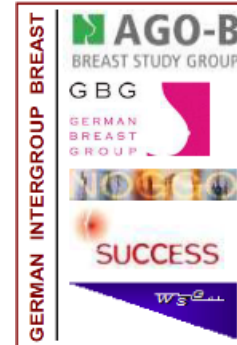


Wie viel Operation der Axilla braucht es bei cN0? – Neue Ergebnisse aus der INSEMA

Prof. Dr. med. Toralf Reimer
komm. Direktor der Universitätsfrauenklinik
Rostock am Klinikum Südstadt



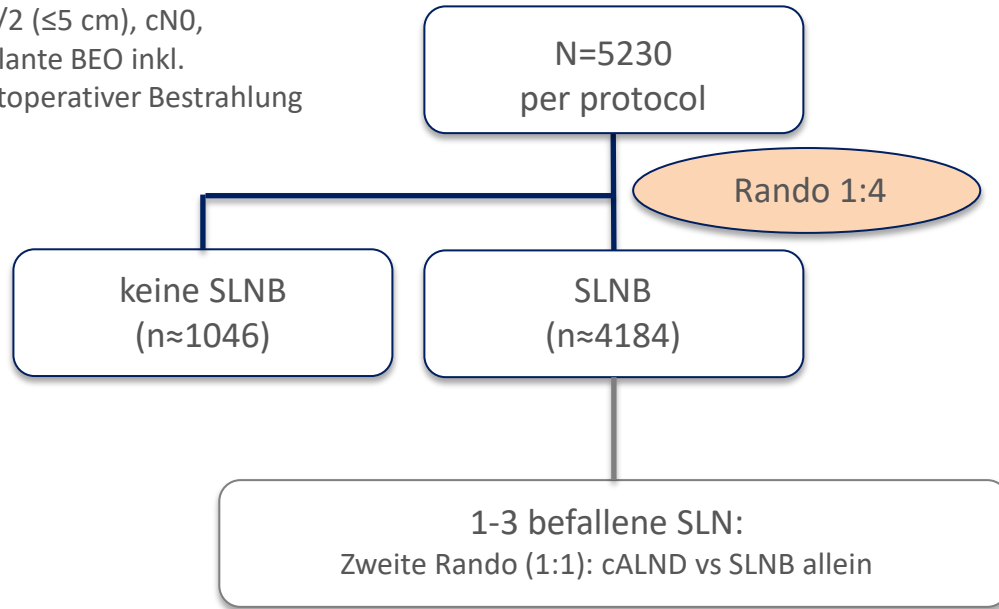
Rationale

- INSEMA ist eine von 5 laufenden Deeskalationsstudien, die den vollständigen Verzicht auf eine axilläre Operation (ALND) bei Patienten mit brusterhaltender Therapie (BCS) untersuchen
- Die Ergebnisse der SOUND-Studie zeigten, dass der Verzicht auf einen axillären Eingriff bei Patienten mit einem kleinen Mammakarzinom bis zu 2 cm nicht schlechter ist als die Sentinel-Lymphknoten-Biopsie (SLNB) ¹.
- Bereits zuvor wurden sekundäre Endpunkte der INSEMA-Studie berichtet:
 - Der vordefinierte zentrale Qualitätssicherungsprozess zur Überprüfung der postoperativen Strahlentherapieplanung und axillären Konturierung (N=276) ²
 - Patient-reported outcomes (PROs) zur Lebensqualität zeigten Vorteile bei SLNB-Verzicht in Bezug auf Armsymptome und Armfunktion ³.
- **Ziel der INSEMA-Studie ist der Nachweis, dass der vollständige Verzicht auf eine axilläre Operation im Vergleich zur standardmäßigen SLNB bei frühem Brustkrebs mit brusterhaltender Therapie (BET) nicht zu einer Verschlechterung des invasiv-krankheitsfreien Überlebens (iDFS) führt.**

1 Gentilini et al. JAMA Oncol 2023; 2 Hildebrandt et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2020; 3 Reimer et al. EClinicalMedicine 2022

Studiendesign

cT1/2 (≤ 5 cm), cN0,
geplante BEO inkl.
postoperativer Bestrahlung



Primäres Studienziel:

