



Cancer de vulve

Frédéric SELLE - Fabrice NARDUCCI



Épidémiologie et généralités

- › Age médian au diagnostic 70 ans
- › Incidence en constante augmentation 3 à 5/100 000/an en Europe, alors que l'âge d'apparition diminue
- › Pronostic dépend du stade initial
- › La survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) dépendent fortement de l'atteinte ganglionnaire (taux de SSP à 3 ans de 35,2 % et taux de SG de 56,2 % chez les patients avec ganglions positifs, contre 75,2 % et 90,2 % chez les patients avec ganglions négatifs)
- › Traitement de référence des petits stades est la chirurgie +/-radiothérapie
- › Place des ARCC ou chimio d'induction dans les stades III
- › Taux de survie à 1 an des maladies localement avancées ou inopérables ou métastatiques 30-40%

Épidémiologie et FDR

- 5% des cancers gynécologiques
- 90% carcinomes épidermoïdes

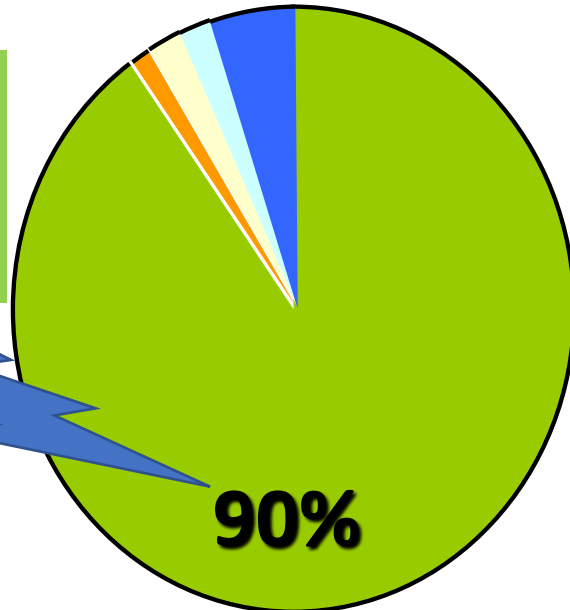
- Femmes ménopausées
 - Incidence stable
 - Lésions préexistantes (lichen scléreux) dans 90% des cas
 - Age moyen 65 ans

- Femmes jeunes
 - Incidence en augmentation
 - HPV
 - tabac

Épidémiologie et FDR

Types histologiques des cancers de vulves

IHC: p16 et p53
impératifs dans le cahier
des charges du CR
histologique



- **Carcinome épidermoïde**
- **Adénocarcinome**
- **Mélanome**
- **Sarcome**
- **Autre**

Levels of evidence and grades of recommendations ESGO

Table 1 Levels of evidence and grades of recommendations	
Levels of evidence	
I	Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted, randomized trials without heterogeneity.
II	Small randomized trials or large randomized trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity.
III	Prospective cohort studies.
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies.
V	Studies without control group, case reports, experts' opinions.
Grades of recommendations	
A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended.
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended.
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.), optional.
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome, generally not recommended.
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome, never recommended.

3 sous-types de carcinome épidermoïdes de vulve [III A]

- HPV-associé p16 positif « de type bloc » et p53wt
- HPV-associé p16 positif « de type bloc » et p53 mut
- HPV-indépendant p53 mut (marquage intense ou totalement absent)

Classification FIGO cancer de vulve 2021

Stage	Description
I	Tumor confined to the vulva
IA	Tumor size ≤ 2 cm and stromal invasion ≤ 1 mm ^a
IB	Tumor size > 2 cm or stromal invasion > 1 mm ^a
II	Tumor of any size with extension to lower one-third of the urethra, lower one-third of the vagina, lower one-third of the anus with negative nodes
III	Tumor of any size with extension to upper part of adjacent perineal structures, or with any number of nonfixed, nonulcerated lymph node
IIIA	Tumor of any size with disease extension to upper two-thirds of the urethra, upper two-thirds of the vagina, bladder mucosa, rectal mucosa, or regional lymph node metastases ≤ 5 mm
IIIB	Regional ^b lymph node metastases > 5 mm
IIIC	Regional ^b lymph node metastases with extracapsular spread
IV	Tumor of any size fixed to bone, or fixed, ulcerated lymph node metastases, or distant metastases
IVA	Disease fixed to pelvic bone, or fixed or ulcerated regional ^b lymph node metastases
IVB	Distant metastases

a Depth of invasion is measured from the basement membrane of the deepest, adjacent, dysplastic, tumor-free rete ridge (or nearest dysplastic rete peg) to the deepest point of invasion. b Regional refers to inguinal and femoral lymph nodes.

Schematic diagram showing measurement of depth of invasion in vulvar cancer

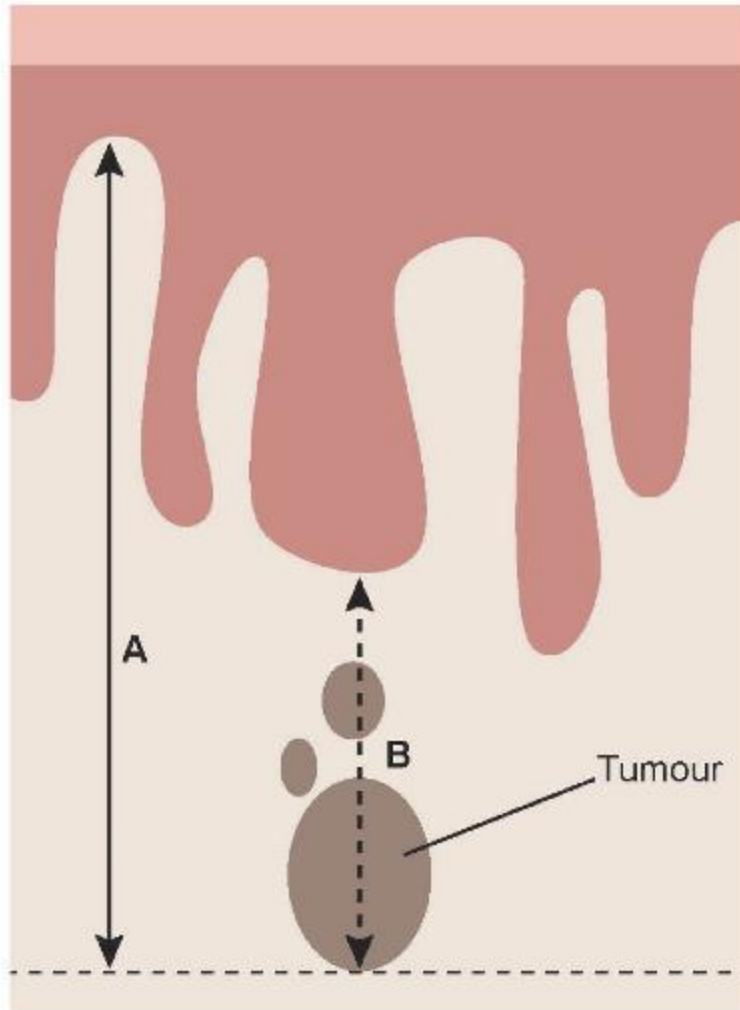


Diagramme schématique montrant la mesure de la profondeur d'invasion dans le cancer de la vulve. (A) Méthode de mesure depuis la papille dermique la plus superficielle adjacente jusqu'au point d'invasion le plus profond. (B) Méthode de mesure de la membrane basale de la crête rete dysplasique (sans tumeur) adjacente la plus profonde jusqu'au point d'invasion le plus profond



L'évaluation pathologique du SLN doit inclure au moins trois sections par millimètre. Si les coupes hématoxyline et éosine sont négatives, l'immunohistochimie de la cytokératine doit être effectuée [III, A]

