

Urologie 2025 · 64:700–703
<https://doi.org/10.1007/s00120-025-02605-6>
 Angenommen: 22. April 2025
 Online publiziert: 19. Mai 2025
 © The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2025

DGU  URO EVIDENCE



Innovative systemtherapeutische Ansätze bei fortgeschrittenem Peniskrebs

Désirée L. Dräger^{1,2}

¹ Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland

² UroEvidence der DGU, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

Originalpublikation

Pagliaro LC, Tekin B, Gupta S, Herrera Hernandez L (2024) Therapeutic Targets in Advanced Penile Cancer: From Bench to Bedside. *Cancers* (Basel). May 30;16(11):2086. <https://doi.org/10.3390/cancers16112086>. PMID: 38893204; PMCID: PMC11171031.

Übersetzung

Die Entwicklung wirksamer systemischer Therapien für Patienten mit fortgeschrittenem Peniskrebs ist in den letzten Jahren nur langsam vorangeschritten. Umfassende genomische Profilerstellungen aus mehreren Studien haben Licht in die molekulare Onkogenese des penilen Plattenepithelkarzinoms (PSCC) und die Unterschiede zwischen HPV(Humanes Papillomvirus)-bedingten und nicht-HPV-bedingten Tumoren gebracht. Obwohl sich diese beiden Untergruppen von PSCC in ihrer Biologie zu unterscheiden scheinen, gibt es noch keine spezifischen Behandlungsstrategien, die auf dieser Grundlage empfohlen werden. Es wurden Zelloberflächenproteine identifiziert, die potenziell als Angriffspunkte für monoklonale Antikörper oder zielgerichtete Therapien dienen können.

Im Folgenden werden einige der neuen molekulargenetischen Erkenntnisse über PSCC, die zu verbesserten Therapien führen könnten, sowie die kürzlich abgeschlossenen oder laufenden klinischen Studien zu diesem Thema vorgestellt. Die Antikörper-Wirkstoff-Konjugate sind besonders vielversprechend, ebenso wie

die Kombinationen von Immun-Checkpoint-Inhibitoren mit anderen Arten von Medikamenten.

Kommentar

Der Artikel von Pagliaro et al. befasst sich mit einem wichtigen und oft übersehenen Bereich der Uroonkologie. Die Arbeit bietet einen Überblick über die molekulargenetischen Mechanismen und die daraus resultierenden therapeutischen Optionen. Es ist eine Zusammenfassung möglicher therapeutischer Ansatzpunkte. Ferner diskutieren die Autoren zukünftige Herausforderungen und Forschungsbedarfe. Die Thematik der molekulargenetischen Profile ist v. a. bei seltenen Tumorentitäten wie dem PSCC mit deutlich eingeschränkten Therapieoptionen von großer Bedeutung. Es konnte gezeigt werden, dass die Identifizierung von spezifischen Markern zur Anpassung von Therapien an die genetischen Eigenschaften des Tumors führt und zur Detektion zielgerichteter Therapien. Bei dieser Arbeit handelt es sich um ein narratives Review, d. h. eine Art von Literaturübersicht, die sich darauf konzentriert, die vorhandene Forschung zu einem bestimmten Thema selektiv zusammenzufassen und zu interpretieren. Im Gegensatz zu systematischen Reviews, die strenge methodische Kriterien und Verfahren zur systematischen Identifizierung, Auswahl und Analyse von Studien verwenden, ist ein narratives Review weniger transparent und stellt eine eher subjektive Darstellung der Perspektive dar. Die Autoren wählten selektiv Studien aus, die

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

sie nach eigener Einschätzung für besonders relevant oder wegweisend halten. Eine Qualitätsbewertung der Studien gibt es nicht. Der Prozess der Evidenzgenerierung bleibt weitestgehend unklar. Das kann zu einer Verzerrung der präsentierten Informationen führen, da die Auswahl auf persönlichen Präferenzen der Autoren basieren kann. Im Gegensatz zu systematischen Reviews gibt es keine klaren Kriterien für die Studienauswahl, was die Reproduzierbarkeit und Nachvollziehbarkeit der Ergebnisse einschränkt. Narrative Reviews sind daher anfällig für verschiedene Biasarten, einschließlich Publikationsbias, da sie möglicherweise hauptsächlich positive Ergebnisse oder prominente Studien hervorheben. Da keine systematische Literatursuche durchgeführt wurde, kann die Evidenzbasis unvollständig oder nicht repräsentativ sein. Dies kann dazu führen, dass weitere wichtige Studien oder negative Ergebnisse nicht berücksichtigt wurden. Das Ziel des Artikels war, einen umfassenden Überblick über das Thema „Systemtherapie beim metastasierten Peniskarzinom“ zu geben, Forschungslücken zu identifizieren oder neue Perspektiven zu entwickeln. Insgesamt ist die Arbeit ein wertvoller Zugewinn, um diesen komplexen Aspekt der penilen Neoplasie zu erkunden und zu verstehen, insbesondere in den Bereichen, in denen die Forschung noch nicht ausreichend systematisiert ist.

