

# Wie viel Chirurgie muss in der Axilla sein?

Ergebnisse der SENOMAC- und SOUND-Studien



PD Dr. David Krug



Prof. Dr. Jürgen Dunst

Klinik für Strahlentherapie  
CAU Kiel & UKSH, Campus Kiel

*The* **NEW ENGLAND**  
**JOURNAL** *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 4, 2024

VOL. 390 NO. 13

**Omitting Axillary Dissection in Breast Cancer  
with Sentinel-Node Metastases**

J. de Boniface, T. Filtenborg Tvedskov, L. Rydén, R. Szulkin, T. Reimer, T. Kühn, M. Kontos, O.D. Gentilini, R. Olofsson Bagge, M. Sund, D. Lundstedt, M. Appelgren, J. Ahlgren, S. Norenstedt, F. Celebioglu, H. Sackey, I. Scheel Andersen, U. Hoyer, P.F. Nyman, E. Vikhe Patil, E. Wieslander, H. Dahl Nissen, S. Alkner, Y. Andersson, B.V. Offersen, L. Bergkvist, J. Frisell, and P. Christiansen, for the SENOMAC Trialists' Group\*



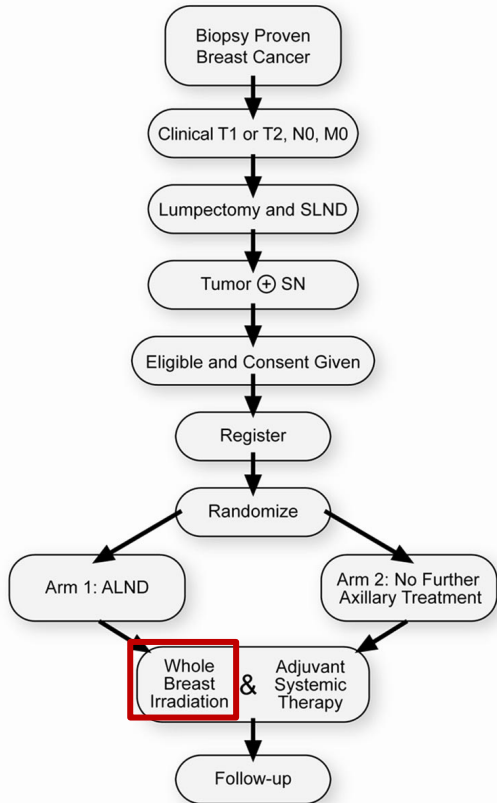
Die Ergebnisse wurden bereits im Dezember 2023 auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium präsentiert.

# Hintergrund

- Der Lymphknoten-Status ist einer der wichtigsten Prognosefaktoren beim Mammakarzinom. Durch die stärkere Orientierung am biologischen Subtyp hat der Lymphknotenstatus aber für die Indikationsstellung zur (neo-)adjuvanten Systemtherapie an Bedeutung verloren.
  - Beispiel: Verzicht auf adjuvante Chemotherapie bei LK-positivem Mammakarzinom mit niedrigem Oncotype Dx-Ergebnis gemäß der RxPONDER-Studie.
- Die ASCOSOG Z0011-Studie hat gezeigt, dass die Axilladisektion bei klinisch unauffälliger Axilla mit (subklinischem) Befall der Sentinel-Lymphknoten keinen Vorteil hinsichtlich der axillären Rezidivrate oder des Überlebens erbringt, aber die Lymphödeme rate deutlich erhöht.
- Die AMAROS-Studie wiederum erbrachte den Nachweis, dass die axilläre Bestrahlung (Level I-IV) die gleiche Sicherheit wie die Axilladisektion erreicht, aber mit deutlicher geringerer Lymphödeme rate.
- An der Z0011-Studie bestehen zahlreiche Kritikpunkte (siehe folgende Folie).