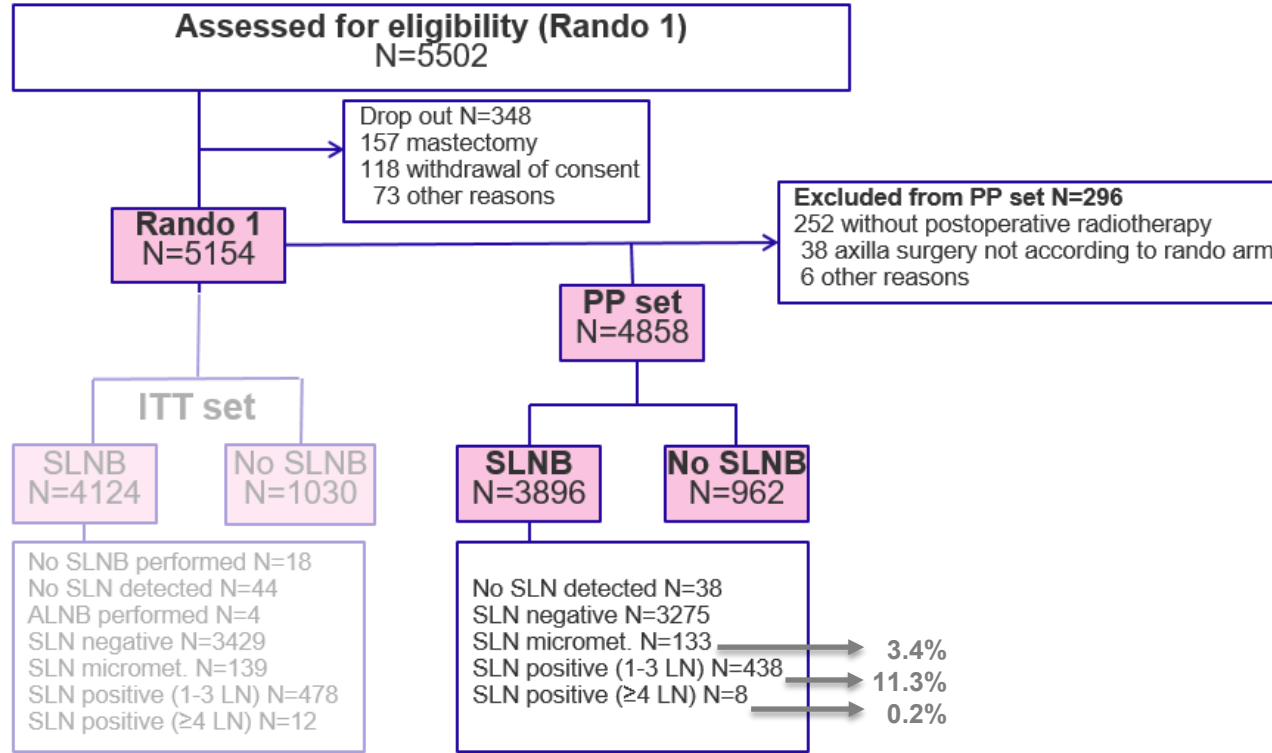
- Nicht-Unterlegenheit von iDFS nach BET bei keinem Axillaeingriff vs SLNB (erste Randomisierung)

Sekundäres Haupt-Studienziel:

- Vergleich von iDFS nach BET bei alleiniger SLNB vs cALND (zweite Randomisierung für Patientinnen mit 1-3 befallenen SLN)

iDFS: invasive disease-free survival; BEO: Brust-erhaltende Operation; BET: Brust-erhaltende Therapie
SLNB: sentinel lymph node biopsy; cALND: completion axillary lymph node dissection

Consort



In 4 patients (both ITT and PP set) SLNB result is missing

Baseline Characteristica: Per-Protocol Set

10.8%
unter 50 Jahre

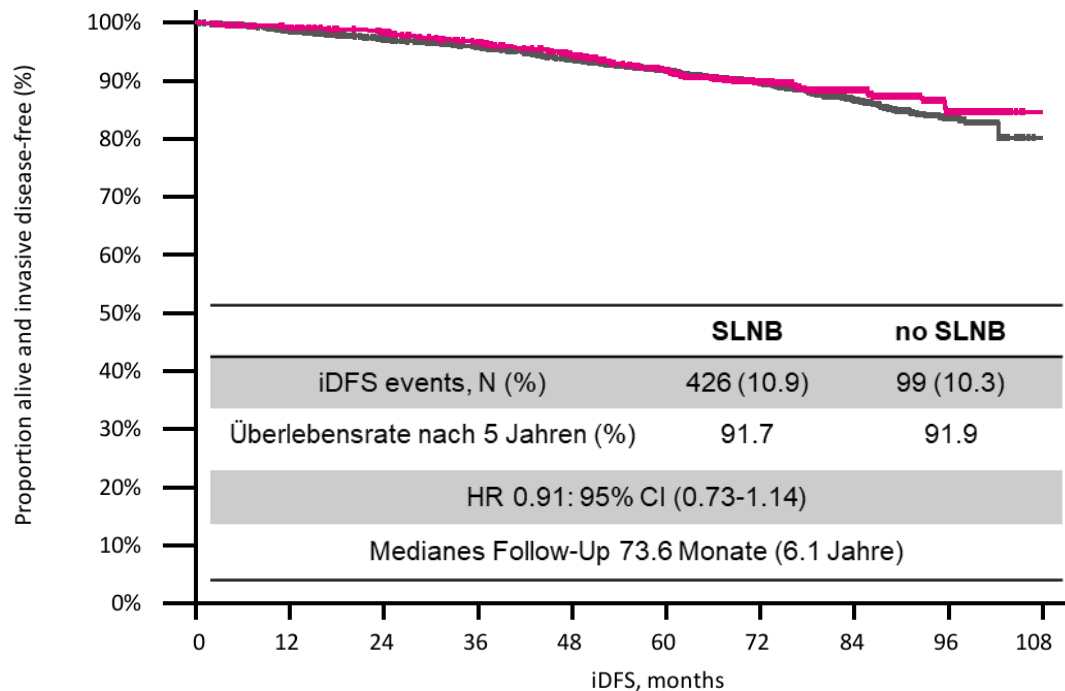
95.2%
HR+/HER2-
Subtyp

Parameter	Category	No SLNB N=962 N (%)	SLNB N=3896 N (%)
Age	median (IQR)	62 (53-68)	62 (53-68)
	<65 years	583 (60.6)	2387 (61.3)
	≥65 years	379 (39.4)	1509 (38.7)
Preop. tumor size	≤2 cm	871 (90.5)	3521 (90.4)
	>2 cm	91 (9.5)	375 (9.6)
Grading	G1	372 (38.7)	1463 (37.6)
	G2	552 (57.4)	2294 (58.8)
	G3	38 (3.9)	139 (3.6)
Tumor type	NST	726 (75.5)	2828 (72.6)
	Invasive/mixed lobular carcinoma	125 (13.0)	491 (12.6)
	other	111 (11.5)	576 (14.8)
ER/PgR	both negative	15 (1.6)	58 (1.5)
	ER and/or PgR positive	946 (98.4)	3835 (98.5)
HER2 status	negative	914 (95.4)	3755 (96.7)
	positive	44 (4.6)	130 (3.3)

Primärer Endpunkt

Das Konfidenzintervall für die HR liegt vollständig unter der Nicht-Unterlegenheits-Grenze von 1,271.