Oonk M H Maaike et al Int J Gynecol 10.1136/ijgc-2023-004486 on 27 June 2023

Cahier des charges du CR anapath

- Les rapports de pathologie doivent comprendre [III, A] :
 - – Dimensions de l'échantillon
 - – Dimensions de la tumeur
 - – Type histologique (5ème édition de la classification OMS 2020)
 - – Profondeur d'invasion (incluant au moins A, et de préférence B méthode)
 - – Statut de la marge tumorale (distance jusqu'à la résection latérale et profonde en millimètres)
 - – Présence ou absence de LVSI et d'invasion périneurale
 - – Présence ou absence d'une maladie précancéreuse, notamment présence dans les marges de résection
 - – Ganglions lymphatiques par site (nombre total, nombre de ganglions impliqués, taille de la plus grande métastase, extension extra-ganglionnaire)
 - – Stadification pathologique (pTNM) pour la pièce chirurgicale

TRAITEMENT CHIRURGICAL DU CANCER DE LA VULVE

- › Focus
 - › Carcinome épidermoïde (90%) ou glandulaire **INFILTRANT**
- › **Chirurgie** est la pierre angulaire du traitement
- › L'indication se discute en RCP en tenant compte des possibles indications de radiothérapie voire chimiothérapie

› TABLEAU CLINIQUE

› Femme âgée

- › Douleur+++
- › Parfois tableau de démence décompensée et dénutrition en raison de la douleur
 - › (Indication chirurgicale+++)

› Importance de l'atteinte ganglionnaire inguinale

- › Pronostique
 - › Traitement en première ligne
 - › Lors de la récurrence
 - › Récurrence inguinale
 - =plus de 70% mortalité à 2 ans

› Nota bene: femme jeune fumeuse+++



› Prise en charge initiale

- › Biopsie intéressant toute l'épaisseur
 - › Punch biopsie



- › Infiltration
 - › <1mm = **pas** de curage ganglionnaire
 - › Risque <1%
 - › >1mm = **curage** ganglionnaire

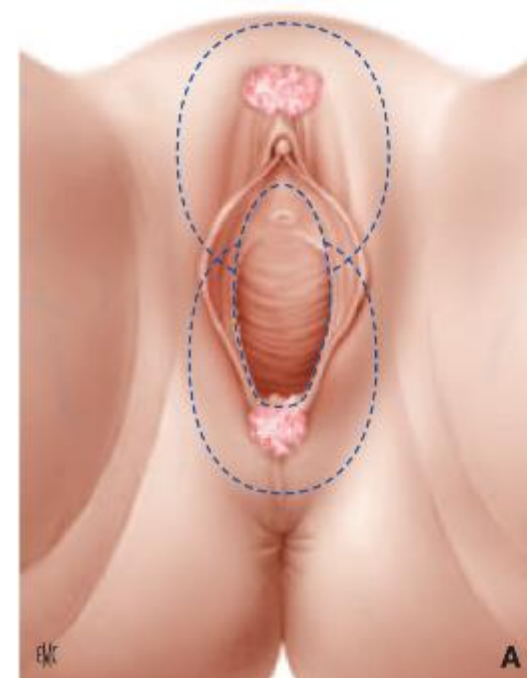
Nota bene: carcinome verruqueux >> pas de curage

TRAITEMENT CHIRURGICAL DU CANCER DE LA VULVE

Prise en charge initiale

Position de la lésion / ligne médiane

- > <1-2cm
 - > Evaluation ganglionnaire inguinale **BILAT.**
- > >1-2cm
 - > Evaluation ganglionnaire inguinale **UNILAT.**



TRAITEMENT CHIRURGICAL DU CANCER DE LA VULVE

› Prise en charge initiale

› Envahissement vésical ou digestif?

- › Examen sous AG si besoin (douleur+++)
 - › Vessie +
 - › Ou Anus-rectum +
 - › Ou Massif de l'uretère +
- >>pas de chirurgie première

Vessie -



Vessie +



TRAITEMENT CHIRURGICAL DU CANCER DE LA VULVE

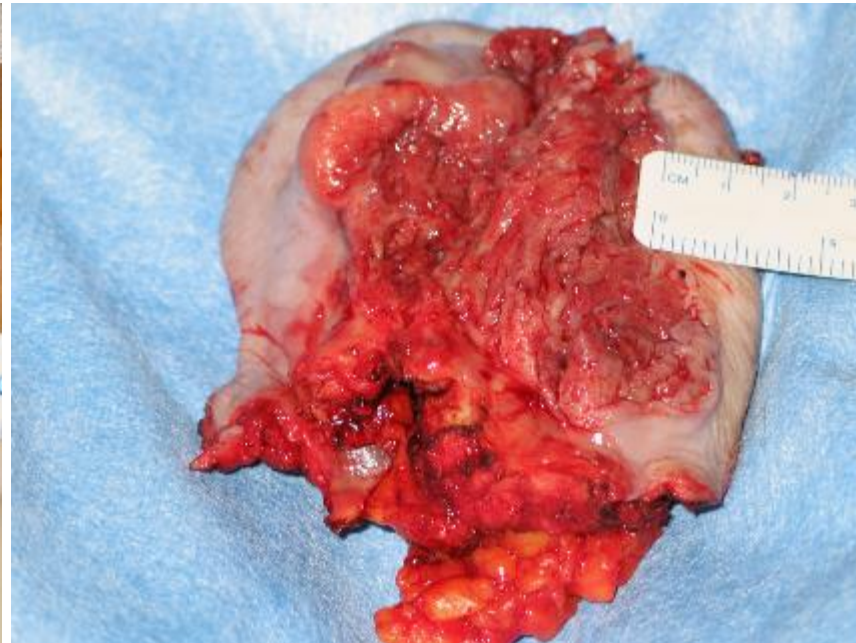
- › Prise en charge initiale
 - › Imagerie
 - › IRM vulve pelvis reins
 - › Lésion de grande taille
 - › Suspicion de N+ inguinal
 - › Difficulté d'examen (echo)
 - › TEP scanner
 - › Stades avancés
 - › N+ inguinal
 - › lésion de grande taille

Nota bene: en cas de N+ inguinal >> 20% de N+ pelvien (modalites de RT)

- › Principes de chirurgie
 - › Vulvectomy partielle **SUPERFICIELLE**
 - › Lésion pré-cancéreuse
 - › Invasion de moins de 1 mm
 - › Marges macroscopiques cm adaptées à la patiente et à l'anatomie

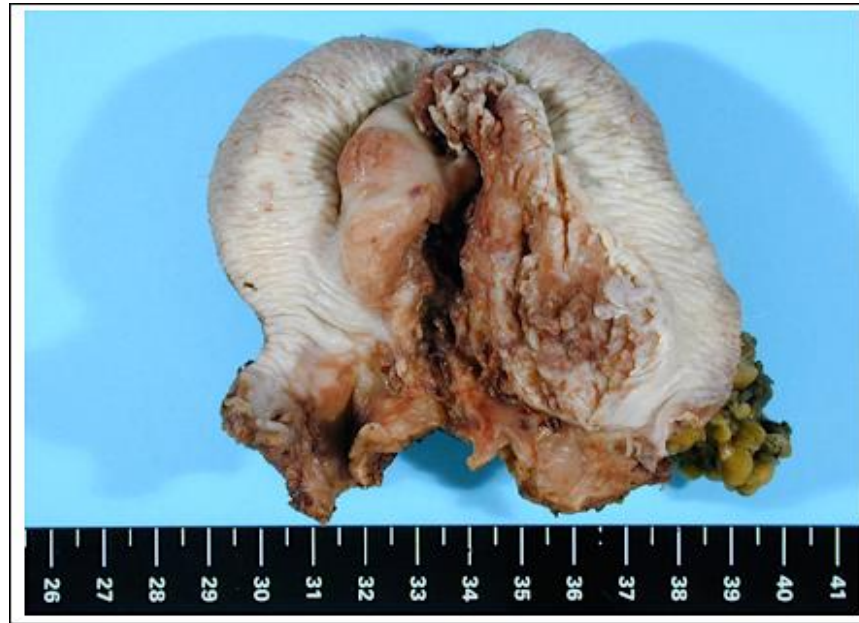
TRAITEMENT CHIRURGICAL DU CANCER DE LA VULVE