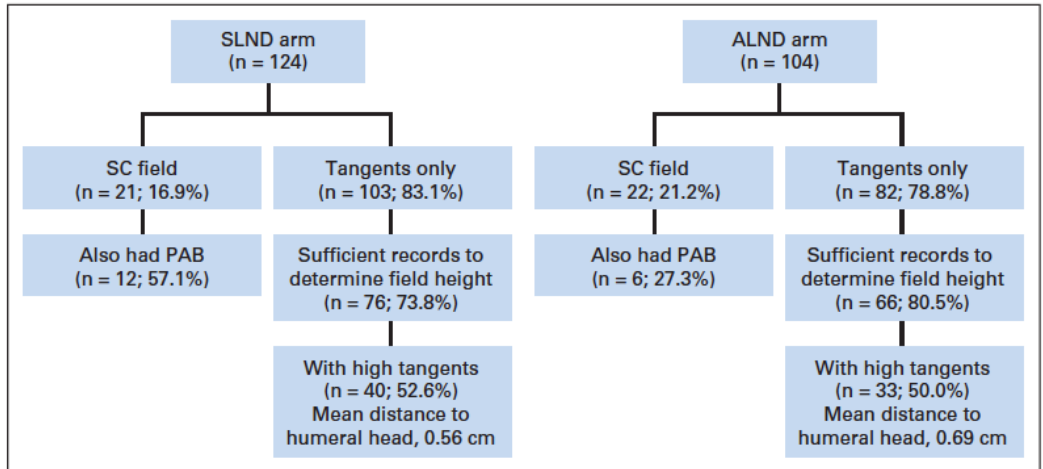
# ACOSOG Z0011-Studie

Z0011 Study Design Schema



## Kritikpunkte:

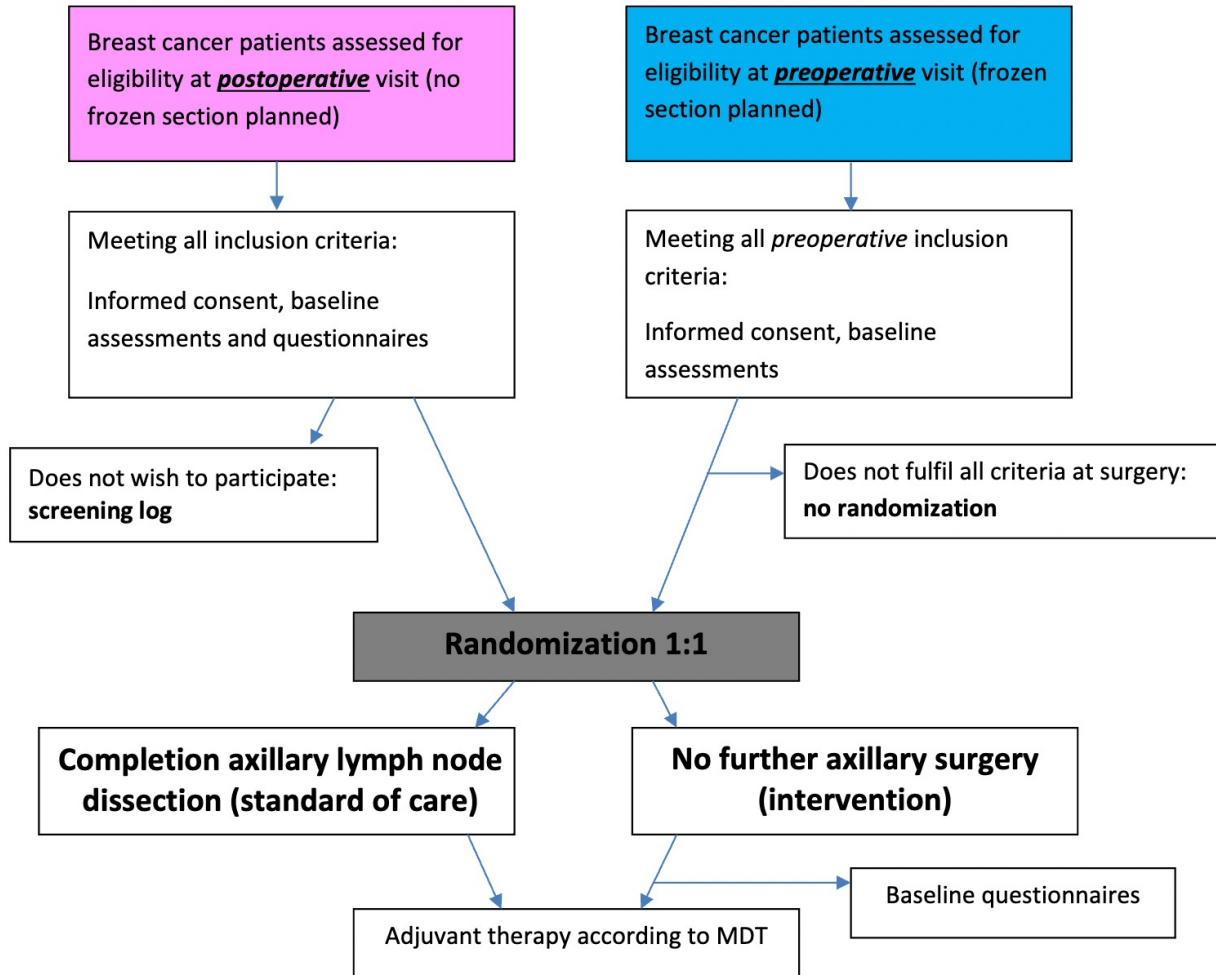
- Ca. 40% der Pat. hatten nur eine Mikrometastasierung (< 0,2 mm).
- Hohe Rate an loss to follow-up.
- Trotz vorgesehener Ganzbrustbestrahlung erhielten ca. 50% der Pat. eine hohe Tangente (obere Feldgrenze < 2 cm unter Humeruskopf) und knapp 20% eine supraklavikuläre RT.



# SENOMAC-Studie: Design

- **Zweiarmige randomisiert-kontrollierte Studie**
  - **cT1-3 cN0 (Palpation; Sonographie obligat)**
  - **1-2 Makrometastasen in den Sentinel-LK (zusätzliche Mikrometastasen und Kapseldurchbruch waren erlaubt)**
  - **Brusterhaltende Operation oder Mastektomie**
  - **Neoadjuvante Therapie erlaubt, wenn SLNE vor Therapiebeginn erfolgte.**
  - **Männer konnten eingeschlossen werden.**
- **Nicht-Unterlegenheitsstudie**
  - **Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben**
    - **Nicht-Unterlegenheitsschwelle 2,5% (HR ≤ 1,44)**
  - **Hier präsentiert: Sekundärer Endpunkt: Rezidiv-freies Überleben**
    - **Nicht-Unterlegenheitsschwelle 4,1% (HR ≤ 1,44)**
  - **N = 3000 Pat. geplant, Abbruch der Rekrutierung nach 2766 Pat.**

