

SENOMAC-studiet

**Overlevelse og aksilrecidiv efter sentinel
node-positiv brystkræft uden
aksilrømning**

Et randomiseret studie af patienter med
sentinel node makrometastaser

Risiko for NSN metastaser ved positiv SN

Metastaser i SN	Andel med NSN metastaser
NO	≈ 5% (Falsk negative)
ITC	12%
MIC	19%
MAC	≈40 - 50%

Tvedskov et al: Int J Cancer 2012, 15;131(10):2367-75:

Prevalence of and Factors Associated With Persistent Pain Following Breast Cancer Surgery

Rune Gärtner, MD

Maj-Britt Jensen, MSc

Jeanette Nielsen, RN

Marianne Ewertz, MD, DMSc

Niels Kroman, MD, DMSc

Henrik Kehlet, MD, PhD

Context Persistent pain and sensory disturbances following surgical treatment for breast cancer is a significant clinical problem. The pathogenic mechanisms are complex and may be related to patient characteristics, surgical technique, and adjuvant therapy.

Objective To examine prevalence of and factors associated with persistent pain after surgical treatment for breast cancer.

Design, Setting, and Patients A nationwide cross-sectional questionnaire study of 3754 women aged 18 to 70 years who received surgery and adjuvant therapy (if

Original article

Self-reported arm-lymphedema and functional impairment after breast cancer treatment – A nationwide study of prevalence and associated factors

Rune Gärtner^{a,*}, Maj-Britt Jensen^b, Lise Kronborg^c, Marianne Ewertz^d, Henrik Kehlet^e, Niels Kroman^a

^aDepartment of Breast Surgery, Rigshospitalet 3103, Copenhagen University, 2100 Copenhagen, Denmark

^bDanish Breast Cancer Cooperative Group, DBCG, Rigshospitalet 2501, Copenhagen University, Denmark

^cDepartment of Occupational- and Physiotherapy, Rigshospitalet 4114, Copenhagen University, Denmark

^dDepartment of Oncology, Odense University Hospital, Institute of Clinical Research, University of Southern Denmark, Denmark

^eSection for Surgical Pathophysiology, Rigshospitalet 4074, Copenhagen University, Denmark

Senfølger efter aksilrømning

Lymfødem:	42 - 65%
Smerter:	43 - 58%
Føleforstyrrelser:	64 - 81%
Bevægeindskrænkning:	20 - 44%



Gärtner et al: JAMA, November 11, 2009, vol 302, No. 18
Gärtner et al: The Breast, 2010, s. 1 - 10

Registerstudier 2009 - 2010

SN negative uden ALND

- NSABP-B32 (2011 pt): aksilrecidiv <1%

SN med MIC/ITC +/- ALND

- SEER databasen (6838 pt)
- National Cancer database (NCDB) (2203 pt)