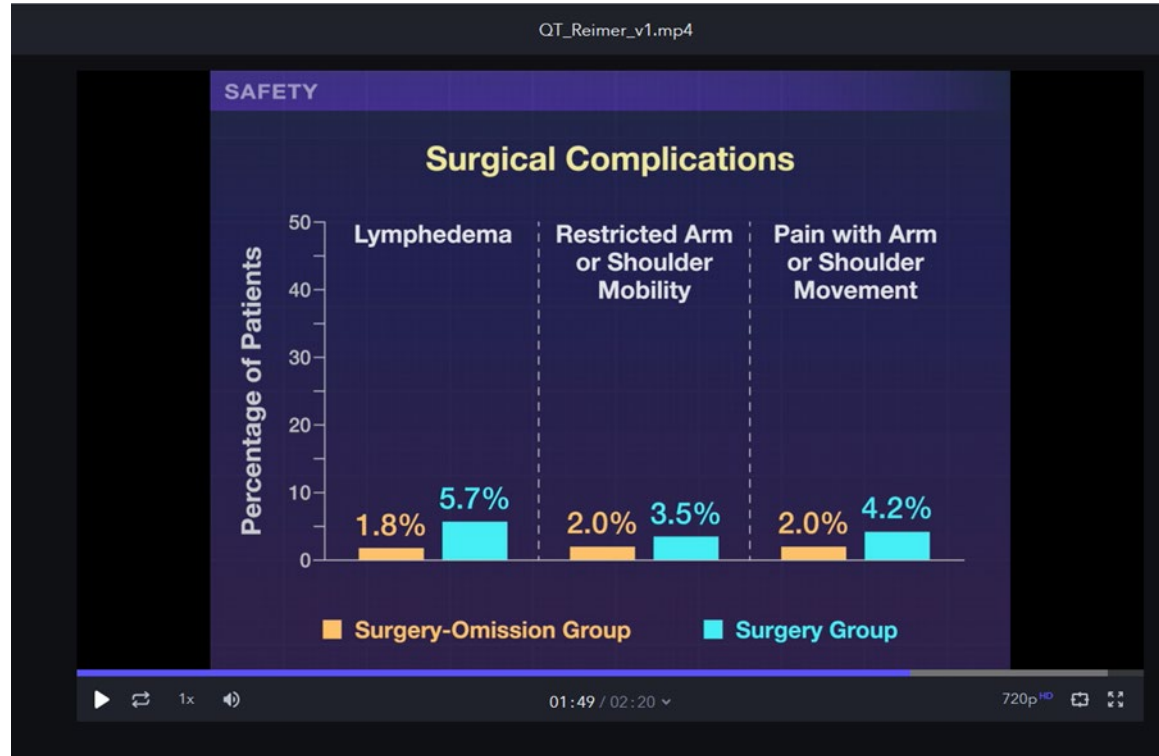
Der primäre Endpunkt wurde auch im ITT set erreicht



Ergebnisse

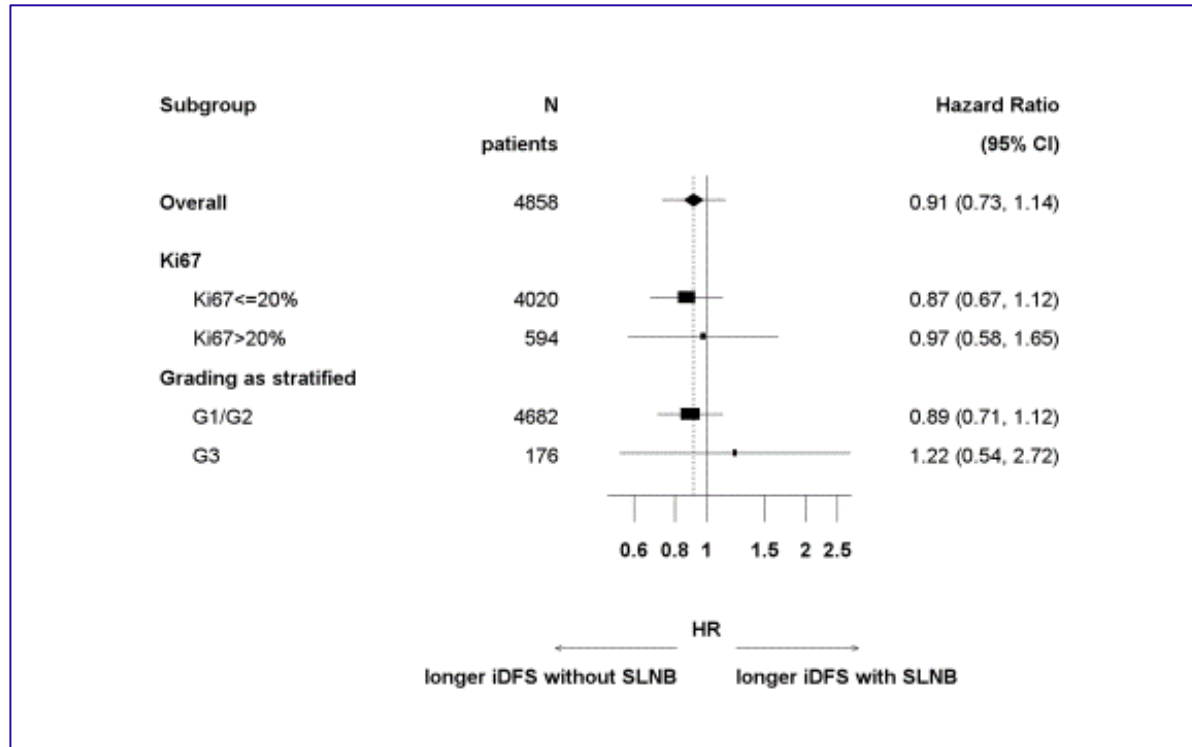
- Die INSEMA-Studie hat mit 5.500 eingeschlossenen Patienten die Nicht-Unterlegenheit des Wegfalls der SLNB bei cN0-Patienten mit frühem Brustkrebs, die für eine BET geplant waren, bewiesen (HR 0,91 [95% CI: 0,73-1,14]; NUG 1,271).
- Die Patienten hatten ein sehr gutes Gesamtüberleben von 96,9% bzw. 98,2% nach 5 Jahren mit bzw. ohne SLNB.
- Dieses Deeskalationskonzept eignet sich für Patienten:
 - im Alter von ≥ 50 Jahren
 - mit Grading G1-G2 und
 - HR+/HER2-negativer Subtyp und
 - präoperativer Tumorgröße von bis zu 2 cm.

