



VYUŽITÍ MODERNÍ IMUNOTERAPIE U PACIENTŮ S METASTATICKÝM SKVAMÓZNÍM KARCINOMEM PENISU

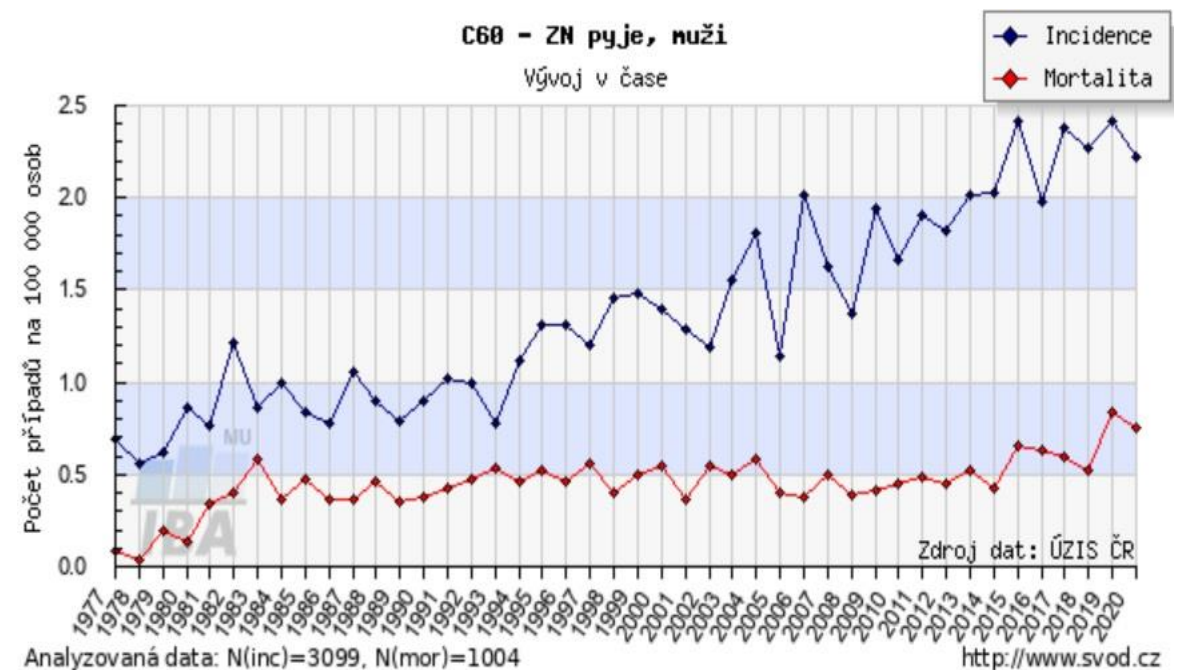
MUDR. REBECCA PEŘINOVÁ, DOC. MUDR. RADEK LAKOMÝ, PH.D., DOC. MUDR. ALEXANDR POPRACH, PH.D.,
MUDR. JÁN PODHOREC, MUDR. JIŘÍ NAVRÁTIL, PH.D., MUDR. JAN HOLOUBEK



