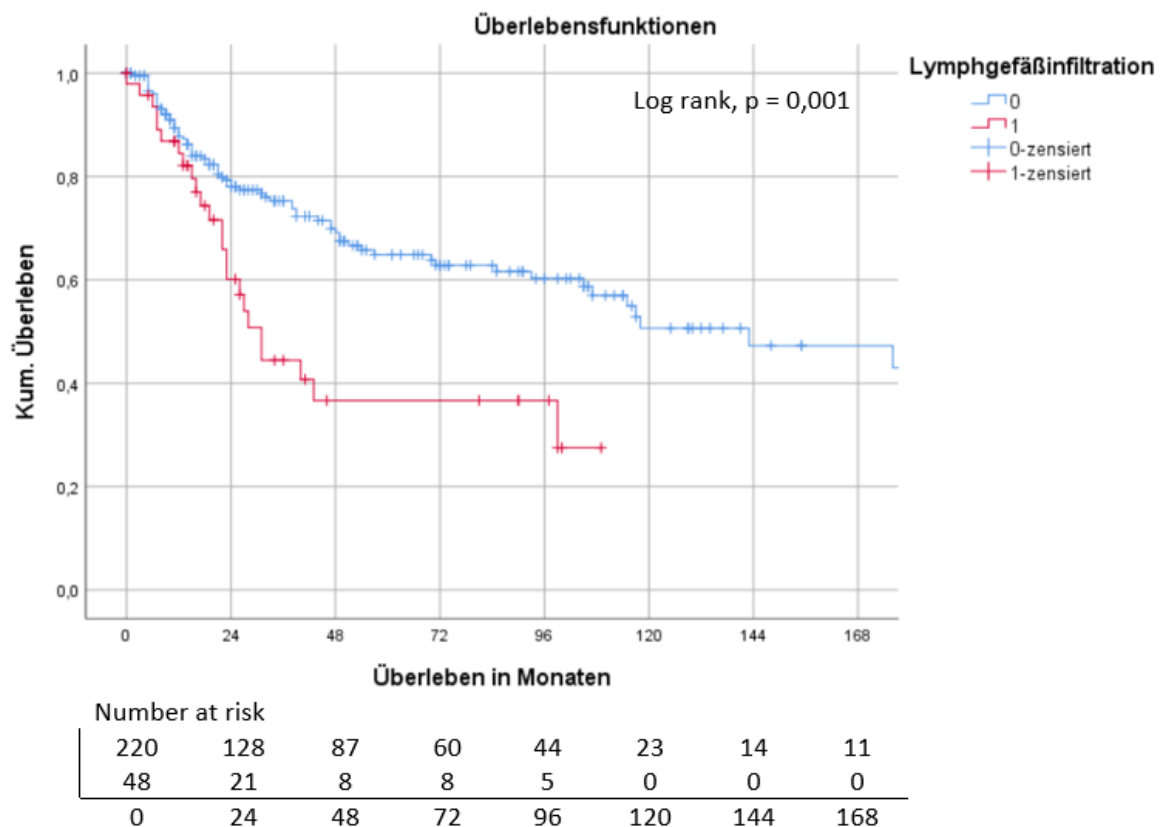




**Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve des metastasenfreien Überlebens bezogen auf die Lymphgefäßinfiltration**



**Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve des tumorspezifischen Überlebens bezogen auf die Lymphgefäßinfiltration**



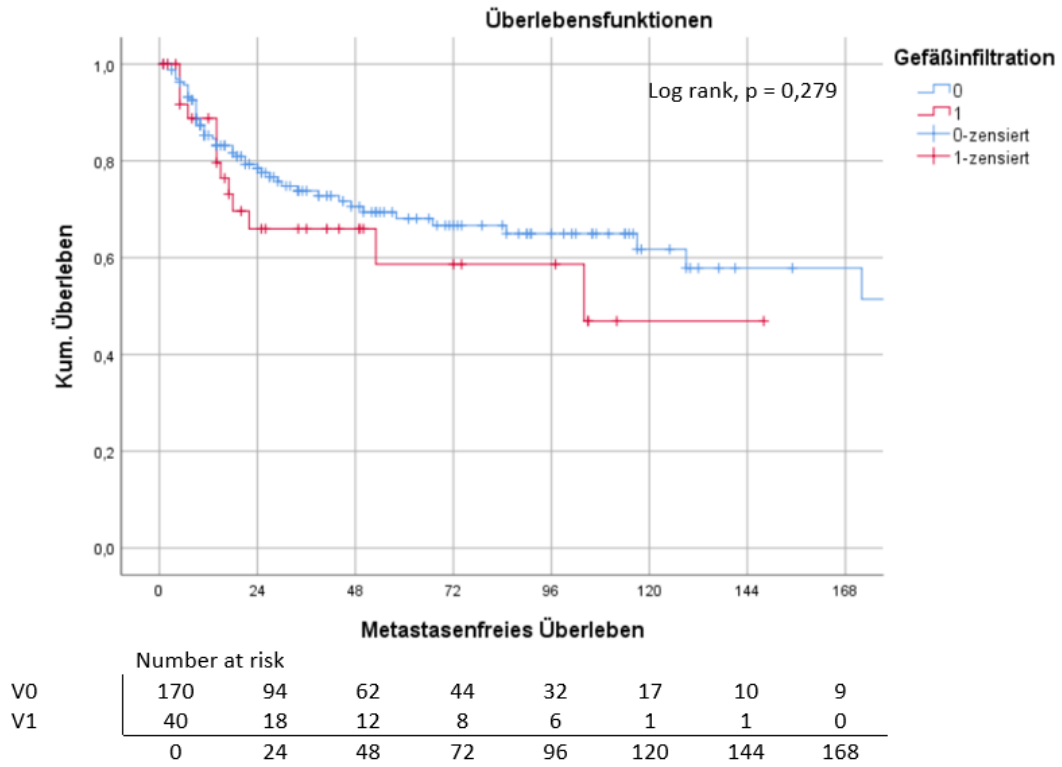
**Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens bezogen auf die Lymphgefäßinfiltration**

### 5.2.7 Gefäßinfiltration

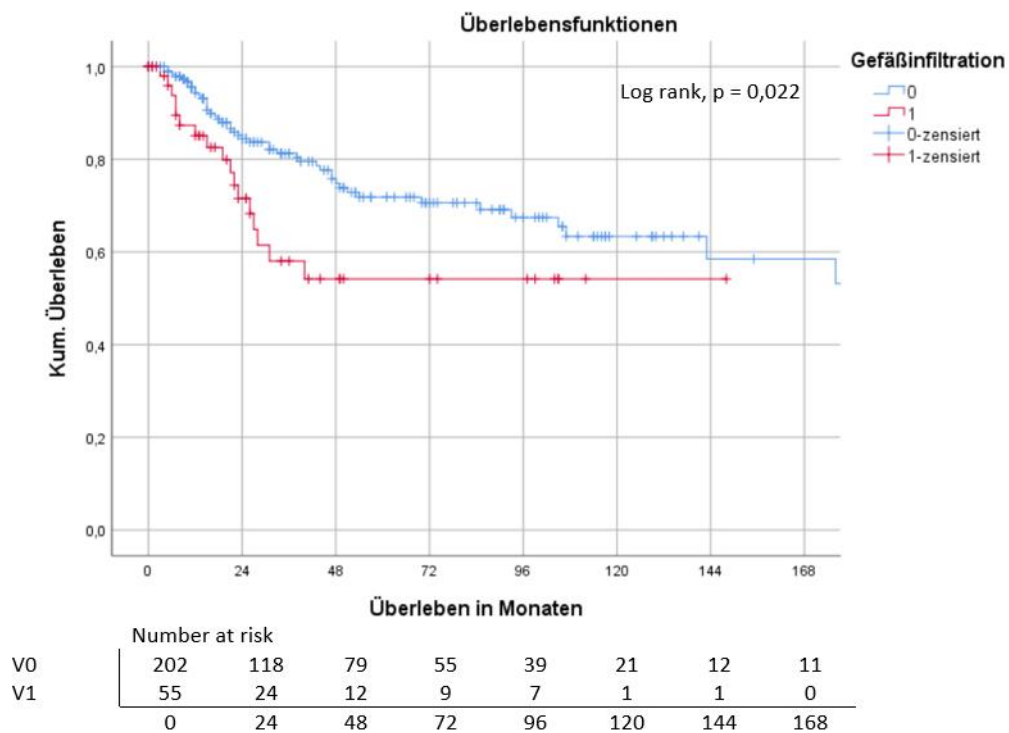
Die Infiltration von Blutgefäßen stellt für das metastasenfreie (Abbildung 21) und Gesamtüberleben (Abbildung 23) mit einem P-Wert von 0,279 und 0,051 keinen signifikanten Parameter für das Überleben dar. Lediglich für das tumorspezifische Überleben besteht ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,022$ ; Abbildung 22), mit einem 5-Jahres-Überleben von 72% in der V0-Gruppe und 56% bei histologisch gesicherter Tumorerinfiltration von Blutgefäßen (Tabelle 11).

	Metastasenfreies Überleben		Tumorspezifisches Überleben		Überleben insgesamt				
	Medianes Überleben	5-Jahres Überleben	Medianes Überleben	5-Jahres Überleben	Medianes Überleben	5-Jahres Überleben			
	Monate	p	Monate	p	Monate	p			
<b>V0</b>	ND	0,279	68%	240	0,022	72%	143	0,051	64%
<b>V1</b>	104		60%	ND		56%	31		50%

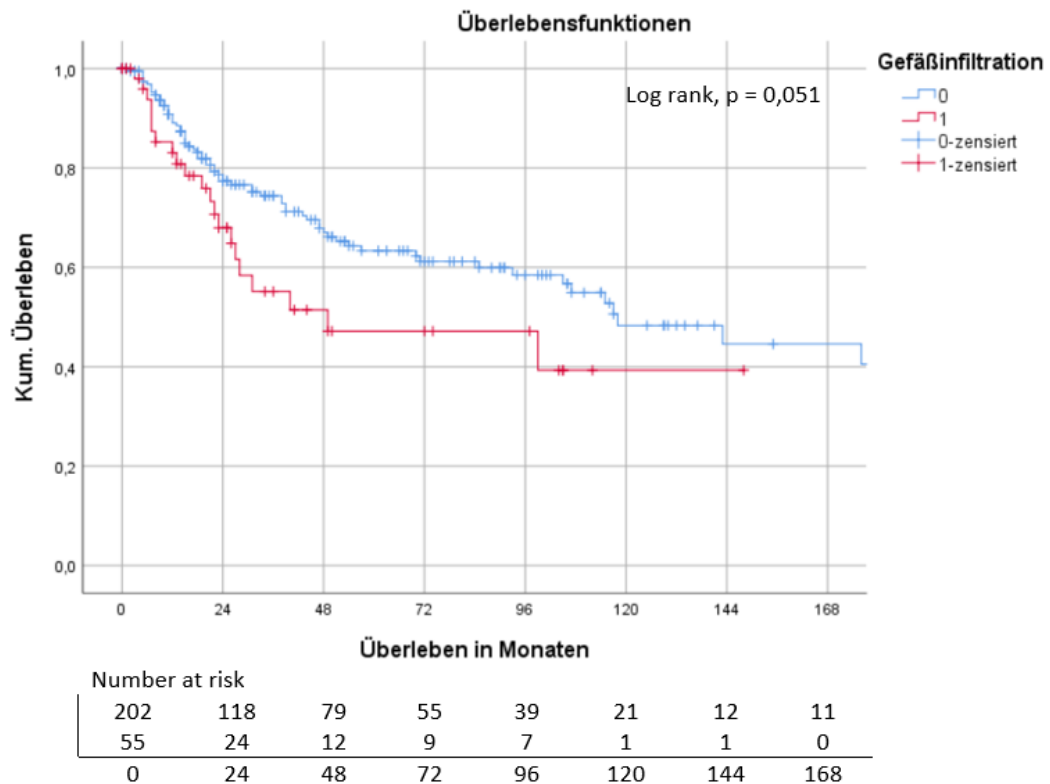
**Tabelle 11: Medianes und 5-Jahres-Überleben bezogen auf die Gefäßinfiltration**



**Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve des metastasenfreien Überlebens bezogen auf die Gefäßinfiltration**



**Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve des tumorspezifischen Überlebens bezogen auf die Gefäßinfiltration**



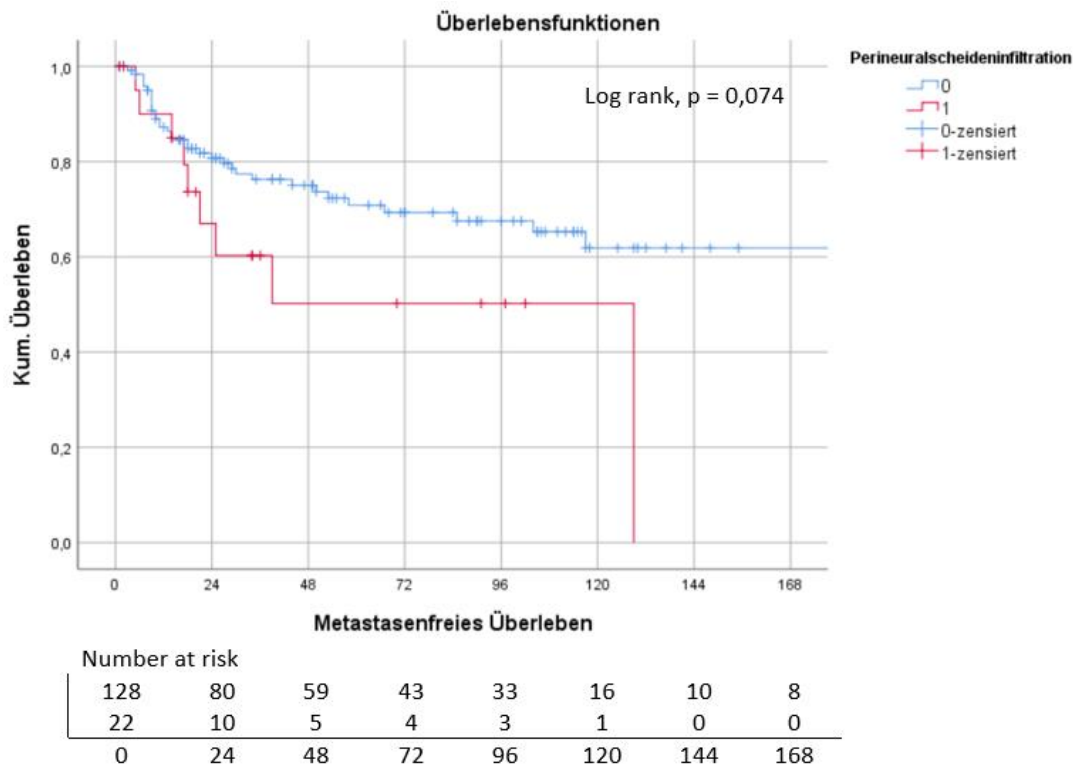
**Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens bezogen auf die Gefäßinfiltration**

### 5.2.8 Perineuralscheideninfiltration

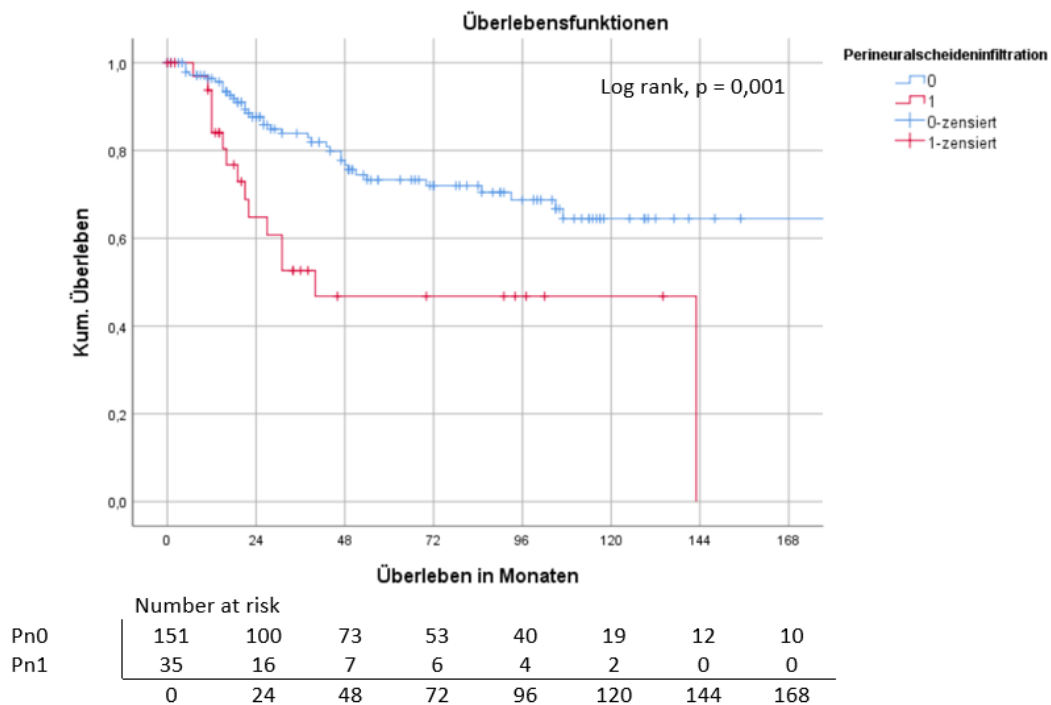
Ferner wurde untersucht, ob die Tumordinfiltration von Nerven einen Einfluss auf das Überleben von Peniskarzinom-Patienten hat. Dabei ergeben sich für das metastasenfreie Überleben (Abbildung 24) mit einem P-Wert von 0,074 keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Für das tumorspezifische (Abbildung 25) und Gesamtüberleben (Abbildung 26) ergeben sich jedoch im Log-Rank-Test hochsignifikante Unterschiede ( $p = 0,001$ ;  $p = 0,003$ ). Das mediane Überleben in der Pn0-Gruppe liegt bei 240 bzw. 143 Monaten, während bei Vorliegen einer perineuralen Tumordinvasion für das tumorspezifische Überleben 40 Monate und beim Gesamtüberleben 22 Monate erreicht werden (Tabelle 12).

	Metastasenfreies Überleben		Tumor-spezifisches Überleben		Überleben insgesamt	
	Medianes Überleben	5-Jahres Überleben	Medianes Überleben	Medianes Überleben	5-Jahres Überleben	Medianes Überleben
	Monate	p	Monate	p	Monate	p
<b>Pn0</b>	ND	0,074	240	0,001	143	0,003
<b>Pn1</b>	129		40		22	

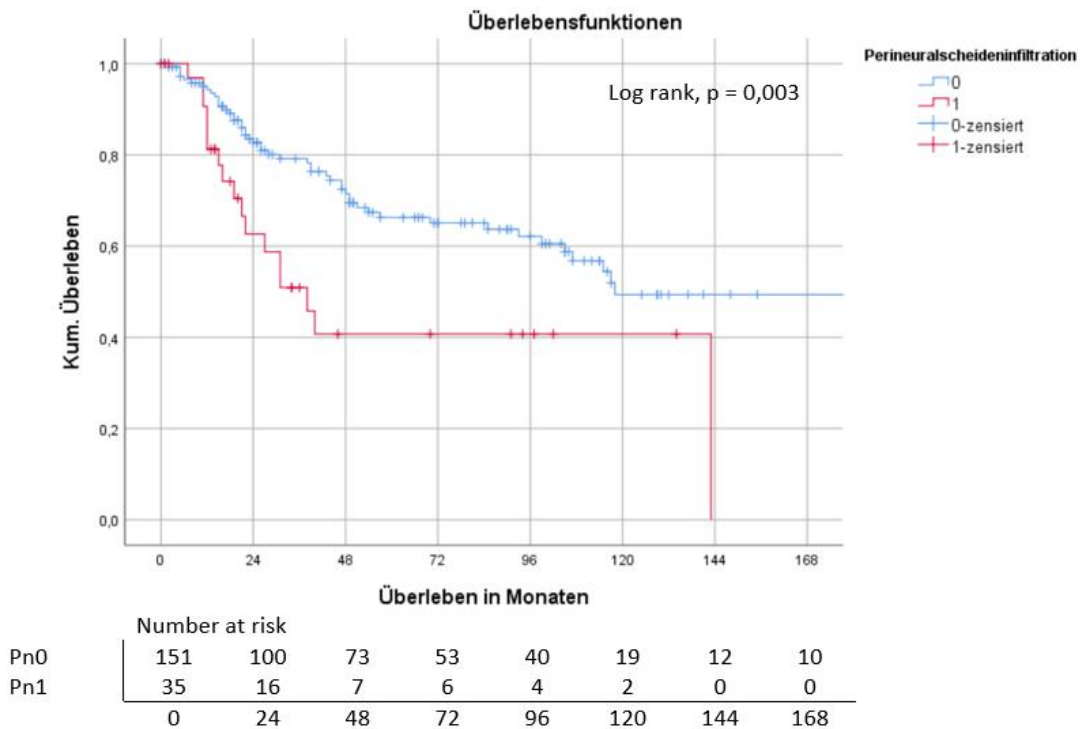
**Tabelle 12: Medianes und 5-Jahres-Überleben bezogen auf die Perineuralscheideninfiltration**



**Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve des metastasenfreien Überlebens bezogen auf die Perineuralscheideninfiltration**



**Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve des tumorspezifischen Überlebens bezogen auf die Perineuralscheideninfiltration**



**Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens bezogen auf die Perineuralscheideninfiltration**

### 5.2.9 Univariable Cox-Regression

In der univariablen Cox-Regression (Tabelle 13) waren das pT1b- und pT3-Stadium mit einer Hazard Ratio von 2,9 bzw. 2,7 signifikante Parameter für das metastasenfremie Überleben ( $p = 0,008$ ;  $p = 0,009$ ). Für das tumorspezifische ( $p = 0,004$  bzw.  $0,001$ ) und Gesamtüberleben ( $p = 0,001$  bzw.  $0,015$ ) ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied mit einer Hazard Ratio von 3,2 und 6,1 im tumorspezifischen und 2,8 sowie 3,5 im Gesamtüberleben für lokal fortgeschrittene Tumoren im pT3- und pT4-Stadium.

Bzgl. des Nodalstatus war das pN1-Stadium lediglich für das tumorspezifische Überleben ein statistisch signifikanter Parameter für ein kürzeres tumorspezifisches Überleben (HR: 2,5;  $p = 0,023$ ). pN2 und pN3 hingegen waren sowohl für das metastasenfremie ( $p = 0,007$ ;  $<0,001$ ), das tumorspezifische ( $p = <0,001$ ) als auch das Gesamtüberleben ( $p = 0,001$ ;  $<0,001$ ) mit einer statistisch signifikanten Erhöhung der Hazard Ratio im Vergleich zu nodal-negativen Patienten assoziiert.

