

---

*Gruppo di lavoro AIRO per la Patologia Mammaria*

# ***Consensus per l'irradiazione delle stazioni linfonodali mammarie***

AIRO - Position Paper

**V. 01-2016**



## **COORDINATORI DEI CAPITOLI**

1 Capitolo: Bruno Meduri - Alessandra Fozza

2 Capitolo: Lorenza Marino – Alfio Di Grazia

3 Capitolo: Francesca Cucciarelli- Simona Borghesi

## **COMITATO REVISIONE E CONSENSO**

Cynthia Aristei

Filippo Bertoni

Antonella Ciabattoni

Marina Guenzi

Alessandra Huscher

Laura Lozza

Luigia Nardone

Cristiana Vidali

## **PARTECIPANTI**

Genoveva Boboc

Giorgia Capezzali

Vincenzo Cerreta

Fiorenza De Rose

Maria Carmen De Santis

Barbara Diletto

Sara Falivene

Fabiana Gregucci

Edy Ippolito

Luciana Lastrucci

Niccolò Giaj Levra

Icro Meattini

Anna Morra

Isabella Palumbo

Paolo Rovea

Laura Sarno

Daniela Smaniotto

Lucia Anna Ursini



Antonella Baldissera  
Sara Barbarino  
Tino Ceschia  
Patrizia Giacobazzi  
Agnese Prisco  
Francesca Rossi

Ilario Amendolia  
Barbara Campanella  
Monica Cavallari  
Luigia Chirico  
Marco Gatti  
Flavia Guerrisi  
Biancaluisa Lanfranchi  
Cristina Leonardi  
Maria Rosa La Porta  
Lidia Mazzuoli  
Alessandra Murgia  
Lisa Paoletti  
Elisabetta Perrucci  
Anna Maria Podlesko  
Agnese Prisco  
Francesca Rossi  
Sonia Silipigni  
Giorgio Tolento  
Maria Carla Valli  
Enola Maria Vezzani

## Indice

### Prefazione

### Glossario

### Sintesi dei fattori prognostici

#### 1. Irradiazione stazioni linfonodali dopo chemioterapia neoadiuvante

##### 1.1 Premessa generale

##### 1.2 Irradiazione stazioni linfonodali dopo chemioterapia neoadiuvante e linfadenectomia

###### 1.2.1 Introduzione ed analisi della letteratura

###### 1.2.2 Quesiti clinici

1.2.2.1 Quesito Clinico: In pazienti in stadio clinico II (cT1-2cN1; cT2-3cN0) quando è indicata l'irradiazione delle stazioni linfonodali regionali dopo NACT e ALND?

1.2.2.2 Quesito Clinico: In pazienti in stadio clinico III (Ogni cTcN2; cT3cN1; cT4) è sempre indicata l'irradiazione delle stazioni linfonodali regionali dopo NACT e ALND?

###### 1.2.3 Dosi e volumi

###### 1.2.4 Criticità

###### 1.2.5 Bibliografia

##### 1.3 Irradiazione delle stazioni linfonodali dopo chemioterapia neoadiuvante e biopsia del linfonodo sentinella

###### 1.3.1 Introduzione ed analisi della letteratura

1.3.1.1 Chemioterapia neoadiuvante e trattamento chirurgico dell'ascella

1.3.1.2 Chemioterapia neoadiuvante e trattamento radiante dell'ascella

###### 1.3.2 Quesiti clinici

1.3.2.1 Quale strategia terapeutica locoregionale è indicata nelle pazienti con stadio clinico localmente avanzato cT4, cN2-3

1.3.2.2 Quale strategia terapeutica locoregionale è indicata nelle pazienti con stadio clinico cT2-3cN0 (negatività linfonodale

clinica ed ecografica) con SLNB negativa prima della NACT(pN-)?

1.3.2.3 Quale strategia terapeutica locoregionale è indicata nelle pazienti con stadio clinico cT2-3cN0 (negatività linfonodale clinica ed ecografica) con SLNB positiva prima della NACT (pN+)?

1.3.2.4 Quale strategia terapeutica locoregionale è indicata nelle pazienti con stadio clinico cT2-3cN0 (negatività linfonodale clinica ed ecografica) con SLNB negativa dopo NACT (ypN-)?

1.3.2.5 Quale strategia terapeutica locoregionale è indicata nelle pazienti con stadio clinico cT2-3cN+ (positività linfonodale clinica ed ecografica) con SLNB negativa dopo NACT (ypN-)?