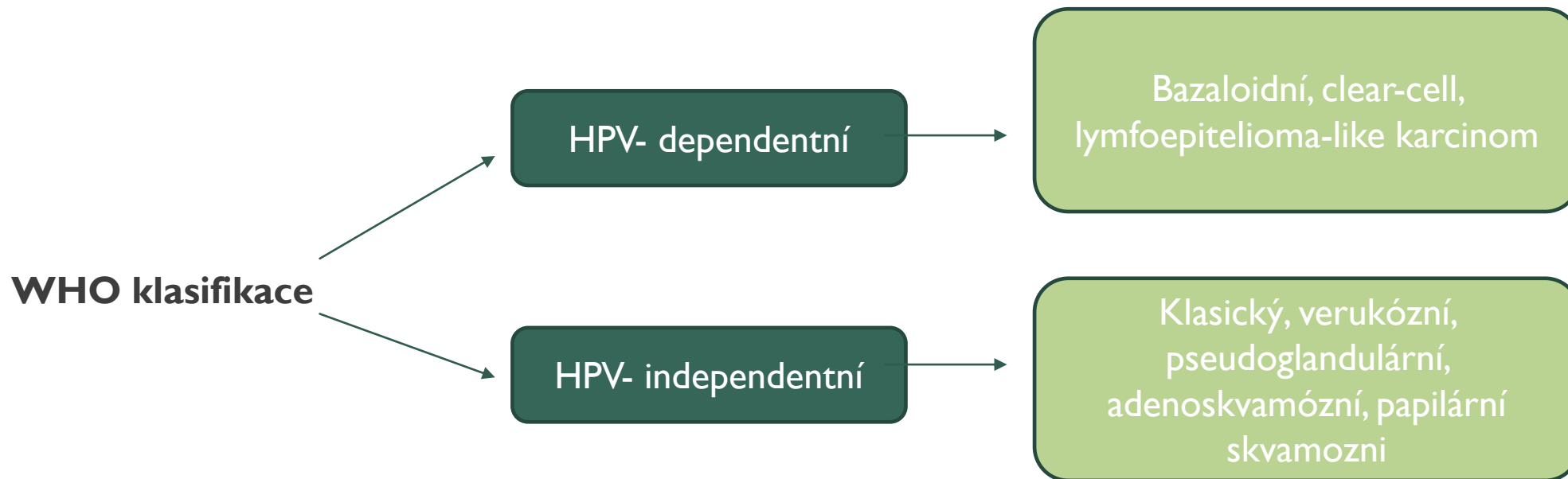
INCIDENCE A RIZIKOVÉ FAKTORY

- 1/100,000–1,000,000 obyvatel
- 0.4–0.6% všech malignit u mužů v Evropě a USA, až 6% v rozvojových zemích
- Muži 50-70 let
- RF: **HPV 16, 18, 31, 33**, fimóza, lichen sclerosus, absence cirkumcize, chronické zánětlivé změny, trauma, UVA záření, obezita, kouření, PUVA

45-80% tumorů asociovaných s HPV infekcí



KLASIFIKACE



HPV a p16 pozitivita jako dobrý prognostický faktor?

Prognostické faktory HPV a p16

Author

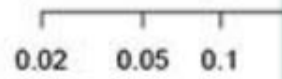
Wiener et al. 1992 (36)
 Bezerra et al. 2001 (27)
 Lont et al. 2006 (28)
 Ferrándiz-Pulido et al. 2013 (33)
 Bezerra et al. 2015 (38)
 Djajadiningrat et al. 2015 (35)
 Steinestel et al. 2015 (20)

HR (95% CI)

1.37 (0.43–4.32)
 0.96 (0.41–2.27)
 0.34 (0.12–0.97)
 0.26 (0.04–1.91)
 1.24 (0.28–5.46)
 0.21 (0.05–0.84)

Fixed effect model

$I^2 = 34\%$, $P = 0.17$



Author

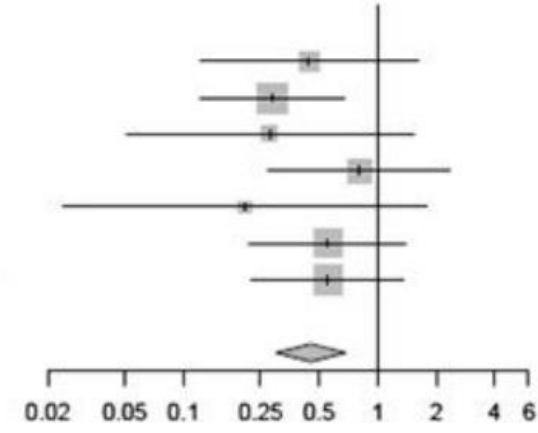
Bethune et al. 2012 (43)
 Gunia et al. 2012 (31)
 Ferrándiz-Pulido et al. 2013 (33)
 Bezerra et al. 2015 (38)
 McDaniel et al. 2015 (21)
 Steinestel et al. 2015 (20)
 Zargar-Shoshtari et al. 2016 (40)

HR (95% CI)

0.44 (0.12–1.61)
 0.29 (0.12–0.68)
 0.28 (0.05–1.52)
 0.81 (0.27–2.37)
 0.21 (0.02–1.78)
 0.55 (0.22–1.40)
 0.55 (0.22–1.36)

Fixed effect model

$I^2 = 0\%$, $P = 0.76$



Forest plot of DSS in men with HPV-positive penile cancer

Forest plot of DSS in men with p16-positive penile cancer compared with p16-negative.
 Note: Data for 4-year disease specific survival was extracted from; McDaniel et al.,
 Steinestel et al., and Zargar-Shoshtari et al.