Für das Grading ergab sich, bezogen auf das metastasenfremie Überleben, eine signifikante Steigerung der Hazard Ratio mit Zunahme der Entdifferenzierung. So besteht bei G2-Tumoren eine 4,5-fache Risikosteigerung ( $p = 0,012$ ) verglichen mit G1, für G3-Tumoren steigt die

Hazard Ratio auf 4,7 ( $p = 0,012$ ). Auch für das tumorspezifische und Gesamtüberleben ergaben sich signifikante Risikosteigerungen für ein Versterben am Peniskarzinom. So liegt die Hazard Ratio für das tumorspezifische Überleben bei 4,0 ( $p = 0,02$ ) für G2- und 4,2 ( $p = 0,019$ ) für G3, für das Gesamtüberleben bei 3,0 ( $p = 0,010$ ) bzw. 2,7 ( $p = 0,026$ ).

Für die Gefäßinfiltration besteht nur für das tumorspezifische Überleben eine signifikante Steigerung der Hazard Ratio auf 1,9 ( $p = 0,025$ ), während im metastasenfrien und Gesamtüberleben keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten.

Die Lymphgefäßinfiltration hingegen zeigte sich als hochsignifikant für das tumorspezifische und Gesamtüberleben mit einer Hazard Ratio von 2,6 ( $p = 0,001$ ) bzw. 2,2 ( $p = 0,001$ ). Auch bezogen auf das metastasenfrie Überleben ergab sich ein signifikanter Unterschied zur L0-Gruppe (HR: 2,1;  $p = 0,015$ ).

Auch die Perineuralscheideninfiltration war mit einer Hazard Ratio von 2,8 ( $p = 0,001$ ) im tumorspezifischen und von 2,3 ( $p = 0,004$ ) im Gesamtüberleben ein signifikanter Überlebensparameter. Für das metastasenfrie Überleben ergab sich jedoch keine signifikante Risikosteigerung (HR: 1,9;  $p = 0,081$ ).

Klinische Parameter		Metastasenfreies Überleben		Tumorspezifisches Überleben		Überleben insgesamt	
		Hazard Ratio (95% CI)	p	Hazard Ratio (95% CI)	p	Hazard Ratio (95% CI)	p
<b>Primärtumor</b>	pT1a	Referenz		Referenz		Referenz	
	pT1b	2,9 (1,3 – 6,2)	<b>0,008</b>	2,2 (0,9 – 5,2)	0,084	1,7 (0,8 – 3,5)	0,158
	pT2	0,92 (0,4 – 2,0)	0,824	1,7 (0,8 – 3,6)	0,178	1,4 (0,7 – 2,5)	0,316
	pT3	2,7 (1,3 – 5,8)	<b>0,009</b>	3,2 (1,4 – 7,1)	<b>0,004</b>	2,8 (1,5 – 5,2)	<b>0,001</b>
	pT4	1,8 (0,2 – 13,9)	0,574	6,1 (2,1 – 17,8)	<b>0,001</b>	3,5 (1,3 – 9,4)	<b>0,015</b>
<b>Nodalstatus</b>	pN0, cN0	Referenz		Referenz		Referenz	
	pN1	1,7 (0,7 – 4,4)	0,279	2,5 (1,1 – 5,6)	<b>0,023</b>	1,9 (0,9 – 3,7)	0,079

	pN2	3,8 (1,5 – 10,1)	<b>0,007</b>	4,3 (1,9 – 9,2)	<b>&lt;0,001</b>	3,0 (1,5 – 5,9)	<b>0,001</b>
	pN3	7,1 (3,8 – 13,4)	<b>&lt;0,001</b>	8,4 (4,5 – 15,7)	<b>&lt;0,001</b>	5,2 (3,0 – 8,9)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Grading</b>	G1	Referenz		Referenz		Referenz	
	G2	4,5 (1,4 – 14,7)	<b>0,012</b>	4,0 (1,2 – 13,0)	<b>0,02</b>	3,0 (1,3 – 7,0)	<b>0,010</b>
	G3, G4	4,7 (1,4 – 15,7)	<b>0,012</b>	4,2 (1,3 – 14,0)	<b>0,019</b>	2,7 (1,1 – 6,5)	<b>0,026</b>
<b>Gefäßinfiltration</b>	V0	Referenz		Referenz		Referenz	
	V1	1,4 (0,8 – 2,6)	0,284	1,9 (1,1 – 3,3)	<b>0,025</b>	1,6 (1,0 – 2,7)	0,054
<b>Lymphgefäßinfiltration</b>	L0	Referenz		Referenz		Referenz	
	L1	2,1 (1,2 – 3,9)	<b>0,015</b>	2,6 (1,5 – 4,5)	<b>0,001</b>	2,2 (1,4 – 3,5)	<b>0,001</b>
<b>Perineuralscheideninfiltration</b>	Pn0	Referenz		Referenz		Referenz	
	Pn1	1,9 (0,9 – 4,1)	0,081	2,8 (1,5 – 5,1)	<b>0,001</b>	2,3 (1,3 – 4,0)	<b>0,004</b>

**Tabelle 13: Univariable Cox-Regression**

### 5.2.10 Multivariable Cox-Regression

Für die multivariable Cox-Regression wurden in der jeweiligen Kategorie alle in der univariablen Cox-Regression signifikanten Parameter analysiert. Hierbei ergab sich für das Tumorstadium lediglich im metastasenfreien Überleben eine signifikante Steigerung der Hazard Ratio für das pT1b-Stadium. Es besteht im Vergleich zur pT1a-Gruppe eine Hazard Ratio von 7,8 ( $p = 0,017$ ). Für das pT4-Stadium konnte im tumorspezifischen Überleben ein signifikanter Unterschied der Hazard Ratio nachgewiesen werden ( $p = 0,035$ ).

Während das pN1-Stadium im Vergleich zu nodal-negativen Patienten keine signifikante Risikosteigerung zeigte, erwies sich die fortgeschrittene Lymphknotenmetastasierung im pN2- oder pN3-Stadium als unabhängiger prognostischer Parameter für das tumorspezifische Überleben (pN2: HR: 4,9;  $p = <0,001$ ; pN3: HR: 5,9;  $p = 0,001$ ). Auch im Gesamtüberleben ergaben sich hochsignifikante Steigerungen der Hazard Ratio auf 4,2 bei fortgeschrittener Lymphknotenmetastasierung ( $p = <0,001$ ). Ebenfalls ist ein Tumorbefall der Lymphknoten ein unabhängiger Parameter für das metastasenfreie Überleben mit einer Hazard Ratio von 3,9 ( $p = 0,007$ ) im pN2- und 6,8 ( $p = <0,001$ ) im pN3-Stadium.



Für die Lymphgefäßinfiltration bestehen signifikante Steigerungen der Hazard Ratio auf 2,7 ( $p = 0,005$ ) für das tumorspezifische und auf 2,3 ( $p = 0,007$ ) für das Gesamtüberleben, womit sich die Lymphgefäßinfiltration in der multivariablen Cox-Regression als unabhängiger prognostischer Parameter bestätigt. Das metastasenfreie Überleben hingegen zeigte sich für die Lymphgefäßinfiltration als nicht signifikant ( $p = 0,346$ ). Weiterhin einbezogen in die multivariable Cox-Regression wurde das Alter der Patienten, wobei sich hierbei eine leichte Steigerung der Hazard Ratio auf 1,0 – 1,1 bei fortgeschrittenem Patientenalter nachweisen ließ ( $p = 0,009$ ;  $p = <0,001$ ).

Klinische Parameter		Metastasenfreies Überleben		Tumorspezifisches Überleben		Überleben insgesamt	
		Hazard Ratio (95% CI)	p	Hazard Ratio (95% CI)		Hazard Ratio (95% CI)	p
<b>Primärtumor</b>	pT1a	Referenz		Referenz		Referenz	
	pT1b	7,8 (1,6 – 13,9)	<b>0,017</b>	n.s	0,939	n.s	0,703
	pT2	0,8 (0,3 – 1,9)	0,097	n.s	0,827	n.s	0,970
	pT3	2,2 (0,9 – 5,5)	0,324	n.s	0,675	n.s	0,895
	pT4	1,9 (0,2 – 14,7)	0,475		<b>0,035</b>	n.s	0,134
<b>Nodalstatus</b>	pN0, cN0	Referenz		Referenz		Referenz	
	pN1	1,8 (0,7 – 4,8)	0,216	2,2 (0,8 – 6,0)	0,138	2,1 (0,9 – 5,0)	0,082
	pN2	3,9 (1,5 – 10,2)	<b>0,007</b>	4,9 (2,1 – 11,6)	<b>&lt;0,001</b>	4,2 (2,0 – 8,7)	<b>&lt;0,001</b>
	pN3	6,8 (3,5 – 13,0)	<b>&lt;0,001</b>	5,9 (2,7 – 12,8)	<b>&lt;0,001</b>	4,2 (2,1 – 8,4)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Grading</b>	G1	Referenz		Referenz		Referenz	
	G2	n.s	0,221	n.s	0,510	n.s	0,410
	G3, G4	n.s	0,959	n.s	0,864	n.s	0,891
<b>Gefäßinfiltration</b>	V0	Referenz		Referenz		Referenz	
	V1	n.s	n.s	n.s	0,430	n.s	n.s
<b>Lymphgefäß-</b>	L0	Referenz		Referenz		Referenz	

<b>infiltration</b>	L1	1,6 (0,8 – 3,3)	0,346	2,7 (1,4 – 5,4)	<b>0,005</b>	2,3 (1,3 – 4,4)	<b>0,007</b>
<b>Perineuralscheiden-infiltration</b>	Pn0	Referenz		Referenz		Referenz	
	Pn1	n.s	n.s	n.s	0,624	n.s.	0,628
<b>Alter bei Diagnose</b>		n.s	n.s	1,0 (1,0 – 1,1)	<b>0,009</b>	1,0 (1,0 – 1,1)	<b>&lt;0,001</b>

**Tabelle 14: Multivariable Cox-Regression**

## 5.3 Überlebensanalyse bei nodal-negativen Patienten

### 5.3.1 Cox-Regression

Da die lymphonodale Metastasierung des Peniskarzinoms bekanntermaßen einen zentralen Risikofaktor für die Prognose des Peniskarzinoms darstellt, wurde weiterhin untersucht, welche Risikofaktoren bei Patienten ohne nachgewiesene lymphogene Metastasierung zum Zeitpunkt der Primärtumorthherapie einen Einfluss auf das metastasenfreie, tumorspezifische und Gesamtüberleben zeigen.

Hierbei bestand eine Risikozunahme für das tumorspezifische Überleben im pT4-Stadium (HR: 6,3) mit einem signifikanten Unterschied im Vergleich zur pT1a-Gruppe ( $p = 0,030$ ), pT3 zeigte sich im Gesamtüberleben mit einer Hazard Ratio von 2,7 als signifikanter prognostischer Parameter ( $p = 0,031$ ). Alle weiteren Parameter wie das Grading, die Gefäß-, Lymphgefäß- oder Perineuralscheideninfiltration stellten sich bei nodal negativen Patienten als nicht signifikant für das tumorspezifische und Gesamtüberleben dar (Tabelle 15).