ingen forskel i aksilrecidiv (<1%) eller overlevelse

Krag et al: lancet oncol, 2010, vol 11

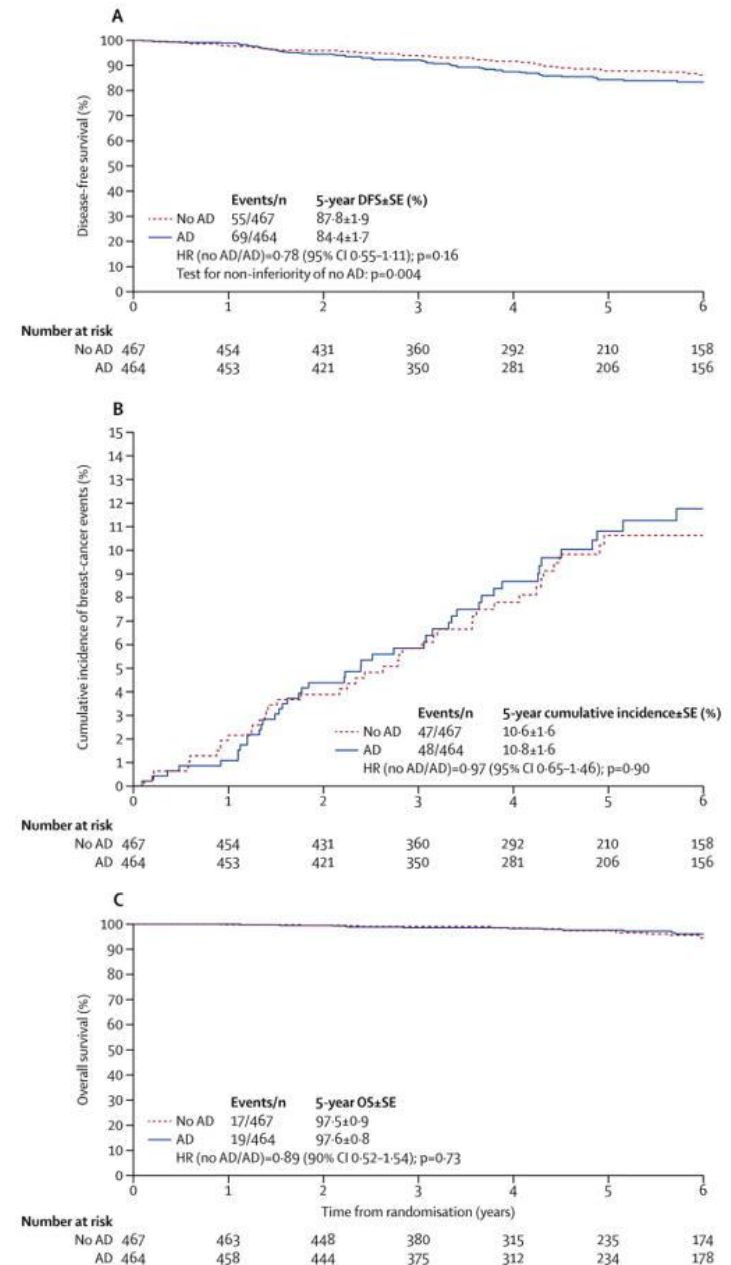
Yi et al: Ann Surg Oncol, 2010, 17

Bilamoria et al: JCO, vol 27, 18

IBCSG 23-01

- 931 brystkræftpatienter med mikrometastaser i sentinel node
- Randomisering: +/- ALND
- Ingen forskel i aksilrecidiv og overlevelse
- Aksilrecidiv hos kun **1%**

Lancet Oncol 2013; 14: 297-305



I et retrospektivt studium fra Milano på 377 konsekutive patienter har man undersøgt risikoen for aksilrecidiv efter at have undladt ALND ved mikrometastase i én SN¹². Blandt disse patienter opereret i perioden 1999 - 2007 havde 40 patienter MFB (11%). Efter median follow-up 5 år udviklede 6 patienter aksilrecidiv, og i den multivariate analyse var kun tumorstørrelse og malignitetsgrad associeret med disse recidiver.

- **ALND anbefales i tilfælde af præoperativ positiv FNA fra lymfeknude i aksil samt ved makrometastaser i SN og ved mikrometastaser/ITC i 3 eller flere SN.**
- **ALND undlades i tilfælde af mikrometastaser/ITC (i højst 2 SN).**