BIOMARKERY A PROGNOSTICKÉ FAKTORY

- PD-L1 asociace
 - Vyšší výskyt CD8 + T-lymfocytů u Ca penisu
 - PD-L1 exprese >5% u 40–69% pacientů s CA penisu
 - Pozitivita především u HPV negativních tumorů
 - Vysoká PD-L1 exprese je spojována s horším CSS a LNM
- CRP- asociace se stádiem onemocnění, horším CSS
- HLAs- snížení HLA exprese jako prediktor nízkého OS

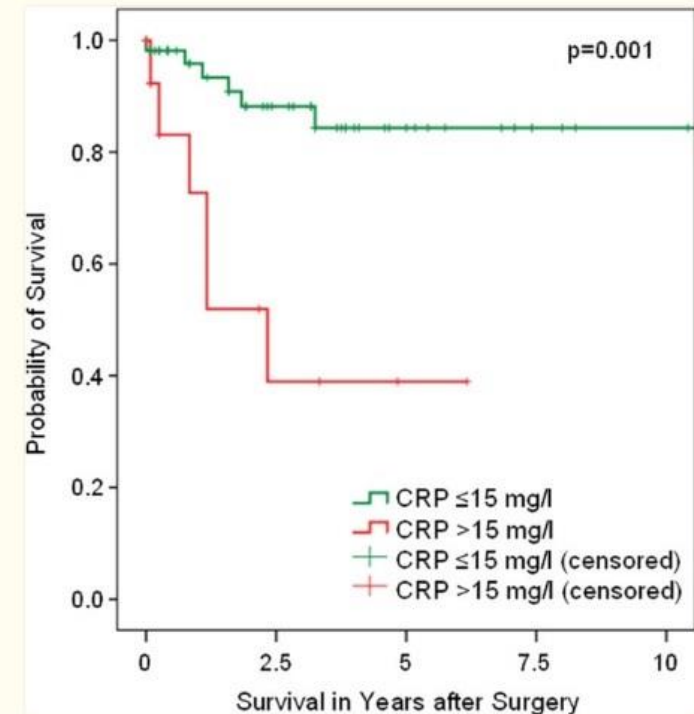


Figure 1

Cancer-specific survival (Kaplan-Meier) of patients with penile SCC plotted against the preoperative CRP group. The 5-year survival rate of all evaluable patients (n=69) was 84.3% for CRP ≤ 15 mg/l (n=54) and 38.9% for CRP > 15 mg/l (n=15) (p=0.001, log rank).

STANDARDNÍ TERAPIE METASTATICKÉHO ONEMOCNĚNÍ



NOVÉ MOŽNOSTI VYUŽITÍ IMUNOTERAPIE

- Vzhledem k vysoké expresi PD-L1 lze zvážit anti-PD-1, anti-PD-L1
- Při kontraindikaci režimu s cisplatinou, progresi onemocnění na I. linii
- Prozatím ve formě kazuistik- CR nebo PR u pacientů s PD-L pozit. nádory

Cemiplimab for Cisplatin Resistant Metastatic Penile Cancer

Chloé Denis ¹, Sarah Sakalihasan ¹, Pierre Frères ¹, Nadia Withofs ², Briec Sautois ¹

Affiliations + expand

PMID: 34267641 PMCID: PMC8261263 DOI: 10.1159/000517008

[Free PMC article](#)

Profound and durable responses with PD-1 immune checkpoint inhibitors in patients with metastatic penile squamous cell carcinoma

S. Steck ^a, P. Went ^b, R. Cathomas ^a, D. Kienle ^a  

KAZUISTIKA- PACIENT ROČNÍK 1947

- **RA:** otec Ca jater dg. v 60ti letech, CMP v 55ti, matka DM dg. v 50 ti letech, AH, asymptomatický IM
- **SA:** mechanik, SD
- **OA:** bez rizikových faktorů, arteriální hypertenze na medikaci, st.p. očkování na covid 19, benigní hyperplazie prostaty, astma bronchiale na medikaci, CHRI
- **FA:** Cosyrel 5/5mg tbl 1-0-0, Omnic Tocas 0,4mg tbl 0-0-1, Erdomed 300mg tbl 1-1-0, Zodac 10 mg tbl 1-0-0, Hydrochlorthiazid 25mg tbl 1-0-0, Berodual N inh dle potřeby, Trimbrow 87/5/9mcg inh 2-0-2
- **Alergie:** sine