Bezogen auf das metastasenfreie Überleben ergab sich in der Cox-Regression eine Steigerung der Hazard Ratio auf 2,8 bei Vorliegen einer Lymphgefäßinfiltration mit einem statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich zur L0-Gruppe ( $p = 0,032$ ).

Das pT1b-Stadium war mit einer Hazard Ratio von 1,7 zwar leicht oberhalb der Ergebnisse der pT2- oder pT3-Tumoren, jedoch ohne statistische Signifikanz ( $p = 0,367$ ).

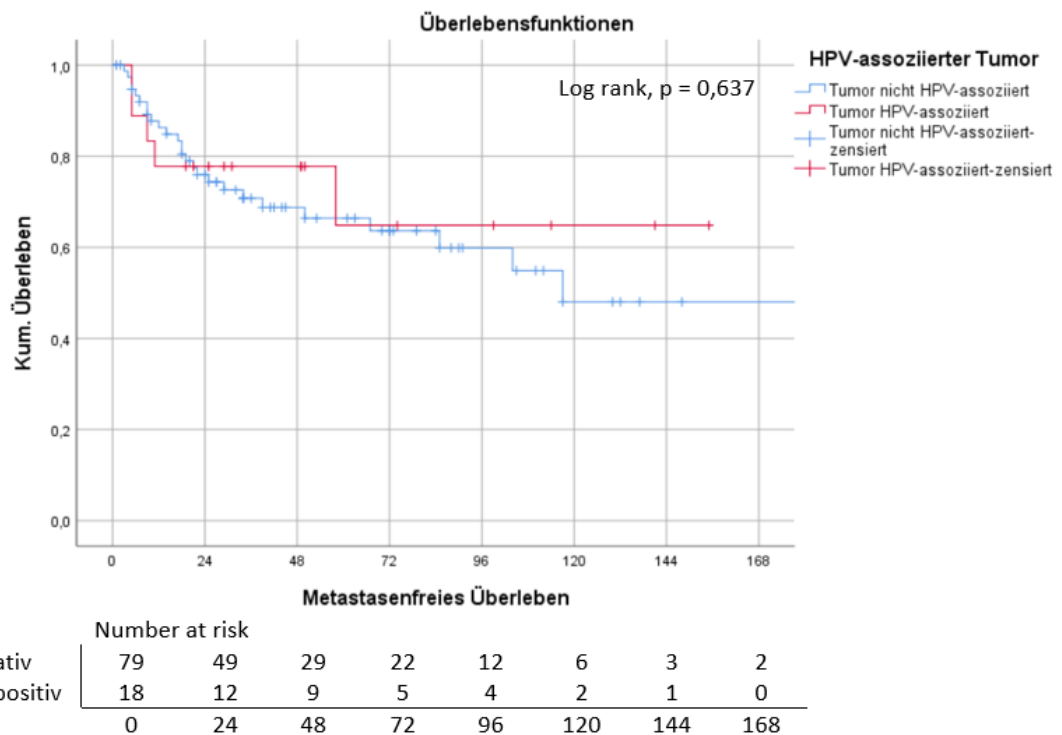
Klinische Parameter		Metastatenfreies Überleben		Tumorspezifisches Überleben		Überleben insgesamt	
		Hazard Ratio (95% CI)	p	Hazard Ratio (95% CI)		Hazard Ratio (95% CI)	p
<b>Primärtumor</b>	pT1a	Referenz		Referenz		Referenz	
	pT1b	1,7 (0,5 – 5,7)	0,367	2,2 (0,5 – 9,4)	0,280	2,1 (0,8 – 5,8)	0,141
	pT2	1,0 (0,4 – 2,4)	0,927	1,7 (0,6 – 5,1)	0,337	1,0 (0,5 – 2,4)	0,922
	pT3	1,4 (0,4 – 4,6)	0,577	2,7 (0,7 – 10,1)	0,147	2,7 (1,1 – 6,5)	<b>0,031</b>
	pT4	2,5 (0,3 – 20,0)	0,382	6,3 (1,2 – 32,5)	<b>0,030</b>	2,7 (0,6 – 12,2)	0,200
<b>Grading</b>	G1	Referenz		Referenz		Referenz	
	G2	3,5 (0,8 – 15,0)	0,092	2,4 (0,6 – 10,6)	0,244	2,8 (0,8 – 9,2)	0,095
	G3, G4	2,5 (0,5 – 12,4)	0,264	2,3 (0,5 – 11,4)	0,292	2,8 (0,8 – 9,9)	0,115
<b>Gefäßinfiltration</b>	V0	Referenz		Referenz		Referenz	
	V1	1,0 (0,3 – 3,5)	0,966	0,7 (0,2 – 3,0)	0,645	0,9 (0,3 – 2,6)	0,855
<b>Lymphgefäßinfiltration</b>	L0	Referenz		Referenz		Referenz	
	L1	2,8 (1,1 – 6,9)	<b>0,032</b>	2,0 (0,8 – 5,5)	0,167	1,6 (0,7 – 3,7)	0,247
<b>Perineuralscheideninfiltration</b>	Pn0	Referenz		Referenz		Referenz	
	Pn1	1,7 (0,4 – 7,3)	0,491	0,8 (0,1 – 5,9)	0,816	0,5 (0,1 – 3,8)	0,523

**Tabelle 15: Univariable Cox-Regression bei nodal-negativen Patienten**

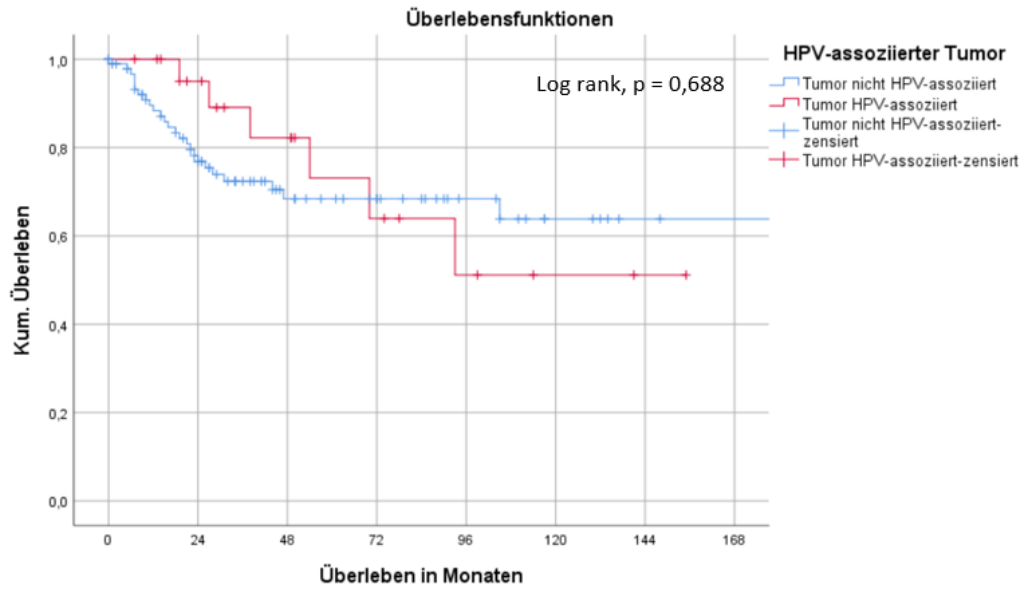
#### 5.4 HPV als Risikofaktor im usual type

Da sich eine HPV-assoziierte Tumorgenese auch beim usual type, als eigentlich nicht HPV-assoziiertem und mit Abstand am häufigsten vorkommenden Subtypen, in etwa 20% der Fälle nachweisen lässt, wurde weiterhin untersucht, ob hierbei eine Assoziation zwischen einer HPV-Infektion und der Prognose der Tumorerkrankung besteht. Hierbei ergaben sich im Log-Rank-Test weder für das metastatenfreie ( $p = 0,637$ ; Abbildung 27), noch für das

tumorspezifische ( $p = 0,688$ ; Abbildung 28) und Gesamtüberleben ( $p = 0,841$ ; Abbildung 29) signifikante Überlebensunterschiede, sodass eine HPV-Assoziation alleine auch im usual type kein prognostisch relevanter Parameter zu sein scheint.

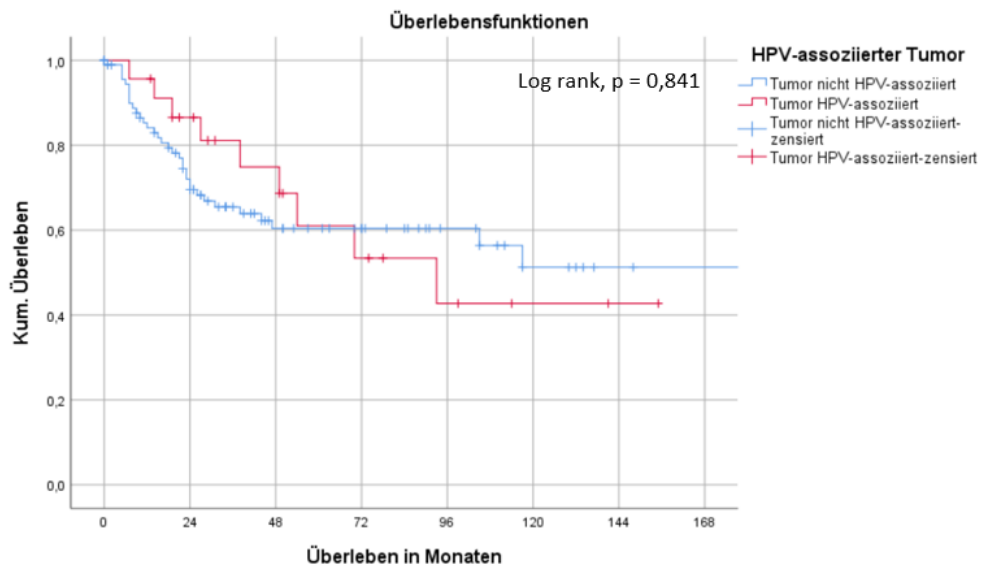


**Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve des metastasenfrees Überlebens bezogen auf den HPV-Status im usual type**



	Number at risk							
	0	24	48	72	96	120	144	168
HPV negativ	96	58	33	26	16	9	5	4
Hr-HPV positiv	23	17	12	7	4	2	1	0

**Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve des tumorspezifischen Überlebens bezogen auf den HPV-Status im usual type**



	Number at risk							
	0	24	48	72	96	120	144	168
HPV negativ	96	58	33	26	16	9	5	4
Hr-HPV positiv	23	17	12	7	4	2	1	0

**Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens bezogen auf den HPV-Status im usual type**

## **6 Diskussion**

In dieser retrospektiven multizentrischen Analyse wurden insgesamt 276 Patienten eingeschlossen, welche zwischen 1989 und 2018 an einem Peniskarzinom operiert wurden. Das Ziel dieser Arbeit war die Identifizierung von Risikofaktoren für eine Metastasierung sowie eine verkürzte Lebenserwartung. Weiterhin erfolgte die Bestimmung des HPV- sowie p16-Status zur Untersuchung des Einflusses auf die Prognose des Peniskarzinoms. Hierfür erfolgte eine statistische Auswertung der einzelnen Parameter mittels Log-Rank-Test sowie mittels uni- und multivariater Cox-Regression.