NEJM (13-Mar-2025): Quick Take animation INSEMA

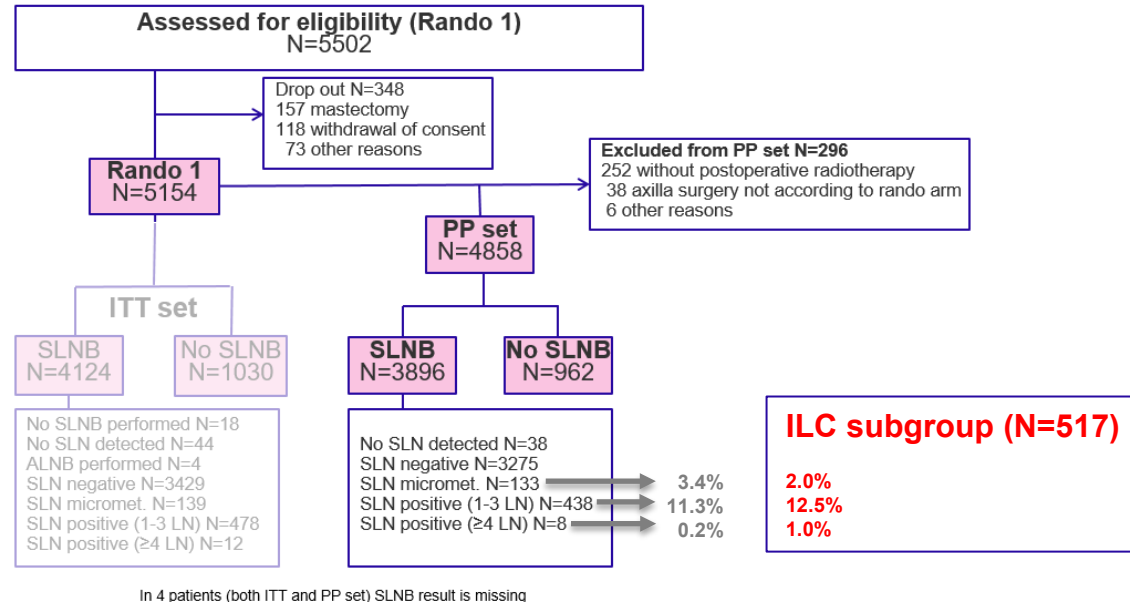


Characteristics and Results of the INSEMA Trial

Reimer et al., EJSO 2025



Consort Flow Diagram



Sentinel Lymph Node Excision (SLNE) Indications I

▪ Clinically / sonographically negative axilla (cN0)

▪ cT 1-2

▪ cT 3-4c

▪ DCIS

▪ Mastectomy

▪ BCT

▪ Omission of SLNE in postmenopausal patients (≥ 50 yrs., cT1 cN0, BCS + WBI, HR+/HER2-, G1/G2) according to SOUND / INSEMA

▪ Omission of axillary intervention in elderly patients (≥ 70 yrs., cT1 cN0, HR+/HER2-, mastectomy)

Oxford

LoE GR AGO

1b A ++

1b A ++

3b B +

3b B +

3b B -

1b B +

3b B +

Makrometastasen-Rate 10,0%

Update der ASCO guideline (JCO 2025)

Comparison of the recommendations from the updated guidelines from the AGO Breast Committee, German S3 national guideline and ASCO.

	AGO Breast Committee and German national S3 guideline	ASCO
Clinical tumor size	≤2 cm (cT1)	≤2 cm (cT1)
cN-stage (clinically plus ultrasound)	0	0 or only one suspicious node and biopsy is benign
Age (years)	≥50	≥50
Menopausal stage	postmenopausal	postmenopausal
Receptor stage	HR+/HER2-	HR+/HER2-
Grading	G1-2	G1-2
Surgical procedure	BCS	BCS
Radiation therapy	WBI	WBI (only for patients <65 years)
BC subtype		invasive ductal carcinoma
Number of tumor foci		unifocality

No-SLNB trials in upfront breast-conserving surgery

Table 4

Summary of randomized controlled trials on sentinel lymph node biopsy omission.

