

- ▶ Trotz der verbesserten Therapieoptionen bleiben die **funktionellen und onkologischen Ergebnisse** bei der Behandlung des Peniskarzinoms vielfach enttäuschend.
- ▶ Ein zunehmendes Verständnis der zugrunde liegenden Tumorbiologie, insbesondere Erkenntnisse zum **HPV- und EGFR-Status**, brachten zuletzt erfolgversprechende klinische Studien auf den Weg; zudem wird gegenwärtig die gezielte Immuntherapie mittels **Immun-Checkpoint-Inhibitoren** bei therapierefraktärem Peniskarzinom geprüft.



Von zielgerichteten Therapien und gezielter Immuntherapie

Neue Therapiekonzepte beim Peniskarzinom

Das Peniskarzinom gilt in den westlichen Industrieländern mit einer Neuerkrankungsrate von unter 1/100.000 als sogenannte seltene Erkrankung. In Österreich wurden 2015 lediglich 68 neue Fälle registriert.¹ International zeigt sich eine große Varianz in der Inzidenzrate. Die besonders niedrige Inzidenz in Israel (0,04/100.000) weist auf die Risikoreduktion durch frühkindliche Zirkumzision hin. Umgekehrt unterstreichen höhere Werte in Schwellen- und Entwicklungsländern die Bedeutung der Hygiene und HPV-Durchseuchung.² Die Behandlungsprinzipien des Peniskarzinoms durchliefen in den letzten Jahren und Jahrzehnten grundlegende Veränderungen, wobei auch zunehmend Aspekte der molekularen Tumorbiologie und Immunologie in die Behandlungskonzepte integriert werden. In dieser Übersichtsarbeit sollen aktuelle Erkenntnisse mit Schwerpunkt auf immuntherapeutische Ansätze diskutiert werden.

In 50 % HPV-assoziiert

95 % aller Peniskarzinome sind histologisch Plattenepithelkarzinome und nehmen ihren Ursprung im Bereich des inneren Vorhautblatts und der Glans.³ Seit der Jahrtausendwende wird der Assoziation mit humanen Papillomviren (HPV) in der Forschung zunehmend Beachtung geschenkt. In der Hälfte aller Peniskarzinome lässt sich in den Tumorzellen HPV-DNA nachweisen.⁴ Die Karzinogenese HPV-assoziiierter Peniskarzinome verläuft über einen spezifischen, HPV-abhängigen Pathway. Die andere Hälfte der Pe-

niskarzinome entwickelt sich auf Basis chronischer Inflammation. Letzteres erklärt die Bedeutung einer Phimose mit chronischer Balanoposthitis, welche die Wahrscheinlichkeit zur Bildung eines Peniskarzinoms deutlich erhöht, gleichzeitig aber auch die Diagnosestellung wesentlich erschwert. Rauchen stellt einen weiteren Risikofaktor dar.⁵

HPV-Impfempfehlung

Immunhistochemisch lässt sich bei HPV-assoziierten Karzinomen in fast allen Fällen eine Expression von p16 nachweisen, welche in der klinischen Praxis eine Differenzierung mit Anpassung des Behandlungsschemas erlaubt. Hinsichtlich der Prognose erweisen sich HPV-assoziierte Peniskarzinome als geringfügig günstiger.⁶ Analog zum Zervixkarzinom, welches fast ausschließlich HPV-abhängig entsteht, spielt auch beim Peniskarzinom der HPV-high-Risk-Stamm 16, welcher in 63 % aller HPV-assoziierten Peniskarzinome nachgewiesen werden kann, eine vorrangige Rolle.⁷ Da jene HPV-assoziierten Stämme, die üblicherweise in die Tumorgenese involviert sind, von der modernen HPV-Impfung abgedeckt werden, ergibt sich eine Empfehlung zur Impfung sowohl der Burschen als auch der Mädchen. In Österreich wird dies seit einigen Jahren umgesetzt, in Deutschland folgte im April 2018 eine dahingehende Empfehlung der Ständigen Impfkommision (STIKO). Dies gilt umso mehr, da aufgrund des



