

# Gedanken zu sinnvoller & strukturierter Nachsorge bei Sarkomen



luzerner kantonsspital

[silvia.hofer@luks.ch](mailto:silvia.hofer@luks.ch)



# Offenlegung Interessenskonflikte

1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition
2. Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit
3. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds
4. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz
5. Honorare
6. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen
7. Andere finanzielle Beziehungen
8. Immaterielle Interessenkonflikte

Keine

# Nachsorge bei Sarkomen

1. Sinn & Zweck
2. Sarkom Subtypen, Berechnungsmodelle
3. „Evidenz“ Untersuchungen/ Outcome
4. Fusion von Guidelines, Passport ?
5. Sicht der Patienten, Compliance

# **Sinnvolle Nachsorge**

**Wie ist das Rückfall- Risiko ?**

**Therapiemöglichkeiten ?**

**Wer soll es machen (Ressourcen) ?**

# Sinn & Zweck

## proaktive Entdeckung

**Lokalrezidive** (20-25%)  
retrop.- 60%

**Fernmetastasen** (G2/3:20-50%)

**Zweitmalignome** (2-6% 20 Jahre)

**Therapiefolgen** (Herz 1-2%)

**Psycho-soziale Folgen**

## Chance

**Salvage Surgery** kurative Absicht, Einfluss  
auf Fernmetastasen<sup>1</sup> ?

**Langzeitkontrolle** (5 Jahre)

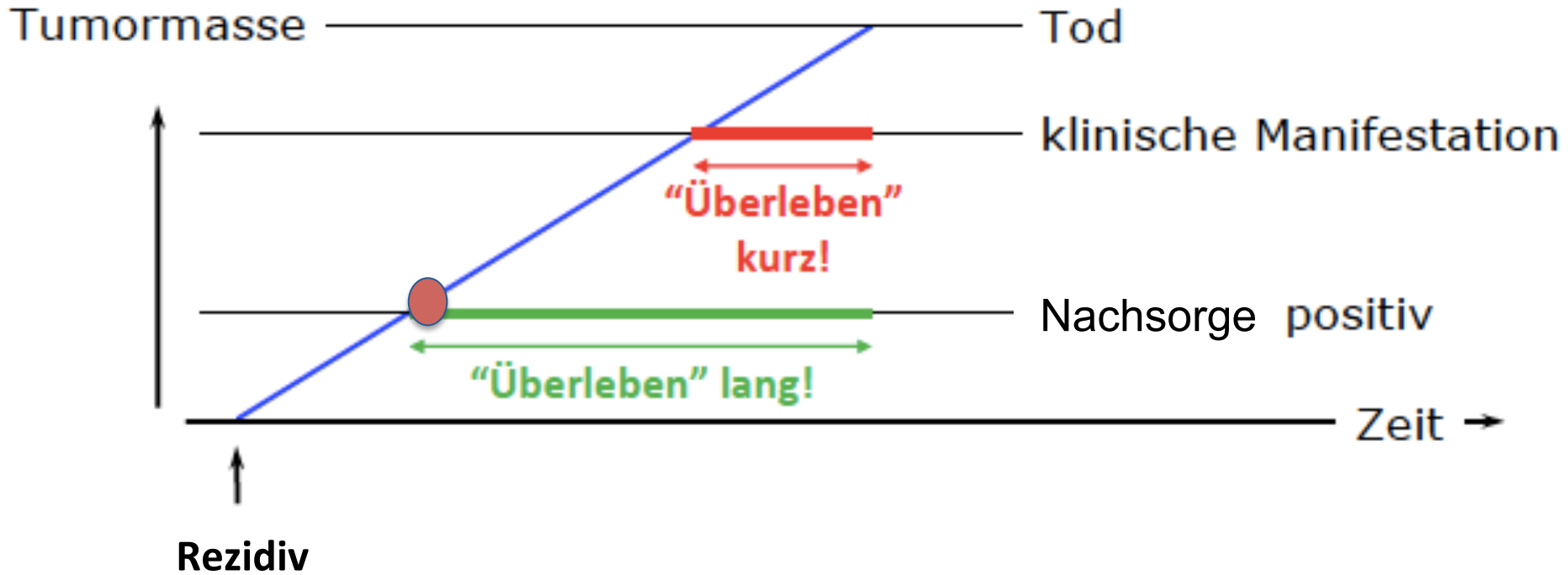
(10-30-50%, etwas besser für Osteo-S.)

**kurative Absicht**

**QoL Verbesserung**

**QoL Verbesserung**

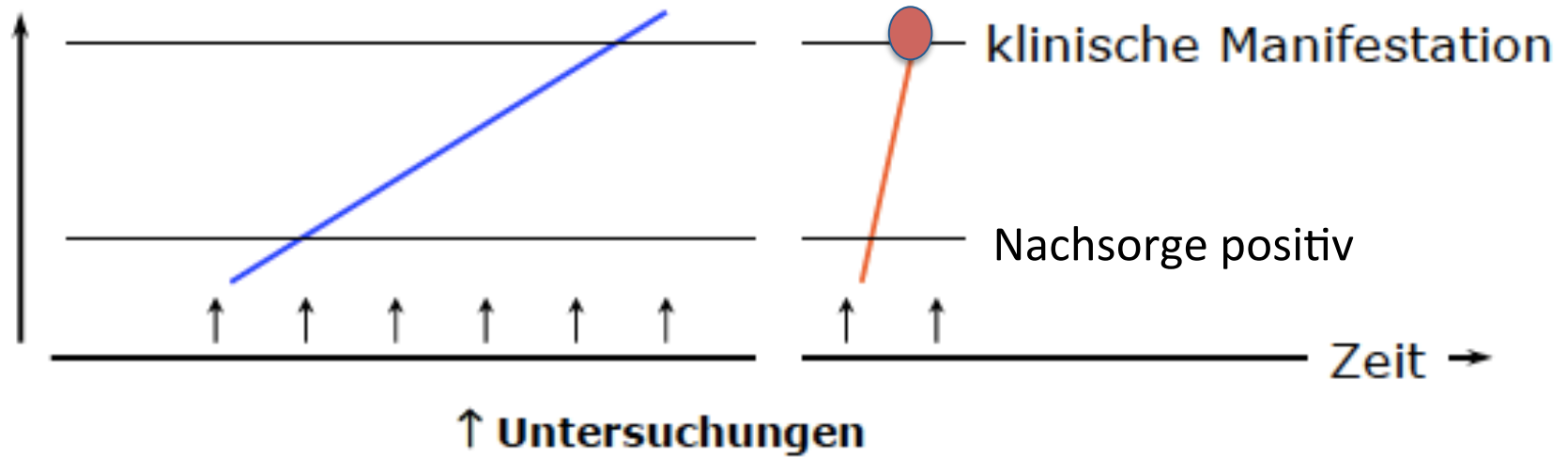
# Lead Time Bias



„Längeres Überleben“ dank Nachsorge ?

# Length Bias

Tumormasse



# Rückfälle bei Sarkomen

ein Kontinuum

## Lokal

## Fernmetastasen

(Lu, LK, ossär)

wann

2-5 (-20) Jahre<sup>3</sup>

> 2 Jahre<sup>1,3</sup>

Selbstentdeckung Extremitäten möglich (80%)<sup>2</sup>

nein

Bildgebung

ja

ja

kurativ

ja/möglich

langes DFS

(5 Jahre: 10-30-50 %)

<sup>2</sup>Rothermundt BJC 2014

WTS high grade N= 174, 47% relapse

<sup>1</sup>Synovial, SFT bis >15 Jahre

<sup>2</sup>Patel Ann Surg Oncol 2017

WTS high grade N=94, 32% relapse

<sup>3</sup>Brennan Ann Surg 2014 N=10 000

<sup>3</sup>Toulmonde M Cancer 2014

N = 719, French cohort STS, 9.3 % late local,

5.8 % late Mets (> 5 Jahre)