	SOUND (Europe, NCT02167490)	IMSEMA (Germany, NCT02466737) INSEMA	BOOG13-08 (Dutch, NCT02271828)	NAUTILUS (South Korea, NCT04303715)
Enrollment (number)	1405	4858	1461	1649
Accrual period	Feb 2012–Jun 2017	Sep 2015–Apr 2019	May 2015–Jan 2022	Sep 2020–Oct 2022
Study design	SLNB vs obs. (1:1)	SLNB v. obs. (4:1) in patients with SLNB (+) second randomization to ALND v. no ALND (1:1)	SLNB vs obs.	SLNB vs obs. (1:1)
1 st endpoint	5-year Distant DFS	5-year invasive DFS	5-year/10-year Regional recurrence	5-year DFS
Median age (years)	60	62	61.4 ^a	55
Premenopausal	21.4%	10.6% ^b	NA	40.2%
cT2	0	9.6%	18.4%	12.3%
pT2-4	4.7%	20.6%	NA	14.0%
pN+	13.7%	14.9%	12.8%	11.3%
HR+/ERBB2-	87.8%	95.0%	87.1%	86.9%
Grade3	17.9%	3.6%	13.7%	12.2%
ALND in SLNB group	6.4%	6.5%	2.3%	1.6%
ALND for SLN positive for metastasis	46.4%	43.7%	17.8%	13.8%

Abbreviations: SLNB, sentinel lymph node biopsy; ALND, axillary lymph node dissection; HR, hormone receptor; ERBB2, human epidermal growth factor-2; ALND, axillary lymph node dissection; NA, not analysis; DFS, disease free survival.

^a Mean age.

^b Age<50 for INSEMA.

Insights of applied radiotherapy among patients undergoing breast-conserving surgery with or without axillary sentinel lymph node biopsy: secondary results from the INSEMA trial

Guido Hildebrandt¹, Anarit Stachs², Kristina Veselinovic³, Thorsten Kühn^{3,4}, Jörg Heil^{5,6}, Silke Polata⁷, Frederik Marmé⁸, Dietmar Zierhut⁹, David Krug¹⁰, Beyhan Ataseven¹¹, Roland Reitsamer¹², Sylvia Ruth¹³, Carsten Denkert¹⁴, Julia Kaiser¹⁵, Inga Bekes^{3,16}, Dirk-Michael Zahm¹⁷, Marc Thill¹⁸, Michael Golatta^{5,6}, Johannes Holtschmidt¹⁹, Michael Knauer²⁰, Valentina Nekljudova¹⁹, Sibylle Loibl^{19,21}, Bernd Gerber², Toralf Reimer²

on behalf of the INSEMA investigators

1 Department of Radiotherapy, University Medicine Rostock, Germany; 2 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Rostock, Germany; 3 Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Ulm, Germany; 4 The Filderhospital, Filderstadt-Bonlanden, Germany; 5 Breast Center of St. Elisabeth Hospital, Heidelberg, Germany; 6 Department of Gynecology and Obstetrics, University of Heidelberg, Germany; 7 Evangelical Forest Hospital Spandau, Germany; 8 Faculty of Medicine Mannheim, University Heidelberg, Department of Obstetrics and Gynecology Mannheim, Germany; 9 Department of Radiotherapy, Hanau City Hospital, Hanau, Germany; 10 Department of Radiotherapy and Radiation Oncology, University Hospital Hamburg-Eppendorf (UKE), Germany; 11 University of Bielefeld, Department of Obstetrics and Gynecology, Klinikum Lippe, Germany; 12 University Hospital Salzburg, Department of Senology, Salzburg, Austria; 13 Johanniter-Hospital Genthin-Stendal, Germany; 14 Institute of Pathology, Philipps-University Marburg and University Hospital Marburg (UKGM)-University Hospital Marburg, Germany; 15 Department of Radiotherapy and Radio-Oncology, Paracelsus Medical University, University Hospital Salzburg, Landeskrankenhaus, Salzburg, Austria; 16 HOCH Health Ostschweiz, Kantonsspital St. Gallen, Universitäres Lehr- und Forschungsspital, Brustzentrum, St. Gallen, Switzerland; 17 SRH Wald-Klinikum Gera GmbH, Germany; 18 Department of Gynecology and Gynecological Oncology, Agaplesion Markus Hospital, Frankfurt am Main, Germany; 19 GBG c/o GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg, Germany; 20 Tumor and Breast Center Eastern Switzerland. St. Gallen. Switzerland; 21 Goethe University, Frankfurt, Germany



Axillary level I - 1st randomization: PP Set

RNI

- No SLNB
n=3 (0.6 %)
- SLNB
n=85 (4.1 %)

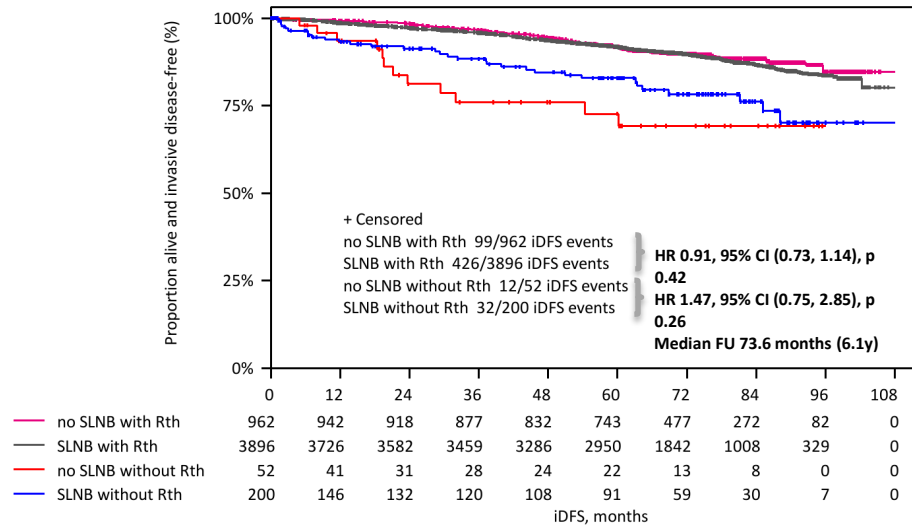
SLNB-Arm

- ≥ 4 positive SLN
n=8 (0.2%)
- 1-3 positive SLN
n=438 (11.3%)