# SENOMAC-Studie: Design

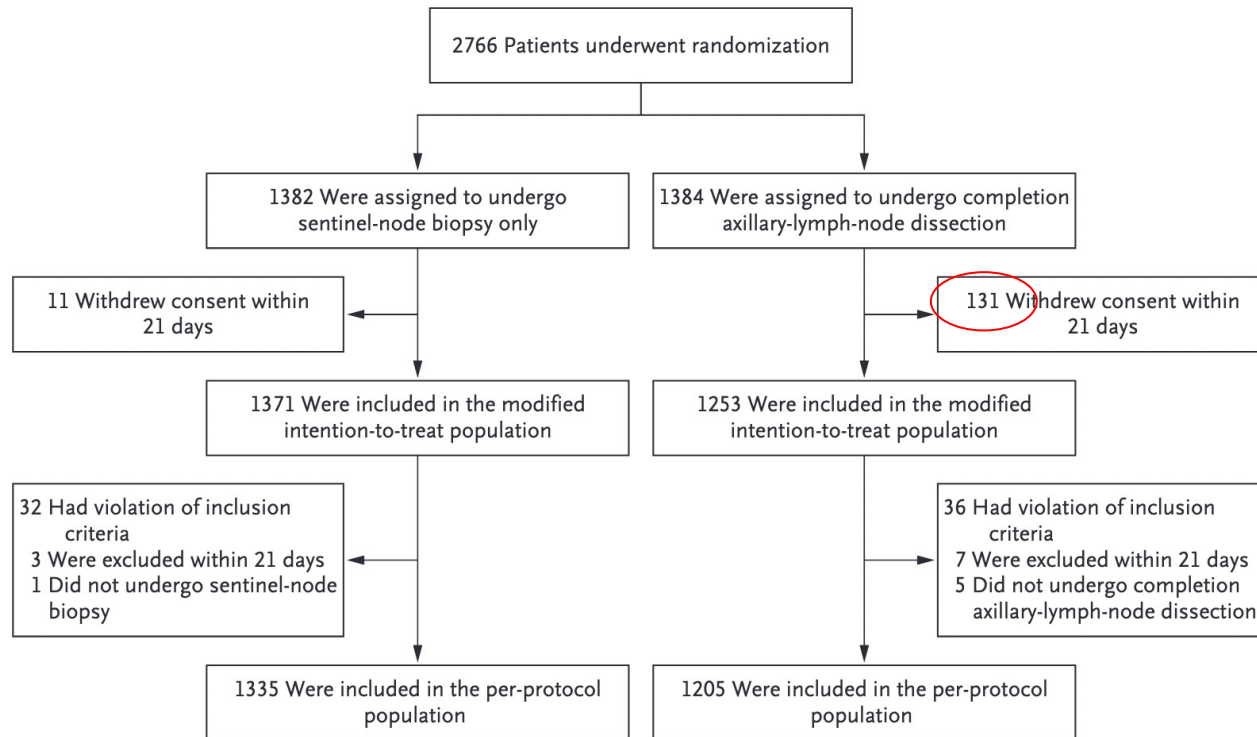


# SENOMAC-Studie: Design (Strahlentherapie)

- **Ganzbrustbestrahlung nach brusterhaltender Operation obligat, Boost je nach nationalen Leitlinien.**
- **Indikationsstellung für Thoraxwand- und Lymphabflussbestrahlung nach nationalen Leitlinien**
- **Konventionelle Fraktionierung oder moderate Hypofraktionierung erlaubt**
- **Qualitätssicherung und Quelldatenverifikation für alle Pat. in Schweden und Dänemark, die bis 31.05.2019 randomisiert wurden.**

# SENOMAC-Studie: Ergebnisse

- Rekrutierung von 01/2015 bis 12/2021
- Mediane Nachbeobachtungszeit 46,8 Monate



→ Ca. 10% der Pat. zogen nach Randomisierung in den ALND-Arm ihr Einverständnis zurück.



# SENOMAC-Studie: Ergebnisse

- **Wichtigste Patientencharakteristika**

- Medianes Alter 61 Jahre
- Mediane Tumorgröße 2 cm (ca. 5% T3)
- Ca. 85% mit einer Makrometastase nach SLNE, >30% Kapseldurchbruch
- >60% brusterhaltende Operation
- Ca. 20% G3
- Ca. 85% ER pos. HER2 neg., ca. 7% HER2 pos., < 5% TNBC
- **>95% der Patientinnen wurden bestrahlt, ca. 90% inkl. LAW**

Radiotherapy <sup>^</sup> – no. (%)		
None	50 (3.8)	66 (5.5)
Breast or chest wall only	82 (6.2)	70 (5.8)
Breast or chest wall plus regional lymph nodes	1178 (88.8)	1049 (87.4)
Regional lymph nodes only	14 (1.1)	11 (0.9)
Missing	3 (0.1)	4 (0.4)