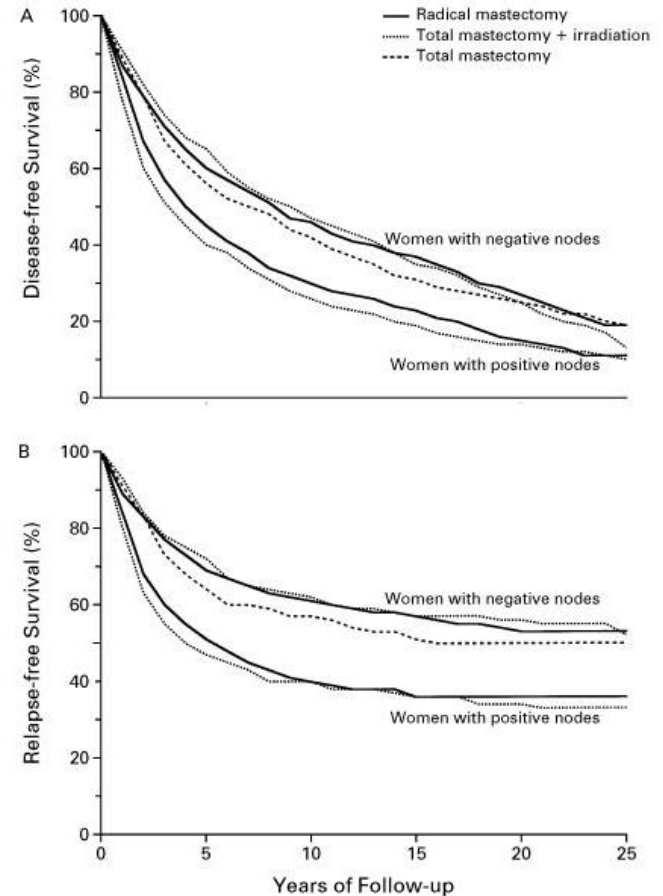
Har det betydning for prognosen, om der udføres ALND eller ej?

I NSABP B-4 studiet randomiseredes klinisk node negative patienter til en af tre behandlings-arme: 1) radikal mastektomi a.m. Halsted; 2) mastektomi + strålebehandling; 3) mastektomi alene. Ingen af disse patienter modtog adjuverende behandling¹³. Med 25 års observation kunne der ikke påvises nogen forskel i overlevelse eller sygdomsfri

1971!

NSABP B-04

- 1079 klinisk node negative patienter randomiseres til:
 - radikal mastektomi a.m. Halsted
 - mastektomi + strålebehandling
 - mastektomi og kun ALND ved klinisk node positiv aksil
- Ingen adjuverende systemisk behandling
- Ingen forskel i overlevelse