KAZUISTIKA

- **V srpnu roku 2021 nodulární léze glans, hist. high grade skvamózní karcinom penisu pT2N0M0V1, kl.st. IIa, HPV a p16 negativní**
- Po subtotální amputaci penisu 9/21
- Následně 11/21 relaps dle CT- MTS plic, lymfadenopatie v levé inguině
- **Lab:** kreatinin 145, urea 11, CRP 77, leu 14, NLR 5,1
- Pro CHRI nevhodný kandidát cisplatiny

- Pacient PSI, doplněno PD-L1 prediktivní vyšetření- PD-L1 pozitivní, CPS 100
- Podána žádost o imunoterapii, schválen Nivolumab
- 1/22 ukončena RT na LU v levém třísle, 10x3Gy, Znojmo
- od 1/22 in cursu I. linie paliativní terapie **Nivolumabem v dávce 480mg á 28 dní**, t.č. st.p. 8.série 8/22

Pacient dosáhl kompletní remise trvající déle než 9 měsíců již po 3 sériích imunoterapie

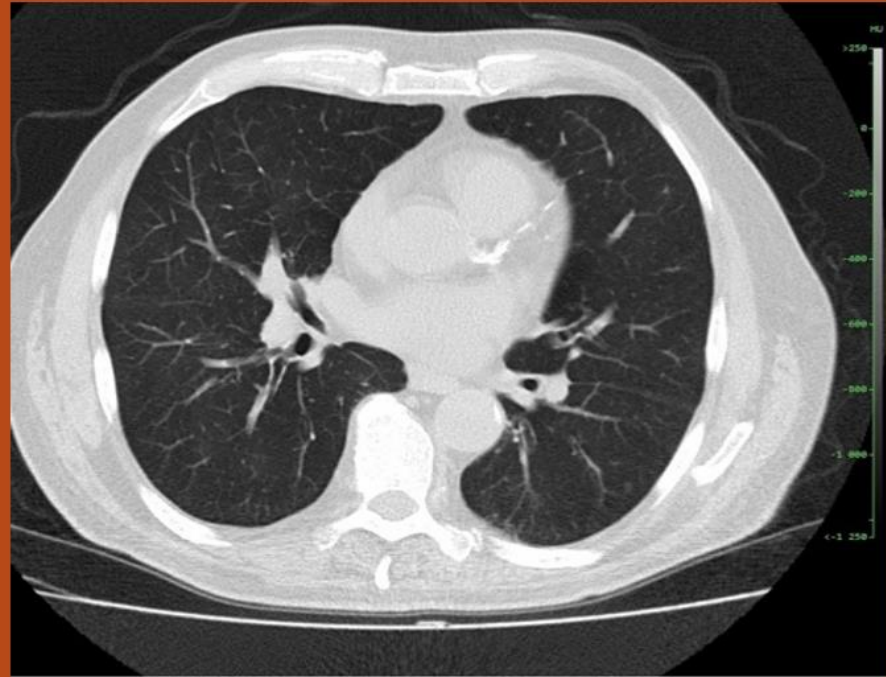
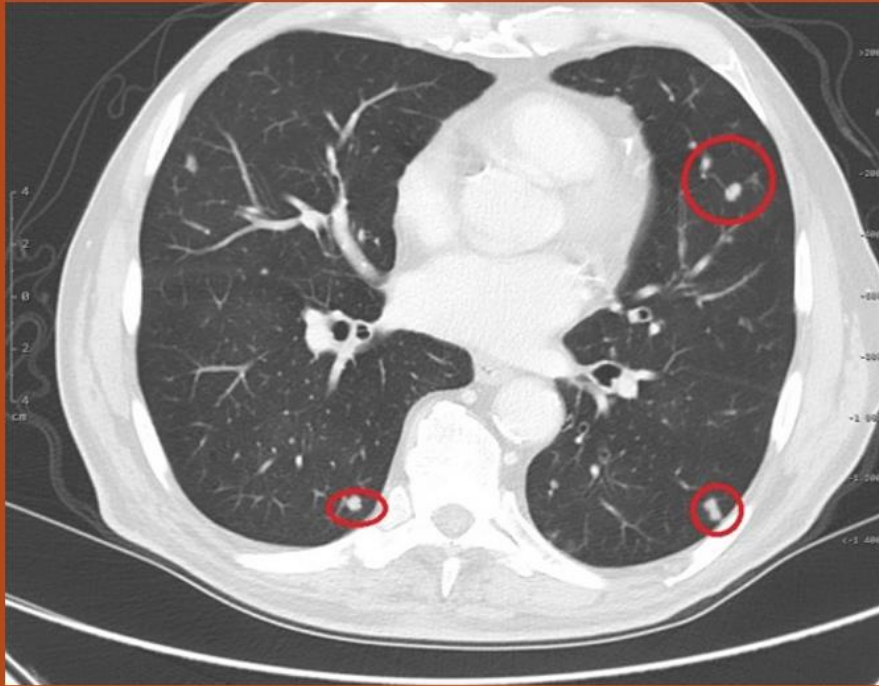
CT HRUDNÍKU A BŘICHA PŘED A PO IMUNOTERAPII