Das mediane Alter der Diagnosestellung lag in dieser Kohorte bei 63 Jahren. Dies liegt etwas unter dem publizierten medianen Erkrankungsalter. Bei Hernandez et al. lag das mediane Erkrankungsalter in einer großen amerikanischen Studie mit 4967 Patienten bei 68 Jahren [31]. Auch Hansen et al. konnten in ihrer Studie aus Norwegen ein Erkrankungsalter von 69 Jahren feststellen [30]. Im Gegensatz dazu liegt das mediane Erkrankungsalter in einer brasilianischen Studie bei nur 60,4 Jahren [73]. Bekanntermaßen sind niedrige Hygienestandards ein erheblicher Risikofaktor für die Entwicklung des Peniskarzinoms und können eine unterschiedliche Häufigkeit sowie ein differentes Erkrankungsalter erklären. Das mediane Alter von 63 Jahren in unserer Kohorte ist durch Unterschiede zwischen den Ländern der Patientenkohorten zu erklären, die einen unterschiedlichen Lebensstandard aufweisen. So liegt das mediane Erkrankungsalter in Russland, einem Land mit im Vergleich zu westeuropäischen Ländern schlechteren Hygiene- und Einkommensstandards bei 58 Jahren, während das mediane Alter in Deutschland und Portugal bei 67 bzw. 67,5 Jahren liegt.

Bezüglich der Stadieneinteilung der Peniskarzinome bestehen merkliche Differenzen zu den von Graafland et al. 2011 in den Niederlanden [28] und von Zhu et al. 2019 in den Vereinigten Staaten [79] erhobenen Daten mit jeweils sehr großer Patientenzahl. Auffällig ist hierbei im hier untersuchten Patientenkollektiv ein deutlich größerer Anteil an Tumoren im Stadium pT2 und höher, sowie eine höhere Zahl an nodalpositiven Tumoren (30,9%) im Vergleich zu den beiden Vergleichsstudien. Auch besteht ein deutlich geringerer Anteil an Carcinomata in situ im Vergleich zu den Daten von Zhu et al. Zu beachten ist weiterhin bei den niederländischen Daten, dass diese in der 7. Auflage der TNM-Klassifikation ausgewertet wurden und somit in der aktuellen Klassifikation ein merkliches Upstaging von pT2- auf pT3-Tumoren zu erwarten wäre. Der Grund der Abweichungen zu anderen Kohorten könnte der Tatsache geschuldet sein, dass fast alle in dieser Studie erhobenen Patientendaten aus großen urologischen Kliniken mit entsprechender medizinischer Expertise stammen, während die Daten aus den Vereinigten Staaten und den Niederlanden aus nationalen Tumordatenbanken extrahiert wurden. Somit spiegeln diese Studien fast vollständig die Peniskarzinomneuerkrankungen im

jeweiligen Land wider, während an einem Universitätsklinikum sowie anderen großen urologischen Kliniken eher fortgeschrittene Tumorerkrankungen behandelt werden und ein großer Teil der sehr frühen Stadien in kleineren peripheren Krankenhäusern oder ambulant beim niedergelassenen Urologen oder Dermatologen behandelt werden. Außerdem muss berücksichtigt werden, welches ein erheblicher Teil der Patienten am uro-onkologischen Zentrum in Moskau behandelt wurden, dass wiederum ein hochspezialisiertes Zentrum in Russland ist. Zum anderen können schlechtere Diagnostikmöglichkeiten in peripheren ländlichen Regionen eine Rolle spielen.

	Eigene Daten	Zhu et al. [79]	Graafland et al. [28]
<b>Patientenzahl</b>	276	1263	1986
<b>Tis</b>	3 (1,2%)	-	335 (21,1%)
<b>T1</b>	98 (39,5%)	711 (56,3%), davon 252 (20%) nicht weiter zuzuordnen	796 (50,0%)
<b>T1a</b>	65 (26,2%)	339 (26,8%)	-
<b>T1b</b>	33 (13,3%)	120 (9,5%)	-
<b>T2</b>	89 (35,9%)	306 (24,2%)	362 (22,8%)
<b>T3</b>	51 (20,6%)	224 (17,7%)	80 (5,0%)
<b>T4</b>	7 (2,8%)	22 (1,7%)	18 (1,1%)
<b>Tx</b>	28	0	277
<b>N0</b>	168 (69,1%)	1032 (81,7%)	915 (66,7%)
<b>N+</b>	75 (30,9%)	201 (15,9%)	247 (18%)
<b>N1</b>	19 (7,8%)	51 (4,0%)	93 (6,8%)
<b>N2</b>	25 (10,3%)	42 (3,3%)	117 (8,5%)
<b>N3</b>	31 (12,8%)	53 (4,2%)	37 (2,7%)
<b>Nx</b>	33	30	368

**Tabelle 16: Stadienverteilung im Vergleich mit anderen Studien**

In dem in dieser Studie untersuchten Patientenkollektiv lag bei ca. einem Viertel der Patienten eine Infektion mit einem high-risk HPV-Subtyp sowie eine Überexpression von p16 im Tumorgewebe vor, sodass bei diesen Patienten eine HPV-induzierte Tumorgenese besteht. Dies erscheint sehr niedrig im Vergleich zu einer größeren Metaanalyse von Olesen et al. [54] aus dem Jahre 2019, bei der eine weltweite HPV-Prävalenz in Peniskarzinomen von 50,8% besteht, mit einer Prävalenz von 72,7% in HPV-assoziierten und 19,4% in nicht HPV-assoziierten Subtypen. Zu beachten ist hierbei allerdings die große Differenz in den Prävalenzen der dort analysierten Einzelstudien, welche zwischen 11,6% bei McDaniel et al. [45] und 100% bei Dorfman et al. [23], einer Studie, welche explizit nur HPV-positive Tumoren

analysierte, liegen. Somit ist die in der Studie angegebene Prävalenz aufgrund der sehr heterogenen eingeschlossenen Studien kritisch zu werten. Ebenfalls wurden in die Metaanalyse weltweite Studien einbezogen, sodass auch Patienten aus Afrika oder Südamerika, wo eine deutliche höhere HPV-Prävalenz als in europäischen Ländern besteht, berücksichtigt wurden. Dagegen waren in dieser Studie lediglich eurasische Patienten inkludiert.

In einer Metaanalyse untersuchten Sand et al. 2018 [65] den Einfluss einer HPV-Infektion sowie des p16-Status auf das Überleben von Peniskarzinom-Patienten. Hierbei wurden insgesamt 20 internationale Studien eingeschlossen, wobei die Patientenzahl der einzelnen Studien zwischen 21 und 212 lag. Es bestand lediglich bei zwei Studien von Lont et al. [42] und Djajadiningrat et al. [21] ein signifikanter geringfügiger Überlebensvorteil für HPV-induzierte Peniskarzinome. Diese Studien hatten allerdings mit 171 bzw. 212 Patienten die größten Patientenkohorten der Metaanalyse, sodass sich in der Auswertung ebenfalls ein leichtgradig verbessertes tumorspezifisches Überleben mit einer Hazard Ratio von 0.61 (0.38–0.98) ergibt. Für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben ergaben sich hingegen keine signifikanten Überlebensunterschiede. Diese Daten stehen konträr zu den Ergebnissen aus unserer Studie, wo sich keinerlei signifikante Änderung des metastasenfremen-, tumorspezifischen oder Gesamtüberlebens, sowohl in der Gesamtkohorte als auch in der gesonderten Analyse des usual types, zeigte. Allerdings muss hierbei berücksichtigt werden, dass in den Studien von Lont et al. und Djajadiningrat et al. lediglich eine HPV-Infektion nachgewiesen wurde, jedoch keine Untersuchung des p16-Status erfolgte. Somit wurde in diesen Studien nicht sicher eine HPV-induzierte Tumorgenese nachgewiesen, sondern lediglich eine HPV-Infektion, da nur durch den Nachweis einer Überexpression von p16 eine Virusintegration und damit sicher eine durch HPV induzierte Tumorgenese belegt werden kann. Weiterhin konnte mehrere Studien wie von Bezerra et al. [5] [6] oder Wiener et al. [75] keinerlei Unterschiede für das tumorspezifische Überleben zwischen HPV positiven und negativen Peniskarzinomen feststellen.

Es existieren diverse histologische Subtypen des Peniskarzinoms, welche sich auch in der Prognose hinsichtlich der Mortalität unterscheiden, mit der höchsten Mortalität beim basaloiden Peniskarzinom und der geringsten beim warzigen Karzinom [29]. Auch wenn in dem in dieser Studie untersuchten Patientenkollektiv keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Metastasenfreiheit und dem tumorspezifischen Überleben für die histologische Subtypisierung gefunden werden konnten, lässt sich doch die Tendenz erkennen, dass basaloide Tumoren ein im Vergleich zu den anderen histologischen Subtypen insgesamt eher schlechtes tumorspezifisches und Gesamtüberleben aufweisen. Warzige Karzinome hingegen besitzen eine deutlich bessere Prognose und metastasieren nur selten.



Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in der Literatur wider. So konnten Alvarado-Cabrero et al. in ihrer Studie über basaloide Peniskarzinome eine hohe Rate an Perineuralscheiden- und Gefäßinfiltrationen nachweisen, mit einer ebenfalls überdurchschnittlichen Rate an Lymphknotenmetastasen und einer vergleichsweise schlechten Prognose [2]. Cubilla et al. untersuchten in ihrer Studie 11 Patienten mit einem warzigen Peniskarzinom, wobei sich hierbei ein insgesamt eher langsames Wachstum, sowie eine gute bis mittelmäßige Tumordifferenzierung zeigte [15]. Bereits in einer Studie mit den ersten 100 Patienten konnten wir die Tendenz der besseren Prognose von warzigen im Vergleich zu basaloiden Karzinomen nachweisen, was sich nun an der erweiterten Kohorte bestätigen ließ [32]. Somit sollte bei jeder histologischen Untersuchung von Peniskarzinomen auch der histologische Subtyp untersucht werden, da dieser ebenfalls einen wichtigen Faktor zur Prognoseabschätzung darstellt.

Da die verschiedenen histologischen Subtypen hinsichtlich Ihrer Prognose deutliche Unterschiede aufweisen, erscheint eine Überlebensanalyse bezogen auf den HPV-Status über alle Subtypen hinweg wenig sinnvoll, da je nach Anteil der einzelnen Subtypen in der jeweiligen Kohorte deutliche Unterschiede im Überleben zu erwarten sind. Daher erfolgte in dieser Studie weiterhin die Untersuchung des HPV-Status alleine im usual type als häufigstem Subtyp. Da in dieser, hinsichtlich des histologischen Subtyps, homogenen Kohorte ebenfalls keine Unterschiede im Überleben zwischen HPV-positiven und negativen Tumoren nachweisbar waren, bestätigt dies nochmals die Ablehnung des HPV-Status als prognostischen Faktor. Bei anderen HPV-assoziierten Tumoren wie den Kopf-Hals-Tumoren oder dem Vulva-Karzinom konnte jedoch in größeren Metaanalysen ein signifikanter Überlebensvorteil für HPV-positive Tumoren festgestellt werden. Bei den Kopf-Hals-Tumoren wird dies jedoch nicht auf eine bessere Differenzierung oder eine geringere Metastasierungswahrscheinlichkeit zurückgeführt, sondern auf eine erhöhte Sensitivität gegenüber einer Radiatio oder auch Chemotherapie [36]. Auch beim Vulva-Karzinom besteht eine erhöhte Sensitivität gegenüber einer Radiatio, wobei diese in der Therapie, ebenso wie beim Peniskarzinom, nur eine untergeordnete Rolle spielt. Stattdessen ist hier auch das Erkrankungsalter der Patientinnen relevant, welches bei HPV-positiven Tumoren im Schnitt geringer ist als bei HPV-negativen Vulvakarzinomen. Da jüngere Patientinnen sich oftmals noch regelhafter in gynäkologischer Anbindung befinden, werden diese Tumoren früher diagnostiziert, was die Behandlung und Prognose der Tumorerkrankung verbessert [62]. Häufiger ist auch vor der Tumorentstehung im Rahmen der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung eine Infektion mit einem high-risk-HPV-Subtypen bekannt, sodass bei diesen Patientinnen eine häufigere Kontrolluntersuchung erfolgt. Da für Männer im Rahmen der Vorsorge keine standardmäßigen HPV-Screenings vorgesehen sind, entfällt dieser Faktor für das Peniskarzinom.