# Nachsorge bei Sarkomen

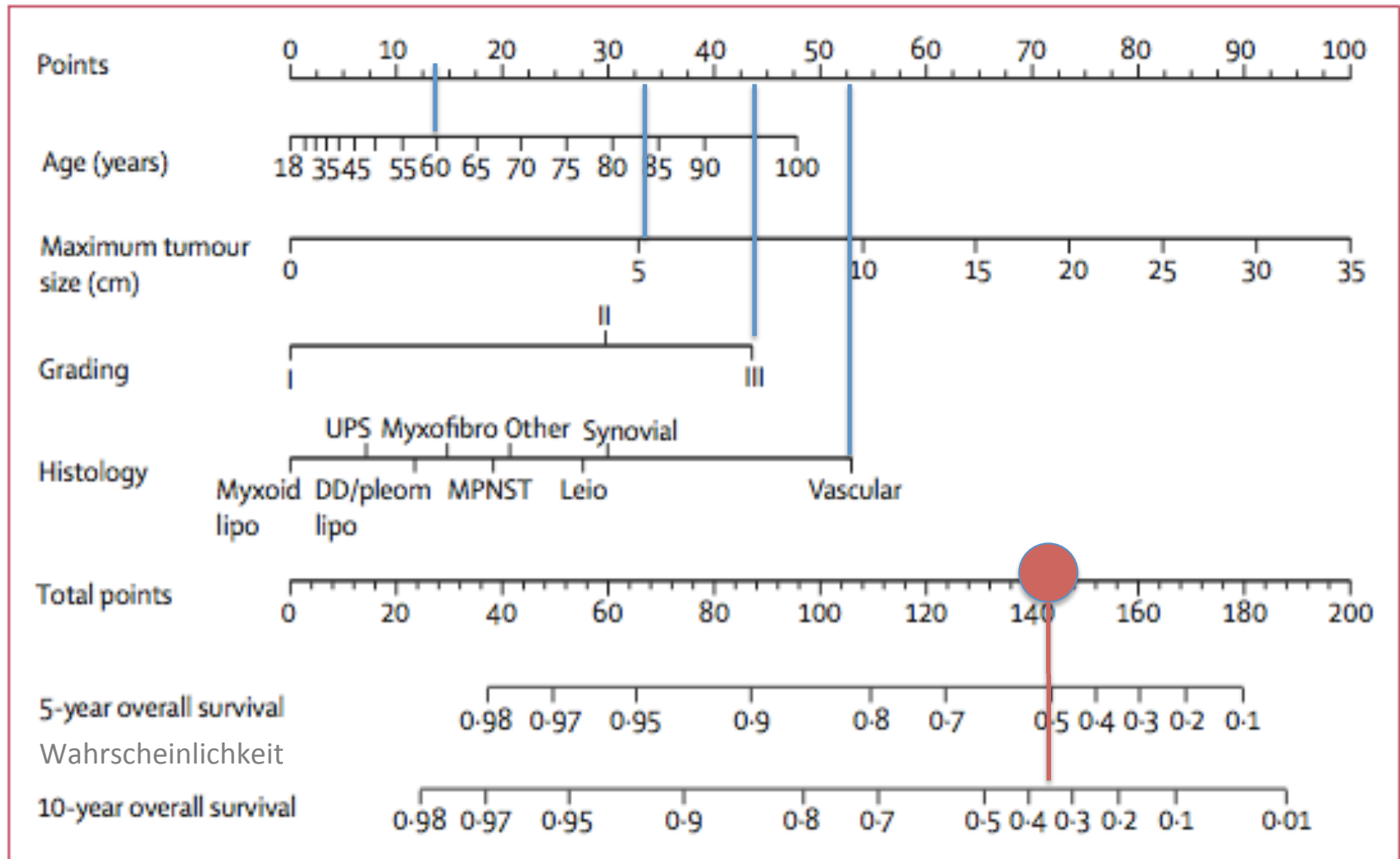
1. Sinn & Zweck
2. Berechnungsmodelle, Sarkom Subtypen
3. „Evidenz“ Untersuchungen/ Outcome
4. Fusion von Guidelines, Passports
5. Sicht der Patienten, Compliance

# Individuelles Rückfallrisiko

- Nomogramme (AJCC/UICC 8<sup>th</sup> edition):  
baseline RF, Risiko Kategorien → „statisch“
- Sarculator (App für WTS)<sup>1</sup>, MSKCC online

# Nomogramm WTS Extremitäten OS

Milan, Toronto, London, Villejuif

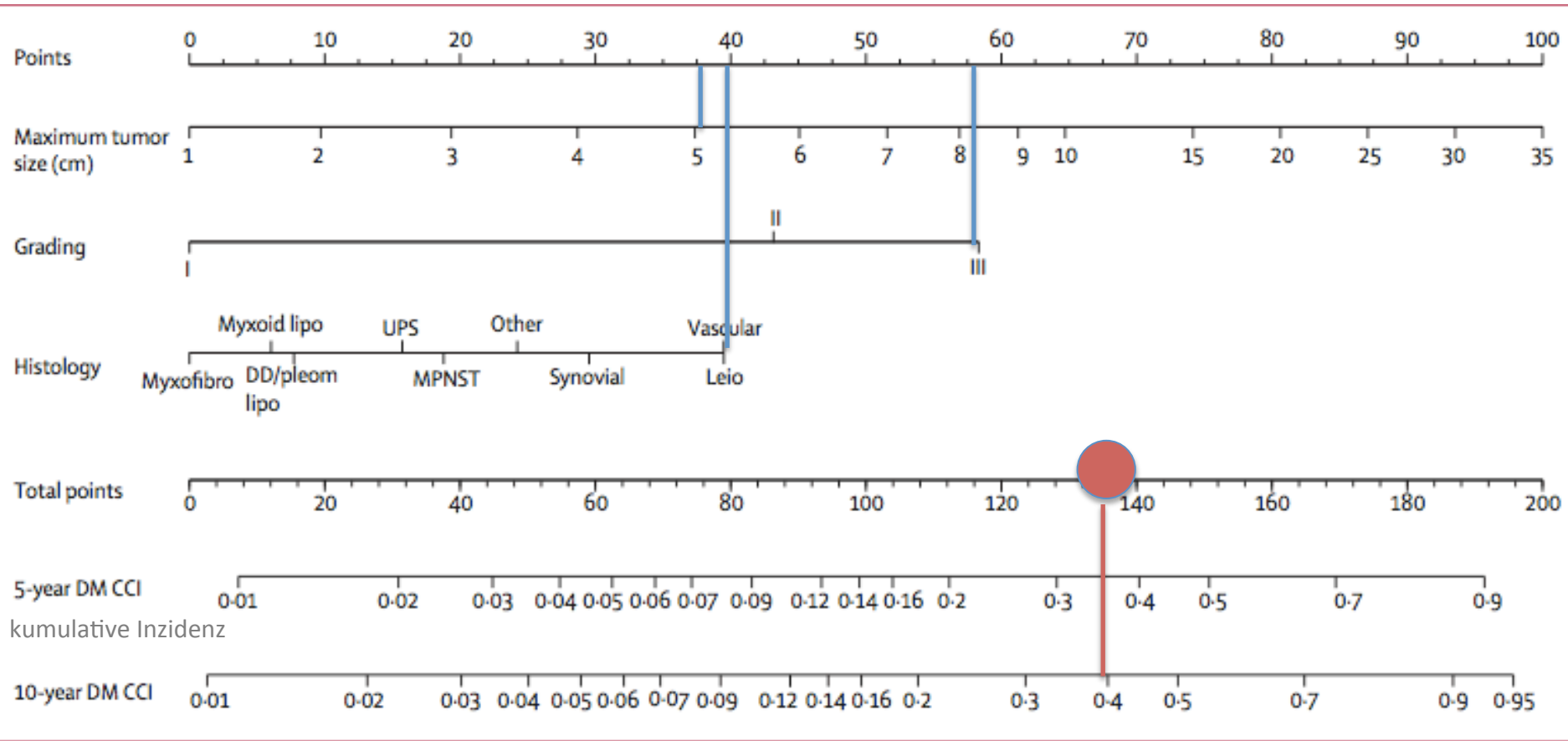


cave: age „background mortality“

Callegaro et al, Lancet Oncol 2016  
N= 1452 WTS, Extremitäten, Milano

# Nomogramm WTS Extremitäten **Mets**

Milan, Toronto, London, Villejuif



DM CCI distant mets cumulative incidence

not age !

Callegaro et al, Lancet Oncol 2016  
N= 1452 WTS, Extremitäten, Milano

# Sarculator

Apri iTunes per acquistare e scaricare le app.



[Visualizza in iTunes](#)

## Gratuiti

Categoria: [Medicina](#)  
Aggiornato: 15/02/2017  
Versione: 1.3.1  
Dimensioni: 20.0 MB  
Lingua: Inglese  
Sviluppatore: DIGITAL FOREST SRL  
© Roberto  
**Classificato 12+ per:**  
Raro/Moderato contenuto medico/terapeutico

**Compatibilità:** Richiede iOS 6.0 o versioni successive.  
Compatibile con iPhone, iPad e iPod touch.

## Valutazioni dei clienti

Non abbiamo ricevuto abbastanza valutazioni per visualizzare una media per la versione attuale di questo(a) applicazione.

## Descrizione

This app is meant to be used only by physicians and it is not meant to make clinical decisions (the clinical usefulness of the two models has not been tested) but to be used as an informative tool to improve the predictive capability of a physician.

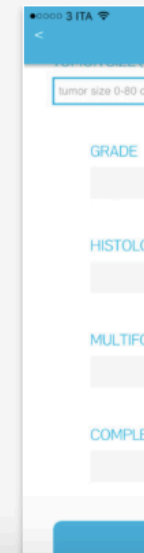
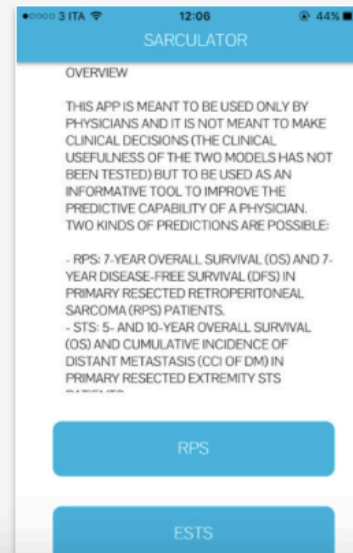
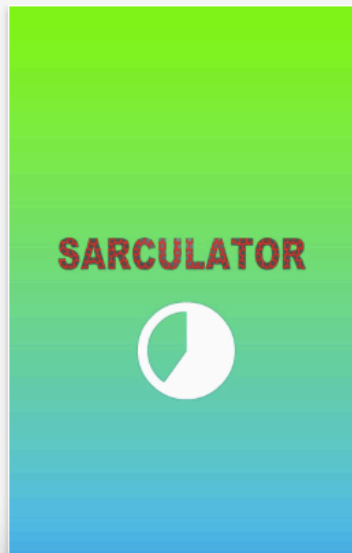
[Supporto per SARculator >](#)

[...Altro](#)

## Novità nella versione 1.3.1

bug fixes and improvements

## Istantanee iPhone



DIGITAL FOREST srl.