1.3.3 Dosi e volumi

1.3.4 Criticità

1.3.5 Bibliografia

## **2. Indicazioni dopo SLNB, in caso di micro e macrometastasi, secondo gruppi prognostici (favorevole, sfavorevole) e tipo di intervento chirurgico (chirurgia conservativa, mastectomia).**

*2.1 Premessa generale*

*2.2 Omissione della linfadenectomia nel pNmic-pNmac con fattori prognostici sfavorevoli*

2.2.1 Introduzione ed analisi della letteratura

2.2.2 Quesito clinico

2.2.2.1 Nel pNmic/mac la presenza di fattori prognostici sfavorevoli è compatibile con l'omissione della linfadenectomia?

2.2.3 Criticità

*2.3 Radioterapia nel pNmic/mac con presenza di fattori prognostici sfavorevoli*

2.3.1 Introduzione e analisi della letteratura

2.3.2 Quesito clinico



2.3.2.1 Nel pNmic/mac con presenza di fattori prognostici sfavorevoli l'irradiazione linfonodale può sostituire/compensare l'astensione dalla ALND?

2.3.3 Criticità

2.4 *Omissione della ALND dopo SLNB positiva (pNmic o pNmac) e mastectomia*

2.4.1 Introduzione e analisi della letteratura

2.4.2 Quesito clinico

2.4.2.1 Dopo mastectomia con SLNB positiva (pNmic o pNmac) la ALND può essere omessa?

2.5 *Bibliografia*

### **3. Indicazioni al trattamento e volumi di irradiazione dopo linfadenectomia secondo tipo di intervento chirurgico e gruppi prognostici**

3.1 *Premessa Generale*

3.2 *1-3 linfonodi ascellari positivi dopo mastectomia in pazienti con malattia pT1-2*

3.2.1 Quesito clinico: Dopo mastectomia e linfadenectomia ascellare nelle pazienti con malattia pT1-2 e 1-3 linfonodi ascellari positivi è indicata la radioterapia sulla parete toracica e sulle stazioni linfonodali di drenaggio?

3.2.1.1 Dati aggiornati di letteratura

3.2.1.2 Raccomandazione conclusiva

3.2.1.3 Commento e criticità

3.3 *1-3 linfonodi ascellari positivi dopo chirurgia conservativa nelle pazienti con malattia pT1-2*

3.3.1 Quesito clinico: Dopo chirurgia conservativa e linfadenectomia ascellare nelle pazienti con malattia pT1-2 e 1-3 linfonodi ascellari positivi è indicata la radioterapia sulle stazioni linfonodali di drenaggio?

3.3.1.1 Dati aggiornati di letteratura

3.3.1.2 Raccomandazione conclusiva

### 3.3.1.3 Commento e criticità

## 3.4 1-3 linfonodi ascellari positivi dopo mastectomia nelle pazienti con malattia pT3-4

3.4.1 Quesito clinico: Dopo mastectomia e linfadenectomia ascellare nelle pazienti con malattia pT3-4 e 1-3 linfonodi ascellari positivi è indicata la radioterapia sulla parete toracica e sulle stazioni linfonodali di drenaggio?

3.4.1.1 Dati aggiornati di letteratura

3.4.1.2 Raccomandazione conclusiva

3.4.1.3 Commento e criticità

## 3.5 Linfonodi ascellari positivi $\geq 4$ in pazienti sottoposte a mastectomia o chirurgia conservativa

3.5.1 Quesiti clinici:

3.5.1.1 Le pazienti con linfonodi positivi  $\geq 4$ , sottoposte a chirurgia conservativa o mastectomia e linfadenectomia ascellare omolaterale sono candidate a RT sulle stazioni linfonodali di drenaggio?

3.5.1.2 In caso di pazienti sottoposte a mastectomia con linfonodi positivi  $\geq 4$  è raccomandata l'irradiazione esclusiva delle stazioni linfonodali di drenaggio?

3.5.1.2.1 Dati aggiornati di letteratura

3.5.1.2.2 Raccomandazione conclusiva

3.5.1.2.3 Commento e criticità

## 3.6 Sedi linfonodali da irradiare dopo linfadenectomia

3.6.1 Quesito clinico: In pazienti con linfonodi positivi dopo linfadenectomia, indipendentemente dal tipo di chirurgia (conservativa o mastectomia) quali sono le stazioni linfonodali da irradiare?