- a. Das PSCC ist eine seltene, jedoch aggressive Erkrankung, die bei vielen Betroffenen zu erheblichen physischen und psychischen Belastungen führt. Es gibt aktuell viele Unsicherheiten zur Therapie des fortgeschrittenen bzw. metastasierten PSCC, v. a. wenn zu einem Rezidiv nach einer Chemotherapie kommt. Die Autoren haben verschiedene Studienergebnisse zusammengefasst, die zu neuen und potenziell effektiven Behandlungsansätzen führen könnten [1]. Die Identifizierung neuer therapeutischer Ziele ist ein Schritt in die richtige Richtung.
- b. Die frühen Chemotherapiekombinationen, die auf der Kombination von Cisplatin und Bleomycin basierten, zeigten in Studien zwar begrenzte therapeutische Wirksamkeit, jedoch auch erhebliche Nebenwirkungen [2].

Insbesondere die pulmonale Toxizität schränkte die Anwendung bei oft älteren Patienten stark ein [3]. Dies führte zu einer Vielzahl von Therapieansätzen ohne solide wissenschaftliche Grundlagen. Erst durch die Einführung von Cisplatin in Kombination mit Taxanen konnte eine verbesserte Therapieantwort bei gleichzeitig guter Verträglichkeit erreicht werden [4]. Eine prospektive neoadjuvante Chemotherapiestudie, die Cisplatin, Paclitaxel und Ifosfamid kombinierte, dokumentierte bei 15 von 30 behandelten Patienten ein Ansprechen sowie einen nachgewiesenen kurativen Effekt bei Patienten, die auf die Therapie reagierten und eine vollständige Salvage-Resektion erhielten [5]. Diese Ergebnisse haben zu klaren, bis heute gültigen Therapieempfehlungen geführt, die in den deutschen und europäischen Leitlinien als alternative Kombinationen von Cisplatin, Paclitaxel, Ifosfamid oder Cisplatin, Paclitaxel, 5-FU integriert sind. Diese Kombinationen werden sowohl für neoadjuvante, adjuvante als auch palliative Therapieansätze empfohlen [19, 20].

In Bezug auf die neoadjuvante Therapie basieren die vielversprechendsten Ergebnisse auf Studien, obwohl die Seltenheit der Erkrankung zu begrenzten und teilweise inhomogenen Patientenkohorten führt. In einer Untersuchung von Pagliaro et al. wurden sowohl Patienten mit fixierten Lymphknotenmetastasen (N3) als auch solche mit vergrößerten, nicht fixierten Metastasen in die Studie aufgenommen, was den Einsatz der Therapie in beiden Patientengruppen rechtfertigt [6]. Das relevante Ansprechen auf die Cisplatin/Taxan-basierte Therapie wurde in einer internationalen retrospektiven multizentrischen Studie im klinischen Alltag bestätigt, wobei bei 209 analysierten Patienten ein Ansprechen von 57,2% und eine signifikante Verbesserung des OS (73 Monate vs. 17 Monate) festgestellt wurden. Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie empfiehlt daher eine neoadjuvante Chemotherapie für Patienten mit fixierten oder exulzerierten Lymphknotenmetastasen. Auch für Patienten mit großen, nicht fixierten Lymphknotenmetastasen wird der Einsatz einer neoadjuvanten Chemothera-

pie als sinnvoll erachtet. Bei einem positiven Therapieansprechen erfolgt die inguinale und pelvine Salvage-Lymphadenektomie zur Konsolidierung des Therapieerfolgs [7].

