

Sarkom der Labie

Was ist zu tun?

Eine besondere Kasuistik!

L. Dröge, R. Chekerov, Z. Muallem, E. Taube, K. Pietzner, J. Sehouli

Klinik für Gynäkologie mit Zentrum für onkologische Chirurgie

Gynäkologisches Krebszentrum der Charité

Mittwoch, den 20. Februar 2019

Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie in Berlin

Kasuistik

43-jährige Patientin

- Mutter einer 5-jährigen Tochter
- 155 cm, 45 kg, Karnofsky 100%
- Nichtraucherin
- Keine Vorerkrankungen, keine Allergien

5x5cm großer, druckschmerzhafter derber Tumor der linken Labia majora, V.a. Bartholinische Pseudozyste

- 14.06.2018: Exzision durch stumpfe Präparation
- Blutung aus Gefäßbett, daher Umstechungen

Histologie

Auf der Suche nach der korrekten Diagnose...

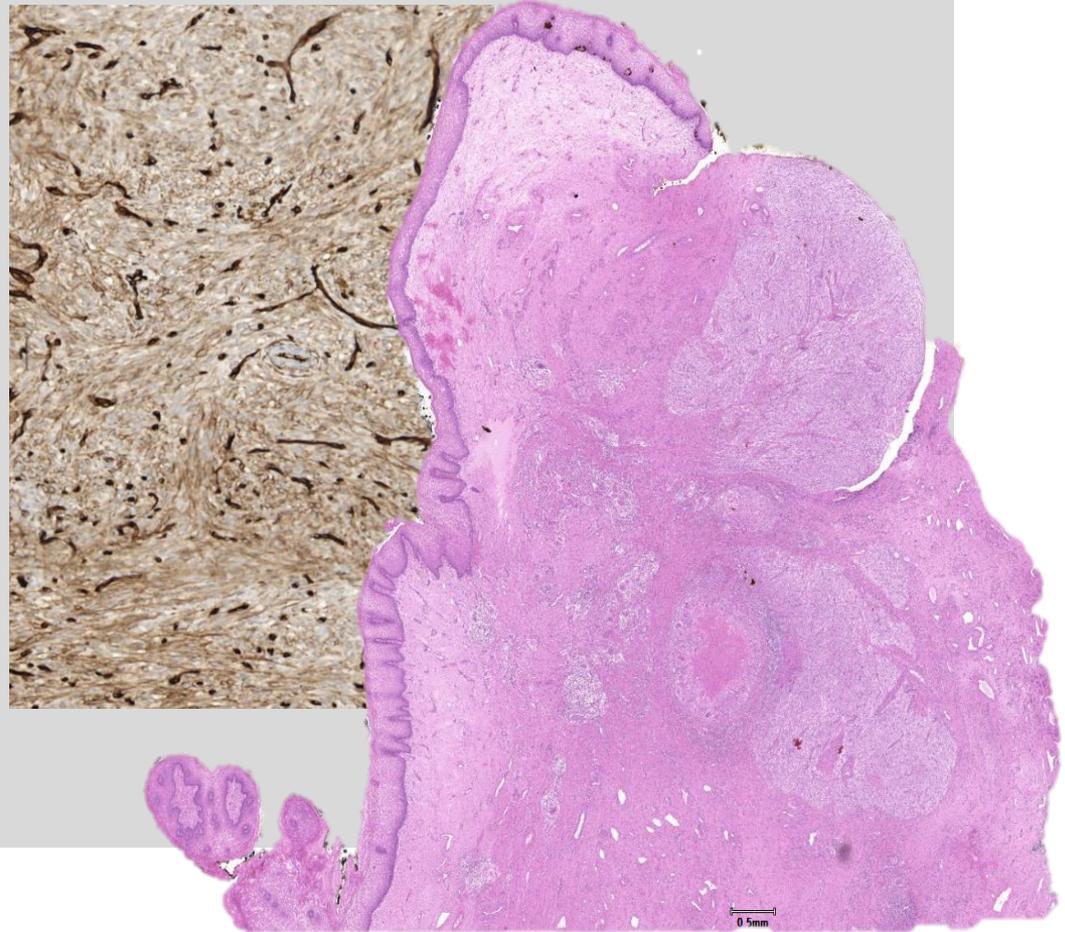
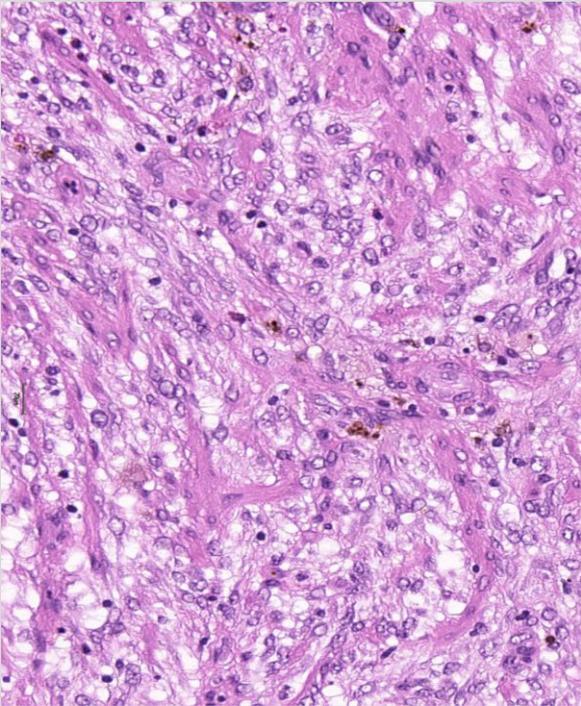
Histologie I : Periphere Praxis 14.06.2018