Dr. Mathias Tischler



**Prim. Univ.-Doz.
Dr. Eugen Plas, FEBU,
FECSM**

Abteilung für Urologie, Hanusch-Krankenhaus, Wien

erfolgreichen Zervixkarzinom-Screeningprogramms die nunmehr häufigste HPV-assoziierte Tumorerkrankung in den USA Oropharynxkarzinome darstellen und diese mehrheitlich Männer betreffen.^{8, 9} Mit der aus der Primärprävention mittels Impfung resultierenden Reduktion der Neuerkrankungsrate ist allerdings erst in über 30 Jahren zu rechnen. Bereits HPV-infizierte Zielepithelien lassen sich mit der gegen HPV-Hüllproteine gerichteten Impfung nicht sanieren.⁴

Penile intraepitheliale Neoplasien: Unterschiedliche Präkanzerosen sind bekannt, darunter Balanitis xerotica obliterans und Erythroplasia de Queyrat (syn. Morbus Bowen). Diese werden unter dem Begriff penile intraepitheliale Neoplasien (PeIN), früher Carcinoma in situ genannt, zusammengefasst und können in invasive Peniskarzinome übergehen. Ebenso können diese im Umfeld von Peniskarzinomen existieren und im histolo-

gischen Schnittrand aufscheinen. Die HPV-Assoziation unter diesen Präkanzerosen ist mit über 80 % besonders ausgeprägt.¹⁰

Eine randomisiert kontrollierte Studie an Patientinnen mit zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) zeigte in der topischen Behandlung mit dem immunmodulatorischen Wirkstoff Imiquimod Komplettremissionsraten von circa 50 %.¹¹ Diese Lokaltherapie bewirkt unter anderem die vermehrte Sekretion von TNF-Alpha, Interleukin-6 und Toll-like-Rezeptor-7, wodurch die Bekämpfung durch das Immunsystem aktiviert wird. Qualitativ gleichwertige Daten bezüglich der histologisch eng verwandten PeIN existieren nicht, zuletzt konnte eine Analyse von 48 publizierten Fällen eine sehr gute Wirksamkeit mit Komplettremissionen bis 68 % zeigen.¹² Die Off-Label-Anwendung erfolgt üblicherweise 5-mal/Woche für 4–6 Wochen und weist eine sehr gute Verträglichkeit auf.¹³

Stadienabhängige Therapie

Hat sich ein Peniskarzinom manifestiert, unterscheidet sich die Behandlung je nach Stadium grundlegend. Im lokalisierten Stadium der Erkrankung galt lange Zeit die Total- oder Teilamputation des Penis als State-of-the-Art, tumorfreie Resektionsränder von 2–3 Zentimetern wurden aufgrund der Aggressivität der Erkrankung früher gefordert. Inzwischen werden nach Möglichkeit organerhaltende Operationsmethoden angewendet, womit dem Umstand der ausgeprägten psychosozialen Auswirkungen eines Peniskarzinoms im Allgemeinen und des destruktiven Verfahrens im Speziellen Rechnung getragen wird. Unterstützt wird dieser Paradigmenwechsel durch Studien, die zeigten, dass im Falle eines Lokalrezidivs mit keiner erhöhten Mortalität zu rechnen ist.^{14, 15} Auch mittels Laser-, Strahlen- und Brachytherapie ist, bei passender Indikation, eine langfristige Rezidivfreiheit erreichbar.¹⁶

Beträgt die Tumorausdehnung in der histologischen Aufarbeitung pT1b (pT1 Tumore mit Lymphangioinvasion) oder darüber, besteht im Falle eines klinischen NO-Status die Indikation zum invasiven

Lymphknotenstaging im Sinne einer beidseitigen modifizierten inguinalen Lymphknotendissektion (offen oder minimal invasiv) oder einer dynamischen Sentinel-Lymphknoten-Biopsie.¹⁶ Die Notwendigkeit ergibt sich aus dem hohen lymphogenen Metastasierungspotenzial mit okkulten Mikrometastasierung in bis zu 25 % der Fälle. Die hohe Falsch-negativ-Rate der Schnittbildgebung konnte bis dato auch mittels FDG-PET (18F-Fluorodeoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomografie) nicht ausreichend verbessert werden.¹⁷ Die okkulte inguinale Mikrometastasierung stellt einen obligaten, potenziell kurativ behandelbaren Zwischenschritt in der systemischen Metastasierung des Peniskarzinoms dar, weshalb der chirurgischen Intervention in diesem Stadium entscheidende Bedeutung zukommt.¹⁸ Der signifikante positive Einfluss auf das Langzeitüberleben gegenüber einer Lymphadenektomie erst bei Lokalrezidiv ist seit über 20 Jahren durch eine prospektiv randomisierte Studie belegt.¹⁹

