



INSEMA (GBG75, ABCSG43)

Eine multizentrische, prospektive, randomisierte Studie zum Vergleich der axillären Wächterlymphknoten-Biopsie zu keiner axillären Operation bei Patientinnen mit frühem invasivem Brustkrebs und brusterhaltender Operation

- Eine gemeinsame Studie der AGO-B, GBG, NOGGO, SUCCESS, WSG und der ABCSG -

Prof. Dr. Toralf Reimer
Klinikum Südstadt, Rostock



Reduktion der Axillachirurgie bei klinisch nodal-negativer Axilla adjuvant (cN0) im Rahmen der BET

- SLNB überhaupt noch notwendig ?
- Bei tumorbefallenen SLN Komplettierung mittels Ausräumung aller axillären LKs notwendig ?

Zwei Fragestellungen der angelaufenen INSEMA-Studie !

- schriftlicher Förderbescheid der DKH am 16.03.2015
- Studienstart am 15.09.2015
- „first patient in“ am 17.09.2015
- **2.000ste Patientin am 02.02.2017 in Salzburg rekrutiert**



Verteilung Zentren (Stand 07.02.2017)

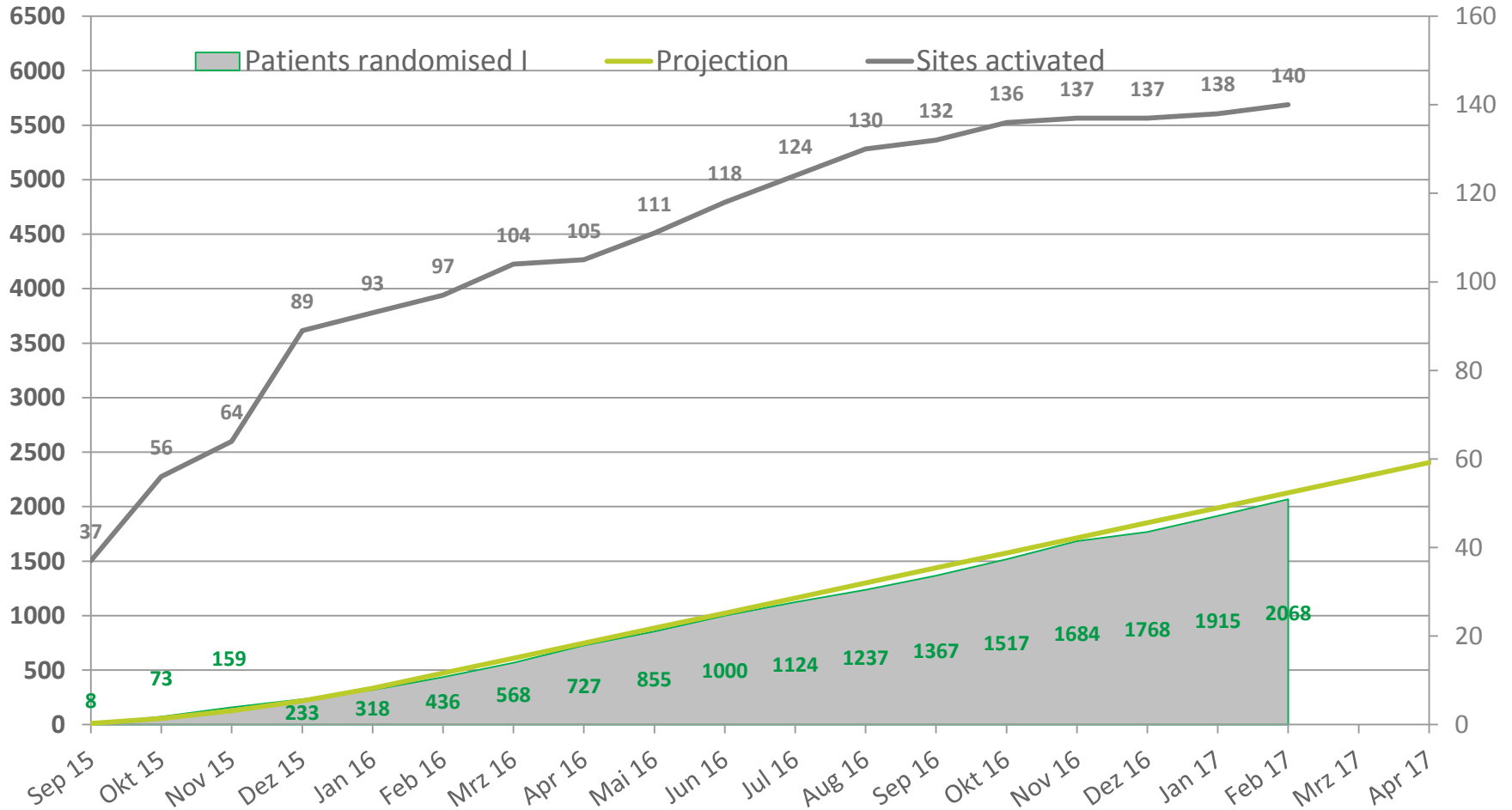


Zentrum Initiiert

Zentrum Rekrutierend



Rekrutierung I (Stand 28.02.2017)





Screening (total): 2125

Randomisierung I: 2068

Randomisierung II: 169

Monthly recruitment

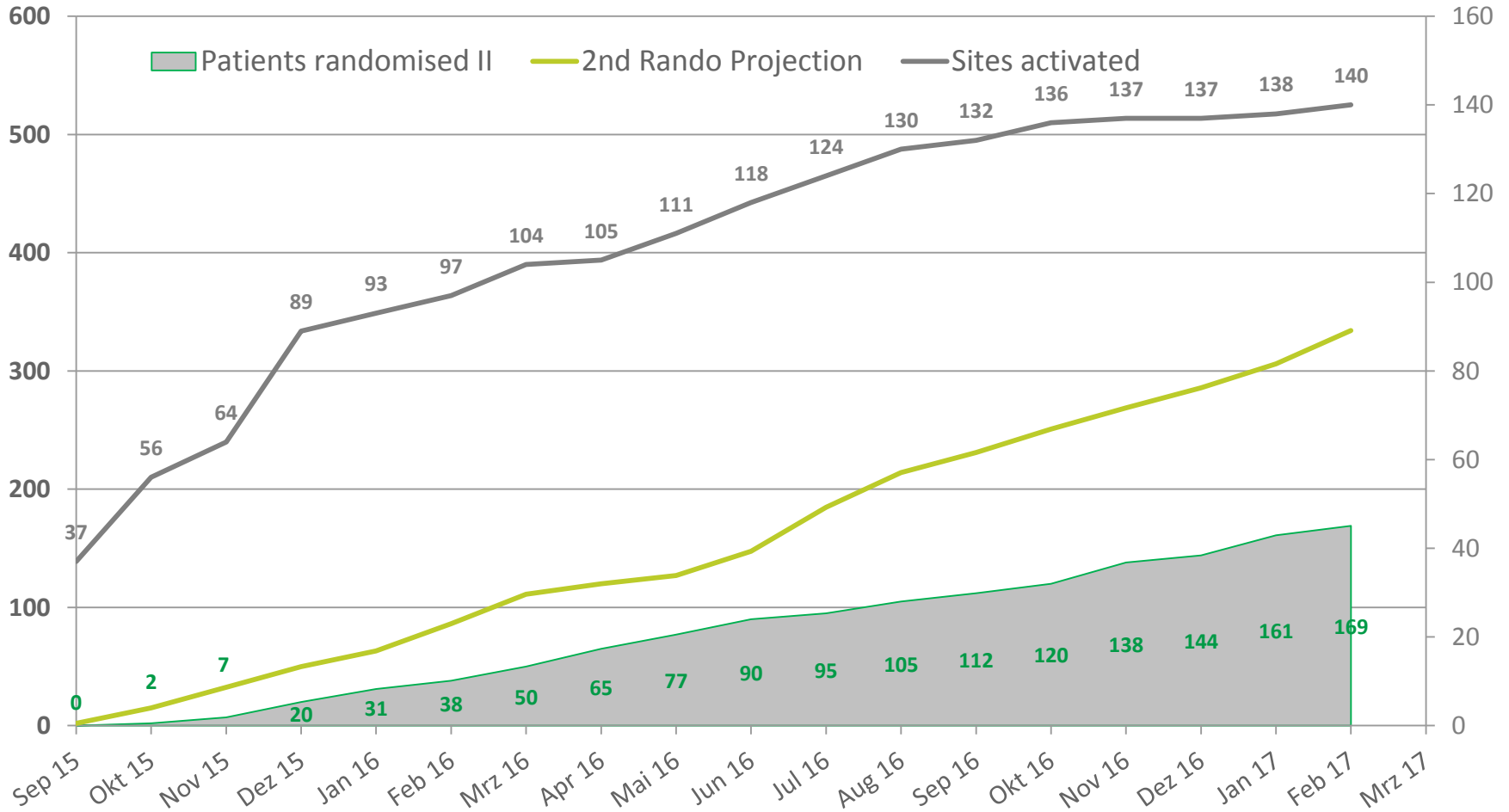
Sep 2015	Okt 2015	Nov 2015	Dez 2015	Jan 2016	Feb 2016	Mar 2016	Apr 2016	Mai 2016	Jun 2016	Jul 2016	Aug 2016	Sep 2016	Okt 2016	Nov 2016
8	65	88	68	86	126	145	142	126	147	123	118	127	127	150
Dez 2016	Jan 2017	Feb 2017	Mar 2017	Apr 2017	Mai 2017	Jun 2017	Jul 2017	Aug 2017	Sep 2017	Okt 2017	Nov 2017	Dez 2017	Jan 2018	Feb 2018
121	143	153												