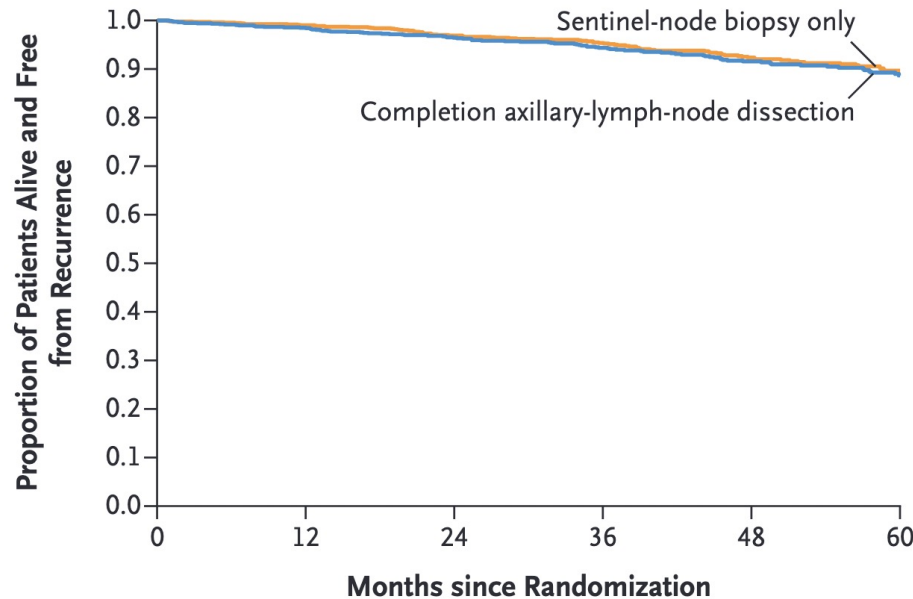
# SENOMAC-Studie: Ergebnisse

**Table 2.** Recurrence-free Survival Analyses (Per-Protocol Population).\*

Variable	Sentinel-Node Biopsy Only (N=1335)	Completion Axillary-Lymph- Node Dissection (N=1205)
Recurrence — no. (%)		
Local	12 (0.9)	10 (0.8)
Regional	6 (0.4)	6 (0.5)
Distant	44 (3.3)	53 (4.4)
Death — no. (%)	62 (4.6)	69 (5.7)
Cause of death — no./total no. (%)		
Breast cancer	24/62 (39)	31/69 (45)
Other cause	30/62 (48)	30/69 (43)
Unknown	8/62 (13)	8/69 (12)
Recurrence or death as first event — no. (%)		
No	1240 (92.9)	1109 (92.0)
Yes	95 (7.1)	96 (8.0)

- **Keine erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit mit alleiniger SLNE trotz deutlichem subklinischem Befall in der Axilla nach ALND**
  - **9,9% pN2a**
  - **3,0% pN3a**

# SENOMAC-Studie: Ergebnisse



	No. of Events	Recurrence-free Survival (95% CI) <i>percent</i>
<b>Sentinel-Node Biopsy Only</b>	89	89.7 (87.5–91.9)
<b>Dissection</b>	91	88.7 (86.3–91.1)

Hazard ratio for recurrence or death, 0.89  
(95% CI, 0.66–1.19)  
P<0.001 for noninferiority

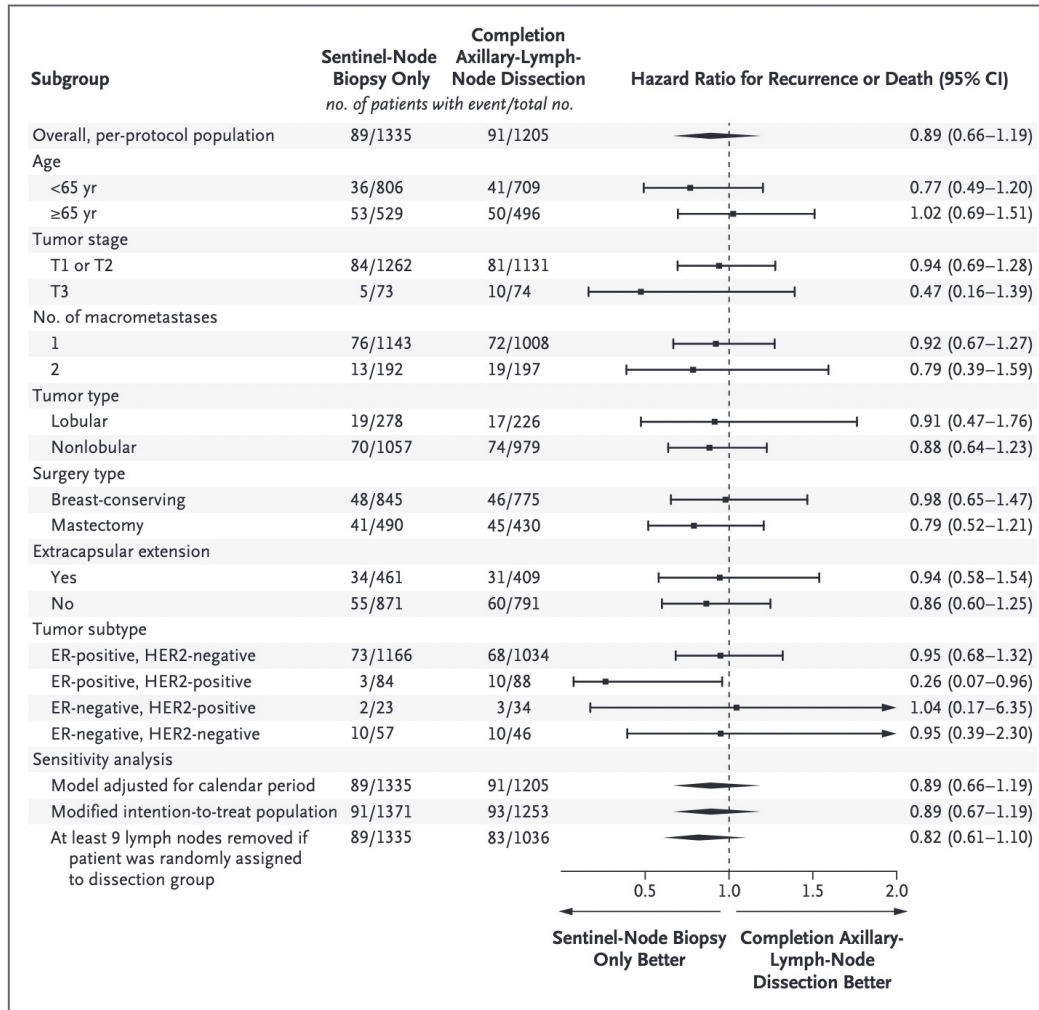
No. at Risk	0	12	24	36	48	60
Sentinel-node biopsy only	1335	1276	1069	832	577	307
Dissection	1205	1159	1009	772	544	274

**Figure 2. Recurrence-free Survival (Per-Protocol Population).**

Shown are Kaplan–Meier curves for the secondary end point of recurrence-free survival.

→ Die Nicht-Unterlegenheit konnte gezeigt werden.

# SENOMAC-Studie: Ergebnisse



→ Keine Subgruppe schnitt mit der alleinigen SLNE schlechter ab.

