

# **Immuntherapie bei Patientinnen mit rezidivierten Vaginalkarzinomen: Immunologisches Profiling und Klinische Wirksamkeit**

Schulte-Bockholt M.<sup>1</sup>, Liptak T. <sup>1</sup>, Cacsire Castillo-Tong D. <sup>1</sup>, Schmid M.<sup>2</sup>, Schwameis R.<sup>1</sup>, Grimm C.<sup>1</sup>, Oberndorfer F.<sup>3</sup>, Onoprienko A.<sup>1</sup>, Bartl T.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Abteilung für Allgemeine Gynäkologie und Gynäkologische Onkologie,  
Universitätsklinik für Frauenheilkunde,

<sup>2</sup> Universitätsklinik für Strahlentherapie, Medizinische Universität Wien

<sup>3</sup> Klinisches Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien

## **Einleitung**

Evidenz zu systemischen Therapieoptionen für Vaginalkarzinome ist limitiert und wird aufgrund einer ähnlichen Tumorbilogie von Vulva- und Zervixkarzinomen abgeleitet. Da Checkpointinhibitoren (CPI) bei Vulva- und Zervixkarzinomen klinische Wirksamkeit zeigen, erscheint eine Anwendung auch für Vaginalkarzinome vielversprechend. Ziel der vorliegenden Studie ist ein komparatives immunologisches Profiling des Tumor-Microenvironments von Vaginal- und Vulvakarzinomen und ein Vergleich klinischer Ansprechraten auf CPI-Therapien als translationale Grundlage für eine Anwendung von CPIs bei Vaginalkarzinomen.

## **Material und Methode**

Biomarkerexpressions- und Therapieresponsedaten wurden in einer kombinierten translationalen Analyse von insgesamt 32 Patientinnen mit high-grade Plattenepithelkarzinomen der Vagina ( $\geq$ pT1b) mit Daten von insgesamt 59 Patientinnen mit high-grade Plattenepithelkarzinomen der Vulva verglichen ( $\geq$ pT1b). In einer translationalen Kohorte wurden Expressionsmuster tumorinfiltrierender Lymphozyten (CD3+/CD8+/CD20+/CD45+/CD68+/FoxP3+) aus archivierten Tumorsamples mittels Immunhistochemie bestimmt und mit klinikopathologischen Charakteristika und Überlebensdaten gematcht; In einer klinischen Kohorte wurden Responsedaten von 12 Vaginalkarzinompatientinnen und 18 Vulvakarzinompatientinnen mit PD-L1-positiven Tumoren, die eine Rezidivtherapie mit CPI +/- Chemotherapie erhielten, mit Biomarkerexpression und Überlebensdaten

verglichen. Next-Generation-Sequencing (NGS) - Daten der Vaginalkarzinom-Patientinnen unter CPI-Therapie wurden deskriptiv beschrieben.

## **Ergebnisse**

Vulva- und Vaginalkarzinome zeigen vergleichbare Expressionsmuster tumorinfiltrierender Lymphozyten. Die CD8+-Infiltration korreliert signifikant mit CD3+ ( $r=0,706$  und  $0,461$ ) und CPS ( $r=0,522$  und  $0,461$ ) in Vulva- und Vaginalkarzinomen. CD8+ und CPS waren sowohl bei Vulvakarzinomen ( $p=0,030$ ) als auch in der Gesamtkohorte ( $p=0,048$ ) mit progressionsfreiem Überleben assoziiert. In der klinischen Kohorte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Ansprechraten auf CPI-Therapien (Vaginalkarzinome 50.0% vs. Vulvakarzinome 58.8%,  $p=0,716$ ), progressionsfreiem ( $p=0,781$ ) und krankheitsspezifischem Überleben ( $p=0,548$ ). Insgesamt waren 91,6% ( $n=11/12$ ) aller Vaginalkarzinome Mismatch-Repairprotein profizient und zeigten einen niedrigen Tumor Mutational Burden. Zwischen Therapieansprechen und qualitativen oder quantitativen NGS-Ergebnissen konnte keine Assoziation etabliert werden.

## **Schlussfolgerung**

Vulva- und Vaginalkarzinome bieten ein vergleichbares immunologisches Tumormikroenvironment und vergleichbare klinische Ansprechraten auf CPI-Therapien. Vorliegende translationale- und klinische Daten bieten eine Rationale zur Ableitung der Indikation zur CPI-Therapie für fortgeschrittene oder rezidierte Vaginalkarzinomen in Analogie zu Vulvakarzinomen.