Zentren insgesamt: 146

Zentren initiiert: 140

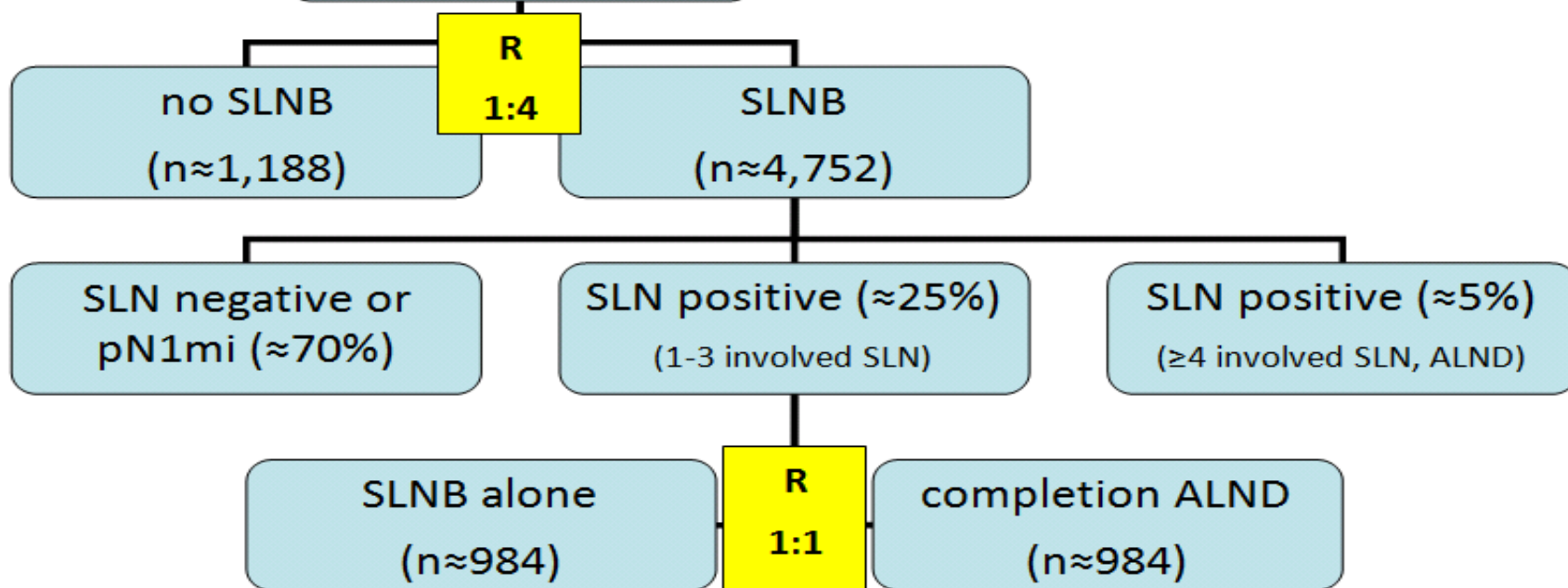


Rekrutierung II (Stand 28.02.2017)



N=5,940

pts., cN0/iN0, ≥18 years, iT1 or iT2 (≤5 cm), planned BCS* and postoperative irradiation



plus 800 patients with enrolment directly into 2nd randomization (German or Austrian study sites)

Status Übersicht (Stand 28.02.2017)

Zentren GER.: 140/ 120-150

Zentren AUT: 1/ 15-20

N=5,940

pts., cN0/iN0, ≥18 years, iT1 or iT2 (<5 cm), planned BCS* and planned axillary dissection

2068 (97%)

+53 excluded

+15 pending Pts. Rando01

R

1:4

no SLNB

402

SLNB

1337

+40 drop out prior Rando II

+278 pending Pts. (without Documentation)

+11 drop out prior Rando II

SLN negative or pN

1146 (86%)

SLN positive (≈25%)

(1-3 inv) 178 (13%)

SLN positive (≈5%)

(≥4 inv) 13 (1%) ALND

SLNB alone

85

R

1:1

completion ALND

84

+5 drop out after Rando II

+4 drop out after Rando II

plus 800 patients with enrolment directly into 2nd randomization (German or Austrian study sites)



Patienten pro Zentrum - Top 10

GBG no.	Site	City	First randomization	Last randomization	Patients per site	2.Rando