## Schlussfolgerung der Autoren

- This trial provides robust evidence that the omission of completion axillary-lymph-node dissection was safe in patients with clinically nodenegative T1, T2, or T3 breast cancer and one or two sentinel-node macrometastases who received adjuvant systemic treatment and radiation therapy according to national guidelines.

*De Boniface et al. New Engl J Med. 2024*

# SENOMAC:

## Wichtige Details

1. Es handelt sich nur um die Analyse des sekundären Endpunkts – das Gesamtüberleben wird nicht berichtet.
2. Der primäre Endpunkt wurde im Laufe der Studie geändert, auch andere Details wurden angepasst (u.a. Kapseldurchbruch und neoadjuvante Therapie waren initial nicht erlaubt).
3. Initial wurde ein Versuch unternommen die Radiotherapie der Lymphabflusswege zu standardisieren, insbesondere hinsichtlich der Erfassung von Level I/II. Offensichtlich wurde dies im Laufe der Studie verlassen, mutmaßlich weil die Praxis in den weiteren teilnehmenden Ländern zu heterogen war und man sich nicht auf einen Konsens einigen konnte.
4. Wie von den Autoren korrekt formuliert wird, stellt die Studie keinen reinen Vergleich SLNE vs. ALND dar:

„Our trial has some limitations. First, the use of radiation therapy followed national guidelines, which led to a high proportion of patients undergoing nodal field irradiation, which is the standard care in Sweden and Denmark. Thus, the results of our trial are comparable with those of the AMAROS and OTOASOR trials rather than with those of the POSNOC, SINODAR-ONE, and ACOSOG Z0011 trials.“

# Fazit

- Die SENOMAC-Studie stellt die aktuell beste Evidenzgrundlage für den Verzicht auf die Axilladisektion dar, einerseits aufgrund der Fallzahl, andererseits aufgrund der Fokussierung auf Makrometastasen.
- Es bleibt jedoch weiterhin unklar, ob der Verzicht auf die Axilladisektion in Abwesenheit einer Bestrahlung onkologisch sicher ist. Dies gilt insbesondere für Patientinnen nach Mastektomie.
- Weiterhin bleibt unklar wie ausgedehnt die Bestrahlung sein sollte (reine tangentielle Bestrahlung vs. „hohe Tangente“ vs. Bestrahlung von Level I-IV). Interessanterweise werden keine Subgruppenanalysen hinsichtlich der Verabreichung einer Bestrahlung präsentiert. Die klinische Praxis ändert sich hierdurch also nicht.

JAMA Oncology | **Original Investigation**

## Sentinel Lymph Node Biopsy vs No Axillary Surgery in Patients With Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of Axillary Lymph Nodes The SOUND Randomized Clinical Trial

Oreste Davide Gentilini, MD; Edoardo Botteri, PhD; Claudia Sangalli, BSc; Viviana Galimberti, MD; Mauro Porpiglia, MD; Roberto Agresti, MD; Alberto Luini, MD; Giuseppe Viale, MD; Enrico Cassano, MD; Nickolas Peradze, MD; Antonio Toesca, MD; Giulia Massari, MD; Virgilio Sacchini, MD; Elisabetta Munzone, MD; Maria Cristina Leonardi, MD; Francesca Cattadori, MD; Rosa Di Micco, PhD; Emanuela Esposito, PhD; Adele Sgarella, MD; Silvia Cattaneo, MD; Massimo Busani, MD; Massimo Dessena, MD; Anna Bianchi, MD; Elisabetta Cretella, MD; Francisco Ripoll Orts, MD; Michael Mueller, MD; Corrado Tinterri, MD; Badir Jorge Chahuan Manzur, MD; Chiara Benedetto, PhD; Paolo Veronesi, MD; for the SOUND Trial Group

Die Ergebnisse wurden bereits im Frühjahr 2023 auf der St. Gallen International Breast Cancer Conference präsentiert.