- › Principes de chirurgie (tumeur infiltrante)
 - › Vulvectomy partielle RADICALE
 - › 2cm de marge macroscopique latérale
 - › =8mm de marge microscopique



TRAITEMENT CHIRURGICAL DU CANCER DE LA VULVE

- › Principes de chirurgie (tumeur infiltrante)
 - › Vulvectomie partielle RADICALE
 - › 2cm de marge macroscopique laterale
 - › =8mm de marge microscopique (pièce fixée)



› Principes de chirurgie (tumeur infiltrante)

› Vulvectomy partielle RADICALE

› 2cm de marge macroscopique laterale

› =8mm de marge microscopique

› Série de Hullu

- **Marges $\leq 8\text{mm}$ \gg recidive = 9/40 patientes - 22.5%**
- **Marges $> 8\text{mm}$ \gg recidive = 0/39 patientes**
- **SUIVI MEDIAN 110 mois+++**

› Si MARGES atteintes \gg reprise chirurgicale

- › Une reprise de la cicatrice suffit le plus souvent et ne retarde pas l'irradiation qui sera inguino pelvienne
- › Sauf si anus ou uretre...ou clitoris chez femme jeune selon tableau
- › Nota bene Toujours possible de resequer 5mm uretre distal

TRAITEMENT CHIRURGICAL DU CANCER DE LA VULVE

- › Principes de chirurgie (tumeur infiltrante)
 - › Vulvectomy partielle **RADICALE**
 - › **Profondeur jusqu'à l'aponévrose**
 - › **Recoupes systématiques à discuter (pas de data)**
 - › augmentent les chances d'être in sano
 - › Diminue le risque de récurrence locale

 - › Nota bene: vulvectomy TOTALE en cas de lésions multifocales

TRAITEMENT CHIRURGICAL DU CANCER DE LA VULVE

- › Principes de chirurgie (tumeur infiltrante)
 - › Lambeaux
 - › **Le lambeau est indiqué par nécessité ONCOLOGIQUE:**
 - › **Afin d'être in sano**
 - › COMPARAISON LAMBEAUX
 - › **VY** – fascio cutané à pédicule pudendal interne (rhomboïde) – GLUTÉAL
 - › Resection cutanée moins importante pour les rhomboïde et VY / glutéal pour des diamètres tumoraux similaires sans impact sur la survie
 - › Durée hospitalisation plus importante pour le glutéal 23 jours vs 14-16 jours
 - › Reprise chirurgicale plus fréquente dans le glutéal 71% vs 25-38%
 - › Nécrose partielle plus fréquente dans le Glutéal 41% vs 0-9%
 - › Pas de nécrose complète

Reconstruction vulvaire au cours du traitement chirurgical d'un cancer de vulve

• LAMBEAU EN VY



TRAITEMENT CHIRURGICAL DU CANCER DE LA VULVE

- › Principes de chirurgie (tumeur infiltrante)
 - › Ganglion sentinelle inguinal
 - › Tumeur **<4cm**
 - › **Bilateral si tumeur à 1-2cm** de la ligne médiane
 - › Au mieux au **bleu patenté et radioisotope**
 - › mapping des GS
 - › Pas de bénéfice montré pour l'instant pour le vert d'indocyanine
 - › En cas d'échec curage+++
 - › **TOUJOURS** rechercher des ganglions suspects à la palpation
 - › Attention au risque de skin bridge recurrence
 - › Voie lymphatique entre la vulve et le pli de l'aîne

› Principes de chirurgie (tumeur infiltrante)

› Curage inguinal

- › Tumeur **>4cm**
- › **N+** ou ganglions suspects
- › **Echec** ganglion sentinelle
- › **Bilateral** si tumeur à 1-2cm de la ligne médiane

› Extempo ou histo définitive ganglion sentinelle + (macrométastase >2mm) (donc tumeur de moins de 4 cm)

- › Reprise pour lymphadénectomie

- › Radiothérapie adjuvante (+- chimiothérapie concomitante)
 - › **Début dans les 6-8 semaines** après la vulvectomy
 - › Si possible **ne pas dépasser 104 jours** entre la vulvectomy et la fin de la radiothérapie
 - › **Champ inguino-pelvien**

- › **Radiothérapie adjuvante**
- › En cas de Ganglion Sentinelle (donc tumeur de moins de 4cm)
 - › **Si micrométastase du ganglion sentinelle $\leq 2\text{mm}$ ($T < 4\text{cm}$)**
 - › Pas de lymphadénectomie complémentaire
 - › Mais RT inguinopelvienne homolatérale
 - › On peut omettre le traitement controlatéral si tumeur latérale ou si GS controlatéral négatif
 - › **Si macrométastase du ganglion sentinelle $> 2\text{mm}$**
 - › **Après reprise chirurgicale pour lymphadénectomie**

Nota bene: En cas de ganglion sentinelle unilatéral + et $T < 4\text{cm}$

- › Risque de récurrence gg controlatérale = 2.9% (mais fatal ds 70% des cas)
 - › FDR: tumeur proche ligne médiane et/ou tumeur $\geq 30\text{ mm}+++$

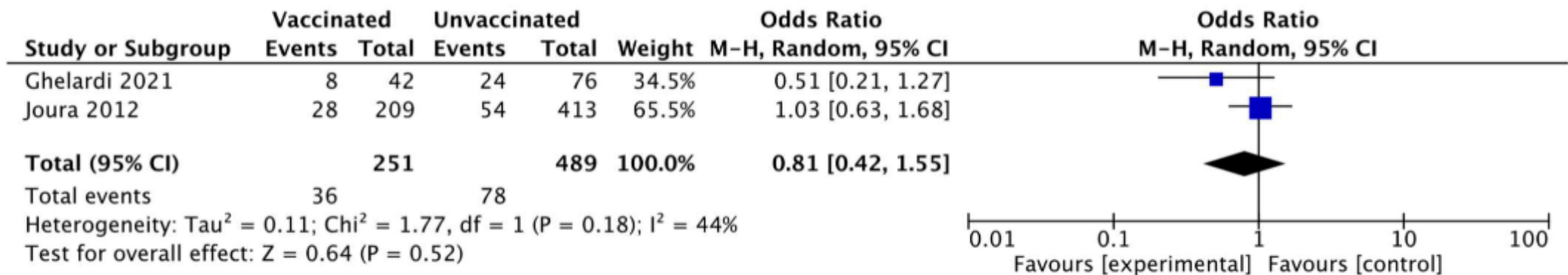
› Radiothérapie adjuvante

- › R1 – La **radiothérapie** adjuvante chez les patientes présentant **1 ganglion ou plus** après chirurgie pour un cancer de la vulve augmente la survie sans récurrence et la survie globale.
 - › Recommandation forte ?, Qualité de preuve modérée
- › R2 – La **radiothérapie et chimiothérapie** concomitante adjuvante chez les patientes présentant **2 ganglions ou plus** après chirurgie pour un cancer de la vulve augmente la survie sans récurrence et la survie globale.
 - › Recommandation forte ?, Qualité de preuve modérée

Pensez à la vaccination tardive chez la femme jeune!

- Di Donato V, Caruso G, Bogani G, et al. HPV Vaccination after Primary Treatment of HPV-Related Disease across Different Organ Sites: A Multidisciplinary Comprehensive Review and Meta-Analysis. *Vaccines*. 2022;10(2):239. doi:10.3390/vaccines10020239

Figure 9. Forest plot of comparison: VIN/VaIN recurrence.