54	Klinikum Südstadt	Rostock	17.09.2015	28.02.2017	130	18
108	Universitätsklinikum Ulm	Ulm	18.01.2016	28.02.2017	71	7
3	Universitätsklinikum Heidelberg	Heidelberg	30.12.2015	23.02.2017	63	6
228	Klinikum Stadt Hanau	Hanau	24.11.2015	23.02.2017	63	2
284	Niels-Stensen-Kliniken, Franziskus-Hos	Georgsmarienhütte	01.10.2015	23.02.2017	55	7
542	Ev. Waldkrankenhaus Spandau	Berlin	24.09.2015	31.01.2017	54	3
645	Klinikum Schwerin	Schwerin	29.09.2015	07.02.2017	53	4
1159	Gemeinnützige Salzburger Landes klinik	Salzburg	10.03.2016	21.02.2017	50	5
518	Klinikum Esslingen GmbH	Esslingen am Neckar	24.11.2015	22.02.2017	45	3
521	GO SPL - Gesellschaft für onkologische	Troisdorf	12.10.2015	27.02.2017	45	6



- Finanzierung über Deutsche Krebshilfe (4,6 Mill. EURO)
- Probandenversicherung (HDI-Gerling)
- Sponsor: Universitätsmedizin Rostock
- Data Management: GBG

- Akzeptanz durch Kliniken? (Rekrutierung ab 15.09.2015)
 - DRG-downgrading
 - Zeitlicher Mehraufwand für die Prüfzentren
 - Wunsch nach maximaler Sicherheit von Patn.-Seite oder Wunsch auf Verzicht der Axilla-OP
 - alternative Studien (HYPOSIB, PALLAS, ...)