Applestore: <https://geo.itunes.apple.com/us/app/sarculator/id1052119173?mt=8;>

Google Play: <https://play.google.com/store/apps/details?id=it.digitalforest.sarculator>

# MSKCC online

LIPOSARCOMA SURVIVAL  
AFTER INITIAL SURGERY

5 YR **74**%

12 YR **53**%



**74**%



# Individuelles Rückfallrisiko

statistische Modelle für

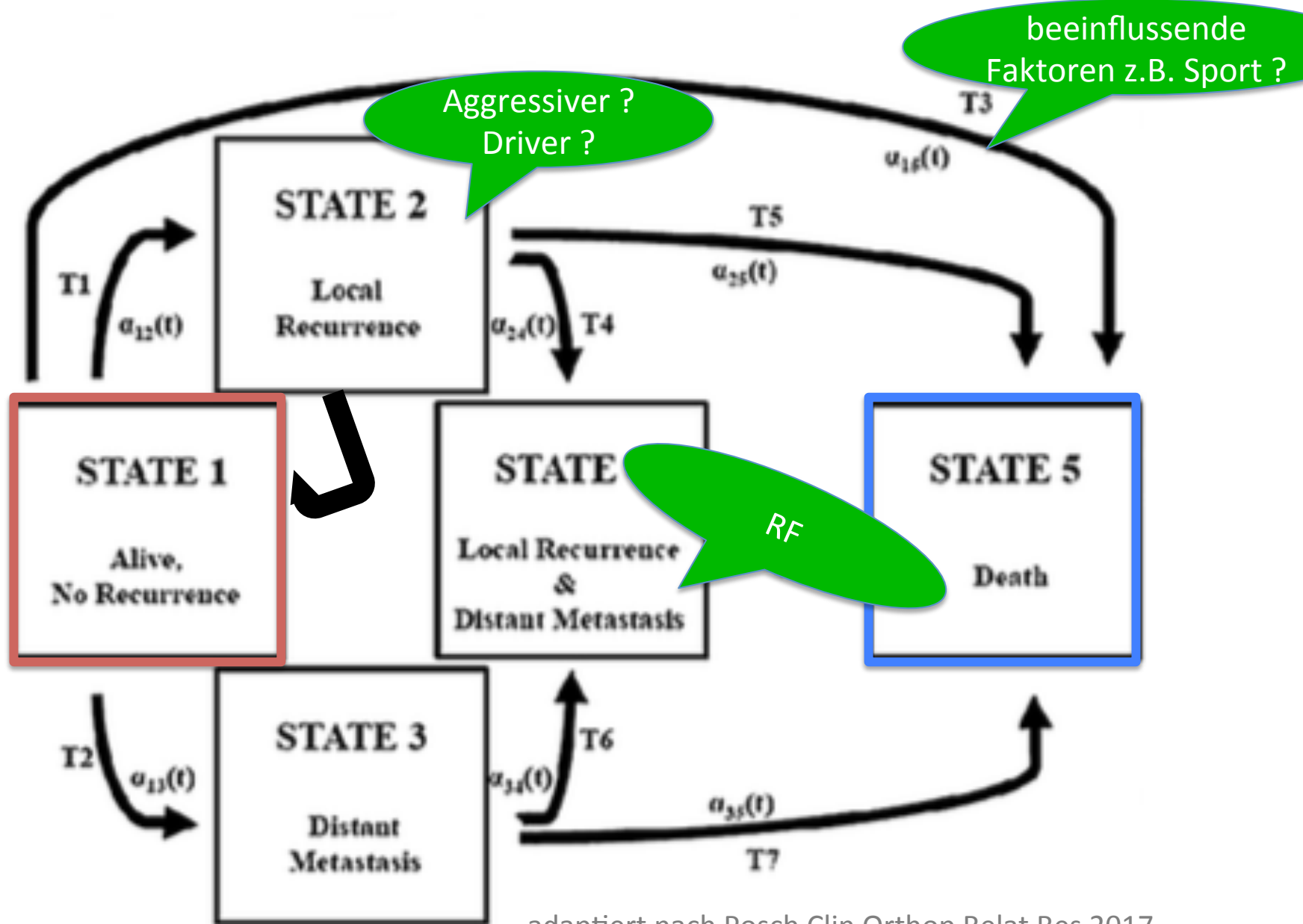
klinische Trials, therapeutische Algorithmen, Nachsorge-Pläne

- Nomogramme (AJCC/UICC 8<sup>th</sup> edition):  
baseline RF, Risiko Kategorien
- Sarculator (App für WTS, basiert auf  
Nomogrammen)<sup>1</sup>
- „Multistate -Transition Model“ (WTS)<sup>2</sup>:  
baseline RF + zeitabhängige Faktoren:  
**conditional recurrence**

<sup>1</sup> Gronchi, Milano Group 2016, 2017

<sup>2</sup> Posch Clin Orthop Relat Res 2017

# Multistate -Transition Model



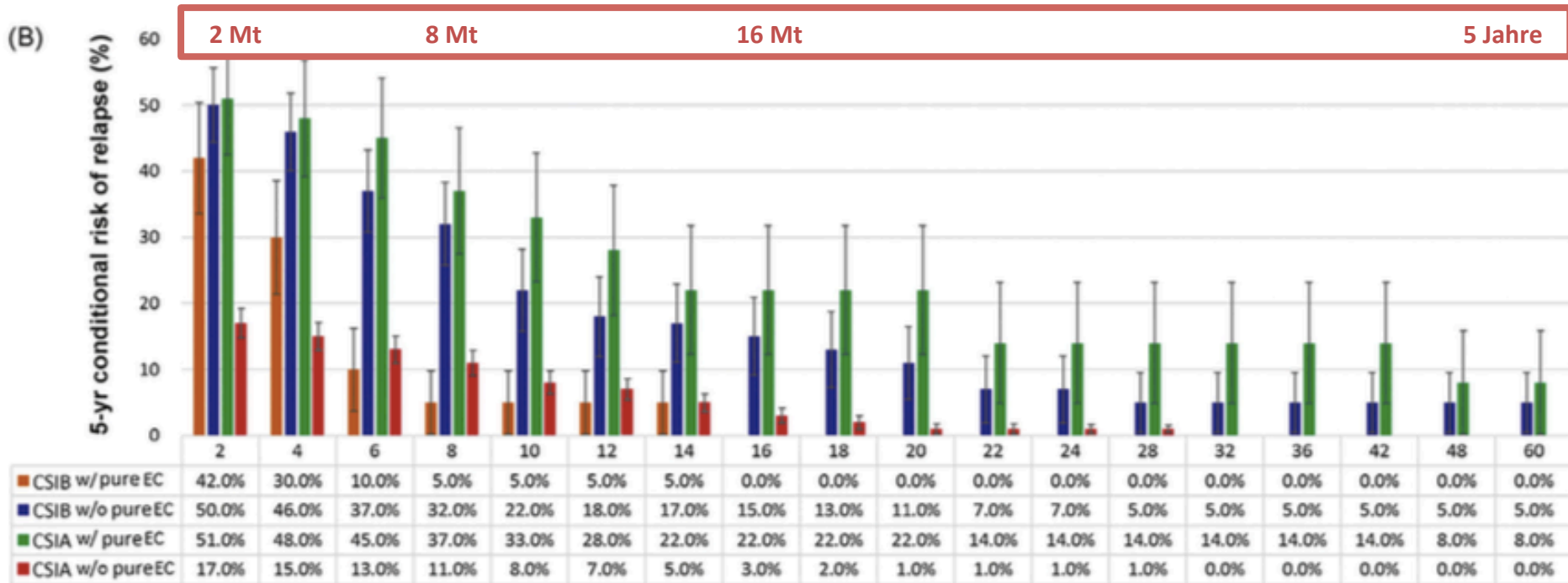


# Modelle „Risk for Relapse“

- Berechnung des **Baseline Rückfallrisikos (RR)**  
validierte **Risikofaktoren (RF): statisch**
- **Lineare Regression zur Berechnung des individuellen RR über die Zeit („conditional recurrence“)** **non-linear risk**  
**Risikoverminderung über die Zeit →**
- **Adaptieren der individuellen Nachsorge bezügl. Intensität & Länge**

# Beispiel aus der Urologie (Hodenkarzinom)

(B)