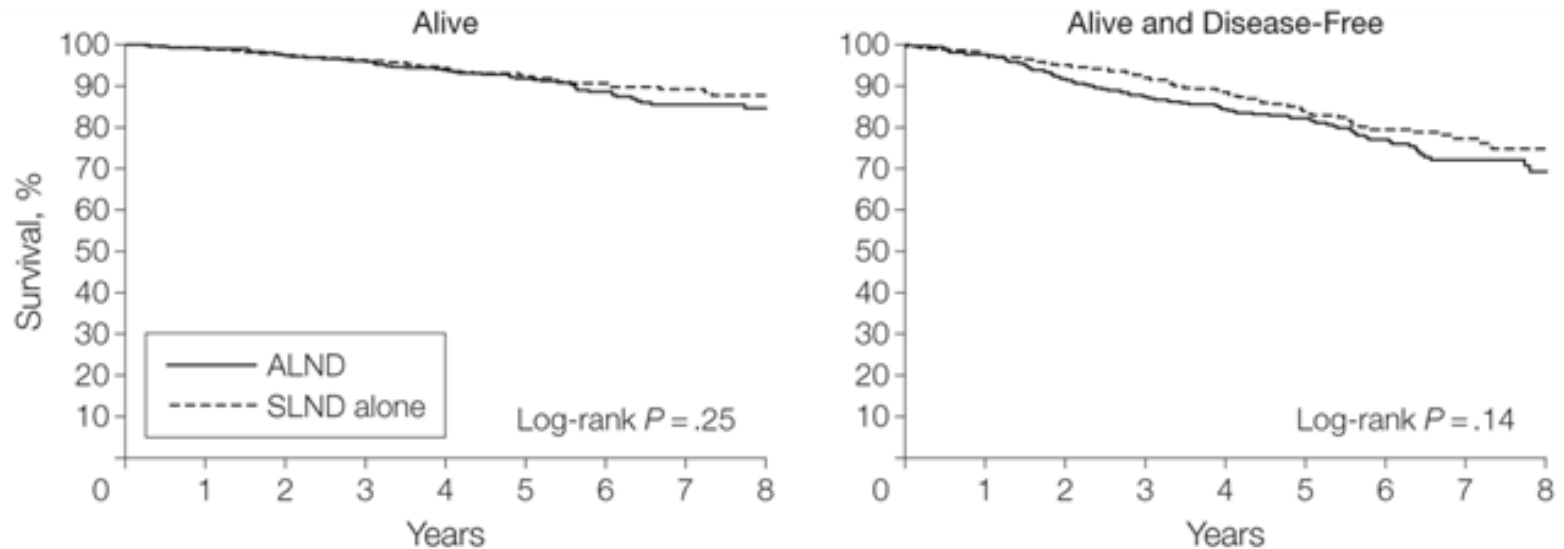


Fisher B et al. N Engl J Med 2002;347:567-575.

Tove Filtenborg Tvedskov

SENOMAC

ACOSOG Z0011



- 856 brystkræftpatienter m. BCS og metastaser i < 3 SN