TAKE HOME MESSAGE

- › **Vulvectomie avec marges saines**
 - › (si possible 8mm ou plus)
 - › Ne pas hésiter à utiliser un lambeau pour les marges!
- › **Prioriser le ganglion sentinelle avec règles à respecter**
 - › (tumeur moins de 4cm)
 - › Pas en cas de ganglion suspect (radio ou clinique)
 - › Si échec curage+++

TAKE HOME MESSAGE

- › Ganglion sentinelle
 - › Micrométastase $\leq 2\text{mm}$
 - › **Radiothérapie inguinopelvienne homolatérale**
 - › Macrométastase $> 2\text{mm}$
 - › **Lymphadénectomie**

TAKE HOME MESSAGE

› Radiothérapie

› Adjuvante inguinopelvienne bilatérale

- › Pour 1 N+ (macrométastase > 2mm) ou rupture capsulaire
- › Pour 2 N+ avec chimio concomitante

TAKE HOME MESSAGE

- › Vaccination chez femme jeune avec lésion HPV induite
 - › Et arrêt du tabac

Traitements de 1^{ère} ligne : adjuvants ou néoadjuvant

- › Stades localement avancés
 - › T2 (> 4 cm)
 - › Et T3

Radiothérapie

- › Technique : IMRT (Intensity-modulated radiotherapy).
- › Contourage sur scanner dosimétrique (+Fusion TEP)
- › Volume irradié:
- › Tumeur en place
- › GTV (+ marges) , Ganglions pelviens (Inguinaux, ilio obturateurs, iliaque externe et interne, +/- pré sacrés selon localisation tumorale)
- › Post opératoire:
- › Si berges positives ou marges insuffisante ou emboles ou infiltration en Profondeur : RTE vulvaire
- › Si N+ ou absence de curage : ganglions pelviens et inguinaux

Stade III : Radio-chimiothérapie concomitante néoadjuvante

- › **CDDP hebdo (40 mg/m²)**
- › Concomitante à la radiothérapie en IMRT
- › Tox : rénale, hémato, auditive
- › CARBO AUC2 si besoin (fonction rénale, comorbidités, âge...)
- › Quelques rares schémas: CDDP (100mg/m²) + 5FU (1000mg/m²/J J1àJ5) toutes les 3 semaines.
- › RTE en IMRT
- › Puis exentération pelvienne
- › Étude GOG219 close :schéma Gemcitabine + cisplatine + 64 Gy sur vulve²

² NRG Oncology. A phase II trial evaluating cisplatin (NSC #119875) and gemcitabine (NSC #613327) concurrent with intensitymodulated radiation therapy (IMRT) in the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva, 2020. Available: <https://www.nrgoncology.org/Clinical-Trials/Protocol/gog-0279?filter=gog-0279> [Accessed 27 May 2021]

Stade IV



**Radiochimiothérapie
concomitante exclusive**

Recommandations update ESGO-2023

- › Pour les maladies localement avancées chez des patientes sélectionnées, non éligibles/aptes à une intervention chirurgicale initiale
- › Association de chimio-radiothérapie néoadjuvante à base de platine ou une chimiothérapie peuvent être envisagées après une évaluation multidisciplinaire évaluation [IV, C]

Guidelines NCCN: version 1.2022

Chemoradiation		
<u>Preferred Regimens</u>	<u>Other Recommended Regimens</u>	<u>Useful In Certain Circumstances</u>
• Cisplatin	• Cisplatin/fluorouracil • Fluorouracil/mitomycin C ²	N/A

Perspectives d'amélioration des traitements néoadjuvants en fonction du sous-type moléculaire

› Basées sur les biomarqueurs et l'imagerie

- › (1) Cancer de vulve p16+ taux de RCC 64% vs 35% si p16-; taux de RCP de 54% vs 31% et Contrôle locale vulvaire à 2 ans: 75% p16+ vs 50% p16-
- › (2) Résultats thérapeutiques les meilleurs en cas de maladie HPV+/sans mutation p53
- › (3) La réponse TEP post-traitement permet de prédire des résultats tels qu'un échec loco-régional prouvé par biopsie et de survie après radiothérapie à visée curative

Questions?

1- Une stratégie de radiothérapie exclusive peut être envisageable dans ces cancers vulvaires « HPV-associés », diminuer dose de RTE? (ou radio-chimiothérapie) dans ces situations évitant ainsi morbidité des exentérations

2- Réserver plus la chimio-RTE (avec optimisation dose de RTE en IMRT) pour les formes agressives « HPV-indépendant » avec des chirurgies d'exentérations sur maladie résiduelle histologiquement prouvée

3- Place de l'imagerie (TEP-FDG) pour prédire la réponse et affiner la stratégie

(1) Horne ZD, Dohopolski MJ, Pradhan D, et al. Human papillomavirus infection mediates response and outcome of vulvar squamous cell carcinomas treated with radiation therapy. *Gynecol Oncol* 2018;151:96–101.

(2) Kortekaas KE, Bastiaannet E, van Doorn HC, et al. Vulvar cancer subclassification by HPV and p53 status results in three clinically distinct subtypes. *Gynecol Oncol* 2020;159:649–56.

(3) Rao YJ, Hassanzadeh C, Chundury A, et al. Association of posttreatment positron emission tomography with locoregional control and survival after radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vulva. *Radiother Oncol* 2017;122:445–51.

Traitement des récidives

- › Nouveau bilan d'extension dans tous les cas (Tep / TDM TAP)

- › Récidive vulvaire
 - › Excision large et curage inguino-fémoral si >T1a
 - › Les indications de radiothérapie post opératoires restent les mêmes

- › Récidive ganglionnaire
 - › Exérèse ganglionnaire si possible
 - › Radiothérapie adjuvante +/- radiochimiothérapie concomitante
 - › Radiochimiothérapie exclusive si chirurgie non accessible

- › Récidive métastatique à distance :
 - › traitement systémique à discuter /palliatif

Cancer vulvaire métastatique: traitements médicaux

- › Chimiothérapie
- › Thérapies ciblées
 - › Anti-EGFR
 - › Anti-angiogéniques: bevacizumab
 - › Immunothérapie
 - › Autres: HER2, NTKR entrectinib



Étude des anti-EGFR

- › 11% d'amplification de EGFR dans « HPV-indépendant »
- › Évaluation ERLOTINIB
 - › 2 cohortes: cohorte 1 avec des lésions accessibles à une chir ou RTE (17 ptes); cohorte 2 avec maladie métastatique mesurable (24)
 - › Durée médiane de cycle reçus: 3,3
 - › Taux de contrôle de la maladie: 67,5% avec 11RP (27.5%) et 16 SD (40%)
 - › 3 patientes avec amplication EGFR (3 en RP) et 2 avec polysomie/trisomie élevées (2 en SD)

Anti-angiogéniques: bevacizumab

- › Par analogie : col méta (GOG 2040 gain de SG)
- › Série de 9 patientes en rechute non opérable
 - › Âge médian au moment du traitement 51.4 ans
 - › Délai médian jusqu'à progression 28 semaines (16-52 sem)
 - › 2RC/9; 1RP/9 et 3 SD/9