RNI documentation
started delayed with
amend. #4 (Mar
2017)

Parameter	Category	No SLNB N=962	SLNB N=3896	p-value
Axillary level I (volume) (ml)	- Mean	70	70	0.551
	- StD	66	67	
	- Median	55	56	
	- Q1, Q3	37, 84	38, 86	
Dose (median) (as percentage of WBI dose)	- Mean	69.9	75.9	<.001
	- StD	33.0	31.2	
	- Median	86.3	91.3	
	- Q1, Q3	47.6, 95.8	62.8, 97.0	
Dose (average) (as percentage of WBI dose)	- Mean	66.0	70.4	<.001
	- StD	27.3	27.4	
	- Median	73.2	78.3	
	- Q1, Q3	52.1, 87.0	58.1, 90.6	

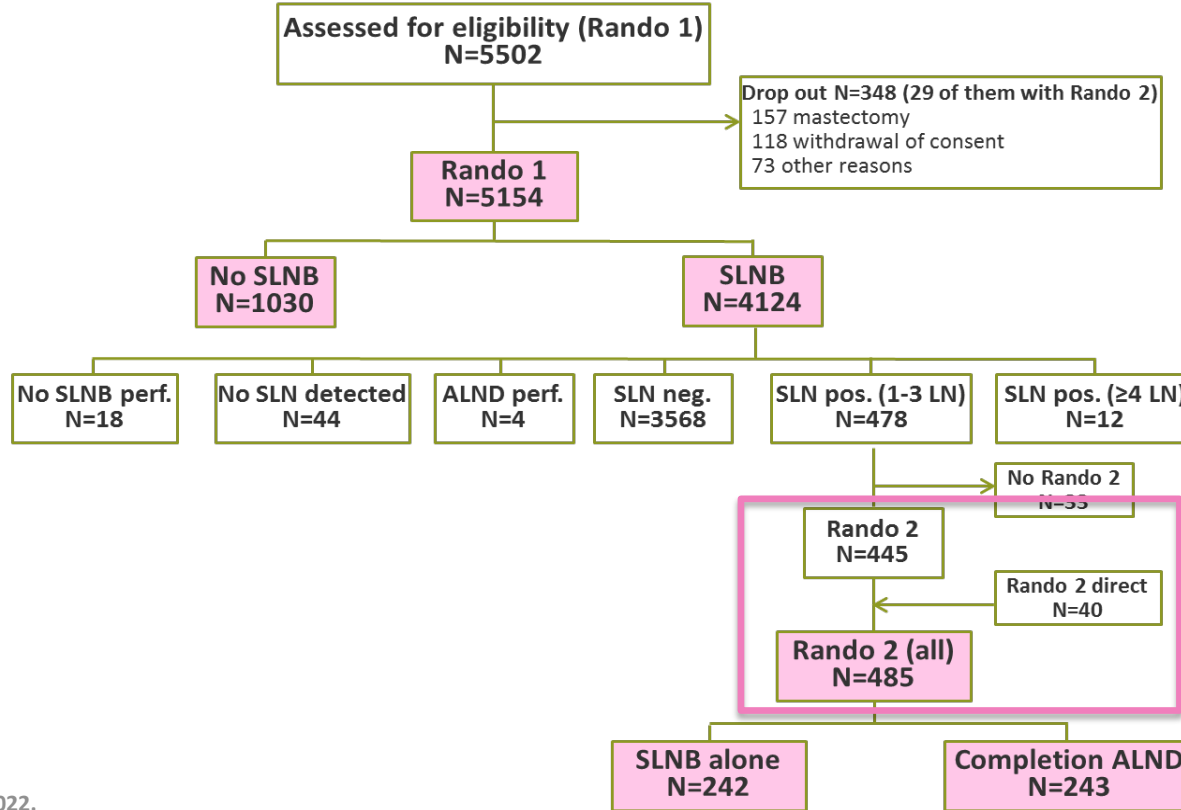
iDFS: per-protocol analysis: with RT (N=4858) / without RT (N=252)*



First iDFS event	with RT N=4858 N(%)	no RT* N=252 N(%)
Total	525 (10.8)	44 (17.5)
Invasive LRR	72 (1.5)	13 (5.2)
- Axillary	22 (0.5)	3 (1.2)
- ipsilateral breast	50 (1.0)	10 (4.0)
Invasive contralateral BC	35 (0.7)	2 (0.8)
Distant relapse	130 (2.7)	10 (4.0)
Secondary malignancy	182 (3.7)	4 (1.6)
Death	106 (2.2)	15 (6.0)

(*post hoc analysis, only pts who would be included in PP set, if they had Rth)

2. Randomisierung



Data cut-off was 31.03.2022.