# Hintergrund

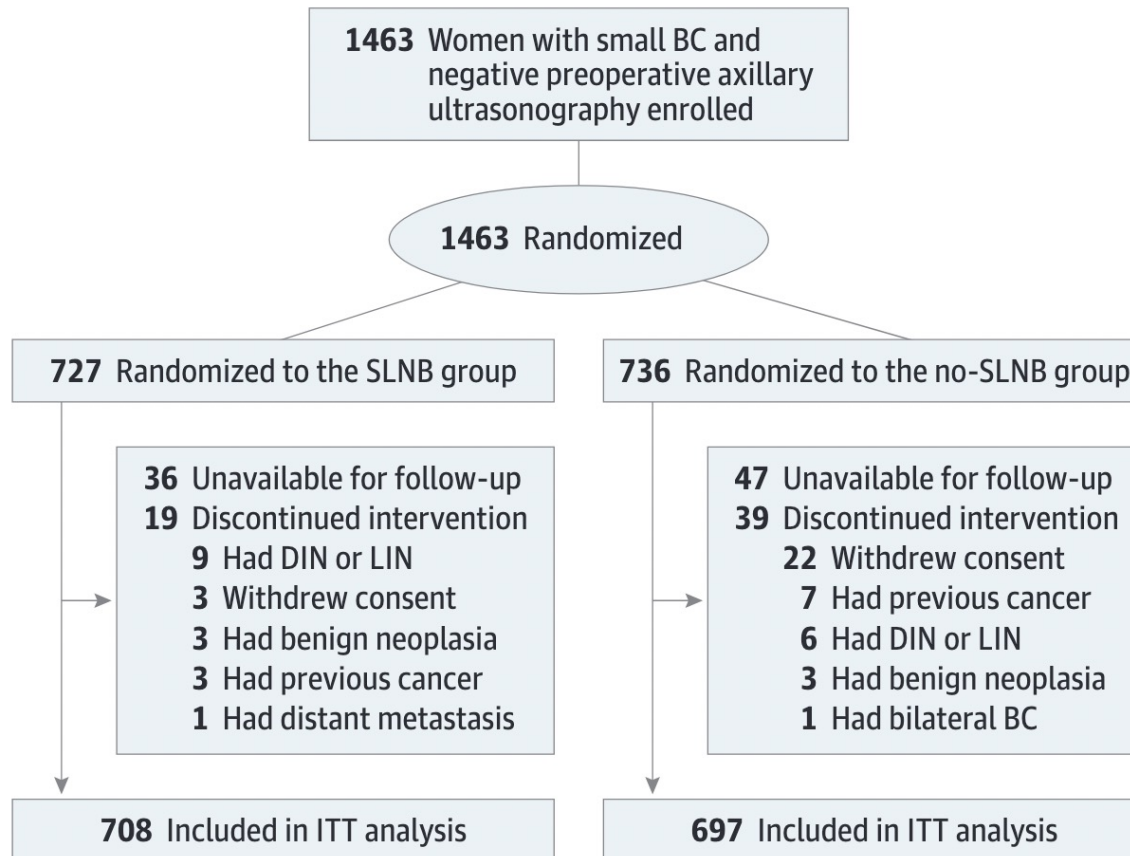
- Der Lymphknoten-Status ist einer der wichtigsten Prognosefaktoren beim Mammakarzinom. Durch die stärkere Orientierung am biologischen Subtyp hat der Lymphknotenstatus aber für die Indikationsstellung zur (neo-)adjuvanten Systemtherapie an Bedeutung verloren.
- Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass eine aggressive (chirurgische) Lokaltherapie der Axilla keinen Überlebensvorteil nach sich zieht, aber die Morbidität deutlich erhöht.
- Mit dem axillären Ultraschall besteht eine deutlich höhere Sensitivität für die Detektion axillärer Lymphknotenmetastasen als mit der klinischen Untersuchung.

# SOUND-Studie: Design

- **Zweiarmige randomisiert-kontrollierte Studie**
  - **cT1 cN0 (Palpation; Sonographie obligat)**
  - **Unizentrisch**
  - **Brusterhaltende Operation geplant**
  - **Bestrahlung der Brust obligat**
  - **Multiple unklare LK in der Sonographie waren ein Ausschlusskriterium (1 unklarer LK war erlaubt, wenn zytologisch unauffällig)**
- **Nicht-Unterlegenheitsstudie**
  - **Primärer Endpunkt: fernmetastasen-freies Überleben**
    - **Nicht-Unterlegenheitsschwelle 2,5%**
  - **1560 Pat. geplant, Abbruch der Rekrutierung nach 1463 Pat.**

# SOUND-Studie: Ergebnisse

- Rekrutierung von 02/2012 bis 06/2017
- Mediane Nachbeobachtungszeit 5,8 Jahre



# SOUND-Studie: Ergebnisse

- **Wichtigste Patientencharakteristika**
  - Medianes Alter 60 Jahre
  - Mediane Tumorgröße 1,1 cm
  - Ca. 18% G3
  - Ca. 85% ER pos. HER2 neg., ca. 7% HER2 pos., ca. 5% TNBC
  - Im SLNE-Arm 11,7% mit 1 befallenem LK, 2% mit  $\geq 2$  LK-Met.
  - **98% der Pat. wurden bestrahlt, jeweils ca. 10% pro Arm mit einer alleinigen IOERT als Teilbrustbestrahlung**

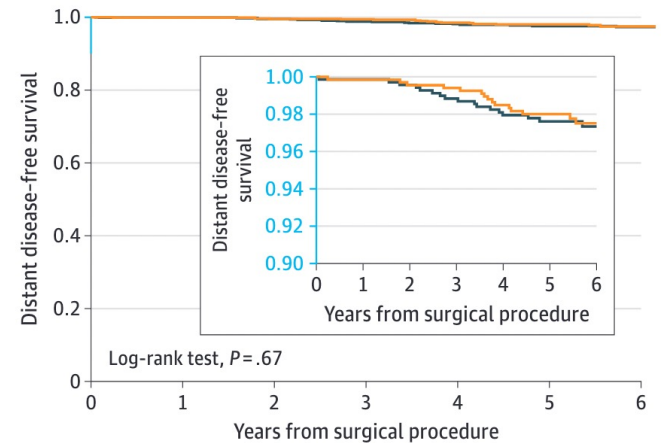
# SOUND-Studie: Ergebnisse

Table 3. Summary of First Events, Deaths, and Follow-Up Time

Outcome	Events, No. (%)	
	SLNB (n = 708)	No axillary surgery (n = 697)
<b>First events</b>		
Ipsilateral breast recurrence	7 (1.0)	6 (0.9)
Axillary recurrence	3 (0.4)	5 (0.7)
Ipsilateral breast and axillary recurrence	2 (0.3)	0
Distant metastasis	13 (1.8)	14 (2.0)
Contralateral breast cancer	5 (0.7)	7 (1.0)
Nonbreast primary tumors	17 (2.4)	22 (3.2)
Death from breast cancer	0	0
Death from cause other than breast cancer	5 (0.7)	6 (0.9)
Death from unknown cause	1 (0.1)	1 (0.1)
Follow-up, median (IQR), y	5.7 (5.0-6.8)	5.7 (5.0-6.6)
<b>All deaths, cause</b>		
Breast cancer	7 (1.0)	4 (0.6)
Cause other than breast cancer	10 (1.4)	12 (1.7)
Unknown cause	4 (0.6)	2 (0.3)
Follow-up, median (IQR), y	5.8 (5.0-6.9)	5.8 (5.0-6.8)

— SLNB (control group) — No SLNB (experimental group)

A Distant disease-free survival



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6
SLNB	708	702	694	684	657	532	303
No SLNB	697	684	675	669	640	512	289

- Die Nicht-Unterlegenheit konnte belegt werden.
- Die axillären Rezidivraten lagen bei < 1%.