In der multivariaten Analyse waren sowohl die fortgeschrittene Lymphknotenmetastasierung, als auch die Infiltration von Lymphgefäßen signifikante Parameter für ein kürzeres tumorspezifisches und Gesamtüberleben. Die Hazard Ratio, also das Risiko, an einem Peniskarzinom zu versterben, stieg im Vergleich zu nodal-negativen Patienten auf 4,9 für Patienten mit einem N2-Status und auf 5,9 im N3-Stadium. Somit bestätigt sich der Lymphknotenbefall als wichtigster prognostischer Parameter, auch in Bezug auf eine spätere Metastasierung, wo das N2- und N3-Stadium ebenfalls mit einem signifikanten Anstieg der Hazard Ratio assoziiert war. Chaux et al. konnten in einer Studie an 193 Patienten eine 10-Jahres-Überlebensrate von 88% für nodal-negative Patienten feststellen, wohingegen sich diese bei Vorliegen von inguinalen Lymphknotenmetastasen auf 46% reduzierte, ebenfalls mit hochsignifikantem Unterschied zwischen beiden Gruppen [9]. Gleichzeitig war das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen signifikant mit einem schlechteren Grading, einer tieferen lokalen Infiltration von Tumorgewebe sowie einem häufigeren Auftreten von Gefäß- und Perineuralscheideninfiltrationen assoziiert. Auch Qu et al. konnten diese Ergebnisse in einer größeren Kohorte mit 380 Patienten bestätigen [61]. Hier fand sich bei Vorliegen einer primären Lymphknotenmetastasierung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein tumorspezifisches Überleben von lediglich 43%, während dieses bei nicht lymphogen metastasierten Patienten bei 87% lag. Diese Ergebnisse unterstreichen die Wichtigkeit einer peniblen Untersuchung der Leisten vor einer geplanten Tumorresektion zur Evaluation von möglichen inguinalen Lymphknotenmetastasen. Auch zeigt sich die Dringlichkeit zur Entwicklung neuer diagnostischer Möglichkeiten zur Evaluation des Lymphknotenstatus, da hierbei in der klinischen Untersuchung aufgrund von nicht tastbaren Mikrometastasen, welche laut Borchers et al. [7] zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits bei ca. 25% der Patienten vorliegen, die Metastasierung unterschätzt wird. Da bei allen Patienten mit nachgewiesener Lymphknotenmetastasierung eine inguinale Lymphadenektomie durchgeführt werden muss, ist auch hier eine Verbesserung der Operationsmethoden anzustreben, um die teilweise erheblichen postoperativen Risiken wie Lymphozelenbildungen und Wundheilungsstörungen zu vermeiden. Durch neue Operationsmethoden wie der endoskopischen oder robotischen Lymphadenektomie konnten diese Komplikationen in den letzten Jahren bereits deutlich reduziert werden, bei vergleichbaren onkologischen Ergebnissen [35].

Die Lymphgefäßinfiltration war bei Patienten ohne nachgewiesene Lymphknotenmetastasen ein signifikanter Parameter für ein kürzeres metastasenfreies Überleben mit einer Hazard Ratio von 2,8. Somit steigt das Risiko einer Fernmetastasierung bei Vorliegen einer Lymphgefäßinfiltration signifikant an, da die Infiltration von Tumorzellen in das lymphatische System bekanntermaßen ein wichtiger Schritt für die Tumorausbreitung darstellt. Auch Li et al. konnten diese Ergebnisse in einer Kohorte mit 891 Patienten bestätigen [38]. Hier war neben dem Vorliegen von Lymphknotenmetastasen auch die Lymphgefäßinfiltration ein signifikanter

Parameter für ein kürzeres Gesamtüberleben. Ebenso war das Vorliegen einer Lymphgefäßinfiltration mit einem schlechteren Outcome bei nodal-negativen Patienten assoziiert. Lopes et al. konnten bereits 1996 in ihrer Studie an 145 brasilianischen Patienten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Lymphgefäßinfiltration und einem kürzeren progressionsfreien Überleben feststellen. Auch Ficarra et al. konnten anhand von 175 Patienten ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Lymphknotenmetastasen bei Vorliegen einer Gefäß- oder Lymphgefäßinfiltration nachweisen [25]. Somit sollte das Vorliegen einer Tumordinfiltration der Lymphgefäße stets bei der Therapieplanung bedacht werden, insbesondere bei nodal negativen Patienten, die evtl. auch von einer frühzeitigen Lymphadenektomie oder einer Sentinel-Lymphknotenbiopsie profitieren könnten. So konnten Wei et al. in einer großen Studie mit 1470 Patienten ohne Fern- oder Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit einem Hochrisiko-Peniskarzinom bei Durchführung einer frühzeitigen Lymphadenektomie trotz klinisch fehlendem Nachweis einer lymphogenen Metastasierung nachweisen [74]. In unserer Kohorte war die Lymphgefäßinfiltration im Gesamtkollektiv lediglich für das tumorspezifische und Gesamtüberleben signifikant, nicht jedoch für das metastasenfreie Überleben. Hier ist jedoch in der Kaplan-Meier-Kurve ebenfalls eine deutliche Tendenz hin zu einem schlechteren Überleben zu erkennen, sodass der P-Wert (0,012) auch nur knapp über dem Signifikanzniveau von 0,05 liegt. Am ehesten ist dies auf die nur geringe Patientenzahl mit 32 Patienten mit einer Lymphgefäßinfiltration zurückzuführen, sodass hier an einem größeren Kollektiv ebenfalls ein signifikanter Unterschied zu erwarten wäre.

Der Einschluss des Gradings, der Lymphgefäßinfiltration und seit der 8. Auflage auch der Perineuralscheideninfiltration in die Klassifikation des Primärtumors für die Differenzierung zwischen pT1a und pT1b ist in dieser Form einzigartig und bei keiner sonstigen Tumorentität zu finden. Diese Kategorisierung muss kritisch hinterfragt werden, da in unserer Studie das pT1b-Stadium das höchste Risiko für ein kürzeres metastasenfreies Überleben im Vergleich zu höheren T-Stadien aufweist und als einziger ein unabhängiger prognostischer Parameter ist. Insbesondere der Einschluss der Lymphgefäßinfiltration in die pT1b-Kategorie erscheint hierbei fraglich, da diese bei nodal-negativen Patienten ebenfalls ein unabhängiger signifikanter Parameter für ein verkürztes metastasenfreies Überleben war. So konnten Zhu et al. in ihren Untersuchungen an 1263 Patienten ein um 2,23-fach erhöhtes Risiko für das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen im pT1b-Stadium feststellen. Ebenfalls bestand im Vergleich zum pT1a-Stadium ein signifikant reduziertes tumorspezifisches Überleben mit einer Hazard Ratio von 4,40. In Anbetracht dieser Ergebnisse sollte die Lymphgefäßinfiltration als wichtiger unabhängiger Parameter in der TNM-Klassifikation des Peniskarzinoms betrachtet werden und nicht als Teil der Einteilung des Primärtumors, insbesondere, da diese Variablen

für lokal fortgeschrittenere Tumoren  $\geq T2$  keine Berücksichtigung mehr finden und somit die Überlebensanalyse der T-Kategorie durch signifikant unabhängige Variablen verfälschen. Andererseits gibt es in der aktuellen Auflage der TNM-Klassifikation durchaus auch sinnvolle Änderungen, so zum Beispiel die neue Kategorisierung des pT2- und pT3-Stadiums. So konnten Li et al. in ihrer Metaanalyse mit 3692 Patienten ein signifikant besseres tumorspezifisches Überleben bei Vorliegen einer Corpus spongiosum Infiltration im Vergleich zur Infiltration des Corpus cavernosum nachweisen, sodass die Differenzierung dieser Tumoren sinnvoll erscheint [39].

Es müssen bei dieser Arbeit sicherlich einige Limitationen berücksichtigt werden. So lagen bei insgesamt 53 Patienten keine histologischen Präparate zur Auswertung des HPV- und p16-Status vor. Da der p16-Status in extern durchgeführten histologischen Berichten in der Regel nicht explizit ausgewertet wurde, konnten diese Patienten für die Auswertung der Überlebensanalyse des HPV-Status nicht berücksichtigt werden. Im Gegenzug lagen bei wenigen Patienten nur die histologischen Präparate ohne genauere Angaben zur TNM-Stadieneinteilung vor, sodass diese für die Auswertung ebenfalls nicht berücksichtigt werden konnten.

Weiterhin handelt es sich bei dieser Arbeit um eine rein retrospektive Datenauswertung, wodurch mögliche Confounder in dieser Studie gegebenenfalls nicht berücksichtigt werden konnten. Es gilt außerdem zu berücksichtigen, dass der größte Teil der Patienten an größeren urologischen Zentren behandelt wurde und somit eine Selektionsbias vorliegen könnte, da Patienten mit einem Carcinoma in situ oder sehr frühen invasiven Peniskarzinom oftmals in kleineren urologischen Kliniken oder gar ambulant beim niedergelassenen Urologen behandelt werden.

Da es sich um eine multizentrische Studie mit Patienten nicht nur aus Deutschland, sondern ebenfalls aus Portugal und Russland handelt, stellt diese Studie einen guten Überblick über Peniskarzinome im europäischen bzw. eurasischen Raum dar. Dennoch konnten regionale und länderspezifische Unterschiede nicht im Detail aufgeschlüsselt werden, auch erlaubt diese Studie nur wenig Aussagekraft über das Auftreten von HPV-assoziierten Peniskarzinomen weltweit, da beispielsweise Regionen wie Afrika oder Südamerika weitaus höhere Inzidenzen an HPV-Infektionen aufweisen.

Eine weitere Limitation ergibt sich aus der Tatsache, dass in dieser Studie die Therapie der Patienten nicht beurteilt werden konnte. So kann nicht garantiert werden, dass jeder Patient auch entsprechend der Leitlinien therapiert wurde und es kann keine Aussage darüber getroffen werden, wann und ob ein palliatives Procedere eingeleitet wurde.

Eine Stärke dieser Arbeit besteht in dem vergleichsweise sehr großen Patientenkollektiv, wobei zu einem Großteil der Patienten auch histologische Präparate zur gezielten Analyse von HPV- und p16-Status vorhanden waren. Außerdem wurde durch erfahrene Referenzpathologen eine einheitliche histologische Subtypisierung vorgenommen. Auch wird

erstmalig eine Gegenüberstellung der einzelnen histologischen Subtypen bzgl. ihrer Prognose und ihrer Metastasierungswahrscheinlichkeit durchgeführt.