Axillary surgery in breast cancer with one to three sentinel node macrometastases and breast-conserving surgery: Secondary results of the INSEMA trial

Toralf Reimer¹, Anarit Stachs¹, Kristina Veselinovic², Thorsten Kühn^{2,3}, Jörg Heil^{4,5}, Silke Polata⁶, Frederik Marmé⁷, Elisabeth Trapp⁸, Thomas Müller⁹, Guido Hildebrandt¹⁰, David Krug¹¹, Beyhan Ataseven¹², Roland Reitsamer¹³, Sylvia Ruth¹⁴, Hans-Joachim Strittmatter¹⁵, Carsten Denkert¹⁶, Inga Bekes^{2,17}, Nicole Stahl¹⁸, Dirk Michael Zahm¹⁹, Marc Thill²⁰, Michael Golatta^{4,5}, Johannes Holtschmidt²¹, Michael Knauer²², Valentina Nekljudova²¹, Sibylle Loibl^{21,23}, Bernd Gerber¹

on behalf of the INSEMA investigators

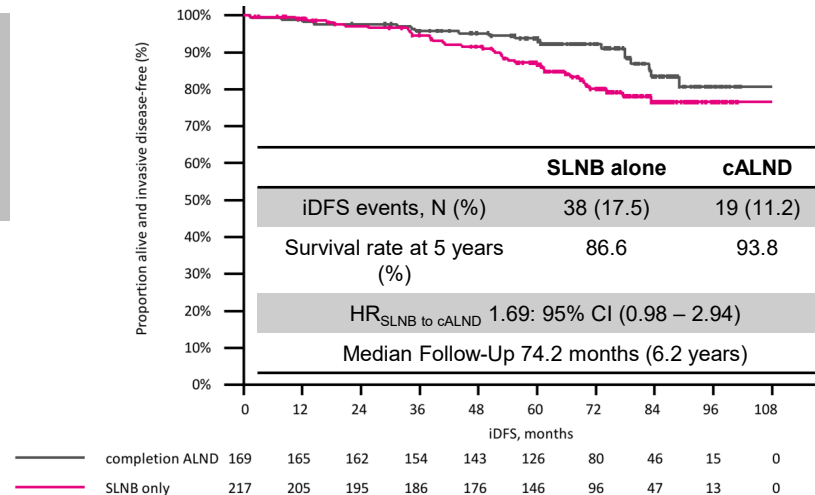
1 Department of Obstetrics and Gynecology, University of Rostock, Germany; 2 Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital Ulm, Germany; 3 The Filderhospital, Filderstadt-Bonlanden, Germany; 4 Breast Center of St. Elisabeth Hospital, Heidelberg, Germany; 5 Department of Gynecology and Obstetrics, University of Heidelberg, Germany; 6 Evangelical Forest Hospital Spandau, Germany; 7 Faculty of Medicine Mannheim, University Heidelberg, Department of Obstetrics and Gynecology Mannheim, Germany; 8 Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital, Graz, Austria; 9 Department of Obstetrics and Gynecology, Hanau City Hospital, Hanau, Germany; 10 Department of Radiotherapy and Radiation Oncology, University Medicine Rostock, Germany; 11 Department of Radiotherapy and Radiation Oncology, University Hospital Hamburg-Eppendorf (UKE), Germany; 12 Bielefeld University, Department of Obstetrics and Gynecology, Klinikum Lippe, Germany; 13 University Hospital Salzburg, Department of Senology, Salzburg, Austria; 14 Johanniter-Hospital Genthin-Stendal, Germany; 15 Rems-Murr-Hospital, Winnenden, Germany; 16 Institute of Pathology, Philipps-University Marburg and University Hospital Marburg (UKGM)—University Hospital Marburg, Germany; 17 HOCH Health Ostschweiz, Kantonsspital St. Gallen, Universitäres Lehr- und Forschungsspital, Brustzentrum, St. Gallen, Switzerland; 18 Breast Unit, Helios Clinic, Schwerin, Germany; 19 SRH Wald-Klinikum Gera GmbH, Germany; 20 Agaplesion Markus Hospital, Frankfurt am Main, Germany; 21 GBG c/o GBG Forschungs GmbH, Neu-Isenburg, Germany; 22 Tumor and Breast Center Eastern Switzerland, St. Gallen, Switzerland; 23 Goethe University Frankfurt, Germany.