RF

Time without relapse after orchiectomy

„conditional“ Rückfallrisiko

high risk, nach 8 Mte Risiko = 5%

low risk, nach 8 Mte Risiko = 11%

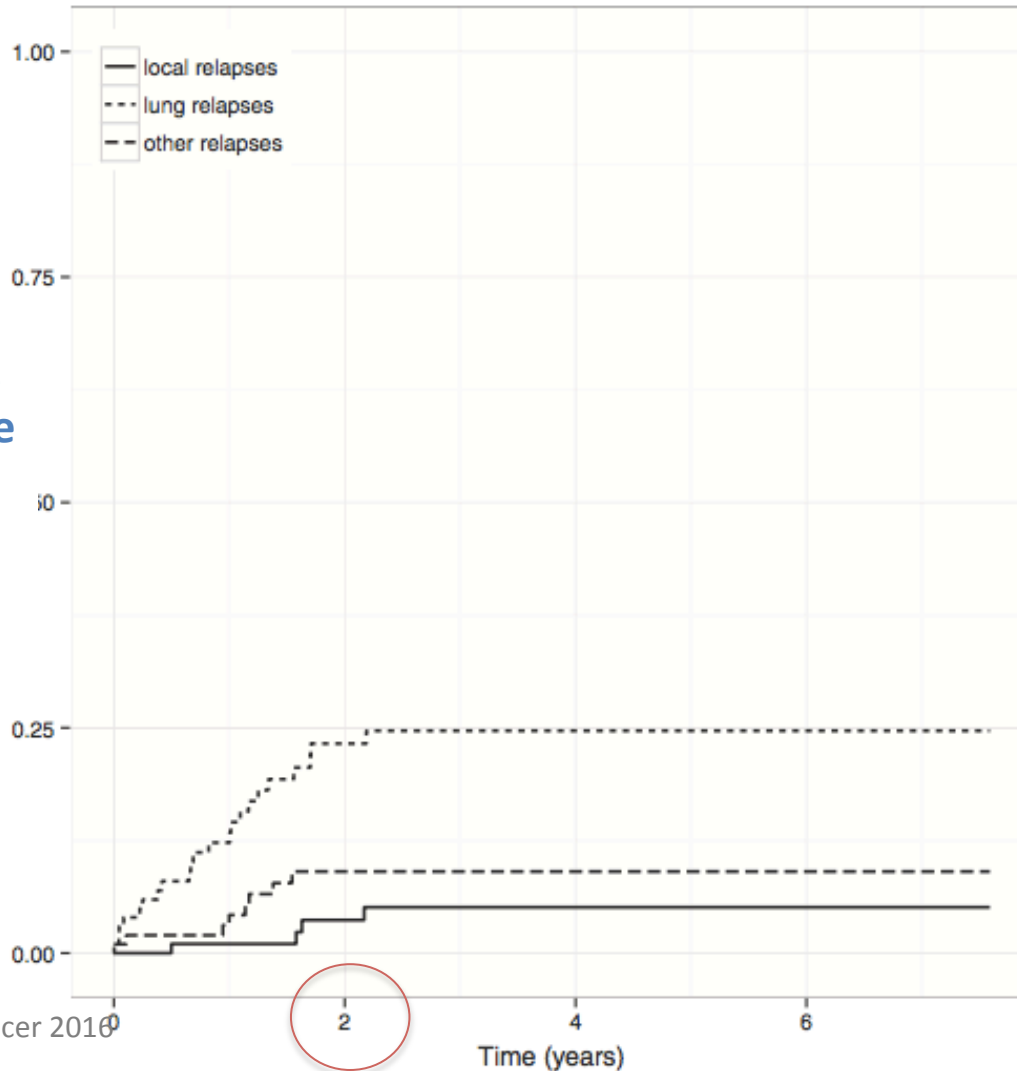
**Rückfallrisiko für**

**Osteosarkome**

**Weichteilsarkome**

# high grade Osteosarkome

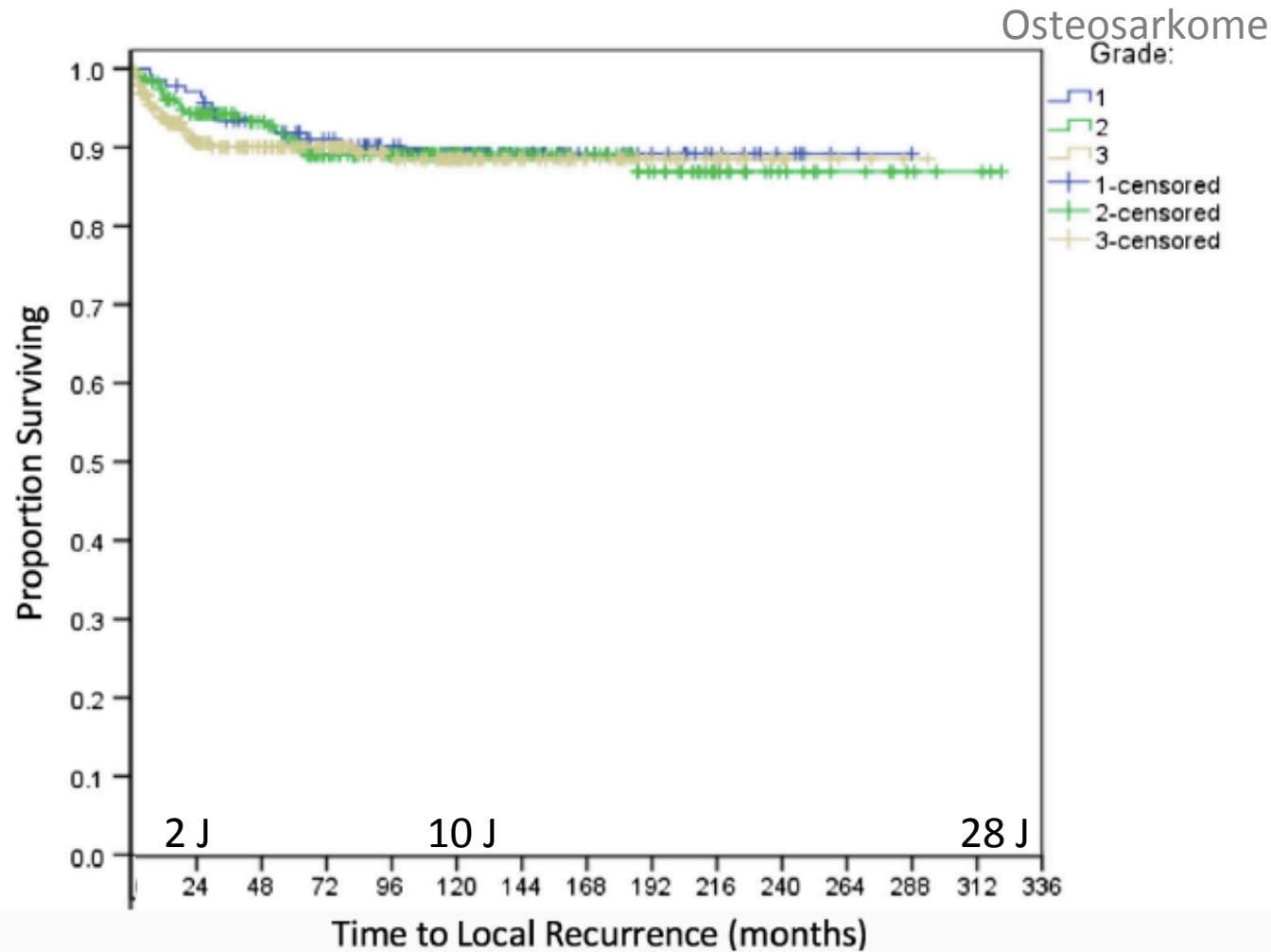
Kumulative  
Inzidenz



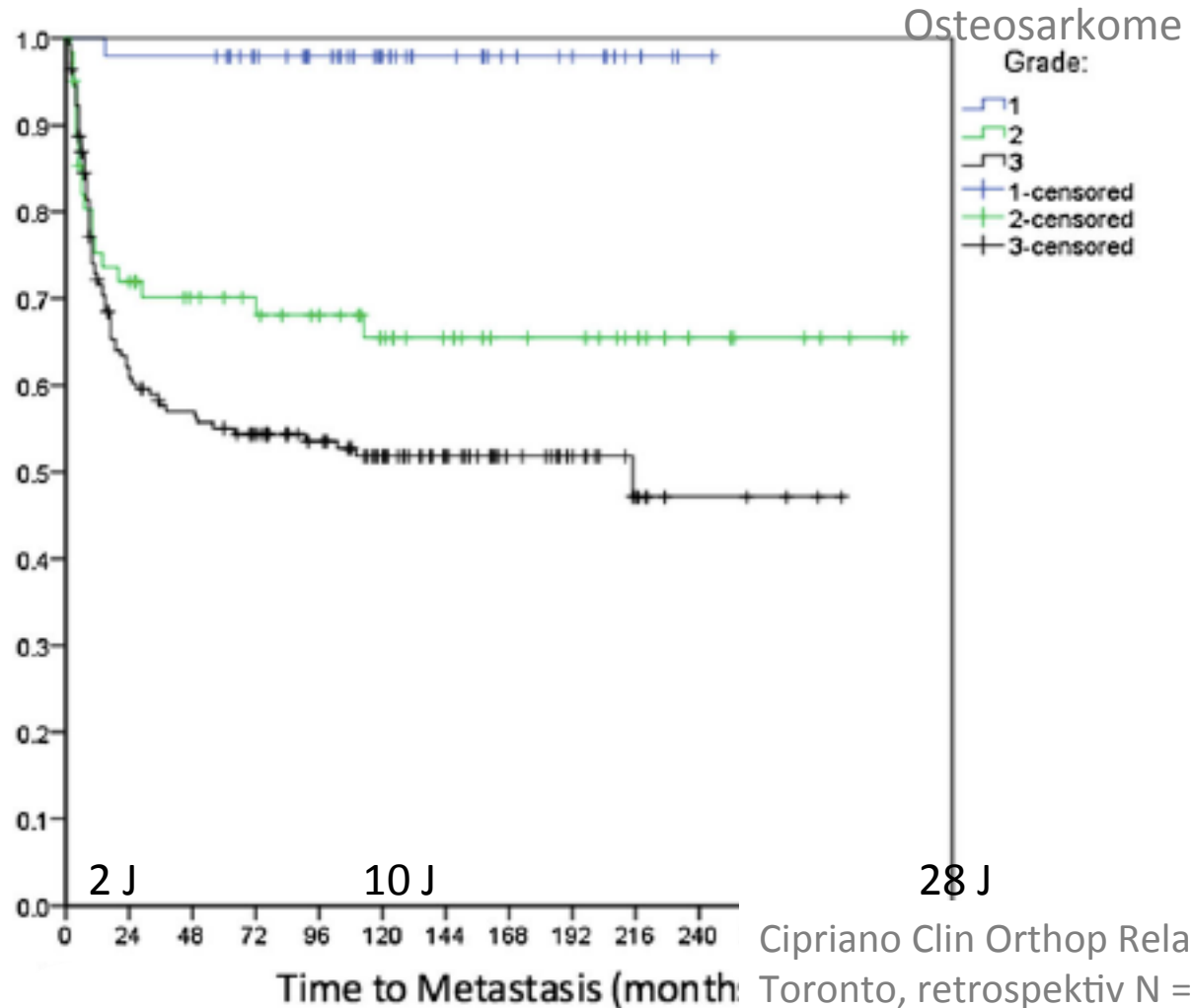
Lungenmetastasen 30%

andere  
Lokalrezidive 10%

# Lokal: früh & unabhängig von Grad 1-3



# Lu Mets: abhängig vom Grad



# NCCN & ESMO Nachsorge Intervalle für Osteosarkome

Guideline	Grade	0–2 years	3–4 years	5–10 years	> 10 years
ESMO	Low	6 months	12 months		
	High	2–3 months	2–4 months	6 months	6–12 months
NCCN	Low	6–12 months	12 months		
	High	3–6 months		12 months	