## **7 Ausblick und Schlussfolgerungen**

Unsere Ergebnisse belegen, dass die Infektion mit high-risk HPV zwar weiterhin einen der wichtigsten Faktoren für die Entstehung von Peniskarzinomen darstellt, jedoch keinen Einfluss auf die Prognose der Erkrankung besitzt. Seit 2018 ist die HPV-Impfung durch die STIKO auch für Jungen zwischen 9 und 14 Jahren empfohlen. Ob sich hierdurch eine Senkung der Inzidenz des Peniskarzinoms in Deutschland erreichen lässt, wird sich allerdings erst in einigen Jahrzehnten sicher zeigen können, da das Peniskarzinom typischerweise eine Erkrankung des höheren Lebensalters darstellt.

Die lymphogene Metastasierung sowie die Lymphgefäßinfiltration stellen die zentralen Faktoren für die Prognoseabschätzung des Peniskarzinoms dar. Insofern ist eine vollständige klinische Untersuchung mit Palpation der Leisten unabdingbar. Auch das Vorliegen einer Lymphgefäßinfiltration sollte stets durch die Pathologen dokumentiert und in die Therapieentscheidung miteinbezogen werden sowie evtl. auch zu einer frühzeitigen Lymphadenektomie führen. Um die Therapie des Peniskarzinoms in Zukunft zu optimieren, könnten neue bildgebende Verfahren zur frühzeitigen Detektion einer lymphogenen Metastasierung die Prognose weiter verbessern.

Der histologische Subtyp sollte in jeder pathologischen Untersuchung mitbestimmt werden, da sich daraus ebenfalls Rückschlüsse auf die Prognose ziehen lassen. So sollte besonders bei basaloiden Karzinomen stets eine aggressive Therapie verfolgt werden, während bei warzigen Karzinomen auch ein abwartendes Verhalten zu rechtfertigen wäre.

Die histologische Einteilung des Primärtumors, insbesondere des pT1b-Stadiums, erscheint fraglich und sollte in Anbetracht des Stellenwertes einer Lymphgefäßinfiltration für die Prognose überdacht werden.

## **8 Literaturverzeichnis**

1. Agrawal A, Pai D, Ananthakrishnan N, Smile SR, Ratnakar C (2000) The histological extent of the local spread of carcinoma of the penis and its therapeutic implications. *BJU Int* 85:299–301
2. Alvarado-Cabrero I, Sanchez DF, Piedras D, Rodriguez-Gómez A, Rodriguez IM, Fernandez-Nestosa MJ, Hernández-Toriz N, Cubilla AL (2017) The variable morphological spectrum of penile basaloid carcinomas: differential diagnosis, prognostic factors and outcome report in 27 cases classified as classic and mixed variants. *Appl Cancer Res* 37:3
3. Araldi RP, Assaf SMR, Carvalho RF de, Carvalho MACR de, Souza JM de, Magnelli RF, Módolo DG, Roperto FP, Stocco R de C, Beçak W (2017) Papillomaviruses: a systematic review. *Genet Mol Biol* 40:1–21
4. Barreto JE, Velazquez EF, Ayala E, Torres J, Cubilla AL (2007) Carcinoma cuniculatum: a distinctive variant of penile squamous cell carcinoma: report of 7 cases. *Am J Surg Pathol* 31:71–75
5. Bezerra AL, Lopes A, Santiago GH, Ribeiro KC, Latorre MR, Villa LL (2001) Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *Cancer* 91:2315–2321
6. Bezerra SM, Chaux A, Ball MW, Faraj SF, Munari E, Gonzalez-Roibon N, Sharma R, Bivalacqua TJ, Burnett AL, Netto GJ (2015) Human papillomavirus infection and immunohistochemical p16(INK4a) expression as predictors of outcome in penile squamous cell carcinomas. *Hum Pathol* 46:532–540
7. Borchers H, Jakse G (2005) [Lymphadenectomy for penile cancer. Diagnostic and prognostic significance as well as therapeutic benefit]. *Urol Ausg A* 44:657–661
8. Boyer SN, Wazer DE, Band V (1996) E7 protein of human papilloma virus-16 induces degradation of retinoblastoma protein through the ubiquitin-proteasome pathway. *Cancer Res* 56:4620–4624
9. Chaux A, Caballero C, Soares F, Guimarães GC, Cunha IW, Reuter V, Barreto J, Rodríguez I, Cubilla AL (2009) The prognostic index: a useful pathologic guide for prediction of nodal metastases and survival in penile squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 33:1049–1057
10. Chaux A, Soares F, Rodríguez I, Barreto J, Lezcano C, Torres J, Velazquez EF, Cubilla AL (2010) Papillary squamous cell carcinoma, not otherwise specified (NOS) of the penis: clinicopathologic features, differential diagnosis, and outcome of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 34:223–230
11. Chaux A, Tamboli P, Ayala A, Soares F, Rodríguez I, Barreto J, Cubilla AL (2010) Warty-basaloid carcinoma: clinicopathological features of a distinctive penile neoplasm. Report of 45 cases. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc* 23:896–904
12. Crook J, Ma C, Grimard L (2009) Radiation therapy in the management of the primary penile tumor: an update. *World J Urol* 27:189–196
13. Cubilla AL, Ayala MT, Barreto JE, Bellasai JG, Noël JC (1996) Surface adenosquamous carcinoma of the penis. A report of three cases. *Am J Surg Pathol* 20:156–160
14. Cubilla AL, Reuter VE, Gregoire L, Ayala G, Ocampos S, Lancaster WD, Fair W (1998) Basaloid squamous cell carcinoma: a distinctive human papilloma virus-related penile neoplasm: a report of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 22:755–761

15. Cubilla AL, Velazques EF, Reuter VE, Oliva E, Mihm MCJ, Young RH (2000) Warty (condylomatous) squamous cell carcinoma of the penis: a report of 11 cases and proposed classification of „verruciform“ penile tumors. *Am J Surg Pathol* 24:505–512
16. Cubilla AL, Velazquez EF, Young RH (2004) 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* 28:895–900
17. Cubilla AL, Lloveras B, Alemany L, Alejo M, Vidal A, Kasamatsu E, Clavero O, Alvarado-Cabrero I, Lynch C, Velasco-Alonso J, Ferrera A, Chaux A, Klaustermeier J, Quint W, de Sanjosé S, Muñoz N, Bosch FX (2012) Basaloid squamous cell carcinoma of the penis with papillary features: a clinicopathologic study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 36:869–875
18. Cunha IW, Guimaraes GC, Soares F, Velazquez E, Torres JJ, Chaux A, Ayala G, Cubilla AL (2009) Pseudoglandular (adenoid, acantholytic) penile squamous cell carcinoma: a clinicopathologic and outcome study of 7 patients. *Am J Surg Pathol* 33:551–555
19. Daling JR, Krieger JN Penile cancer: Importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease - Daling - 2005 - International Journal of Cancer - Wiley Online Library. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.21009>
20. de Vries HM, Brouwer OR, Heijmink S, Horenblas S, Vegt E (2019) Recent developments in penile cancer imaging. *Curr Opin Urol* 29:150–155
21. Djajadiningrat RS, Jordanova ES, Kroon BK, van Werkhoven E, de Jong J, Pronk DTM, Snijders PJF, Horenblas S, Heideman DAM (2015) Human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer and association with clinical outcome. *J Urol* 193:526–531
22. Doorbar J (2005) The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol* 32 Suppl 1:S7-15
23. Dorfman S, Cavazza M, Cardozo J (2006) Penile cancer associated with so-called low-risk human papilloma virus. Report of five cases from rural Venezuela. *Trop Doct* 36:232–233
24. Douglawi A, Masterson TA (2019) Penile cancer epidemiology and risk factors: a contemporary review. *Curr Opin Urol* 29:145–149
25. Ficarra V, Zattoni F, Cunico SC, Galetti TP, Luciani L, Fandella A, Guazzieri S, Maruzzi D, Sava T, Siracusano S, Pilloni S, Tasca A, Martignoni G, Gardiman M, Tardanico R, Zambolin T, Cisternino A, Artibani W (2005) Lymphatic and vascular embolizations are independent predictive variables of inguinal lymph node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis: Gruppo Uro-Oncologico del Nord Est (Northeast Uro-Oncological Group) Penile Cancer data base data. *Cancer* 103:2507–2516
26. Ficarra V, Akduman B, Bouchot O, Palou J, Tobias-Machado M (2010) Prognostic factors in penile cancer. *Urology* 76:S66-73
27. Gissmann L, Boshart M, Dürst M, Ikenberg H, Wagner D, zur Hausen H (1984) Presence of human papillomavirus in genital tumors. *J Invest Dermatol* 83:26s–28s
28. Graafland NM, Verhoeven RHA, Coebergh J-WW, Horenblas S (2011) Incidence trends and survival of penile squamous cell carcinoma in the Netherlands. *Int J Cancer* 128:426–432

29. Hakenberg OW, Dräger DL, Erbersdobler A, Naumann CM, Jünemann K-P, Protzel C (2018) The Diagnosis and Treatment of Penile Cancer. *Dtsch Arzteblatt Int* 115:646–652
30. Hansen BT, Orumaa M, Lie AK, Brennhovd B, Nygård M (2018) Trends in incidence, mortality and survival of penile squamous cell carcinoma in Norway 1956-2015. *Int J Cancer* 142:1586–1593
31. Hernandez BY, Barnholtz-Sloan J, German RR, Giuliano A, Goodman MT, King JB, Negoita S, Villalon-Gomez JM (2008) Burden of invasive squamous cell carcinoma of the penis in the United States, 1998-2003. *Cancer* 113:2883–2891
32. Hölter S, Khalmurzaev O, Pryalukhin A, Loertzer P, Janssen M, Heinzlbecker J, Ueberdiek S, Pfuhl T, Smola S, Agaimy A, Geppert C, Loertzer H, Krah X, Wunderlich H, Wagenpfeil S, Bohle RM, Stöckle M, Matveev V, Hartmann A, Junker K (2019) Challenging the prognostic impact of the new WHO and TNM classifications with special emphasis on HPV status in penile carcinoma. *Virchows Arch Int J Pathol* 475:211–221
33. Hu X, Huang J, Wen S, Fu J, Chen M (2017) Comparison of efficacy between brachytherapy and penectomy in patients with penile cancer: a meta-analysis. *Oncotarget* 8:100469–100477
34. Kayes O, Ahmed HU, Arya M, Minhas S (2007) Molecular and genetic pathways in penile cancer. *Lancet Oncol* 8:420–429
35. Kharadjian TB, Matin SF, Pettaway CA (2014) Early experience of robotic-assisted inguinal lymphadenectomy: review of surgical outcomes relative to alternative approaches. *Curr Urol Rep* 15:412
36. Kobayashi K, Hisamatsu K, Suzui N, Hara A, Tomita H, Miyazaki T (2018) A Review of HPV-Related Head and Neck Cancer. *J Clin Med* 7:
37. Koch-Institut R (2017) Krebs in Deutschland für 2013/2014. Robert Koch-Institut
38. Li K, Sun J, Wei X, Wu G, Wang F, Fan C, Yuan H (2019) Prognostic value of lymphovascular invasion in patients with squamous cell carcinoma of the penis following surgery. *BMC Cancer* 19:476
39. Li Z, Li X, Lam W, Cao Y, Geng J, Ornellas AA, Zhou F, Han H (2021) Corpora Cavernosa invasion vs. Corpus Spongiosum invasion in Penile Cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Cancer* 12:1960–1966
40. Lont AP, Besnard APE, Gallee MPW, van Tinteren H, Horenblas S (2003) A comparison of physical examination and imaging in determining the extent of primary penile carcinoma. *BJU Int* 91:493–495
41. Lont AP, Gallee MPW, Meinhardt W, van Tinteren H, Horenblas S (2006) Penis conserving treatment for T1 and T2 penile carcinoma: clinical implications of a local recurrence. *J Urol* 176:575–580; discussion 580
42. Lont AP, Kroon BK, Horenblas S, Gallee MPW, Berkhof J, Meijer CJLM, Snijders PJF (2006) Presence of high-risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. *Int J Cancer* 119:1078–1081
43. Mahto M, Nathan M, O'Mahony C (2010) More than a decade on: review of the use of imiquimod in lower anogenital intraepithelial neoplasia. *Int J STD AIDS* 21:8–16
44. Maranda EL, Nguyen AH, Lim VM, Shah VV, Jimenez JJ (2016) Erythroplasia of Queyrat treated by laser and light modalities: a systematic review. *Lasers Med Sci* 31:1971–1976



