

Tumor Immune Microenvironment beim TP53-mutierten Endometriumkarzinom, high-grade serösen Ovarialkarzinom und triple-negativen Mammakarzinom

Steger K.¹, Hackl H.², Leitner K.¹, Fiegl H.¹, Feroz B.¹, Marth C.¹, Zeimet AG.¹

ORCID-ID: 0009-0007-1749-0017

¹ Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck

² Biozentrum, Bioinformatik, Medizinische Universität Innsbruck

Einleitung

Ziel dieser Analyse war es, zu untersuchen, warum in großen randomisierten Phase-III-Studien offensichtlich das *TP53*-mutierte (*TP53mut*) Endometriumkarzinom (EC) von einem Überlebensvorteil durch die Addition von Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICIs) zur Chemotherapie profitiert – im Gegensatz zu anderen *TP53mut*-Tumoren mit niedriger Tumormutationslast (TMB), wie dem high-grade serösen Ovarialkarzinom (HGSOC) und dem triple-negativen Mammakarzinom (TNBC).

Material und Methode

Daten von 606 Patientinnen mit einer der drei genannten Tumorentitäten wurden retrospektiv aus „The Cancer Genome Atlas“ (TCGA) zu klinischen Verläufen, der Tumormutationslast (TMB) sowie zur detaillierten Zusammensetzung des Tumor Immune Microenvironment (TIME), einschließlich immuninfiltrierender Zellen, Zytokine und weiterer Immunmodulatoren, analysiert. Die Vergleiche erfolgten mittels Kruskal-Wallis-Test, gefolgt von Pearson-Korrelationen. Die prognostische Relevanz der untersuchten Variablen (jeweils anhand des Medians dichotomisiert) wurde mithilfe von Kaplan-Meier- und Cox-Regressionsanalysen bestimmt.

Ergebnisse

Die TMB war in allen drei *TP53*-mutierten Tumorentitäten sehr niedrig, mit den geringsten Werten beim EC (Median: 1,27 Mut/Mb; $p < 0,001$). Interessanterweise war eine hohe TMB in jeder Entität signifikant mit einem verbesserten klinischen Verlauf assoziiert, wobei die höchste Diskrimination für das progressionsfreie Überleben (PFS) beim EC beobachtet wurde (HR: 0,52). Im Vergleich zu EC wiesen Patientinnen mit HGSOC oder TNBC signifikant höhere Anteile immunsuppressiver regulatorischer T-Zellen auf ($p < 0,001$), während M2-ähnliche Makrophagen in HGSOC verstärkt

vorkamen ($p < 0,001$). Demgegenüber waren immunaktivierende myeloide dendritische Zellen (mDCs) beim EC stärker vertreten als beim HGSOC ($p < 0,001$). Differenzielle Expressionsanalysen immunmodulatorischer Faktoren ergaben die höchste Diskrimination für die immuninhibitorischen Marker *FOXP3*, *C1QA* und *XBP1*, die im EC im Vergleich zu HGSOC und TNBC in signifikant geringeren Mengen exprimiert wurden ($p < 0,001$).

Schlussfolgerung

Die Charakteristika des TIME unterscheiden sich erheblich zwischen den drei untersuchten (low TMB) Tumorentitäten. Während das EC, mit weniger immunsuppressiven Merkmalen, eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf ICIs erwarten lässt, zeigen HGSOC und TNBC ein bei Weitem immun-feindlicheres TIME.