- 55x45x35 mm knotiges Gewebe, glänzend rötliche Schnittflächen
- Zellen storiform, kleinherdig, auch faszikuläres Wachstumsmuster
- Zellkerne isomorph mit Ausbildung mehrerer Mitosen (20/10HPF)
- Zwischen spindelförmigen Zellen zahlreiche dünnwandige Blutgefäße

Malignitätsverdächtiger spindelzelliger mesenchymaler Tumor mit hoher mitotischer Aktivität

Histologie

„ Auf der Suche nach der richtigen Diagnose...



... und der richtigen Therapie“

Histologie

Die Suche geht weiter ...

Histologie II: Referenz Dermatopathologie 27.06.18

- Zellreicher mesenchymaler Tumor
- Atypisch vergrößerte plump-spindelzellige Zellen
- Vergrößerte irregulär konfigurierte Zellkerne

Histologie

... und die Suche geht weiter und weiter ...

Histologie III: (Referenz Uniklinik 24.08.18)

- Low grade spindelzelliges Sarkom (NOS=ohne nähere Angaben)

Molekularpathologische Analyse:

- EWSR-1 Gen- Translokation Locus 22q12 (FISH)
- SS18-Gen (SYT) Locus 18q11.2 (FISH)
- ➔ Multipanel Next-Generation-RNA-Sequenzierung

Kasuistik

- 14.06.2018 Exzision: Maligner mesenchymaler Tumor
- 04.07. 2018 CT Thorax/ Abdomen: keine Fernmetastasierung
- 10.07.2018 MRT Becken: kein Tumorrest, keine auffälligen LK
nach OP-Befund und Pathologie nicht klar R0,
Rücksprache mit Sarkomzentrum und
Hämatookologie
- 24.07.2018 Spindelförmige Nachresektion Labie links: R0
- 09.08.2018 Tumorkonferenz: Nachsorge
(3-monatlich, MRT+CT in 2-4 Wochen)