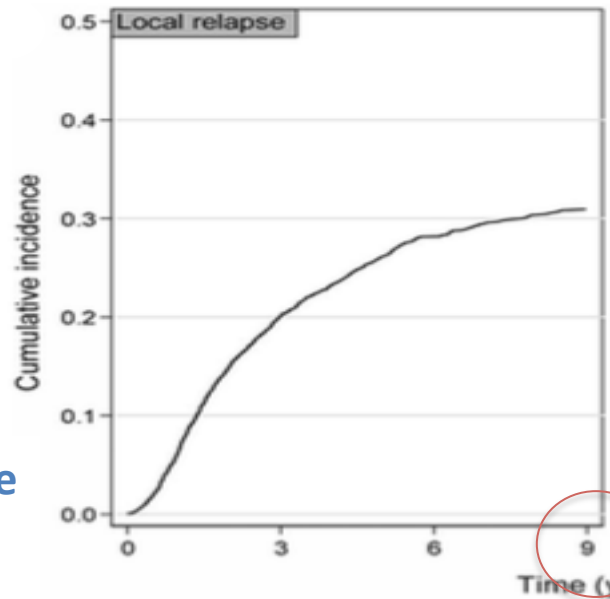
**Neuer Vorschlag** (Erfassen maximaler „Events“ pro Bildgebung)

Grade	0–2 years	2–5 years	5–10 years
Low grade (Grade 1)	12 months		None
Intermediate grade (Grade 2 excluding OSA)	3 months	12 months	
High grade (Grade 2 OSA and Grade 3)	3 months	6 months	12 months

OSA = osteosarcoma.

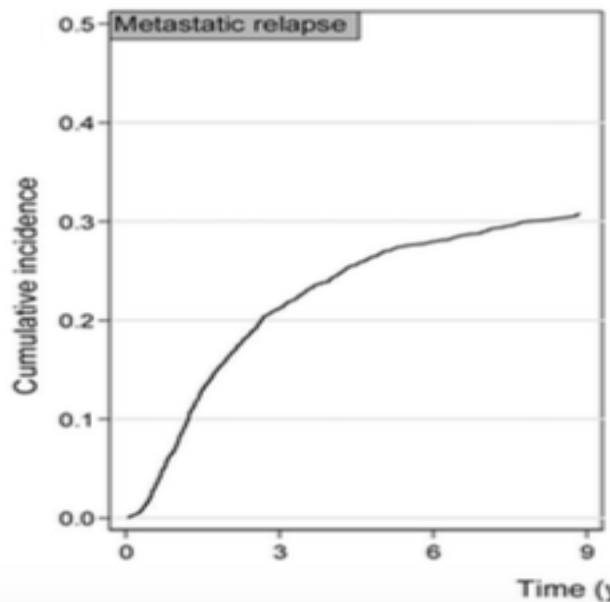
# Weichteilsarkome

Kumulative  
Inzidenz



Lokaler Rückfall

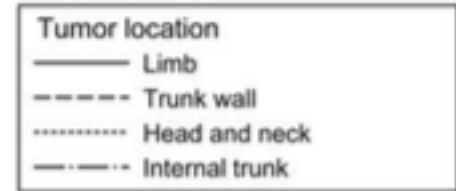
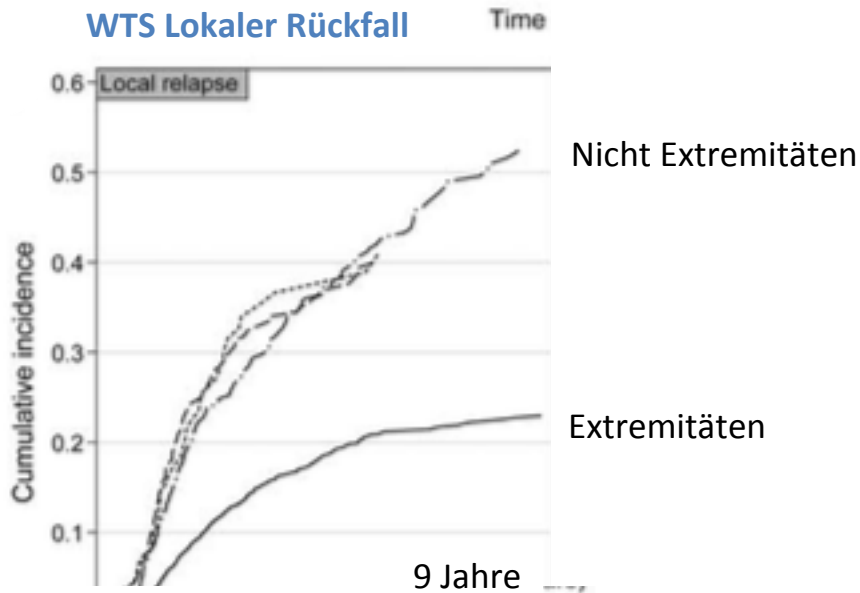
Median 4.5 Jahre



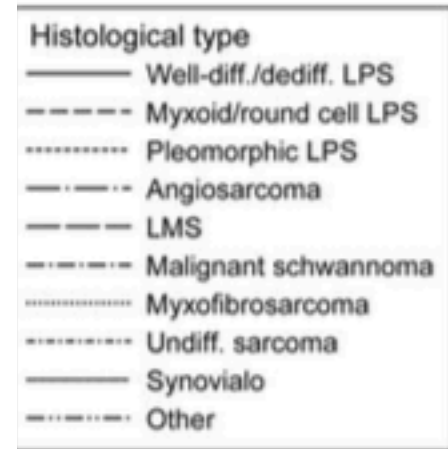
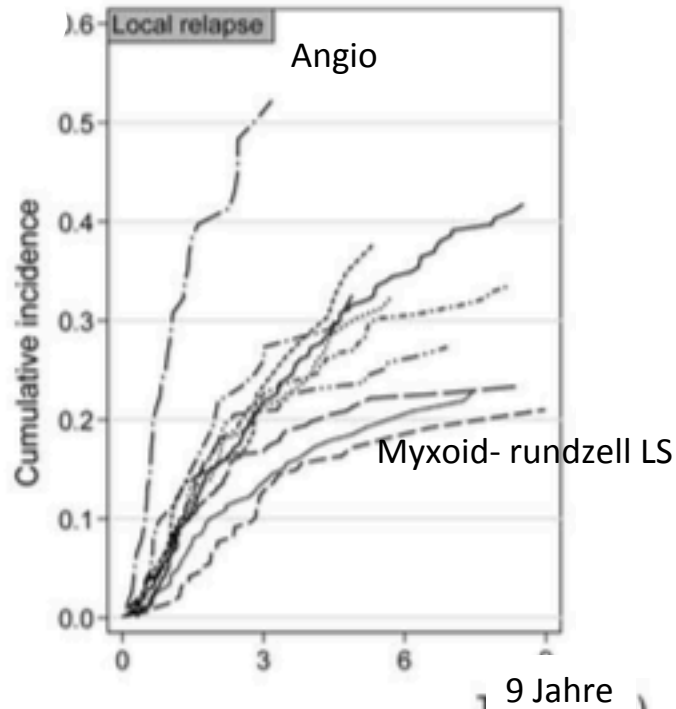
Metastasen



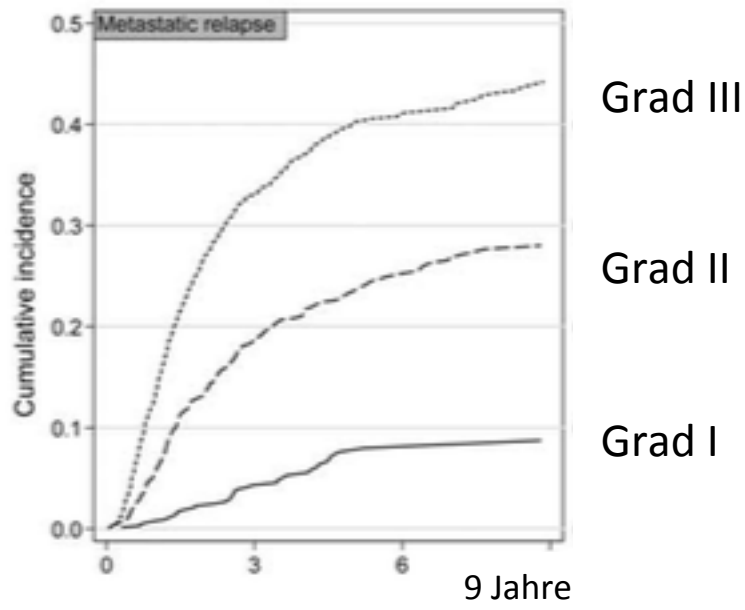
### WTS Lokaler Rückfall



### WTS Lokaler Rückfall



## WTS Metastasen



# Nachsorge bei Sarkomen

1. Sinn & Zweck
2. Sarkom Subtypen & Risikomodelle
3. „Evidenz“ Untersuchungen/ Outcome
4. Fusion von Guidelines, Passports
5. Sicht des Patienten, Compliance