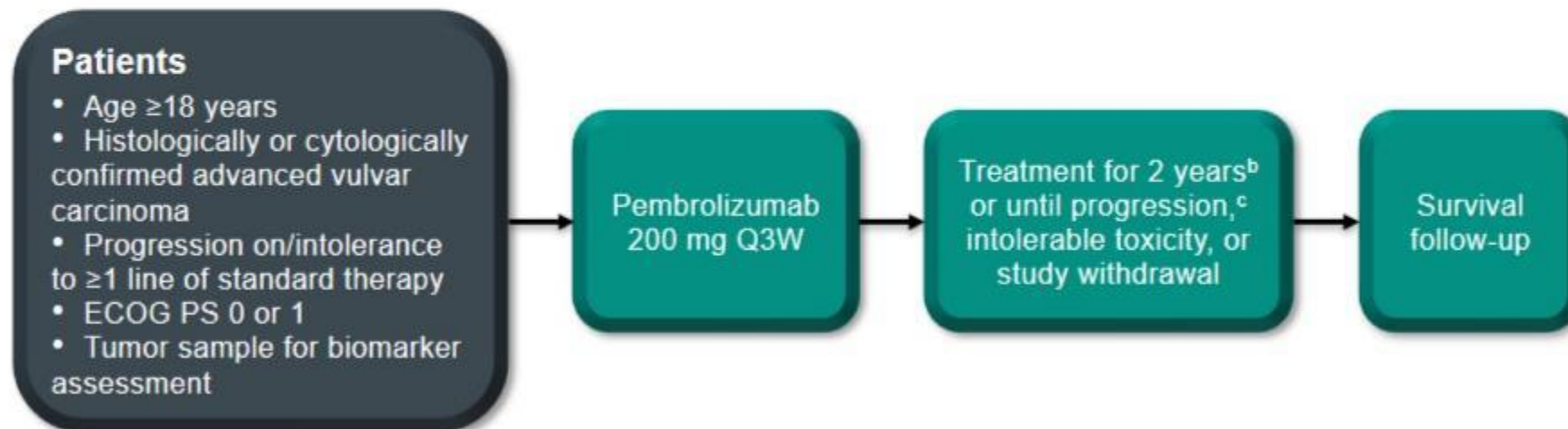
Pembrolizumab for Vulvar Squamous Cell Carcinoma: Results From the Phase 2 KEYNOTE-158 Study

Ronnie Shapira Frommer,¹ Linda Mileskin,² Ludmila Manzyuk,³ Nicolas Penel,⁴ Matthew Burge,⁵ Sarina A. Piha-Paul,⁶ Eugenia Girda,⁷ Jose A. Lopez Martin,⁸ Marloes G. J. van Dongen,⁹ Antoine Italiano,¹⁰ Lei Xu,¹¹ Fan Jin,¹¹ Kevin Norwood,¹¹ Patrick A. Ott¹²

¹Sheba Medical Center, Ramat Gan, Israel; ²Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, VIC, Australia; ³NN Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia; ⁴Centre Oscar Lambret and Lille University, Lille, France; ⁵Royal Brisbane and Women's Hospital, Herston, QLD, Australia; ⁶University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA; ⁷Rutgers Cancer Institute of New Jersey, New Brunswick, NJ, USA; ⁸12 de Octubre University Hospital & Research Institute (i+12), Madrid, Spain; ⁹Antoni van Leeuwenhoek, Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, Netherlands; ¹⁰Institut Bergonié and University of Bordeaux, Bordeaux, France; ¹¹Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA; ¹²Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA.

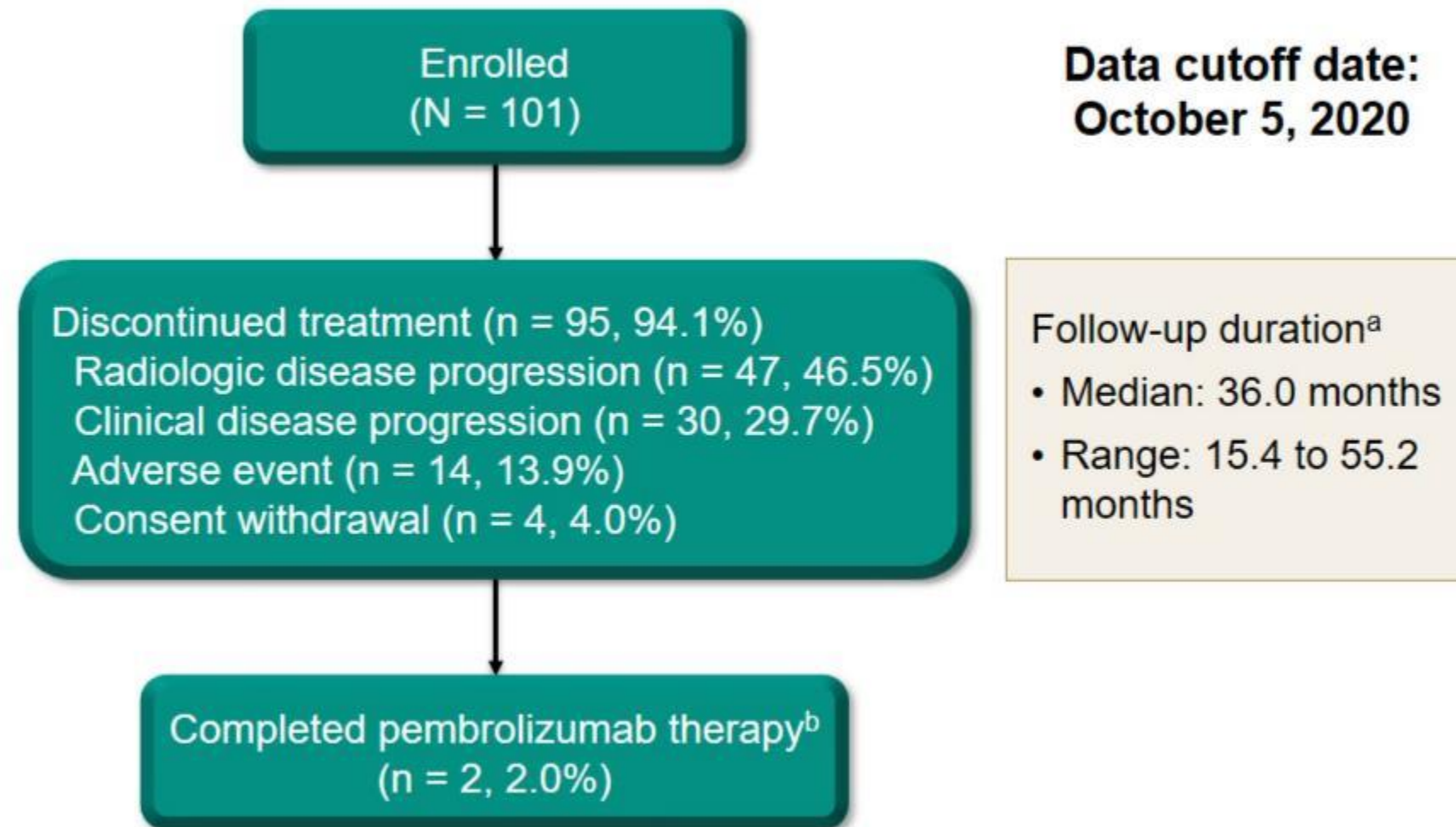
KEYNOTE-158: Study Design

- Multicohort, phase 2 study in rare cancers, including vulvar cancer, irrespective of tumor PD-L1 expression (NCT02628067)
- End points
 - Primary: ORR (RECIST version 1.1, BICR), including in biomarker-selected subgroups^a
 - Secondary: DOR, PFS (RECIST version 1.1, BICR), OS, and safety



^aIncluding patients with tumor PD-L1 expression by IHC, tumor GEP by RNA analysis, and tumor MSI-H. ^bPatients with stable disease or better when pembrolizumab was discontinued and subsequent progressive disease were eligible to resume pembrolizumab for up to 1 year. ^cClinically stable patients remained on pembrolizumab until progressive disease was confirmed in a second assessment performed ≥ 4 weeks later. BICR, blinded independent central review; CPS, combined positive score; DOR, duration of response; GEP, gene expression profile; IHC, immunohistochemistry; MSI-H, microsatellite instability-high.

Disposition



^aTime from first dose of study medication to data cutoff. ^bCompleted 2 years of treatment.

Baseline Characteristics

	N = 101
Age, years, median (range)	64.0 (31–87)
ECOG PS 1, n (%)	85 (84.2)
Stage M1, n (%)	81 (80.2)
PD-L1–positive tumor, ^a n (%)	84 (83.2)
Baseline tumor size, ^b mm, median (range)	61.3 (13.6–255.3)
No. of prior systemic therapies for recurrent/metastatic disease, n (%)	
0	9 (8.9)
Adjuvant/Neoadjuvant	1 (1.0)
1	57 (56.4)
2	23 (22.8)
≥3	11 (10.9)

^aCombined positive score ≥1. 4 patients (4.0%) were not evaluable for tumor PD-L1 status, and PD-L1 was not assessed in 6 patients (5.9%).