Kasuistik

- 2.10.2018 1,5cm zyst. RF im Bereich der Narbe, prall elastisch
- 10.10.2018 Resektion Vulvatumor links,
paraurethral mit Lappendeckung Hemivulvektomie,
Resektion tiefe Scheidenwand und Parakolpium
„Sicherheitsabstand allseits mind. 1cm“
- 29.10.2018 Empfehlung lokale Strahlentherapie
- 1.11.2018 Röntgen Thorax Rundherde rechtes Mittelfeld 1cm,
auch rechts im Unterfeld
- 2.11.2018 CT: V.a. Metastasen im Ober- und Unterlappen rechts
10x9mm und 6mm

Kasuistik

12.11.2018 PET-CT:

LK Metastasen iliakal extern links

Hypermetabole pulmonale

Metastase rechter Oberlappen

keine weitere Metastasierung

13.11.2018 Histologische Sicherung,

CT-gesteuerte Punktion

→ **Metastasiertes low-grade Sarkom:**

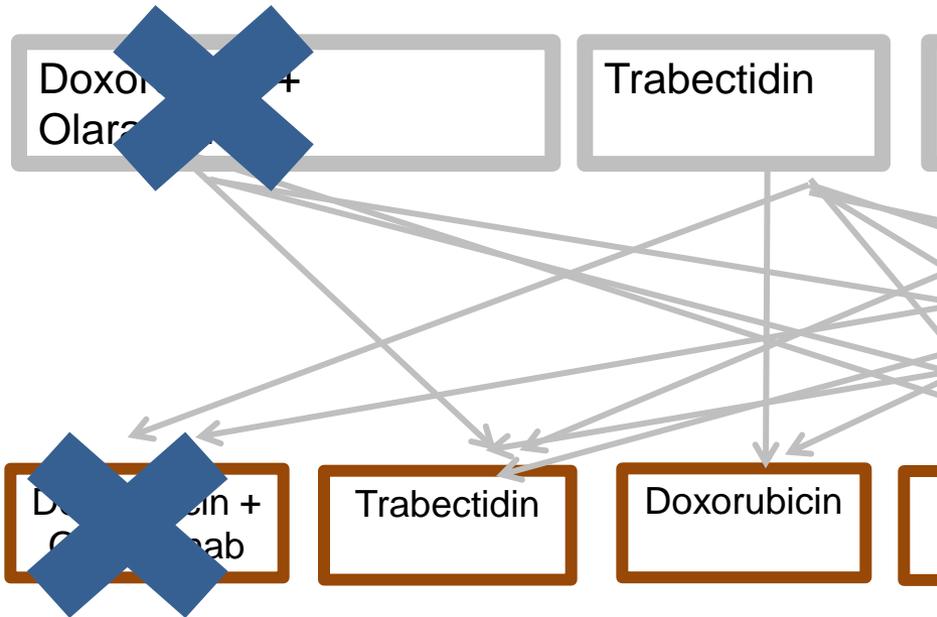
Therapiestrategie?



Der Charité-Standard

Metastasiertes Stadium
LMS, STS (Rez.neg)

Metastasen Chirurgie, ggf. neoadjuvant mit reg. Hypo



Reserven: Dacarbazin
Eribulin* off label

Olaratumab Combination Misses OS Endpoint for Sarcoma in Phase III Trial

Gina Columbus

Published Online: 6:03 PM, Wed January 23, 2019



32



15



2



1



<< Back to all news

The primary endpoint of overall survival (OS) benefit with the combination of olaratumab (Lartruvo) plus doxorubicin was not met for patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma (STS) in the phase III ANNOUNCE clinical trial. The combination did not confirm clinical benefit compared to standard doxorubicin, announced Eli Lilly and Company, the manufacturer of olaratumab.¹ Additionally, the leiomyosarcoma subpopulation did not meet the OS endpoint.



ANNOUNCE was the confirmatory trial for the FDA approval of olaratumab in this setting. These data showed no difference in OS between the 2 arms. In terms of safety, the drug was well tolerated with no new safety signals. The findings will be presented at an upcoming medical meeting and published at a later date.