Das Ausmaß der Lymphknotenmetastasierung ist der bedeutendste prognostische Faktor beim Peniskarzinom. Während das 5-Jahres-Überleben im pNO-Stadium 85 % beträgt, sinkt es auf 29–40 % bei positiven inguinalen Lymphknoten und beträgt unter 10 % für Patienten, bei denen pelvine Lymphknotenmetastasen vorliegen.²⁰ Insofern ist auch weiterhin das Hauptaugenmerk auf die Früherkennung des Karzinoms zu legen, da die Erfolge der etablierten multimodalen Therapiekonzepte im metastasierten Stadium noch immer begrenzt sind.

Therapieoptionen

Der Einsatz der Chemotherapie verbessert die Überlebensrate. Im adjuvanten Setting bei pN2-3-Tumoren gilt die Kombination von Ifosfamid oder 5-Fluorouracil mit platin- und taxanbasierter Chemotherapie als wirksam. Im palliativen Setting muss die hohe Toxizität dieser Therapien besonders beachtet werden. Eine neoadjuvante Chemotherapie wird bei fixierten Lymphknoten empfohlen. Insge-

samt sind die Guideline-Empfehlungen mangels großer randomisierter Studien meist schwach.¹⁶

Neue Erkenntnisse zur Tumorgenese und -metastasierung ergaben eine Vielzahl molekularer Ansatzpunkte, wobei die Erforschung der klinischen Wertigkeit und Nutzung als molekulare Targets größtenteils noch in den Anfängen steckt.^{21–23}

Zielgerichtete Therapien haben derzeit insbesondere den Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) im Visier, welcher bei bis über 90 % der Peniskarzinome überexprimiert wird.²⁴ Cetuximab und Panitumumab zeigten in Fallstudien objektives Ansprechen bei einem Teil der Patienten. Der EGFR-TKI Dacomitinib wurde zuletzt in einer Phase-II-Studie an 28 Patienten getestet, wobei sich eine objektive Ansprechrate von 32 % ergab.²⁵ Für eine abschließende Einschätzung dieser Präparate sind die vorliegenden Resultate aber noch nicht ausreichend. Ebenso wurden andere, aus der Therapie des Nierenzellkarzinoms bekannte Anti-VEGF-TKI, Pazopanib und Sunitinib, untersucht. Auch diese bisherigen Resultate sind lediglich Untersuchungen mit kleinen Fallzahlen, in denen deren Effizienz noch nicht klar gezeigt werden konnte. Eine laufende Phase-II-Studie (PAZOPEN, NCT02279576) zur Kombination von Pazopanib und wöchentlich Paclitaxel nach Progress unter cisplatinbasierter Chemotherapie wird weitere Erkenntnisse bringen.

Immuntherapien: Auf verschiedenen Wegen wird versucht, eine spezifische Immunantwort auf HPV-infizierte Zellen zu induzieren.²¹ Ein interessantes Therapiekonzept wird vom immunotherapeutischen Wirkstoff VGX-3100 (Invio Pharmaceuticals®) verfolgt. Dabei werden synthetische DNA-Plasmide von HPV-Protein-DNA intramuskulär appliziert, um eine HPV-spezifische T-Zell-Aktivierung zu bewirken. In einer placebokontrollierten doppelblinden Studie an 167 Patientinnen mit zervikaler intraepithelialer Neoplasie CIN 2/3, welche HPV-16 und HPV-18 assoziiert waren, zeigte sich bei sehr guter Verträglichkeit in 48 % der Fälle eine histopathologische Regression

zu CIN 1 oder niedriger versus 30 % unter Placebo.²⁶ Über eine mögliche Wirksamkeit beim Peniskarzinom, z. B. im adjuvanten Setting oder als Kombinationstherapie im metastasierten Stadium, wird spekuliert.²⁷