- Randomisering: +/- ALND
- Ingen forskel i aksilrecidiv og overlevelse
- Aksilrecidiv <1%

Giuliano et al: JAMA, vol 305, No 6, 2011

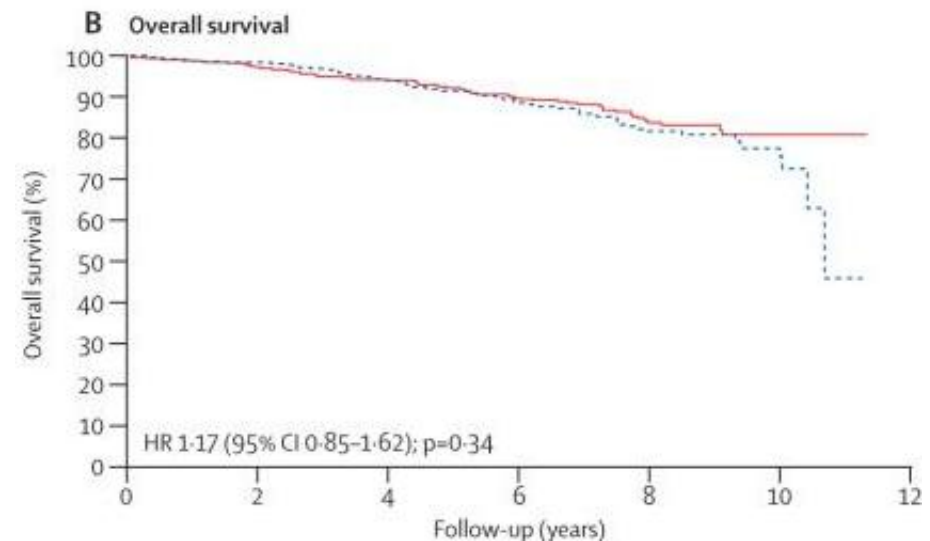
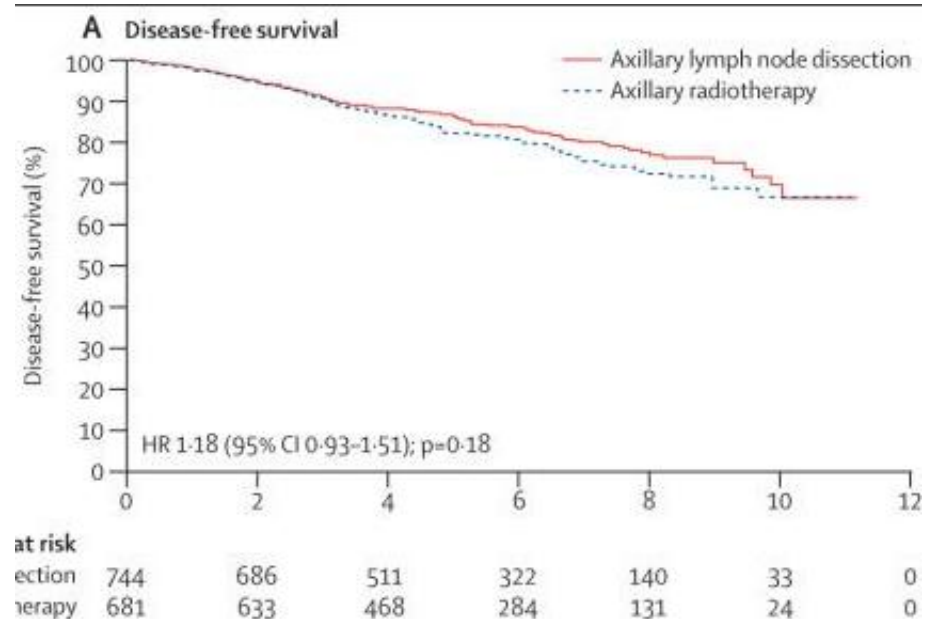