"As ANNOUNCE did not confirm clinical benefit, Lilly is working with global regulators to determine the appropriate next steps for Lartruvo," the company stated in a press release. "While these discussions are ongoing, patients who are currently receiving Lartruvo may, in consultation with their physician, continue their course of therapy if they are receiving clinical benefit."

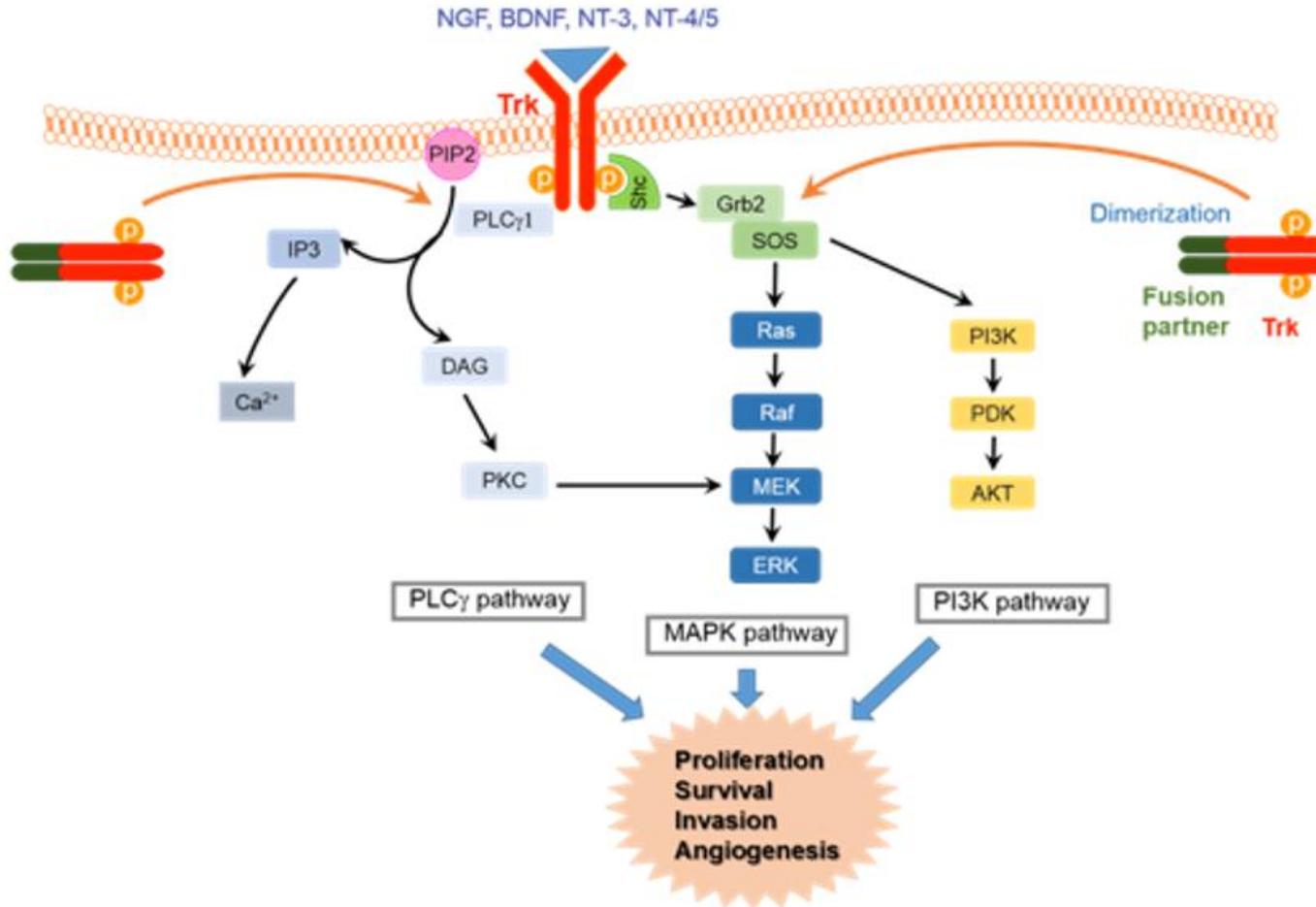
Molekularpathologie und Therapie

Die Diagnose leitet zur zielgerichteten Therapie...