Was hat sich mit Amendment # 4 geändert?

- Diagnose auch per **offener Mammabiopsie möglich** (vorher nur Stanzen erlaubt).
- **Multizentrische Karzinome** sind kein Ausschlußkriterium mehr, **wenn** eine **BET möglich** ist.
- Absenken der **Altersgrenze** auf **≥18 Jahre** (vorher ≥35 Jahre).
- **Schwangerschaft** und **Stillzeit** ist **Ausschlußkriterium** (vorher nicht berücksichtigt bei Alter ≥35 Jahre).
- **Randomisierung** in der **zweiten Fragestellung (Rando II)** für Fälle mit **1-3 Makrometastasen** in der **Sentinel-Lymphknotenbiopsie** (vorher Beschränkung auf 1-2 Makrometastasen).
- Anpassung der Ausschlußkriterien: **Karzinomanamnese** in den **letzten 5 Jahren** (vorher generell).



Was hat sich mit Amendment # 4 geändert?

- Anpassung der Therapievorgaben für die **Bestrahlung der Lymphabflußwege postoperativ (Indiziert ab pN2a (≥ 4 befallene LKs; vorher nicht erwähnt) – live Ende März 2017**
- **Prüfzentren aus Deutschland** können jetzt auch **direkt in die Rando2 rekrutieren** (vorher nur für österreichische Zentren möglich) -live Ende März 2017
- **Schnellschnitt und intraoperative Randomisierung (nur Rando 2) – live Ende März 2017**



- **zeitnahe Dokumentation,**
besonders zur Rando II, auch wenn pN0 bzw. > 3 SLNs pos.
- **Ultraschall der Brust mit Axillastatus bitte vor Stanzbiopsie durchführen**
- **Strahlentherapie-Abschlussberichte (Epikrisen) bitte zur GBG senden**
 - OP- und Histologieberichte bitte nicht mehr senden. Diese werden bei Bedarf angefordert !



- **Primärer Endpunkt: DFS (invasiv)**
 - 1. Rando: SLNB vs keine Op der Axilla
 - 2. Rando(bei pN+(sn)): SLNB alleine vs ALND

- **Sekundäre Endpunkte (Auswahl):**
 - Loco-regionäres DFS
 - axilläre Rezidivrate
 - Distantes DFS
 - Overall survival
 - Lebensqualität (EORTC) und Sicherheit

- **Erfassung der applizierten Strahlendosis für die ipsilaterale Axilla**
 - demnächst Auswertung vom zentralen Review der jeweils ersten drei Strahlentherapie-Planungen pro Strahlentherapie-Einheit
 - **aktuell 199 Reviews für 79 Einrichtungen**



- **Anzahl Patientinnen (geplant):** 5.940 und 800 (Rando II)
(Deutschland und Österreich)
- **Rekrutierungsdauer:** 09/2015 – 08/2019
- **Final Analysis:** 12/2024
- **Zentren Anzahl:** 150 (D)
15 – 20 (A)

Eingeschränktes Axilla-Staging bei klinisch und sonografisch nodal-negativen Patientinnen mit frühem invasiven Mamma-karzinom (c/iT1–2) im Rahmen der brusterhaltenden Therapie: erste Erkenntnisse nach Start der Intergroup-Sentinel-Mamma-(INSEMA-)Studie

Restricted Axillary Staging in Clinically and Sonographically Node-Negative Early Invasive Breast Cancer (c/iT1–2) in the Context of Breast Conserving Therapy: First Results Following Commencement of the Intergroup-Sentinel-Mamma (INSEMA) Trial