Studiet har flere svagheder:

- Lukket før et tilstrækkeligt antal patienter er opnået
- Patienter fordelt på 177 centre
- En del patienter får ikke den planlagte behandling eller er "lost to follow-up"
- Stort set alle patienter får strålebehandling som led i brystbevarende operation

AMAROS

- 1425 patienter med makrometastaser i SN
- Randomisering:
ALND vs. aksilbestråling
- Ingen forskel i aksilrecidiv og overlevelse
- Færre med lymfødeme i gruppen med strålebehandling (11% vs 23% efter 5 år)



SENOMAC-studiet

- Svensk multicenterstudie
- Brystkræftpatienter med spredning til 1 – 2 sentinel nodes
- Randomisering: +/- ALND
- Deltagelse af Danmark og evt Norge og Finland, Tyskland?
- I alt ca 3700 patienter



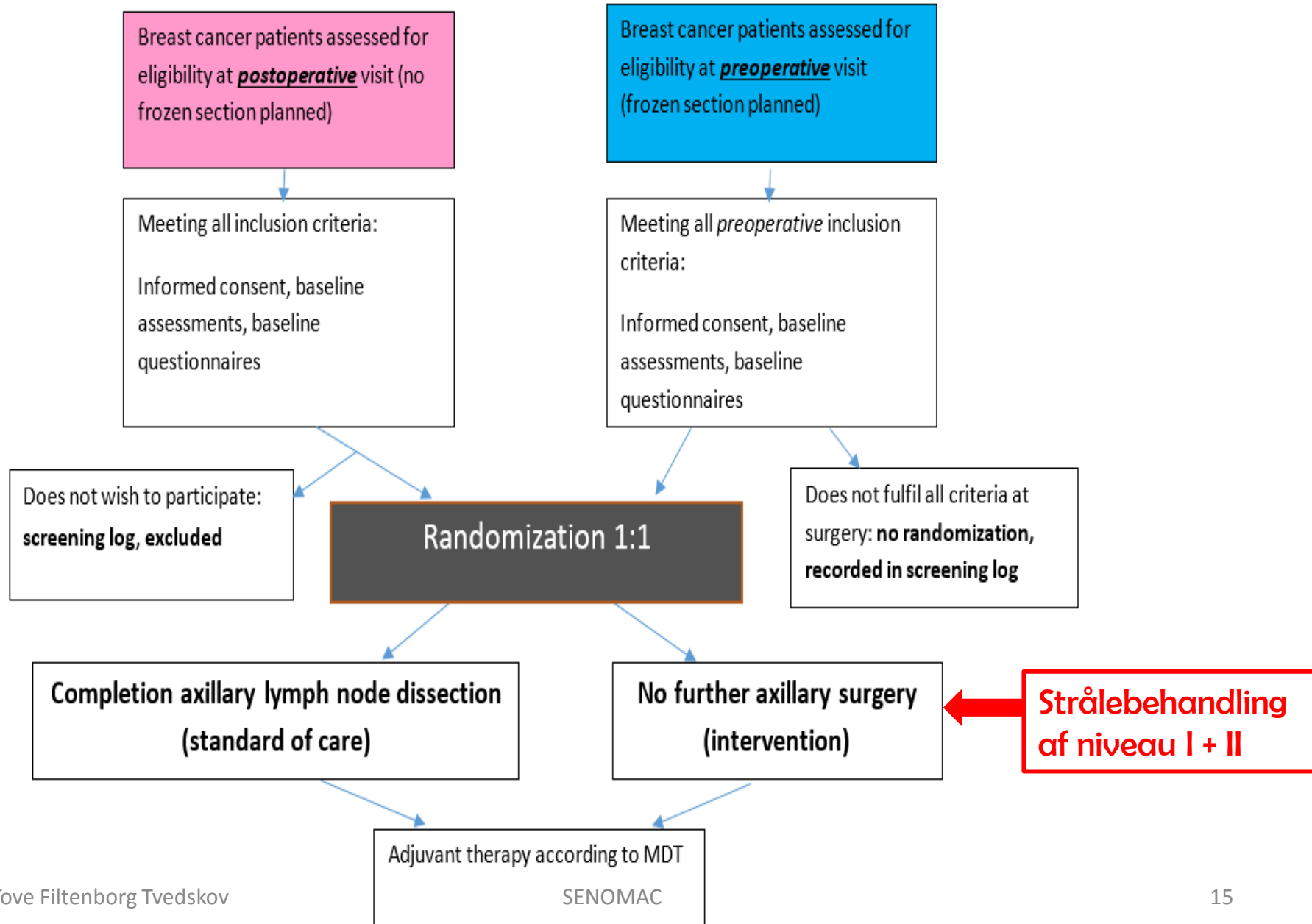
Inklusionskriterier

- Primær invasiv brystkræft T1-T2
- Klinisk og ultrasonisk node negative
- **1-2 SN med makrometastaser**
- Brystbevarende operation eller mastektomi +/- rekonstruktion
- Alder ≥ 18 år
- Samtykke

Eksklusionskriterier

- Andre regionale lymfeknudemetastaser
- Fjernmetastaser
- Tidligere invasiv brystkræft
- Graviditet
- Bilateral invasiv brystkræft, som opfylder eksklusionskriterierne
- Medicinisk kontraindikation for strålebehandling eller systemisk behandling
- Neoadjuvant behandling

SENOMAC trial flow chart



Behandling

Al anden behandling vil følge DBCG's vanlige retningslinier

➤ Alle får strålebehandling intrapektoralt, periclaviculært og niveau III



➤ Alle får systemisk behandling



Follow-up

Patienterne undersøges efter

- 1 år
- 2 år
- 3 år
- 4 år
- 5 år
- 10 år
- 15 år

Klinisk undersøgelse, mammografi, ultralydsscanning hver gang

Spørgeskema ved start, 1, 3 og 5 år



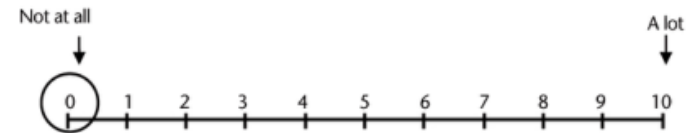
Follow-up

EORTC QLQ-C30 / B23: livskvalitet og armfunktion



EORTC QLQ

Lymph-ICF: armfunktion og hverdagsaktiviteter



EQ-5D: sundhed



the SENOMAC trial

HOME STUDY PROTOCOL PARTICIPATING SITES TRIAL COMMITTEE ARM MORBIDITY AND QUALITY OF LIFE
STUDY MONITORING QUESTIONNAIRES **RANDOMISATION** **REGISTRATION ECRF** TRANSLATIONS



the SENOMAC trial

Omission of Axillary Clearance in Breast Cancer Patients With Sentinel Node Macrometastases: a Randomized Trial