Des Weiteren wurden PD-1/PD-L1-gerichtete Immun-Checkpoint-Inhibitoren in Einzelfällen mit unterschiedlichen Erfolgen eingesetzt, wobei eine Studie an 23 histologischen Präparaten von Patienten mit Peniskarzinom nur in 5 (22 %) der Fälle eine PD-L1-Expression nachwies. Derzeit laufende Phase-II-Studien mit Pembrolizumab untersuchen die Wirksamkeit einer darauf basierenden Therapie.²³

NIH-Studien: Weiters finden sich unter den laufenden Studien des National Institutes of Health (NIH) Studien zum Einsatz von Nivolumab und Ipilimumab,

Cabozantinib und Nivolumab mit oder ohne **Ipilimumab**, Pembrolizumab sowie Afatinib im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium-IV-Peniskarzinom. Ebenso läuft eine Impfstudie zum Einsatz von INO-3112 (DNA-Plasmid-encoding Interleukin-12/HPV DNA Plasmids Therapeutic Vaccine) und Durvalumab bei Patienten mit rezidivierendem oder metastasiertem HPV-assoziiertem Malignom.

Zusammenfassung

Von der Primärprävention bis zur Behandlung palliativer Fälle finden auf immunologischen Erkenntnissen basierende Therapien Einzug in die Behandlung des Peniskarzinoms. Im Moment muss das onkologische Outcome im Stadium der Lymphknotenmetastasierung als oftmals enttäuschend erachtet werden,

doch besteht begründeter Anlass zur Hoffnung, dass die vielen neuen Behandlungsansätze in Zukunft eine hoffnungsvollere Prognose ermöglichen. ■

- 1 Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2016, Statistik Austria. Available from: http://www.statistik.at/web_de/services/publikationen/4/index.html, Mar. 2018
- 2 Dillner J et al., Scand J Urol Nephrol Suppl 2000; (205):189–93
- 3 Schoeneich G et al., Andrologia 199; 31(S1):17–20
- 4 Schneede P, Schlenker B, Der Urologe 2018; 57(4):413–417
- 5 Calmon MF et al., ScientificWorldJournal 2011; 11:269–282
- 6 Lont AP et al., Int J cancer 2006; 119(5):1078–1081
- 7 Lebelo R et al., J med virol 2014; 86(2):257–265
- 8 Jin P et al., JAMA 2018; 319(10):1058
- 9 Pytymia K et al., Oral oncology 2014; 50(5):380–386
- 10 Diorio GJR, Giuliano AR, Urologic Clinics 2016; 43(4):419–425
- 11 Grimm C et al., Obstetrics & Gynecology 2012; 120(1):152–159
- 12 Deen K, Burdon-Jones D, Australas J Dermatol 2017; 58(2):86–92
- 13 Manjunath A et al., Transl Androl Urol 2017; 6(5):803–808
- 14 Gunia S et al., J Clin Pathol 2014; 67(3):268–71
- 15 Philippou P et al., The Journal of urology 2012; 188(3):803–808
- 16 Hakenberg OW et al., European urology 2015; 67(1):142–150
- 17 Leijte J et al., BJU international 2009; 104(5):640–644
- 18 Chipollini et al., European urology 2018; epub ahead of print
- 19 Priva L et al., Arch Ital Urol Androl 1996; 68(3):157–61
- 20 Horenblas S, BJU international 2001; 88(5):467–472
- 21 Agarwal G et al., Expert Opin Drug Discov 2014; (9):959–968
- 22 Chipollini J et al., Int. J. Mol. Sci 2017; 18(8):1777
- 23 May M et al., Der Urologe 2018; 1–10
- 24 Gupta S, Sonpavde G, Urol Clin North Am 2016; 43(4):481–491
- 25 Necchi A et al., BJU international 2018; 121(3):48–356
- 26 Trimble CL et al., The Lancet 2015; 386:2078–2088
- 27 Buonerba C et al., Future Sci OA 2017; 3(3):FS0195