^bSum of the longest diameters of target lesions. Data cutoff date: October 5, 2020.

Summary of Response (RECIST version 1.1 by BICR)

	Overall ^a N = 101	PD-L1 Positive ^b N = 84	PD-L1 Negative N = 7
ORR, ^c n (%; 95% CI)	11 (10.9; 5.6–18.7)	8 (9.5; 4.2–17.9)	2 (28.6; 3.7–71.0)
Best overall response, n (%)			
Complete response	1 (1.0)	1 (1.2)	0
Partial response	10 (9.9)	7 (8.3)	2 (28.6)
Stable disease	18 (17.8)	14 (16.7)	0
Progressive disease	48 (47.5)	43 (51.2)	3 (42.9)
Non-evaluable ^d	1 (1.0)	1 (1.2)	0
No assessment ^e	23 (22.8)	18 (21.4)	2 (28.6)

Median duration of stable disease was 8.2 months (defined as time from date of first dose to disease progression or death among those with best overall response of CR, PR, and SD).

^a4 patients (4.0%) were not evaluable for tumor PD-L1 status, and PD-L1 was not assessed in 6 patients (5.9%).

^bCombined positive score ≥ 1 .

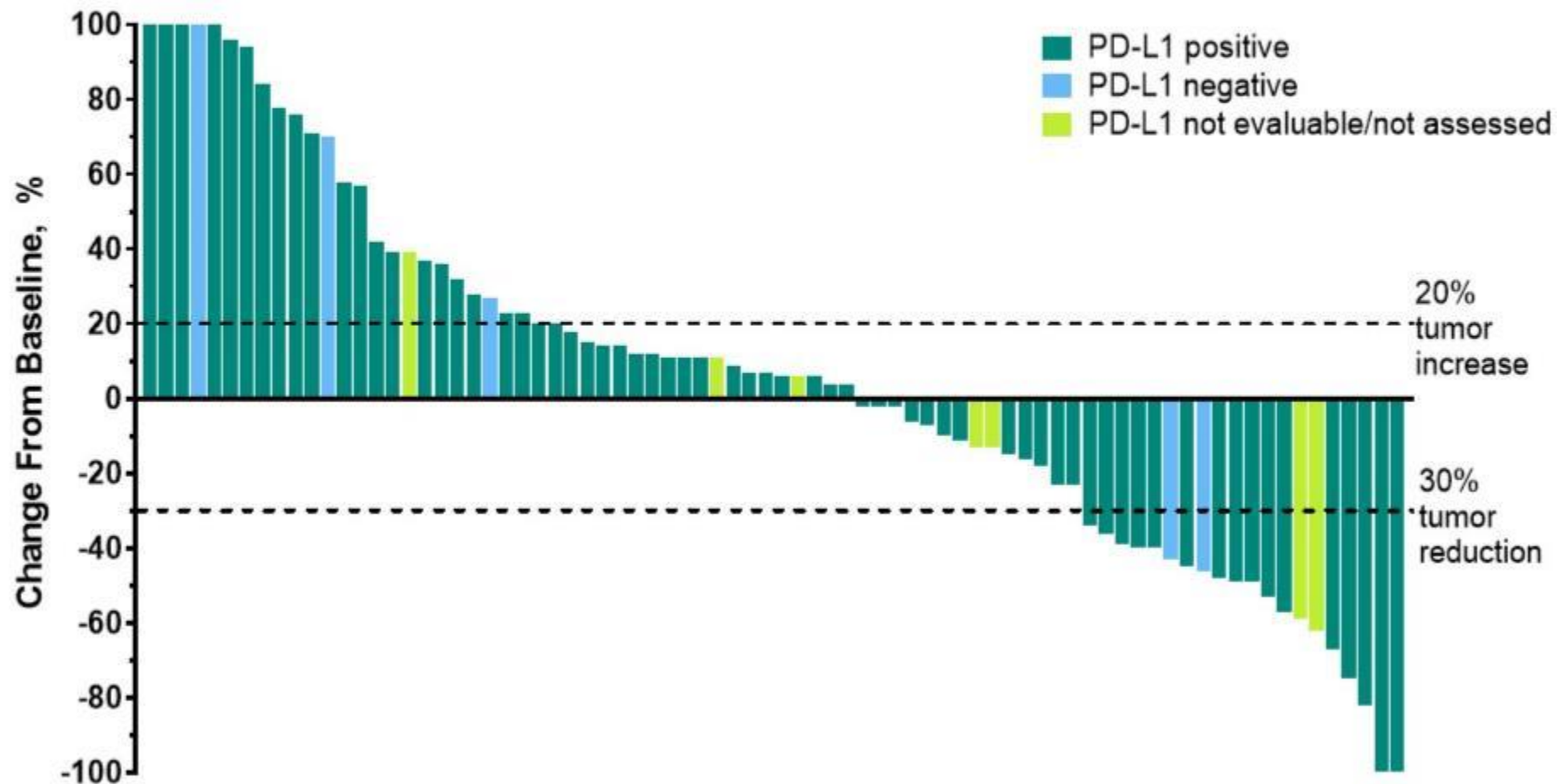
^cAt the time of analysis, all responses were confirmed.

^dTarget lesions not captured on ≥ 1 post-baseline imaging assessment.

^ePost-baseline tumor assessment not performed. Most of these patients discontinued treatment on day 1 due to clinical progression (n = 10) or AEs (n = 6).

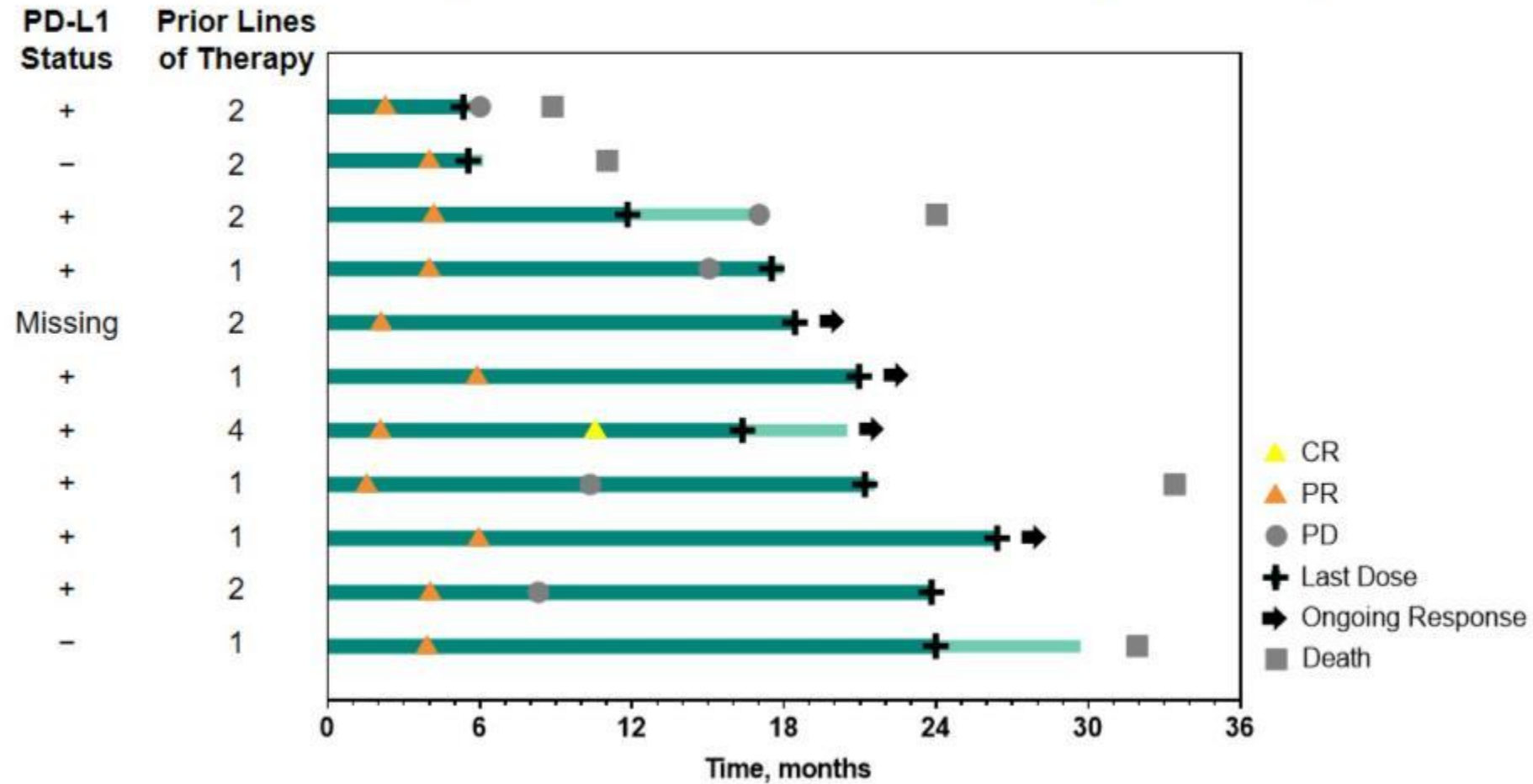
Data cutoff date: October 5, 2020.