## Schlussfolgerung der Autoren

- This randomized clinical trial found that omission of axillary surgery was noninferior to SLNB in women with small BC and negative results on ultrasonography of the axillary lymph nodes. These results suggest that patients with these features can be safely spared any axillary surgery when the lack of pathological information does not affect the postoperative treatment plan.

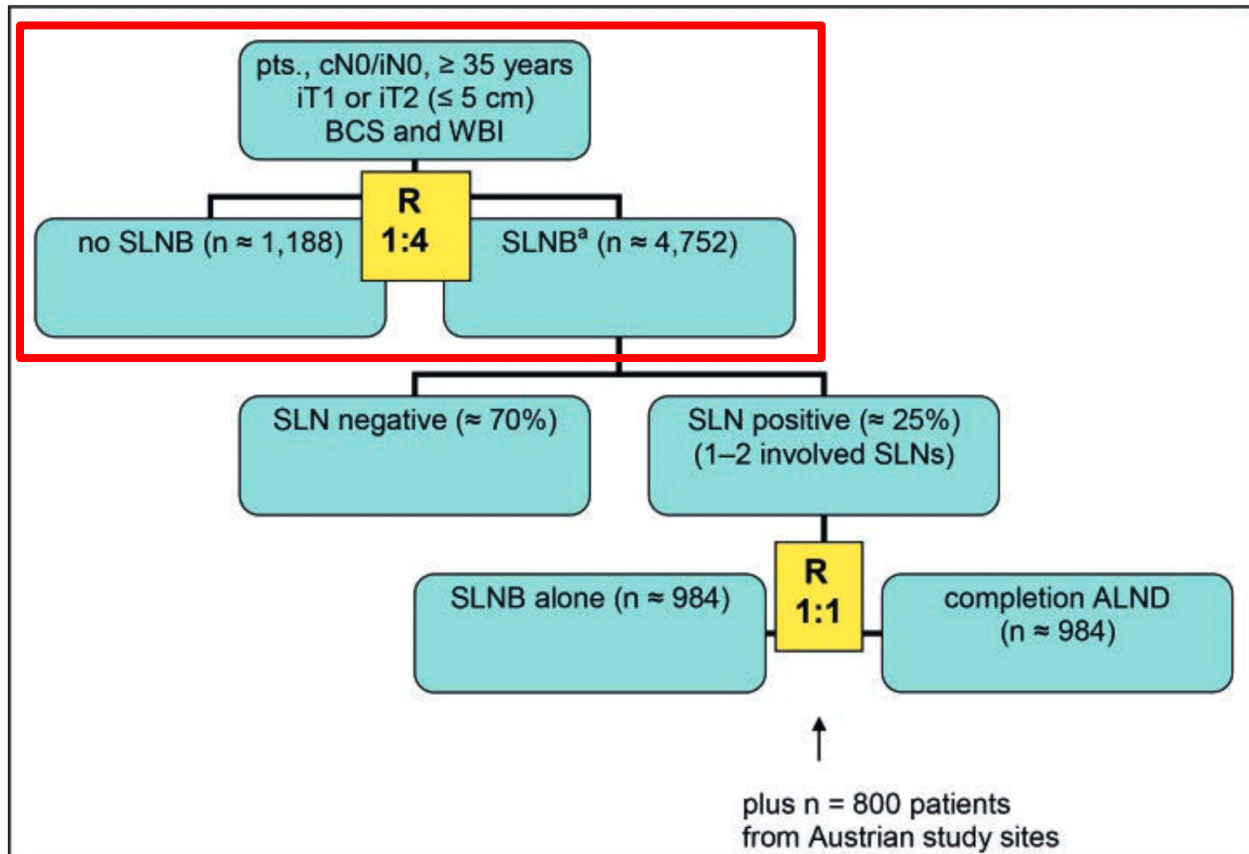
*Gentilini et al. JAMA Oncol. 2023*

# **SOUND:**

## **Wichtige Details**

- 1. Es gab keine Qualitätssicherung hinsichtlich der Strahlentherapie. Weitere Analysen diesbezüglich (z.B. hinsichtlich der Feldkonfiguration, Erfassung von Level I/II) sind nicht zu erwarten. Eine Subgruppenanalyse zur IOERT wurde nicht präsentiert.**
- 2. Im SLNE-Arm erhielten die Pat. bei Nachweis einer LK-Metastasierung automatisch eine Axilladisektion. Dies ist einer der Gründe, warum die Rekrutierung der Studien vorzeitig beendet wurde.**
- 3. Die Einschlusskriterien der Studie waren zwar sehr breit (keine Beschränkung hinsichtlich Alter und Subtyp), erwartungsgemäß wurden aber hauptsächlich postmenopausale Pat. mit low risk-Konstellation eingeschlossen.**
- 4. Ggf. ergeben sich für manche Pat. doch Konsequenzen aus einem eventuellen LK-Befall in Hinblick auf die systemische Therapie, z.B. für den Einsatz von Abemaciclib oder Olaparib. Vor dem Hintergrund der extrem guten Ergebnisse ist jedoch fraglich, wie hoch ein möglicher Benefit dieser zusätzlichen Therapie wäre.**