# Wann, welche Bildgebung ?

Ziel: Erfassung maximaler „Events“ pro  
Bildgebung

# Belastung



natürliche Belastung  
Transatlantik Flug

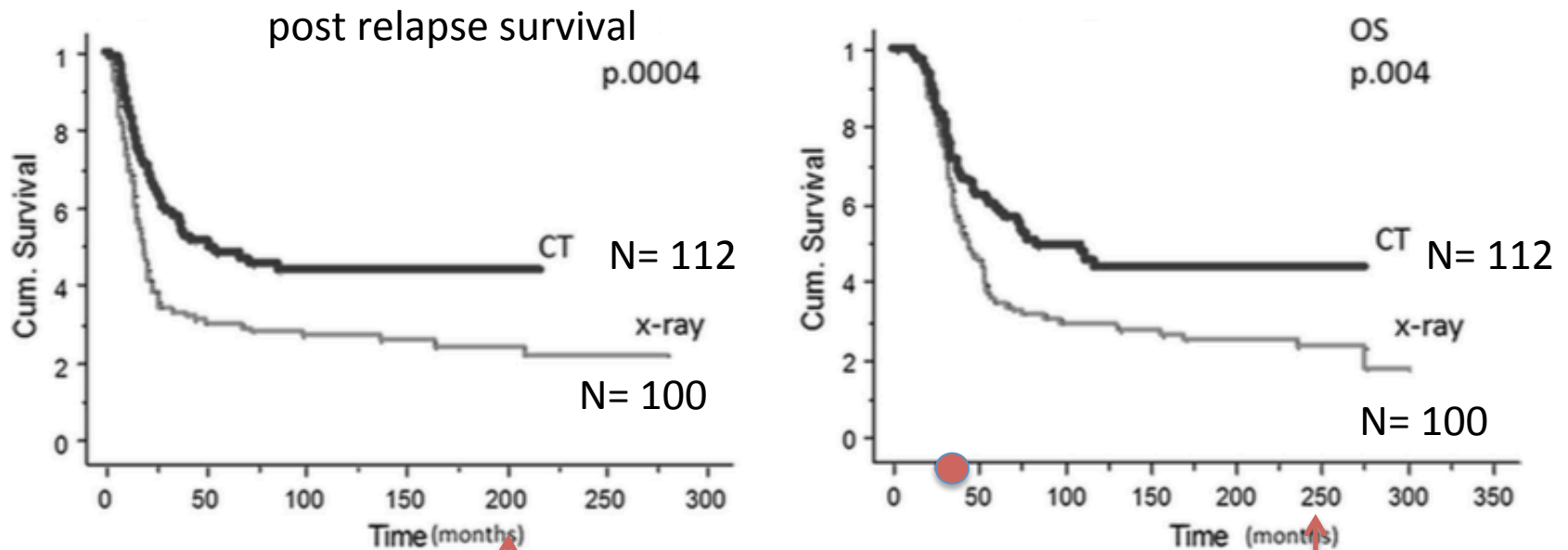
3mSv /Jahr  
0.03mSv

• Rx Thorax	0.1 mSv	100.-
• CT Thorax	8.0 mSv	340-500.-
• Ultraschall	0	100.-
• MR	0	500-1000.-

Erhöhtes Krebsrisiko ab 50-100mSv

**Reicht das Thorax Rx für  
Osteosarkome ?**

# High grade Osteosarkome: CT vs X-ray



**Fig. 2** Post relapse survival (PRS) and Overall survival (OS) at Kaplan and Meier analysis according to imaging technique used for follow-up. PRS post relapse survival, OS overall survival, X-ray chest X-ray, CT chest computed tomography

1986-2006, ab 2001 nur CT, 3m/2y, 4m/3+4.y, then 6m

## 2. CR in CT Gruppe höher

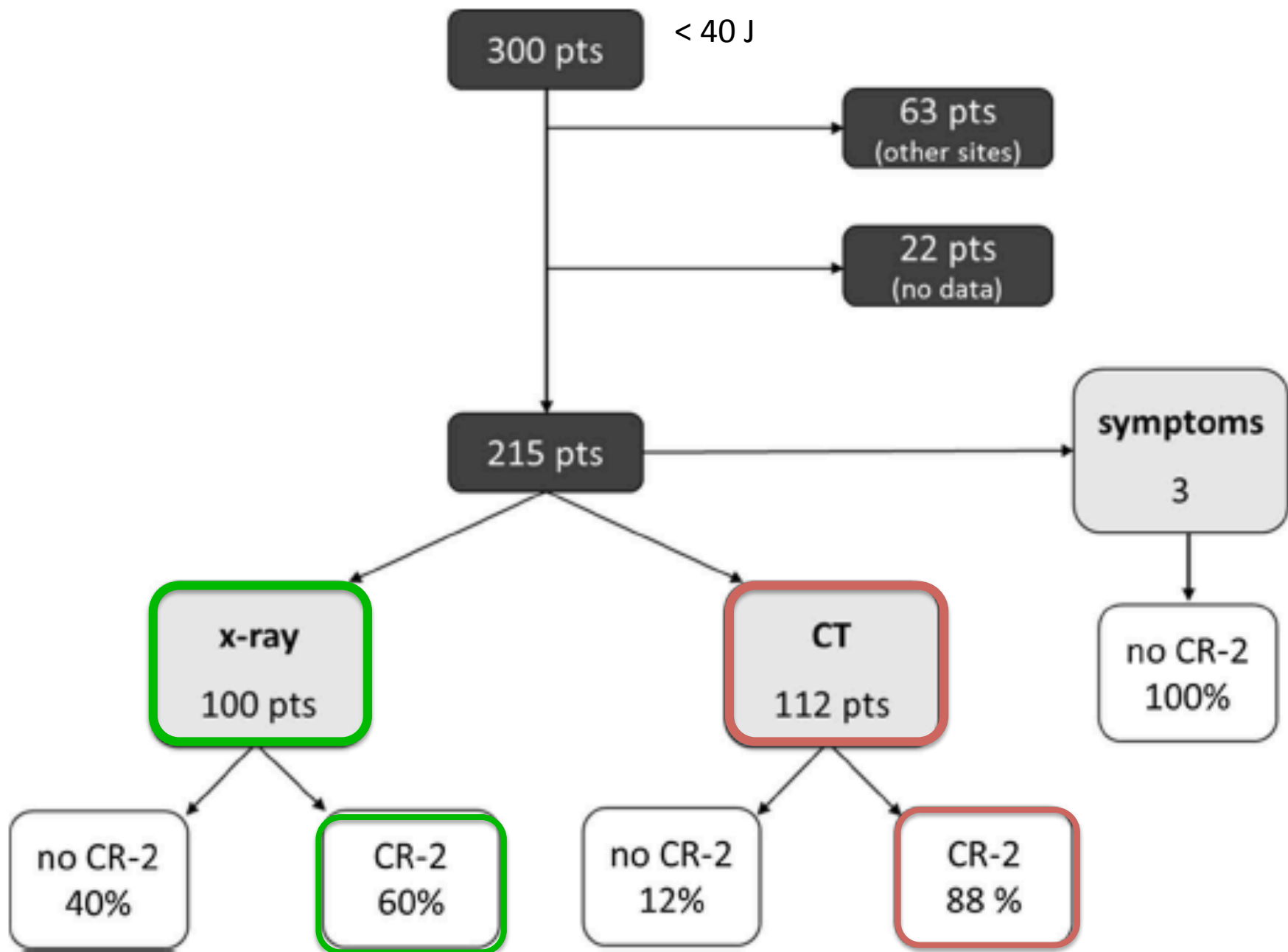
35% post relapse Chemo (ausgeglichen)

Alter median 15 (6-43)