Best Percentage Change from Baseline in Target Lesion Size



Includes patients with ≥ 1 evaluable postbaseline tumor assessment (n = 78). 1 patient had a best overall response of stable disease on day 1[^] and was not included in the summary of response table on the previous slide. Data cutoff date: October 5, 2020.

Treatment Duration and Time to Response^a (RECIST version 1.1 by BICR)

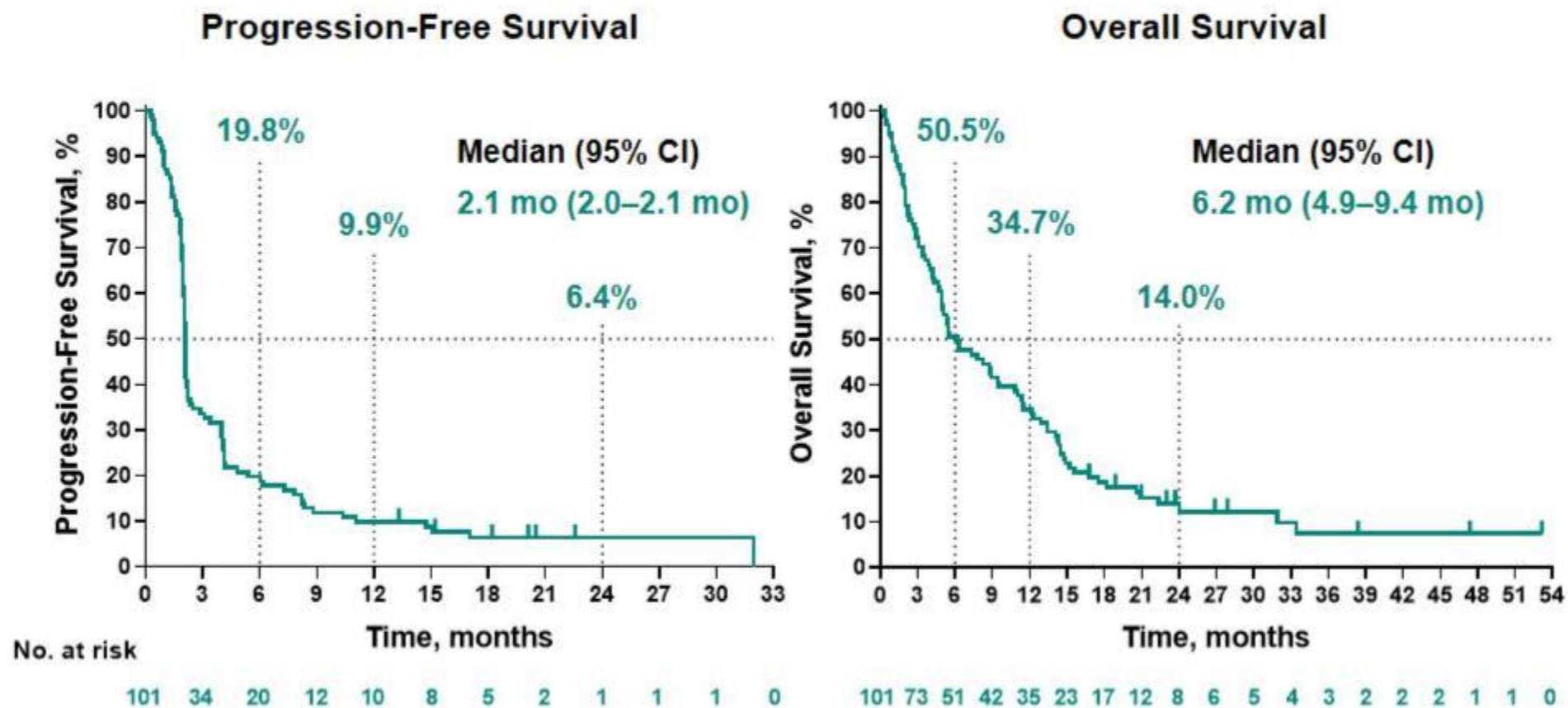


^aIncludes patients with best overall response of complete or partial response (n = 11).

Dark green bars indicate first course treatment duration and light green bars indicate first course follow-up duration.

Data cutoff date: October 5, 2020.

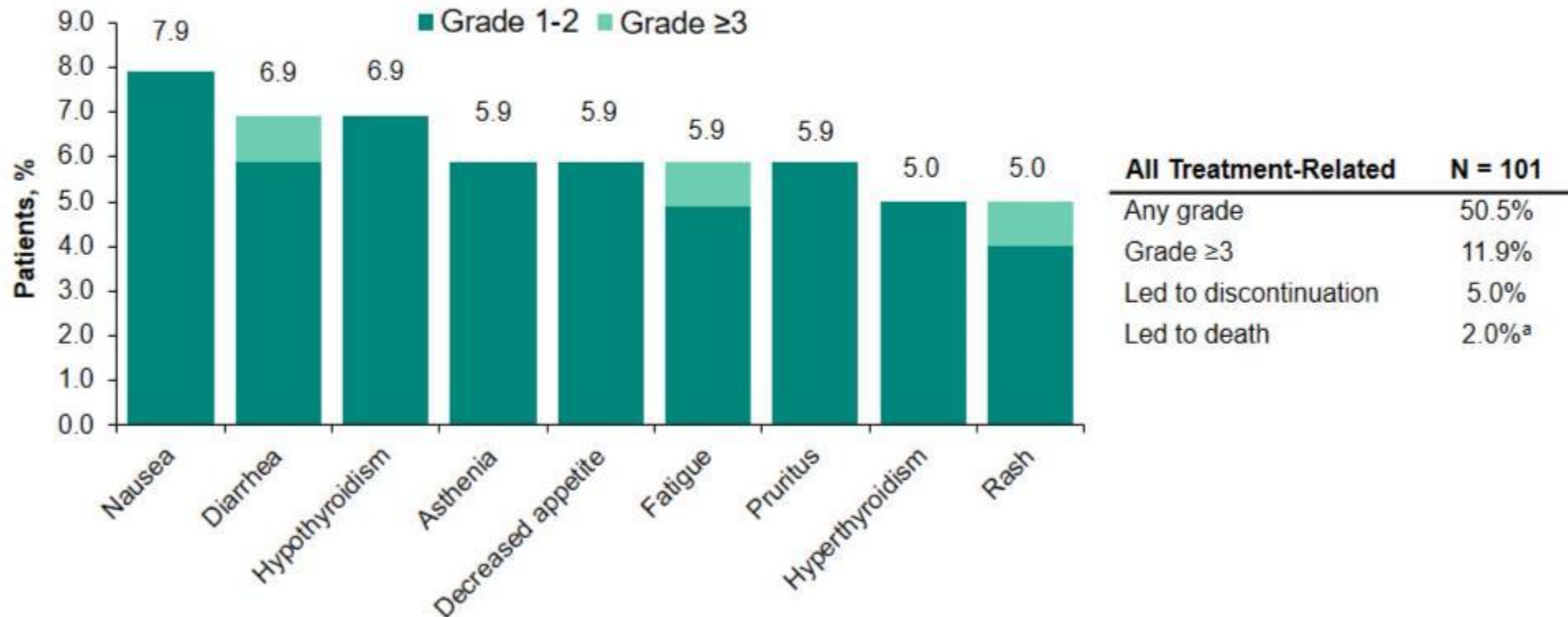
Kaplan-Meier Estimate of PFS and OS (RECIST version 1.1 by BICR)



Data cutoff date: October 5, 2020.