Im Rahmen der adjuvanten Therapie verdeutlicht eine umfangreiche retrospektive Nachsorgestudie von Leijte et al. (2008), dass 43 von 131 Patienten mit inguinalen Lymphknotenmetastasen nach operativer Behandlung ein Rezidiv erlitten, was den systemischen Charakter der Erkrankung unterstreicht und die Notwendigkeit einer adjuvanten systemischen Therapie bei Nachweis von Lymphknotenmetastasen erklärt [8]. Leider ist die Studienlage zum adjuvanten Einsatz von Chemotherapie und adjuvanter Strahlentherapie unzureichend. Die beiden größten retrospektiven Studien zur Chemotherapie zeigten jedoch ein verbessertes Überleben, insbesondere bei Patienten mit pelvinen Lymphknotenmetastasen [9, 10]. Die deutsche S3-Leitlinie, die noch dieses Jahr aktualisiert wird, empfiehlt die adjuvante Chemotherapie mit Cisplatin, Paclitaxel und 5-FU ab dem Tumorstadium pN2 und sieht eine Kann-Empfehlung für Patienten mit einzelnen größeren Lymphknotenmetastasen vor [19].

Im palliativen Stadium ist ein kurativer Ansatz bei Patienten mit PSCC nur selten möglich, und es existieren lediglich Einzelfallberichte über die vollständige Resektion einzelner pulmonaler Metastasen nach neoadjuvanter Therapie. Daher sollte die Auswahl des Therapiekonzepts gemeinsam mit den Patienten unter Berücksichtigung palliativmedizinischer Aspekte getroffen werden, einschließlich der regelmäßigen Überprüfung und Anpassung von Therapiezielen. Bei Progression der Erkrankung oder signifikanten Nebenwirkungen sollte ein Best-supportive-care-Konzept initiiert werden [19].

Zur zweiten Linie der Systemtherapie gibt es aufgrund der unbefriedigenden Studienlage zur Primärtherapie keine gesicherten Daten. Eine Änderung der Therapiestrategie wird empfohlen, wobei neben der Radiochemotherapie auch verschiedene neue Therapeutika in Betracht gezogen werden [19].

Umfassende genomische Analysen des PSCC haben bedeutende Erkenntnisse zur

molekularen Onkogenese und den Unterschieden zwischen HPV-assoziierten und -unabhängigen Tumoren geliefert. Wichtige molekulare Signalwege, die therapeutische Ziele darstellen, sind die DNA-Schadenreaktion, PI3K/AKT/mTOR und Tyrosinkinaserzeptorwege. Häufige Mutationen finden sich in den Genen *TP53*, *CDKN2A*, *NOTCH1* und *PIK3CA*, wobei *TP53*- und *CDKN2A*-Mutationen vornehmlich in HPV-negativen Tumoren vorkommen.

In Bezug auf neue systemtherapeutische Ansätze wurden von der Arbeitsgruppe um Necchi et al. EGFR-Antikörper als erste Therapiealternative vorgeschlagen. Dacomitinib zeigt eine Gesamtsprechrate von 32,1 % in einer einarmigen Studie. Monoklonale Antikörper wie Cetuximab und Panitumumab haben ebenfalls Ansprache gezeigt, jedoch mit begrenzter Dauer.

Der Einsatz von Panitumumab führte bei einem Patienten mit diffuser kutaner Metastasierung zu einem signifikanten Ansprechen, jedoch lag das PFS in der Studie mit 10 eingeschlossenen Patienten lediglich bei 1,9 Monaten. Der Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren im neoadjuvanten Setting zeigte ein mäßiges Ansprechen (ORR 32,1 %) bei einem medianen PFS von 4,1 Monaten, weshalb dieser Ansatz nicht weiterverfolgt wurde [11].

Eine PD-L1-Positivität beim PSCC ist in 33–60 % der Fälle zu beobachten, während eine hohe Tumormutationslast (TMB) in 18–20 % der Fälle detektiert wird, was eine Relevanz für Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) nahelegt. Der Einsatz von ICI bei Patienten mit fortgeschrittenen kutanen Plattenepithelkarzinomen führte laut Rouvinov et al. zu einem guten und langfristigen Ansprechen auf Cemiplimab [13]. Trotz der unterschiedlichen Tumorgenese der PSCC bestand die Hoffnung auf ähnliche Therapieerfolge für PSCC-Patienten. Die Ansprechraten liegen jedoch in Einzelzentrumsberichten und retrospektiven Kohortenstudien lediglich bei 13 % für Fernmetastasen [12]. Die Orpheus-Studie zeigte ähnliche Ergebnisse für Retifanlimab (ORR 16,7 %; [14]). Daher wurde die Kombination von ICI mit anderen therapeutischen Strategien in Betracht gezogen. In der PERICLES-Studie wurde Atezolizumab mit Strahlentherapie kombiniert, jedoch waren die Ergebnisse im neoadjuvan-

ten Setting ebenfalls enttäuschend (ORR 16,7 %; [15]). Die Kombination von Immuntherapien Kombinationen aus ICI und anderen Therapeutika sind in der Erprobung. Eine chinesische Studie testete die Kombination von klassischer Chemotherapie (Cisplatin, Paclitaxel, Ifosfamid) mit einem EGFR-Antikörper und einem ICI, was bei moderaten Nebenwirkungen ein bemerkenswertes Ansprechen (ORR 76,5 %) ergab [16]. Die praktische Umsetzbarkeit dieser aggressiven Kombination im klinischen Alltag muss jedoch noch geprüft werden.