16 Jahre

20 Jahre

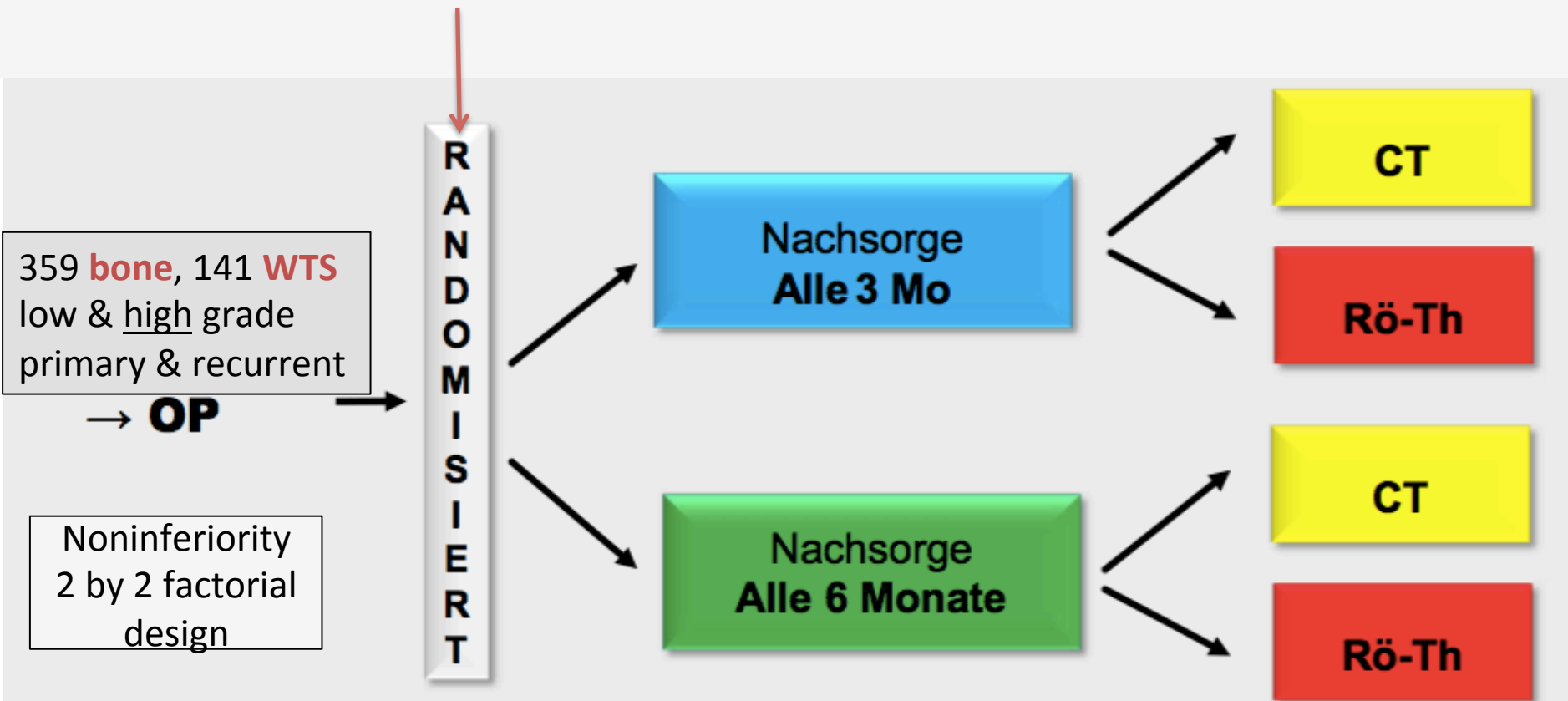
Paioli *et al.* Rizzoli  
*Clin Sarcoma Res* 2017  
 N= 215, retrospektive





**Reicht das Thorax Rx für WTS ?**

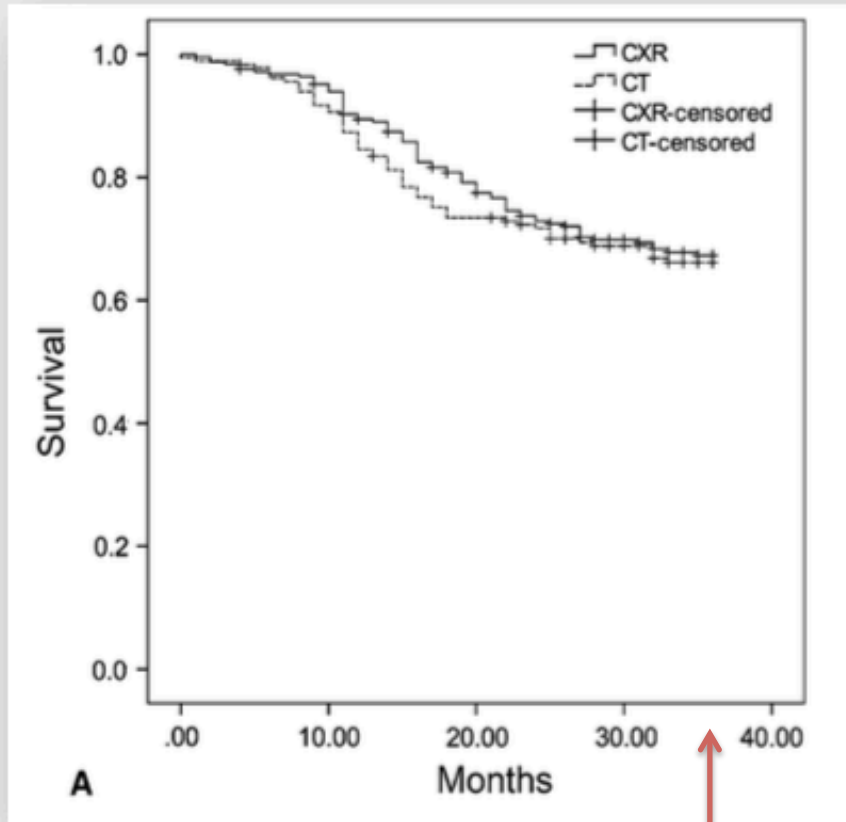
# Extremitäten Sarkome: CT vs X-ray



## Endpunkte

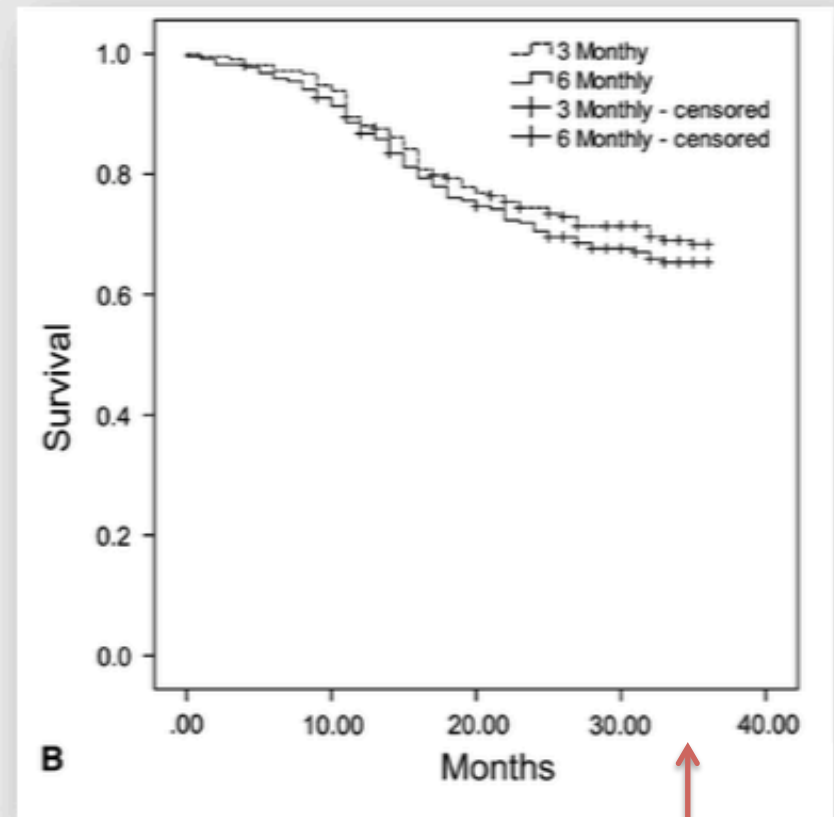
- OS nach 3 Jahren (1° Endpunkt)
- DFS nach 3 Jahren (2° Endpunkt)

## CT vs. konv. Röntgen



3 Jahre

## 3 vs. 6-monatlich



3 Jahre

# Limitationen der Puri Arbeit

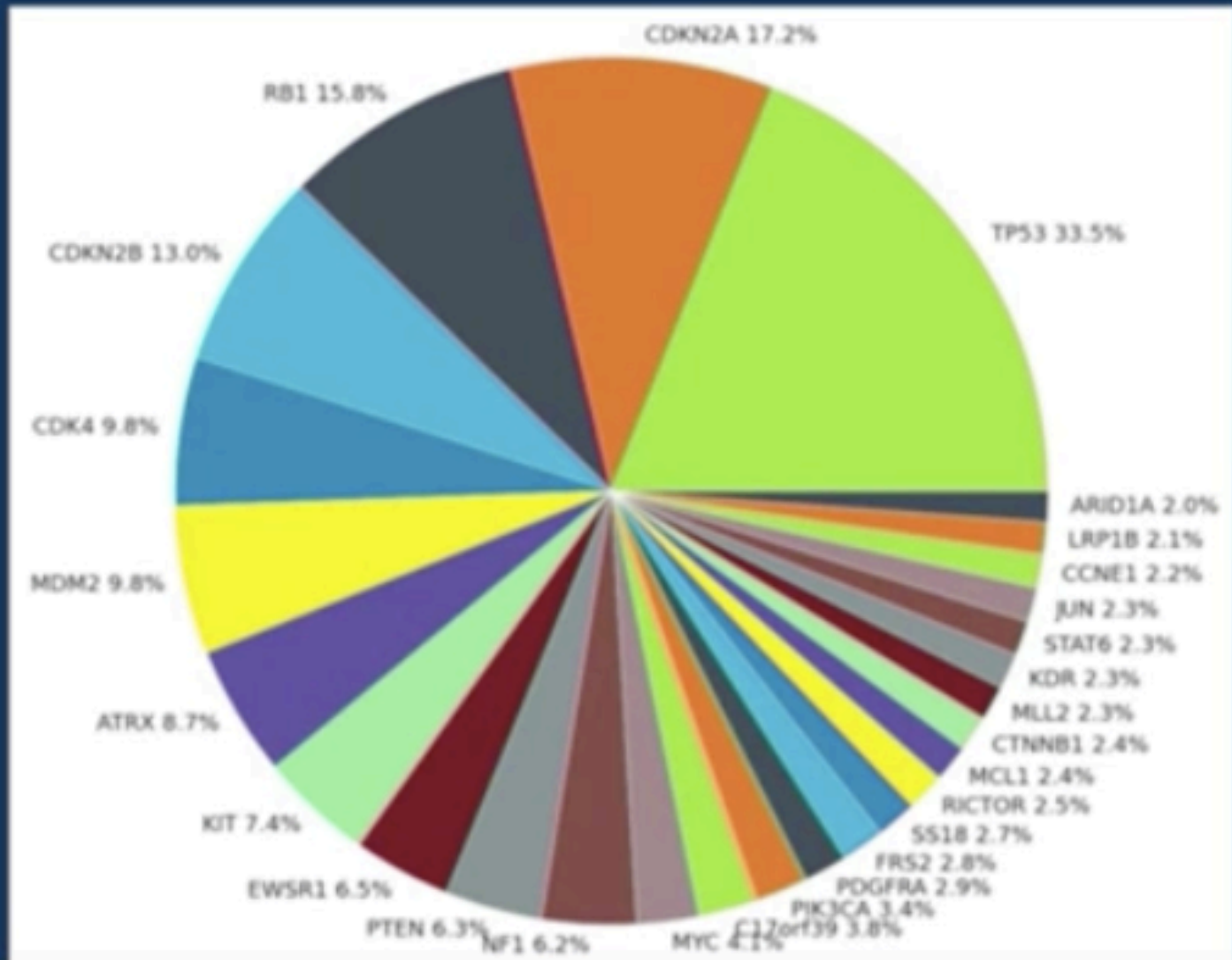
- Endpunkte (3 Jahre): zu früh
- Nicht stratifiziert nach RF
- Osteo (359) & WTS (141)
- Nach Metastasen Diagnose: weitere Therapien ?