11/21



3/22





PRŮBĚH TERAPIE

- **Během terapie výskyt trombocytopenie GI nesouvisející s imunoterapií (poinfekční etiologie?)**
- **Skvělá tolerance léčby pacientem**

A CO DÁLE?

**Next-generation
sequencing**

TMB, MSI-H, BRCA2, ATM, EGFR,
FGFR3, CKDN2A, NOTCH1, PIK3CA

Vysoká mutační nálož – 61,9 muts/Mb
CDKN2A
STK11

← **Náš pacient**

PROBÍHAJÍCÍ KLINICKÉ STUDIE

Trial number (design)	Immune checkpoint blockade	Phase, target accrual	Combination therapy	Line of therapy or disease setting	Primary end point	Ref.
NCT04224740	Pembrolizumab (anti-PD1)	Phase II, n = 33	Cisplatin or carboplatin plus 5-FU	First line	ORR	119
NCT03774901	Avelumab (anti-PDL1)	Phase II, n = 32	NA	Maintenance therapy following chemotherapy for surgically unresectable disease	PFS	121
NCT03686332	Atezolizumab (anti-PDL1)	Phase II, n = 32	Radiotherapy	Surgically unresectable disease	PFS	208
NCT04231981	INCMGA00012 (anti-PD1)	Phase II, n = 18	NA	Surgically unresectable disease	ORR	209
NCT03391479	Avelumab (anti-PDL1)	Phase II, n = 24	NA	Surgically unresectable disease or relapsed disease	ORR	120
NCT04718584 (basket)	LDP (anti-PDL1 injection)	Phase II, n = 127	NA	Advanced disease	pCR and ORR	210
NCT02496208 (basket)	Nivolumab (anti-PD1) + or – ipilimumab (anti-CTLA4)	Phase I, n = 152	Cabozantinib S-malate	Metastatic disease	Phase II dose and AE incidence	211
NCT04357873 (basket)	Pembrolizumab (anti-PD1)	Phase II, n = 111	Vorinostat	Relapsed or metastatic disease	ORR	212
NCT03866382 (basket)	Nivolumab (anti-PD1) + ipilimumab (anti-CTLA4)	Phase II, n = 224	Cabozantinib	Metastatic disease	ORR	213
NCT02721732 (basket)	Pembrolizumab (anti-PD1)	Phase II, n = 225	NA	Unresectable or metastatic disease	Non-progression rate	214
NCT03333616 (basket)	Nivolumab (anti-PD1) + ipilimumab (anti-CTLA4)	Phase II, n = 100	NA	Unresectable advanced or metastatic disease	ORR	215
NCT03517488 (basket)	XmAb®20717 (bi-specific anti-PD1 and anti-CTLA4)	Phase I, n = 154	NA	Advanced disease	Safety	216
NCT02834013 (basket)	Nivolumab (anti-PD1) + or – ipilimumab (anti-CTLA4)	Phase II, n = 818	NA	Relapsed disease	ORR	217
NCT03427411 (basket)	M7824 (bintrafusp alfa, a bi-functional fusion protein; TGF-β trap and anti-PDL1)	Phase II, n = 57	NA	Locally advanced or metastatic HPV-associated disease	ORR	218

ZÁVĚR


- Vzácné onemocnění, v pokročilých stádiích se špatnou prognózou
- Vhodné doplnění PD-L1 exprese
- U pacientů nevhodných pro cisplatinu, nebo progredujících na standardní CHT zvážit imunoterapii

Otázka:
podat imunoterapii u pacientů s PD-
L1 negativním nádorem?