Im Rahmen der Individualisierung der Systemtherapie spielen auch neue spezifische Targets beim Peniskarzinom eine Rolle. Analog zum Harnblasenkarzinom wurde die Expression von Nectin-4 und TROP2 in PSCC nachgewiesen. Antikörper-Wirkstoff-Konjugate Nectin-4 und TROP-2 sind vielversprechende Zielstrukturen für ADC. Studien zeigen eine hohe Expression dieser Biomarker in PSCC, was deren therapeutische Anwendbarkeit unterstützt. In einem ersten Fallbericht zeigte ein Nectin-4-positiver Patient ein Ansprechen auf die Gabe von Enfortumab/Vedotin. Weitere Studien erscheinen in dieser Hinsicht sinnvoll [18, 19]. Der Einsatz von HPV-gerichteten Therapeutika wird derzeit ebenfalls in klinischen Studien untersucht. Die Radiochemotherapie hat sich bei verschiedenen Plattenepithelkarzinomen als vielversprechende Therapieoption erwiesen. Dementsprechend wird auch der Einsatz dieser Therapie für Patienten mit PSCC diskutiert. Insgesamt verdeutlicht der Artikel von Pagliaro et al. die Notwendigkeit weiterer Forschung und klinischer Studien, um die therapeutischen Ansätze für PSCC zu optimieren und die Behandlungsergebnisse für die Patienten zu verbessern [1].

Fazit für die Praxis

- Die Datenlage zur Systemtherapie zum penilen Plattenepithelkarzinom (PSCC) ist unzureichend. Eine Änderung der Therapiestrategie wird empfohlen, wobei neue Therapeutika zur Diskussion stehen.
- EGFR-Antikörper („epidermal growth factor receptor“): Erste Studien zeigten begrenzte Erfolge
- Checkpoint-Inhibitoren: Es gibt vielversprechende Ergebnisse, allerdings sind die Ansprechraten für PSCC bisher begrenzt. Kombinationen mit weiteren The-

rapeutika und Strahlentherapie werden untersucht

- Biomarkergestützte Ansätze: Nectin-4 und TROP2 könnten als Targets in zukünftigen Studien und Therapien dienen.

Korrespondenzadresse



PD Dr. med. Désirée L. Dräger, M.A.

Klinik und Poliklinik für Urologie, Universitätsmedizin Rostock
Schillingallee 35, 18057 Rostock, Deutschland
Desiree-Louise.Draeger@med.uni-rostock.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. D.L. Dräger gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Pagliaro LC, Tekin B, Gupta S, Hernandez LH (2024) Therapeutic Targets in Advanced Penile Cancer: From Bench to Bedside. *Cancers* 16(11):2086. <https://doi.org/10.3390/cancers16112086>
2. Dexeus FH, Logothetis CJ, Sella A, Amato R, Kilbourn R, Fitz K, Striegel A (1991) Combination chemotherapy with methotrexate, bleomycin and cisplatin for advanced squamous cell carcinoma of the male genital tract. *J Urol* 146(5):1284–1287
3. Hakenberg OW, Dräger DL (2024) Systemtherapie des Peniskarzinoms – neue Konzepte? Neue Erfolge. *Tumordiagn U Ther* 45:44–51
4. Pizzocaro D, Nicolai N, Milani A (2009) Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. *Eur Urol* 55(3):546–551
5. Joshi V, Chabha J, Chahoud J (2022) Penile cancer: Updates in systemic therapy. *Asian J Urol* 9(4):374–388
6. 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* 28(24):3851–3857
7. Rose KM, Pham R, Zacharias NM, Ionescu F, Paravathaneni M, Marchetti KA, Sanchez D et al (2024) Neoadjuvant platinum-based chemotherapy and lymphadenectomy for penile cancer: an interna-