Histologie III

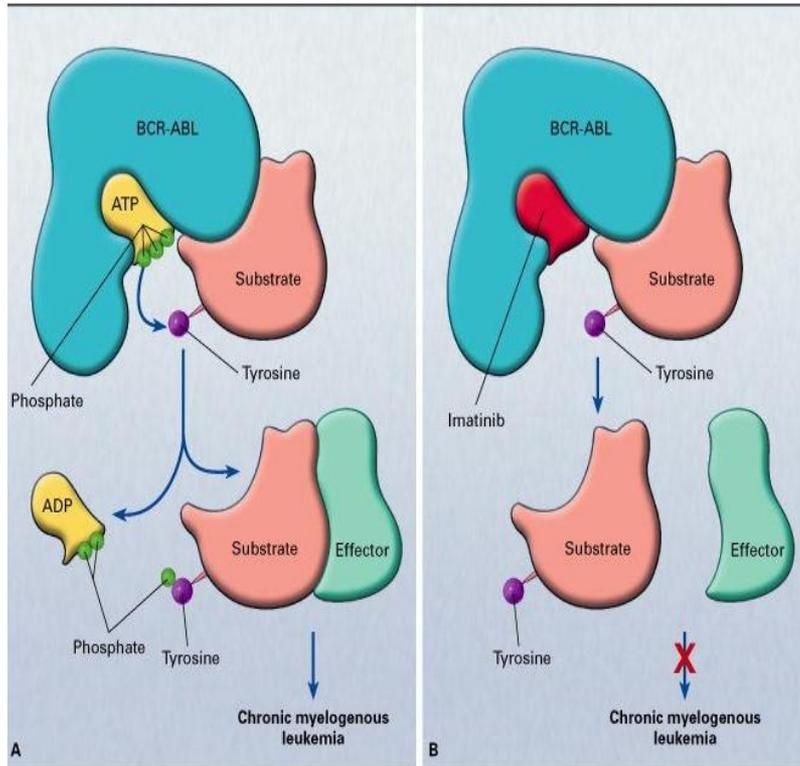
- Multipanel Next-Generation-RNA-Sequenzierung, 24.08.2019
507 Gene TruSight RNA (Illumina)
→ detektiert 507 verschiedene Gene, die zu Fusionsproteinen führen
- Fusionsgen nachweisbar: **TFG-NTRK3 (Chr 3q12.1. Chr 15q25.3)**
- tumortreibende Alterationen in verschiedenen Tumorentitäten
- Larotrectinib Entrectinib (Drilon et al NEJM 2018)

Molekularpathologie und Therapie



TFG-NTRK3
Neurotrophic
Tyrosinkinase

Etablierte individualisierte Therapiestrategien



Chronisch myeloische Leukämie

95% Philadelphia-Chromosom

Translokation $t(9;22)(q34;q11)$:

Genprodukt: Tyrosinkinase führt zu ungesteuerter Zellvermehrung

Imatinib (u.a.): Tyrosinkinaseinhibitor

Medianes Überleben ohne Imatinib

3-7 Jahre, mit Imatinib entspricht es der Normalbevölkerung

Tumoragnostische Therapie

11/12/2019 Screening LOXO-TRK-15002-Phase-II-Studie
Solide Tumoren mit NTRK1, NTRK2
oder NTRK3-Fusionsprotein
Larotrectinib 2x tgl 100mg 28d Zyklus kontinuierlich

ab 12/12/2018 Larotrectinib 2x100mg/d

8/02/2019 CT/ MRT Staging:

Teilweises Ansprechen:

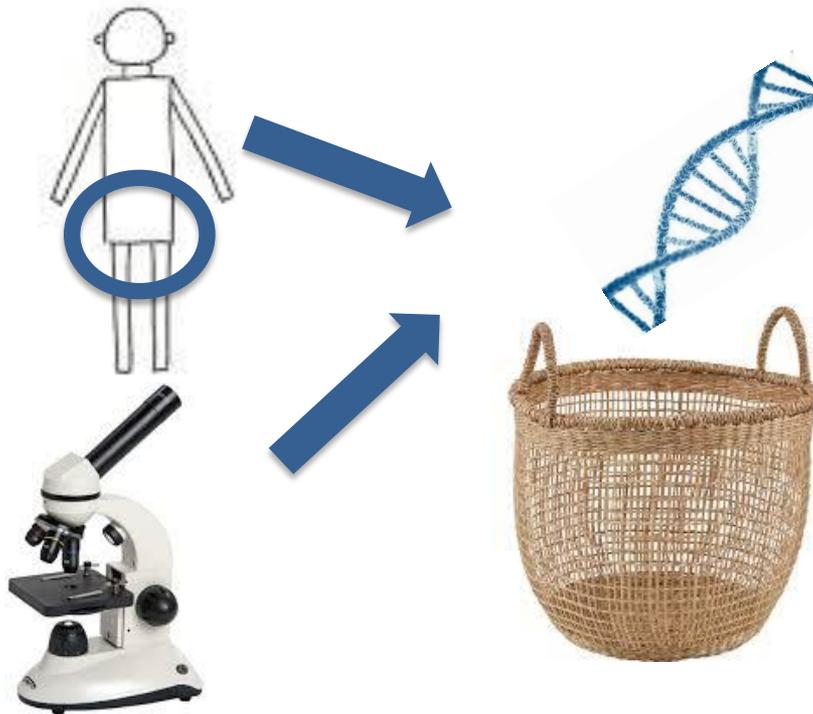
größenregrediente pulmonale Metastase im Oberlappen,

Konstanz der Metastase im Unterlappen

kein Lokalrezidiv

Zusammenfassung

43-jährige Patientin mit low-spindelzelligem Sarkom, NTRK-3 Fusionsprotein



Agnostisch: „ohne Wissen“

**Traditionelle Therapie:
Lokalisation + Histologie**

**Tumoragnostischer Ansatz:
Molekulargenetische Analyse
Präzisionsonkologie**

Verlauf: bis Metastasierung: 4.7.- 1.11.: 4 Monate

Zielgerichtete Therapie 12.12.- jetzt
Larotrectinib: keine Nebenwirkungen

Deutsche prospektive Registerstudie zur Erfassung der Behandlungspraxis von gynäkologischen Sarkomen in der klinischen Routine

REGSA

lisa-antonia.droege@charite.de

Projekt der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) und der AGO Studiengruppe der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)

Unterstützt durch die Organkommissionen Ovar und Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO e.V.)



Quellen

- Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open*. 1. März 2016;1(2):e000023
- Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, u. a. Efficacy of Larotrectinib in *TRK* Fusion–Positive Cancers in Adults and Children. *New England Journal of Medicine*. 22. Februar 2018;378(8):731–9.
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02576431> Study of LOXO-101 (Larotrectinib) in Subjects With NTRK Fusion Positive Solid Tumors (NAVIGATE)
- Denschlag D, Thiel FC, Ackermann S, Harter P, Juhasz-Boess I, Mallmann P, u. a. Sarcoma of the Uterus. Guideline of the DGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/074, August 2015). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. Oktober 2015;75(10):1028–42.
- Koscielniak und Klingenberg awmf S1-Leitlinie Weichteilsarkome 2017-03