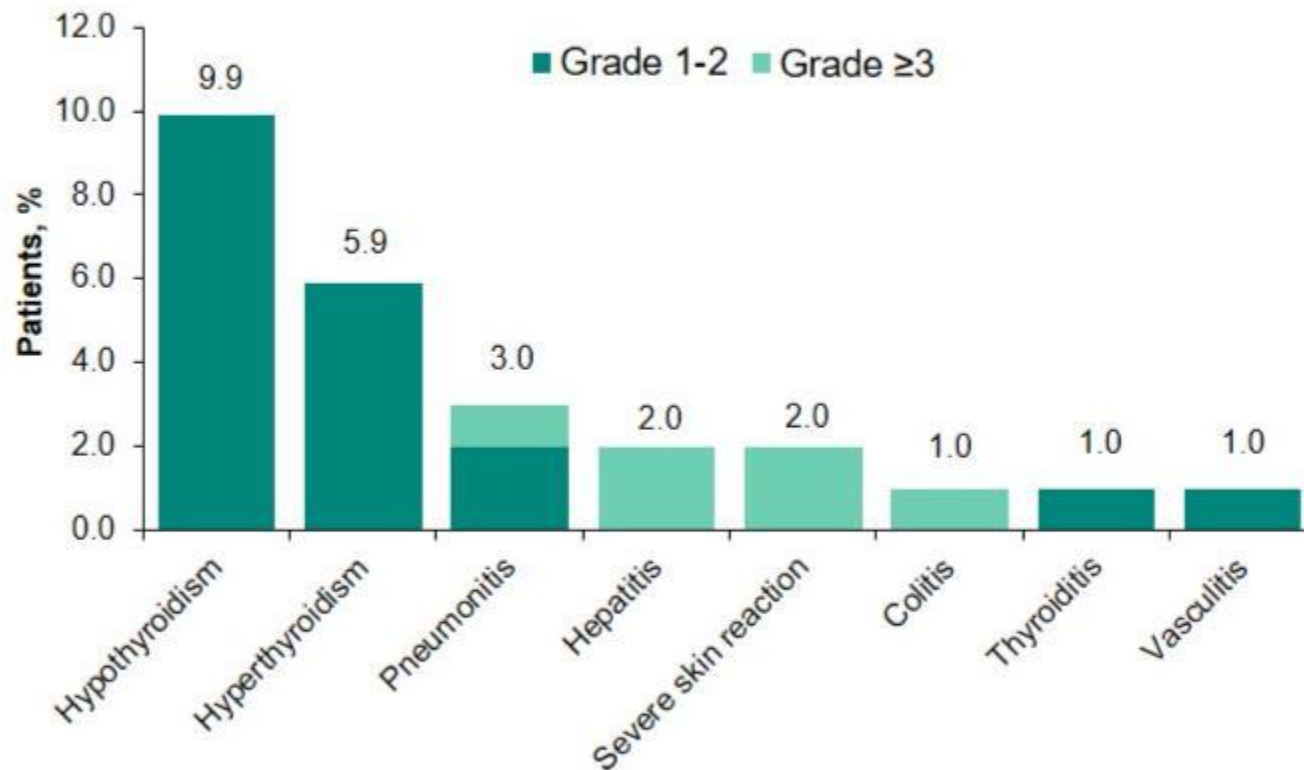
Treatment-Related Adverse Events

Events of Any Grade That Occurred in ≥ 5 Patients



^a2 grade 5 treatment-related AEs (n = 1 each for hepatitis and fulminant hepatitis).
Data cutoff date: October 5, 2020.

Immune-Mediated Adverse Events^a



All Immune-Mediated	N = 101
Any grade	17.8%
Grade ≥3	5.9%
Led to discontinuation	3.0%
Led to death	2.0% ^b

Includes events of any grade that occurred in ≥ 1 patient. ^aEvents were based on a list of terms specified at the time of analysis and were included regardless of attribution to study treatment or immune relatedness by the investigator. Related terms were included. There were no infusion reactions. ^b2 grade 5 treatment-related AEs (n = 1 each for hepatitis and fulminant hepatitis).
Data cutoff date: October 5, 2020.

Summary and Conclusions

- Responses were observed in a subset of patients (ORR, 10.9%)
 - Responses occurred independent of tumor PD-L1 status and were durable (DOR, 20.4 months)
- A meaningful subset of patients experienced prolonged OS
- No new safety signals were detected
- Pembrolizumab monotherapy demonstrated antitumor activity in a subset of patients with advanced vulvar carcinoma, regardless of their PD-L1 status

Recommandations ESGO 2023

- › Traitement systémique des métastases ou récidives non résécables maladie (1L)
 - › La chimiothérapie combinée à base de platine doit être envisagée comme traitement de première intention en cas de maladie métastatique ou récurrente [III,B]
 - › Bien que le meilleur partenaire de combinaison pour le platine ne soit pas clair: le cisplatine ou le carboplatine et le paclitaxel pourraient être considérés comme les schéma thérapeutiques préférés [IV, C].
 - › l'ajout du pembrolizumab en cas d'expression de PD-L1 avec CPS \geq 1 et/ou bevacizumab à une chimiothérapie à base de platine peut être envisagé pour des patientes sélectionnées en première ligne, bien que ces médicaments n'aient pas d'approbation spécifique pour le cancer de la vulve [IV, C].

Recommandations ESGO update 2023

- › Traitement systémique des métastases ou récidives non résécables maladie (>1L)
 - › Après progression sous chimiothérapie de première intention à base de platine, il n'existe pas de traitements standards.
 - › Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires peuvent être envisagés en monothérapie [III, B]
 - › Une mono-chimiothérapie ou des inhibiteurs ciblant les récepteurs du facteur de croissance épidermique peuvent être considérés comme des alternatives possibles, en tenant compte du fait que n'existe aucune approbation spécifique pour aucun médicament [III, C]

NCCN Guidelines version 1.2022

› Traitements médicaux

Advanced or Recurrent/Metastatic Disease			
	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful In Certain Circumstances
Systemic therapies	<ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin • Carboplatin • Cisplatin/paclitaxel • Carboplatin/paclitaxel • Cisplatin/paclitaxel/bevacizumab^a 	<ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel • Cisplatin/vinorelbine • Erlotinib (category 2B)³ • Cisplatin/gemcitabine (category 2B) • Carboplatin/paclitaxel/bevacizumab (category 2B)^a 	N/A
Biomarker-directed systemic therapy for second-line treatment	N/A		<ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab^b (second-line therapy for TMB-H,^{c,4} PD-L1–positive,^d or MSI-high [MSI-H]/MMR deficient [dMMR] tumors⁵) • Nivolumab^{e,6} • Larotrectinib or entrectinib for <i>NTRK</i> gene fusion-positive tumors (category 2B)