- tional, multi-institutional, real-world study. *J Natl Cancer Inst* 116(6):966–973
8. Leijte JP, Kirrander P, Antonini N, Windahl T, Horenblas S (2008) Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. *Eur Urol* 54(1):161–168
 9. Sharma P, Djajadiningrat R, Zargar-Shoshtari K, Catanzaro M, Zhu Y, Nicolai N, Horenblas S, Spiess PE (2015) Adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in pelvic node-positive penile cancer after lymph node dissection: a multi-institutional study. *Urol Oncol* 33(11):e17–e23
 10. Necchi A, Pond GR, Raggi D, Ottenhof SR, Djajadiningrat RS, Horenblas S, Khoo V, Hakenberg OW, Draeger D, Protzel C (2017) Clinical Outcomes of Perioperative Chemotherapy in Patients With Locally Advanced Penile Squamous-Cell Carcinoma: Results of a Multicenter Analysis. *Clin Genitourin Cancer* 15(5):548–555.e3
 11. Necchi A, Vullo SL, Perrone F, Raggi D, Giannatempo P, Calareso G et al (2018) First-line therapy with dacomitinib, an orally available pan-HER tyrosine kinase inhibitor, for locally advanced or metastatic penile squamous cell carcinoma: results of an open-label, single-arm, single-centre, phase 2 study. *BJU Int* 121(3):348–356
 12. El Zarif T et al (2023) Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced penile cancer: report from the Global Society of Rare Genitourinary Tumors. *J Natl Cancer Inst* 115(12):1605–1615
 13. Rouvinov K et al (2023) Cemiplimab as First Line Therapy in Advanced Penile Squamous Cell Carcinoma: A Real-World Experience. *J Pers Med* 13(11)
 14. Del Muro XG et al (2024) Retifanlimab in Advanced Penile Squamous Cell Carcinoma: The Phase 2 ORPHEUS Study. *Eur Urol Oncol* (S2588–9311(24)00114-7)
 15. de Vires HM et al (2023) Atezolizumab With or Without Radiotherapy for Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Penis (The PERICLES Study): A Phase II Trial. *J Clin Oncol* 41(31):4872–4880
 16. Yan R et al (2023) First-line programmed death receptor-1 (PD-1) inhibitor and epidermal growth factor receptor (EGFR) blockade, combined with platinum-based chemotherapy, for stage IV penile cancer. *BJU Int* 131(2):198–207
 17. Tekin B et al (2023) Assessment of PD-L1, TROP2, and nectin-4 expression in penile squamous cell carcinoma. *Hum Pathol* 142:42–50
 18. Fahey CC et al (2023) Metastatic Penile Squamous Cell Carcinoma Responsive to Enfortumab Vedotin. *Int J Mol Sci* 24(22):16109
 19. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Peniskarzinoms, Langversion 1.0, 2020, AWMF Registernummer: 043-042OL (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/peniskarzinom/>)
 20. (2024) EAU/ASCO Guideline on penile cancer. <http://uroweb.org/guideline/penile-cancer/>

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

1. Fernandes ACN, Jorge CH, Weatherall M, et al. Pelvic floor muscle training with feedback or biofeedback for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025 Mar 11;3(3):CD009252.

Fazit: Pelvic floor muscle training (PFMT) with biofeedback results in little to no difference in incontinence quality of life. The addition of biofeedback to PFMT likely results in a small unimportant difference in leakage episodes in 24 hours, and likely little to no difference in patient-reported cure or improvement. Satisfaction may increase slightly for PFMT with biofeedback, based on low-certainty evidence. Five of the 33 studies in this comparison collected information about adverse events, and four reported none in either group. Adverse events reported by women using biofeedback seemed related to using a vaginal or rectal device (e.g. discomfort with device in place, vaginal discharge). The other comparisons had few, small studies, and low-to very low-certainty evidence for all outcomes. None of the studies reported any severe adverse events.

■ **Schwerpunkt:** Surgery - Urology

■ **Relevanz für die Praxis:** ■■■■■■□

■ **Ist das neu?:** ■■■■■■□□

2. Dinneen E, Almeida-Magana R, Al-Hammouri T, et al. Effect of NeuroSAFE-guided robot-assisted radical prostatectomy (RARP) versus standard RARP on erectile function and urinary continence in patients with localised prostate cancer (NeuroSAFE PROOF): a multicentre, patient-blinded, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2025 Apr;26(4):447–458.

Fazit: The use of NeuroSAFE to guide nerve-sparing during RARP improves patient-reported IIEF-5 scores at 12 months and short-term urinary continence. The erectile function benefit is enhanced in patients who would not otherwise have undergone bilateral nerve-sparing by standard practice.

■ **Schwerpunkt:** Surgery - Urology

■ **Relevanz für die Praxis:** ■■■■■■□

■ **Ist das neu?:** ■■■■■■□□

*Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)