Since the introduction of sentinel node biopsy in breast cancer, it has become clear that its use is reliable and reproducible. Today, it is clinical routine to not remove further lymph nodes from the axilla (arm pit) in case the sentinel node (which is the first lymph node/s reached by lymphatic flow from the breast) is free of tumor deposits. It is also routine to leave remaining lymph nodes behind in case the sentinel node contains a minimal cluster of tumor cells, called isolated tumor cells (formerly submicrometastasis). Even in slightly larger tumor deposits, so called micrometastasis (up to 2 mm in size), it has been shown that a completion axillary

Registrering

FU Year 1		Back to DEB...*
Status	Entry Screen	Entry Screen No.
<input type="checkbox"/>	Patient Status at Follow-up [B_FUSTATUS]	
<input type="checkbox"/>	Adjuvant treatment endocrine [B_ADJTREAT]	
<input type="checkbox"/>	Adjuvant treatment chemotherapy [B_ADJTREAT_CHEM]	
<input type="checkbox"/>	Adjuvant treatment targeted [B_ADJTREAT_TARG]	
<input type="checkbox"/>	Adjuvant treatment radiotherapy [B_ADJTREAT_RADIO]	
<input type="checkbox"/>	Recurrence [B_RECURRE]	
<input type="checkbox"/>	Completion axillary lymph node dissection [B_AXILLCOMP]	
<input type="checkbox"/>	Distribution of Questionnaires [B_QOLQUEST]	

FU Year 2		Back to DEB...*
Status	Entry Screen	Entry Screen No.
<input type="checkbox"/>	Patient Status at Follow-up [B_FUSTATUS]	
<input type="checkbox"/>	Endocrine treatment [B_FUENDCRIN]	
<input type="checkbox"/>	Recurrence [B_RECURRE]	
<input type="checkbox"/>	Completion axillary lymph node dissection [B_AXILLCOMP]	

FU Year 3		Back to DEB...*
Status	Entry Screen	Entry Screen No.
<input type="checkbox"/>	Patient Status at Follow-up [B_FUSTATUS]	
<input type="checkbox"/>	Endocrine treatment [B_FUENDCRIN]	
<input type="checkbox"/>	Recurrence [B_RECURRE]	
<input type="checkbox"/>	Completion axillary lymph node dissection [B_AXILLCOMP]	20
<input type="checkbox"/>	Distribution of Questionnaires [B_QOLQUEST]	

Endpoints:

Primære endpoint:

- Brystkræft-specifik overlevelse

Sekundære endpoints:

- Lokal-, aksil-, fjernrecidiv,
- DFS
- OS
- Armmorbiditet
- Livskvalitet

Tidsplan

- Opstartet i 21 svenske centre i 2015
- Opstart Århus og RH 1. februar 2016
- Opstart resten af landet 1. marts 2016
- 5-7 års inklussion

Projektansvarlige

Danmark

Hovedansvarlig:

- **Peer Christiansen**, professor DMSc, Kirurgisk afd. P, Sektion for brystkirurgi og endokrinkirurgi, Aarhus Universitetshospital

Øvrige:

- Tove Filtenborg Tvedskov, MD, PhD, Brystkirurgisk klinik, Rigshospitalet
- Niels Kroman, professor DMSc, Brystkirurgisk klinik, Rigshospitalet
- Birgitte Offersen, MD, PhD, Onkologisk afd, Aarhus Universitetshospital
- Bent Ejlersen, professor PhD, Onkologisk klinik, Rigshospitalet
- Claus Kamby, Onkologisk klinik, Rigshospitalet
- Maj-Liss Talman, Patologiafdelingen, Rigshospitalet

Sverige:

Coordinating investigator:

- Jana de Boniface, Associate Professor, Department of Breast and Endocrine Surgery and Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska University Hospital and Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