Autoren

T. Reimer¹, A. Stachs[■], V. Nekljudova², S. Loibl³, S. Hartmann[■], K. Wolter⁴, G. Hildebrandt⁴, B. Gerber⁵

Institute

- 1 Obs & Gyn, University of Rostock, Rostock
- 2 GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg
- 3 German Breast Group, Neu-Isenburg
- 4 Strahlentherapie, Universitätsmedizin Rostock, Rostock
- 5 Gynäkologie und Geburtshilfe, Klinikum Südstadt Rostock, Rostock

Schlüsselwörter

erste Randomisierung (axilläre Sentinel-Lymphknoten-Biopsie [SLNB]: ja oder nein) im Rahmen der Fallzahlprognose liegt. Die 2. Randomisierung (SLNB allein versus Komplettierung der Axilladisektion bei 1 oder 2 Makrometastasen in der SLNB) rekrutiert dagegen aus 3 Gründen weniger als erwartet: a) Der Nachweis von 1 bis 2 Makrometastasen nach der SLNB im INSEMA-Kollektiv ist mit 13% geringer als erwartet; b) etwa 20% der Patientinnen lehnten die 2. Randomisierung ab; c) der Einstieg der österreichischen Prüfzentren, die ausschließlich für die 2. Randomisierung rekrutieren, erfolgt zeitlich verzögert. Die Unkenntnis des Nodalstatus bei Verzicht auf die SLNB bringt eine neue Herausforderung für die postoperative Tumorkonferenz. Insbesondere die Indikation zur Chemotherapie bei Luminal-like-Tumoren und zur



GebFra 02-2017 (Senologie 03-2017)

► **Tab. 1** Ausgewählte Patientinnencharakteristika der ersten 1 001 INSEMA-Patientinnen.

Parameter	Kategorie	SLNB (n = 800)	No SLNB (n = 201)	gesamt (n = 1 001)	p-Wert
Alter (Jahre)	Mean	61,1	60,0	60,9	0,236
	Median	61,0	60,0	61,0	
	Min-Max	36–87	36–89	36–89	
BMI (kg/m ²)	Mean	27,0	27,2	27,1	0,707
	Median	25,8	25,9	25,8	
HR-Status	ER/PgR negativ	23 (2,9%)	8 (4,0%)	31 (3,1%)	0,493
	ER und/oder PgR positiv	774 (97,1%)	193 (96,0%)	967 (96,9%)	
HER2-Status	negativ	728 (92,0%)	178 (89,4%)	906 (91,5%)	0,255
	positiv	63 (8,0%)	21 (10,6%)	84 (8,5%)	
Grading	G1	269 (33,6%)	65 (32,3%)	334 (33,4%)	0,942
	G2	488 (61,0%)	125 (62,2%)	613 (61,2%)	
	G3	43 (5,4%)	11 (5,5%)	54 (5,4%)	
histologischer Subtyp	invasiv duktal	586 (73,5%)	152 (75,6%)	738 (73,9%)	0,774
	invasiv lobulär	89 (11,2%)	24 (11,9%)	113 (11,3%)	
	gemischt oder andere	122 (15,3%)	25 (12,5%)	147 (14,7%)	
Ki-67	≤ 20%	648 (84,3%)	160 (82,9%)	808 (84,0%)	0,661
	> 20%	121 (15,7%)	33 (17,1%)	154 (16,0%)	

BMI = Body-Mass-Index; HR = Hormonrezeptor; ER = Estrogenrezeptor; PgR = Progesteronrezeptor

HERZLICHEN
DANK!

- **Studienleiter**
Prof. Dr. Toralf Reimer (UfK Rostock)
toralf.reimer@med.uni-rostock.de
- **Co-Chair**
Prof. Dr. Bernd Gerber (UfK Rostock)
insema@kliniksued-rostock.de
- **Projektmanagement / Randomisierung**
**Dr. Cornelia Schneider-Schranz (GBG
Forschungs GmbH)**
INSEMA@GBG.de