- Denis C, Sakalihasan S, Frères P, Withofs N, Sautois B. Cemiplimab for Cisplatin Resistant Metastatic Penile Cancer. *Case Rep Oncol*. 2021 Jun 21;14(2):972-976. doi: 10.1159/000517008. PMID: 34267641; PMCID: PMC8261263.
- https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/penile.pdf
- Steck S, Went P, Cathomas R, et al.. Profound and durable responses with PD-1 immune checkpoint inhibitors in patients with metastatic penile squamous cell carcinoma. *Curr Probl Cancer* 2021;3:100045. 10.1016/j.cpmccr.2020.100045
- Sand FL, Rasmussen CL, Frederiksen MH, Andersen KK, Kjaer SK. Prognostic Significance of HPV and p16 Status in Men Diagnosed with Penile Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018 Oct;27(10):1123-1132. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-0322. Epub 2018 Jul 9. PMID: 29987099.
- Al-Ahmadie H. PD-L1 expression in penile cancer: a new frontier for immune checkpoint inhibitors? *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(9):1658-9. doi: 10.1093/annonc/mdw268. Epub 2016 Jul 19. PMID: 27436847.

- Al Ghazal A, Steffens S, Steinestel J, Lehmann R, Schnoeller TJ, Schulte-Hostede A, Wegener G, Jentzmik F, Schrader M, Kuczyk MA, Schrader AJ. Elevated C-reactive protein values predict nodal metastasis in patients with penile cancer. *BMC Urol*. 2013 Oct 22;13:53. doi: 10.1186/1471-2490-13-53. PMID: 24148787; PMCID: PMC4016472
- Steffens S, Al Ghazal A, Steinestel J, Lehmann R, Wegener G, Schnoeller TJ, Cronauer MV, Jentzmik F, Schrader M, Kuczyk MA, Schrader AJ. High CRP values predict poor survival in patients with penile cancer. *BMC Cancer*. 2013 May 3;13:223. doi: 10.1186/1471-2407-13-223. PMID: 23642165; PMCID: PMC3649950.
- Saputra HM, Hidayatullah F, Kloping YP, Renaldo J, Chung E, Hakim L. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in penile cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Aug 5;81:104335. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104335. PMID: 36147188; PMCID: PMC9486611.

- Ahmed ME, Falasiri S, Hajiran A, Chahoud J, Spiess PE. The Immune Microenvironment in Penile Cancer and Rationale for Immunotherapy. *J Clin Med.* 2020 Oct 17;9(10):3334. doi: 10.3390/jcm9103334. PMID: 33080912; PMCID: PMC7603091.
- Baweja A, Mar N. Metastatic penile squamous cell carcinoma with dramatic response to combined checkpoint blockade with ipilimumab and nivolumab. *J Oncol Pharm Pract.* 2021 Jan;27(1):212-215. doi: 10.1177/1078155220922602. Epub 2020 May 7. PMID: 32380900.
- Chahoud J, Skelton WP 4th, Spiess PE, Walko C, Dhillon J, Gage KL, Johnstone PAS, Jain RK. Case Report: Two Cases of Chemotherapy Refractory Metastatic Penile Squamous Cell Carcinoma With Extreme Durable Response to Pembrolizumab. *Front Oncol.* 2020 Dec 23;10:615298. doi: 10.3389/fonc.2020.615298. PMID: 33425770; PMCID: PMC7793656.
- McGregor BA, Campbell MT, Xie W, Farah S, Bilen MA, Schmidt AL, Sonpavde GP, Kilbridge KL, Choudhury AD, Mortazavi A, Shah AY, Venkatesan AM, Bublej GJ, Siefker-Radtke AO, McKay RR, Choueiri TK. Results of a multicenter, phase 2 study of nivolumab and ipilimumab for patients with advanced rare genitourinary malignancies. *Cancer.* 2021 Mar 15;127(6):840-849. doi: 10.1002/cncr.33328. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33216356.

- 
- Joshi VB, Spiess PE, Necchi A, Pettaway CA, Chahoud J. Immune-based therapies in penile cancer. *Nat Rev Urol.* 2022 Aug;19(8):457-474. doi: 10.1038/s41585-022-00617-x. Epub 2022 Jul 18. PMID: 35851333.