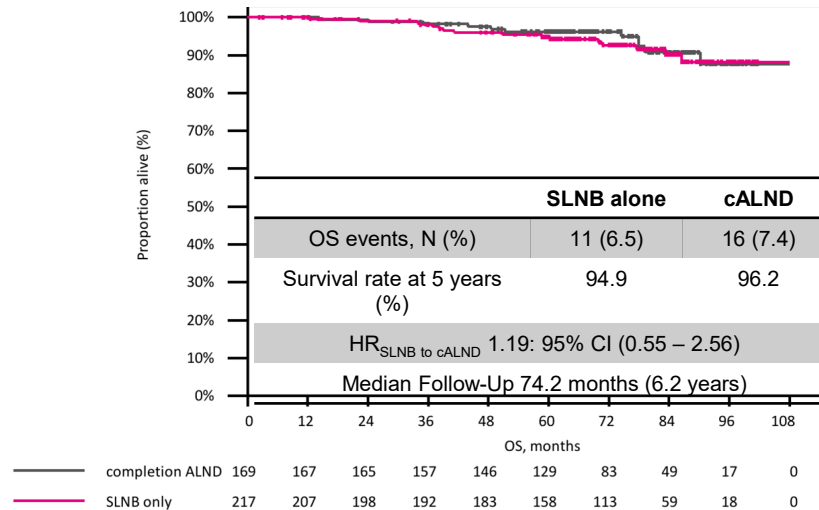
Secondary Endpoint: PP Analysis iDFS

Confidence interval for the HR lies above the non-inferiority margin of 1.271

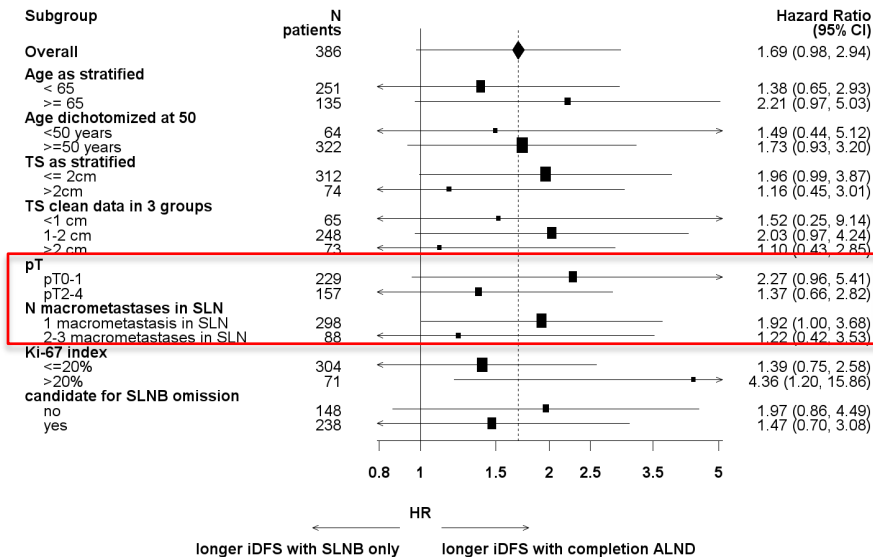
➤ **non-inferiority could not be shown**



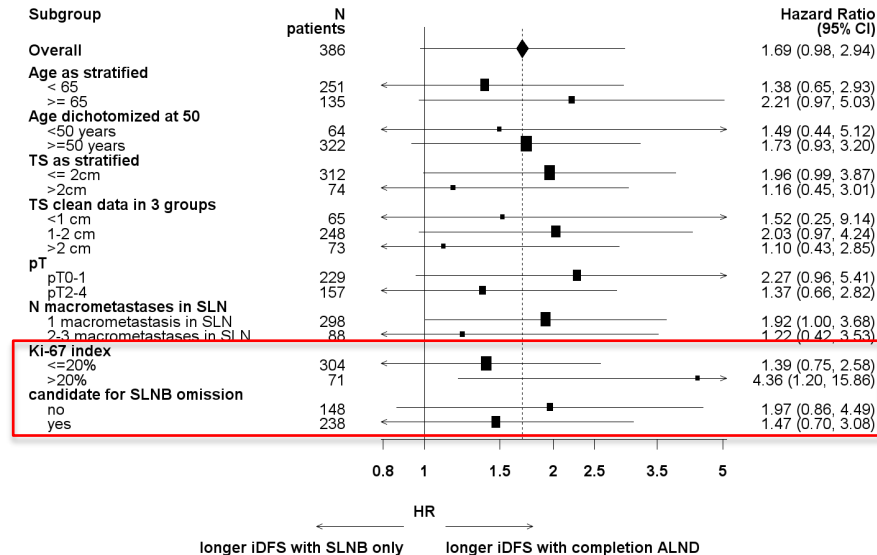
Overall Survival: Per-Protocol Analysis



Invasive Disease-Free Survival in Subgroups



Invasive Disease-Free Survival in Subgroups



Ausblick 2026+ für INSEMA-Studie

- INSEMA Rando2 (N=485)
 - Manuskript publiziert in NPJ Breast Cancer (2026) nach SABCS 2025
- Publikation der Strahlentherapie-Daten (Gesamtkohorte)
- Erweiterter Krebshilfe-Antrag bereits bewilligt
 - Verlängertes F/u für Rando2-Fälle (Ziel medianes F/u von 10 Jahren)
- Geplante Meta-Analyse (SOUND / INSEMA / BOOG 2013-08); später mit NAUTILUS
- EBCTCG meta-analysis
 - ACOSOG Z0011 und alle Z0011-validation trials (incl. INSEMA Rando2)

Verlängerung Follow-Up für Rando2-Patientinnen

5 Jahre FU im Rahmen der INSEMA: abgeschlossen
5 Verlängerung FU bis Ende August 2029

Rando2 Patientinnen: total 485

- **Deutschland: 113 Zentren, 445 Patientinnen**
- **Österreich: 6 Zentren, 40 Patientinnen**

Top-Rekrutierer INSEMA gesamt

Zentrum	Hauptprüfer/in	Patienten pro Zentrum
Klinikum Südstadt Rostock	Dr. Angrit Stachs	316
Universitätsklinikum Ulm	Dr. Kristina Veselinovic	195
Klinikum Hanau GmbH	Dr. Jens Kosse	158
Ev. Waldkrankenhaus Spandau	Dr. Silke Polata	158
Klinikum Esslingen GmbH	Prof. Dr. Alexander Hein	143
Salzburg (Österreich)	Prof. Dr. Roland Reitsamer	132
Universitätsklinikum Heidelberg	Prof. Dr. Jörg Heil	117
Johanniter-Krankenhaus Genthin	Dr. Sylvia Ruth	101
SRH Wald-Klinikum Gera GmbH	Dr. Dirk-Michael Zahm	97
Agaplesion Markus Krankenhaus	Prof. Dr. Marc Thill	96

Kontakt

Studienleitung in Rostock

- insema@kliniksued-rostock.de

GBG Projektmanagement

- insema@gbg.de



Heilung durch Innovation, Kompetenz
und Partnerschaft – führend in der
Brustkrebs-Forschung

Vielen Dank für die Unterstützung !