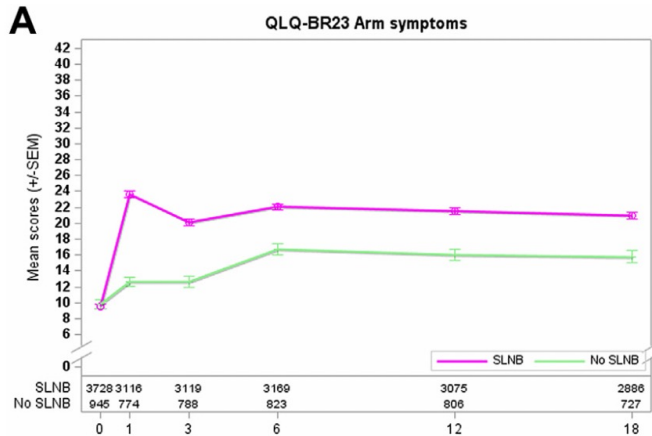
# Exkurs: Design der INSEMA-Studie



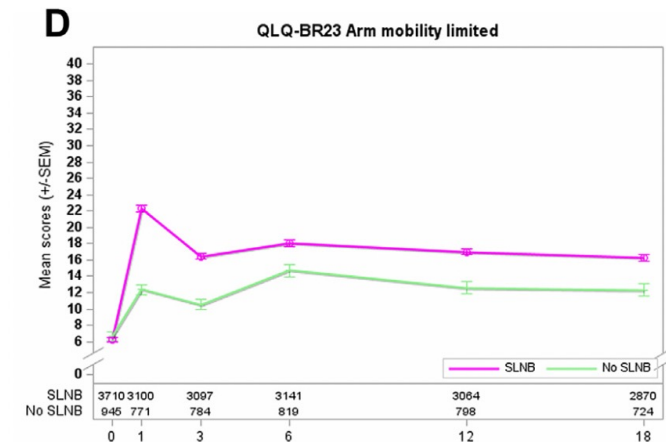
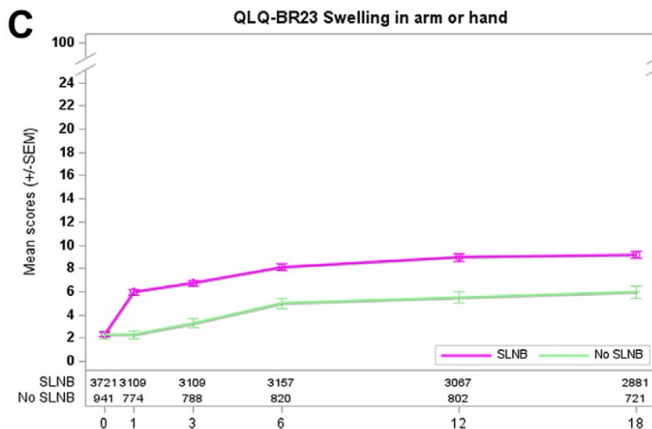
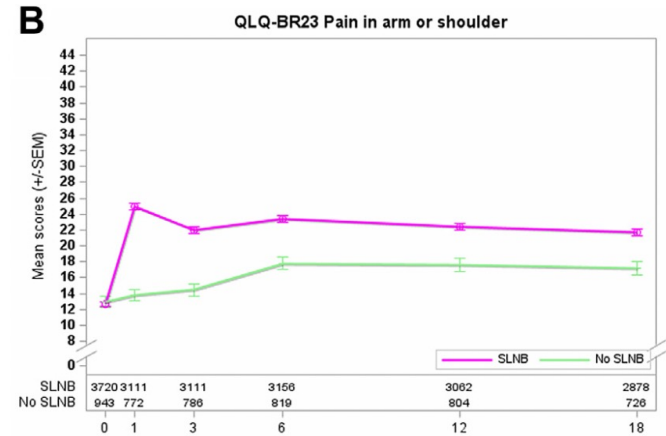
**Maßgeblicher Unterschied zu SOUND: Strahlentherapie-Guideline und Qualitätssicherung (Dokumentation der Strahlentherapie-Dosen in Brust und Axilla sowie Plan-Review für die ersten Fälle jedes Zentrums)**



# Exkurs: Lebensqualität aus INSEMA



Treatment P<0.0001; Time P=0.0191; Treatment by time P<0.0001



→ Selbst die alleinige SLNE verursacht signifikante Lebensqualitätseinbußen.

# Fazit

- Die SOUND-Studie stellt die erste randomisierte Evidenz zum Verzicht auf eine Sentinellymphknotenentfernung beim frühen Mammakarzinom dar. Nationale (AGO) und internationale (ASCO) Leitlinien haben dies bereits aufgegriffen.
- Die onkologischen Ergebnisse der INSEMA-Studie werden voraussichtlich im Dezember 2024 auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium präsentiert.
- Wir müssen uns darauf einstellen, dass in Zukunft Patientinnen ohne pathologischen Nodalstatus in Tumorkonferenzen vorgestellt werden. Hierzu einige Gedanken:
  - Einschlusskriterium für eine Teilbrustbestrahlung ist ein negativer pathologischer Nodalstatus. Ob eine Teilbrustbestrahlung ohne SLNE sicher ist, ist aktuell unklar.
  - In INSEMA und SOUND war eine Ganzbrustbestrahlung empfohlen. Anhalt dafür, dass eine Eskalation der Bestrahlungsvolumina (Level I/II oder gar Level I-IV analog AMAROS/OTOASOR) erforderlich wäre, haben wir nicht. Aus unserer Sicht würde dies in diesem Niedrigrisikokollektiv eine Übertherapie darstellen.
  - Die Strahlentherapie ist wahrscheinlich die beste (sicherste und verträglichste Therapie) für die Axilla.

**UKSH Kiel:  
Die einzige Uni-Klinik direkt am Meer**



**Viele Grüße aus Kiel.  
Wenn Sie die pptx-Datei benötigen,  
schreiben Sie an uns:  
[david.krug@uksh.de](mailto:david.krug@uksh.de)  
[juergen.dunst@uksh.de](mailto:juergen.dunst@uksh.de)**