45. McDaniel AS, Hovelson DH, Cani AK, Liu C-J, Zhai Y, Zhang Y, Weizer AZ, Mehra R, Feng FY, Alva AS, Morgan TM, Montgomery JS, Siddiqui J, Sadis S, Bandla S, Williams PD, Cho KR, Rhodes DR, Tomlins SA (2015) Genomic Profiling of Penile Squamous Cell Carcinoma Reveals New Opportunities for Targeted Therapy. *Cancer Res* 75:5219–5227
46. Mentrikoski MJ, Frierson HFJ, Stelow EB, Cathro HP (2014) Lymphoepithelioma-like carcinoma of the penis: association with human papilloma virus infection. *Histopathology* 64:312–315
47. Mink J, Khalmurzaev O, Hölter S, Pryalukhin A, Heinzlbecker J, Lohse S, Bende K, Lobo J, Henrique R, Loertzer H, Steffens J, Jerónimo C, Wunderlich H, Bohle R, Stöckle M, Matveev V, Hartmann A, Junker K. (2022) Prognoseparameter des Peniskarzinoms: eine internationale multizentrische Studie. 62. Jahrestagung der Südwestdeutschen Gesellschaft für Urologie e.V. Koblenz, 22.-25.06.2022. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; DocV2.6.
48. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM (2016) The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 70:93–105
49. Montes Cardona CE, García-Perdomo HA (2017) Incidence of penile cancer worldwide: systematic review and meta-analysis. *Rev Panam Salud Publica Pan Am J Public Health* 41:e117–e117
50. Mueller-Lisse UG, Scher B, Scherr MK, Seitz M (2008) Functional imaging in penile cancer: PET/computed tomography, MRI, and sentinel lymph node biopsy. *Curr Opin Urol* 18:105–110
51. Naumann CM, van der Horst C, Volkmer B, Kurtz F, Martínéz Portillo FJ, Seif C, Hautmann S, Braun PM, Hautmann R, Jünemann K-P (2006) [The influence of the T stage on the risk of metastasis of penis cancer: T1 vs. T2]. *Urol Ausg A* 45:1424, 1426–1430
52. Naumann CM, Alkatout I, Al-Najar A, Korda JB, Hegele A, Bolenz C, Ziegler H, Klöppel G, Juenemann K-P, van der Horst C (2008) Lymph-node metastases in intermediate-risk squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* 102:1102–1106
53. Nicolai N, Sangalli LM, Necchi A, Giannatempo P, Paganoni AM, Colecchia M, Piva L, Catanzaro MA, Biondi D, Stagni S, Torelli T, Raggi D, Faré E, Pizzocaro G, Salvioni R (2016) 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* 14:323–330
54. Olesen TB, Sand FL, Rasmussen CL, Albieri V, Toft BG, Norrild B, Munk C, Kjær SK (2019) Prevalence of human papillomavirus DNA and p16(INK4a) in penile cancer and penile intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 20:145–158
55. Ornellas AA, Seixas AL, Marota A, Wisnesky A, Campos F, de Moraes JR (1994) Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. *J Urol* 151:1244–1249
56. Ozsahin M, Jichlinski P, Weber DC, Azria D, Zimmermann M, Guillou L, Bulling S, Moeckli R, Mirimanoff RO, Zouhair A (2006) Treatment of penile carcinoma: to cut or not to cut? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 66:674–679
57. Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D, Williams MB, Osai W, Kincaid M, Wen S, Thall PF, Pettaway CA (2010) Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 28:3851–3857

58. Pal A, Kundu R (2019) Human Papillomavirus E6 and E7: The Cervical Cancer Hallmarks and Targets for Therapy. *Front Microbiol* 10:3116
59. Protzel C, Hakenberg OW (2009) Chemotherapy in patients with penile carcinoma. *Urol Int* 82:1–7
60. Protzel C, Hakenberg OW (2020) [Penile cancer : Diagnosis and treatment]. *Urol Ausg A* 59:209–218
61. Qu XM, Siemens DR, Louie AV, Yip D, Mahmud A (2018) Validation of predictors for lymph node status in penile cancer: Results from a population-based cohort. *Can Urol Assoc J J Assoc Urol Can* 12:119–125
62. Rasmussen CL, Sand FL, Hoffmann Frederiksen M, Kaae Andersen K, Kjaer SK (2018) Does HPV status influence survival after vulvar cancer? *Int J Cancer* 142:1158–1165
63. Rubin MA, Kleter B, Zhou M, Ayala G, Cubilla AL, Quint WG, Pirog EC (2001) Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. *Am J Pathol* 159:1211–1218
64. Sanchez DF, Rodriguez IM, Piris A, Cañete S, Lezcano C, Velazquez EF, Fernandez-Nestosa MJ, Mendez-Pena JE, Hoang MP, Cubilla AL (2016) Clear Cell Carcinoma of the Penis: An HPV-related Variant of Squamous Cell Carcinoma: A Report of 3 Cases. *Am J Surg Pathol* 40:917–922
65. Sand FL, Rasmussen CL, Frederiksen MH, Andersen KK, Kjaer SK (2018) Prognostic Significance of HPV and p16 Status in Men Diagnosed with Penile Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 27:1123–1132
66. Schlenker B, Gratzke C, Seitz M, Bader MJ, Reich O, Schneede P, Hungerhuber E, Stief CG, Tilki D (2011) Fluorescence-guided laser therapy for penile carcinoma and precancerous lesions: long-term follow-up. *Urol Oncol* 29:788–793
67. Sherr CJ, McCormick F (2002) The RB and p53 pathways in cancer. *Cancer Cell* 2:103–112
68. Talis AL, Huibregtse JM, Howley PM (1998) The role of E6AP in the regulation of p53 protein levels in human papillomavirus (HPV)-positive and HPV-negative cells. *J Biol Chem* 273:6439–6445
69. Tang DH, Yan S, Ottenhof SR, Draeger D, Baumgarten AS, Chipollini J, Protzel C, Zhu Y, Ye D-W, Hakenberg OW, Horenblas S, Watkin NA, Spiess PE (2017) Glansctomy as Primary Management of Penile Squamous Cell Carcinoma: An International Study Collaboration. *Urology* 109:140–144
70. Teichman JMH, Mannas M, Elston DM (2018) Noninfectious Penile Lesions. *Am Fam Physician* 97:102–110
71. Van Doorslaer K, Burk RD (2012) Association between hTERT activation by HPV E6 proteins and oncogenic risk. *Virology* 433:216–219
72. Velazquez EF, Melamed J, Barreto JE, Aguero F, Cubilla AL (2005) Sarcomatoid carcinoma of the penis: a clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 29:1152–1158
73. Vieira CB, Feitoza L, Pinho J, Teixeira-Júnior A, Lages J, Calixto J, Coelho R, Nogueira L, Cunha I, Soares F, Silva GEB (2020) Profile of patients with penile cancer in the region with the highest worldwide incidence. *Sci Rep* 10:2965

74. Wei Z, Yu Z, Li H, Peng W, Zhang J, Zhang Y, Song W, Liu J, Yang W, Wang T (2019) The appropriate number of negative lymph nodes dissection for nonmetastatic penile cancer. *Andrologia* 51:e13154
75. Wiener JS, Effert PJ, Humphrey PA, Yu L, Liu ET, Walther PJ (1992) Prevalence of human papillomavirus types 16 and 18 in squamous-cell carcinoma of the penis: a retrospective analysis of primary and metastatic lesions by differential polymerase chain reaction. *Int J Cancer* 50:694–701
76. Wittekindt C, Wagner S, Mayer CS, Klussmann JP (2012) Basics of tumor development and importance of human papilloma virus (HPV) for head and neck cancer. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 11:Doc09
77. World Health Organisation Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, penis, male, all ages. URL: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map>
78. Yao K, Chen Y, Ye Y, Wu Z, Chen D, Han H, Li Z, Liu Z, Wang Y, Qin Z, Li Y, Li Z, Zhou F (2021) Lymph Node Mapping in Patients with Penile Cancer Undergoing Pelvic Lymph Node Dissection. *J Urol* 205:145–151
79. Zhu Y, Gu W-J, Xiao W-J, Wang B-H, Azizi M, Spiess PE, Ye D-W (2019) Important Therapeutic Considerations in T1b Penile Cancer: Prognostic Significance and Adherence to Treatment Guidelines. *Ann Surg Oncol* 26:685–691
80. zur Hausen H (1999) Papillomaviruses in human cancers. *Proc Assoc Am Physicians* 111:581–587
81. zur Hausen H (2002) Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2:342–350
82. Cancer Today. URL: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=276&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&group\\_cancer=1&include\\_nmsc=1&include\\_nmsc\\_other=1](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=276&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1)
83. (2020) Konsultationsfassung S-3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Peniskarzinoms Version 1.01 - April 2020 AWMF-Registernummer: 043-042OL.
84. (2018) Hakenberg, O.W., et al., Guidelines on penile cancer. 2018, European Association of Urology (EAU): Arnhem, The Netherlands.

## **9 Publikationen**

### **Vorträge**

62. Jahrestagung der Südwestdeutschen Gesellschaft für Urologie, 22. – 25. 06.2022, Koblenz, Prognoseparameter des Peniskarzinoms: eine internationale multizentrische Studie

74. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie, 21. – 24.09.2022, Hamburg, Differentiation of prognosis in penile cancer: an international multicenter study

35. Deutscher Krebskongress, 13. – 16.11.2022, Berlin, Clinical and histopathological characterization of penile carcinomas with focus on HPV-status and histological subtype

### **Geplante Publikationen**

Mink J., Khalmurzaev O., Hölters S., Pryalukhinc A., Heinzelbecker J., Lohse S., Bende K., Lobo J., Henrique R., Loertzer H., Steffens J., Jerónimo C., Wunderlich H., Bohle RM., Stöckle M., Matveev V., Hartmann A., Junker K. (2023) Clinical and histopathological characterization of penile carcinomas with focus on HPV-status and histological subtype

## **10 Danksagung**

Mein größter Dank gilt Frau Prof. Dr. Kerstin Junker für die Überlassung des Themas. Durch Ihre kompetente Betreuung und Beratung sowie die Begeisterung zum wissenschaftlichen Arbeiten war der Abschluss dieser Doktorarbeit überhaupt möglich.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Michael Stöckle für die Möglichkeit neben der Arbeit in seiner Klinik zu promovieren und für das Wecken meines Interesses an der Urologie.

Weiterhin möchte ich meinem Vater Dieter, meiner Verlobten Lisa sowie meiner Schwester Nina danken, die mir die ganze Zeit über bedingungslos zur Seite standen und stets an mich geglaubt haben.

## **11 Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.