Wanted:  
statistische Tools  
für die Berechnung des  
Sarkomsubtyp-Rückfallrisikos über die Zeit

# Molekulare Sarkomtypen

## Landscape of Mutations (n = 5749)



634x depth

~62,000  
mutations

~1200  
fusions

Gounder et al.  
Abst 11001 ASCO 17

# Nachsorge bei Sarkomen

1. Sinn & Zweck
2. Unterschiede: WTS Subtypen & Osteosarkome
3. „Evidenz“ Untersuchungen/ Outcome
4. **Guidelines, Passports**
5. **Sicht des Patienten**

# Aktuelle Guidelines

Bsp Lu-Metastasen bei high risk Extremitäten WTS

Jahr	NCCN 2017		ESMO 2014		BSG (UK) 2016	
1-3	CRx/CT	3-6	CRx/CT	3-4	CRx	3-4
4-5		6		6		6
6-10		12		12		12



# Aktuelle Guidelines

Bsp Lu-Metastasen bei high risk Extremitäten WTS

Jahr	NCCN 2017	ESMO 2014	BSG (UK) 2016
------	--------------	--------------	------------------

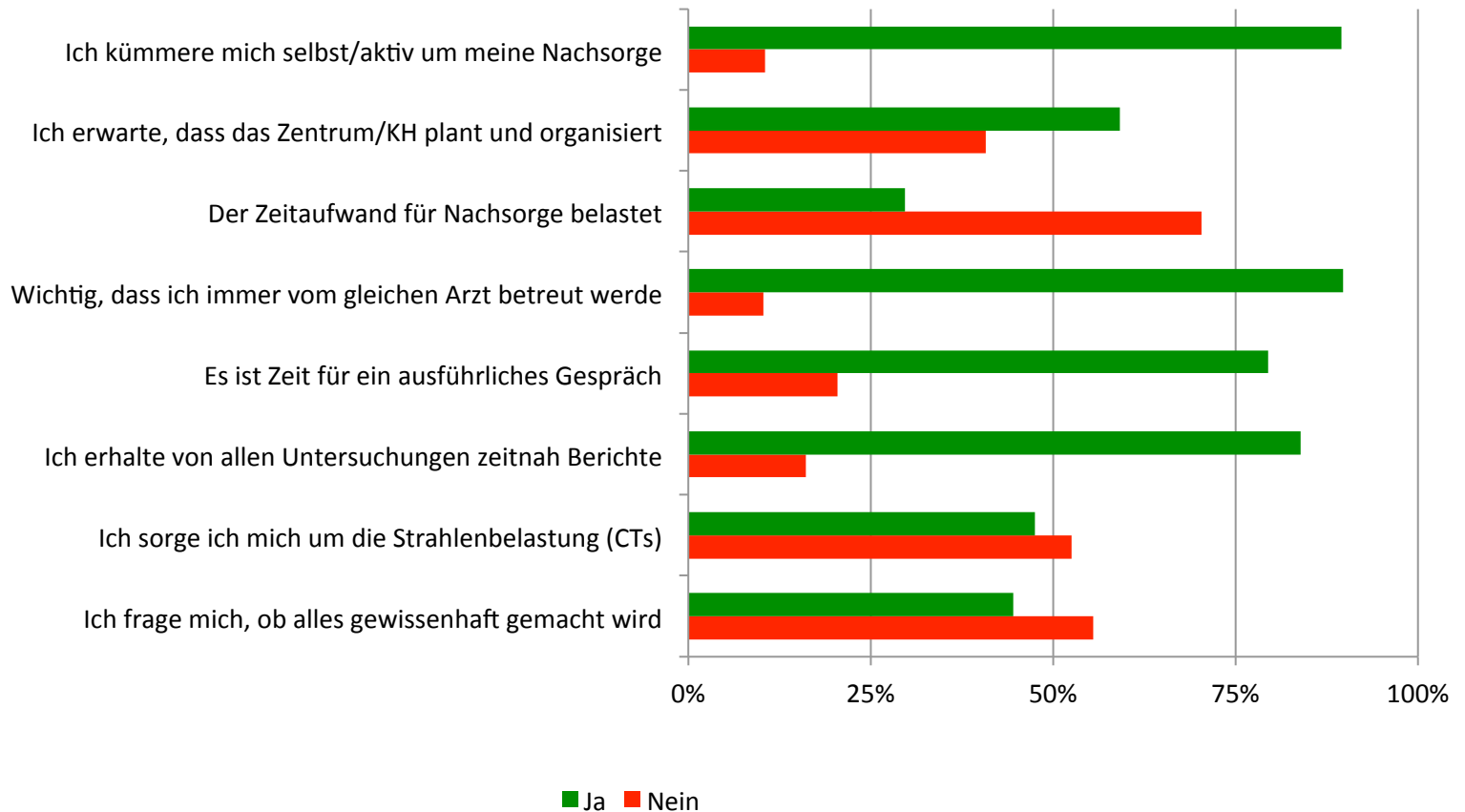
FNCLCC Grading,  
Grösse & Lokalisation

Ort Primärtumor & Lunge

In Zukunft vielleicht angereichert mit  
Molekularer Subtypisierung  
Liquid biopsies  
Elaborierten statistischen Tools

# Sicht des Patienten (Compliance > 90%)

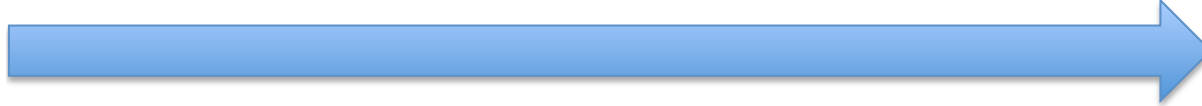
# Umfrage Patientenorganisation „das Wissenshaus“



# Survivor Passport



- Persönliches, standardisiertes Dokument
- auf Papier & elektronisch
- Krankengeschichte inkl. Informationen zur Therapie  
→ Patientenspezifische Nachsorge
- Deutsch & Englisch für internationalen Gebrauch



**Lebenslängliche Erfassung der Daten**

**Ereignisse und Verlaufskontrollen**

# Beispiel Passport

**Follow-Up Guidelines and Screening Recommendations - Tests Only - Short Version**  
 Provided by: Interdisziplinäre Langzeitnachsorgesprechstunde Kantonsspital Baselland Standort Liestal  
 Date Printed: February 21, 2017  
 Last Update: February 21, 2017

## Patient Information

Name		Test, Patient	
Medical Record Number 000001	Gender Female	Date of Birth 01-01-1970	<b>1970 geb Patientin</b>
Diagnosis Sarcoma Ewings sarcoma/peripheral PNET	Diagnosis Date 01-01-1990	Age Diagnosed 20 Years	<b>erkrankt mit 20 Jahren</b>
		Date Therapy Completed 10-10-1990	<b>Therapie beendet 1990</b>

System	Late Effect	Medikamente	on	Spätfolgen	Häufigkeit der Untersuchung
<b>No Known Late Effects</b>	Insufficient information currently available regarding late effects of biological agents.	chemotherapeutic growth factors	100	No Known Late Effects	
	No known late effects	Dactinomycin	36	No Known Late Effects	
<b>Cardiovascular</b>	Cardiac toxicity	Doxorubicin	34	ECHO (or comparable imaging to evaluate cardiac function)	<b>Baseline</b> at entry into long-term follow-up, then periodically based on age at treatment, radiation dose, and cumulative anthracycline dose.
				EKG (include evaluation of QTc interval)	<b>Baseline</b> at entry into long-term follow-up, repeat as clinically indicated.

**Nachsorge Protokolle**

haben

**Verbesserungspotential**

hinsichtlich

**Patienten Benefit & Kosten/Nutzen**