3.6.1.1 Dati aggiornati di letteratura

3.6.1.2 Raccomandazione conclusiva

3.6.1.3 Commento e criticità

## 3.7 Volumi, dosi e tecniche di irradiazione

3.7.1 Quesito clinico: Quali sono i volumi, le dosi e le tecniche d'irradiazione delle stazioni linfonodali?



3.7.1.1 Dati aggiornati di letteratura

3.7.1.2 Raccomandazione conclusiva

3.8 *Bibliografia*



## PREFAZIONE

Il trattamento del carcinoma della mammella ha subito, negli anni, un'evoluzione sempre più in direzione della mini-invasività, sia in merito alla chirurgia (mastectomia *versus* lumpectomia; dissezione ascellare *versus* linfonodo sentinella), sia in merito alla radioterapia (volumi di irradiazione sempre più ristretti: Partial Breast) che ai trattamenti sistemici, somministrati in neoadiuvante per favorire il down-staging nelle forme localmente avanzate. Certo è semplicistico affermare che si è passati "dal tutto al quasi nulla", ma è evidente che esistono tuttora una serie di aree grigie dove non è ancora chiaro quale sia il comportamento corretto nella gestione di questa patologia. Inoltre, sempre più vengono presi in considerazione nelle scelte terapeutiche diversi fattori prognostici, quali età, dimensioni tumorali, stato recettoriale, presenza di invasione linfovaskolare, estensione extracapsulare nella metastasi linfonodale, grading, rapporto tra numero di linfonodi positivi e numero di linfonodi escissi (nodal ratio) > 20-25%, ecc.

Una delle aree grigie in questione è proprio la gestione dei linfonodi ascellari dopo il riscontro del linfonodo sentinella positivo. La ricerca del linfonodo sentinella è ormai considerata, per la stragrande maggioranza delle patologie mammarie in fase iniziale, il gold standard, risparmiando un significativo numero di dissezioni ascellari con conseguente netta riduzione del rischio di linfedema. Il tutto è suffragato da una bassissima percentuale di rischio di positività dei linfonodi ascellari non asportati in caso di sentinella negativo (<1%), con un tasso di falsi negativi della metodica dell'ordine del 6-10%, come documentato dagli studi di validazione della stessa. E in caso di sentinella positivo? Lo standard fino a 2 anni fa "era" la dissezione ascellare. I risultati dello studio ACOSOG Z0011 e IBCSG 23-01 hanno rivoluzionato la pratica clinica, dimostrando che la linfadenectomia ascellare (Axillary Lymph Node Dissection, ALND) può essere omessa senza compromettere il controllo locoregionale e la sopravvivenza. Quindi la dissezione ascellare sembrerebbe diventata un'opzione e riacquisterebbe il suo ruolo solo nella malattia ascellare clinicamente e strumentalmente accertata. In questo scenario, agli oncologi radioterapisti e oncologi medici viene a mancare un elemento che per anni è stato uno dei perni decisionali sia per i volumi di trattamento che per le terapie mediche adiuvanti: il numero di linfonodi positivi. E' evidente che la scelta della terapia adiuvante non si basa solo su questo ma anche sui fattori biopatologici della malattia (stato recettoriale, grading,

Her2, KI67 ecc.), pertanto in caso di linfonodo sentinella positivo e mancata dissezione ascellare quale dovrebbe essere il corretto comportamento dell'oncologo radioterapista? Nonostante gli studi menzionati precedentemente dimostrino che la dissezione ascellare non sembra più utile anche in presenza di sentinella positivo, esistono degli aspetti ancora non chiari.

Altra area grigia è l'irradiazione delle stazioni linfonodali dopo chemioterapia neoadiuvante e linfadenectomia o biopsia del linfonodo sentinella. La chemioterapia neoadiuvante è considerata un valido approccio, sia per rendere operabili tumori localmente avanzati sia per favorire il "down staging" anche del cavo ascellare, con possibile negativizzazione dello stato linfonodale. I dati relativi ai fattori predittivi di ricaduta locoregionale presenti in letteratura sono piuttosto eterogenei, ma convergono nell'identificare lo stato clinico linfonodale, la dimensione della neoplasia primaria e la risposta al trattamento chemioterapico quali principali fattori di rischio. In caso di risposta patologica completa è sempre più diffuso l'utilizzo della biopsia del linfonodo sentinella (Sentinel Lymph Node Biopsy, SLNB), che potrebbe rappresentare, in queste pazienti, una valida alternativa, in considerazione della minore tossicità ad essa correlata rispetto all'ALND e della disponibilità di più efficaci terapie sistemiche che consentono l'ottenimento di una risposta patologica completa linfonodale in più del 30% delle pazienti. L'assenza di studi prospettici rende difficoltosa, in questa categoria di pazienti, la definizione di precise indicazioni al trattamento radiante post-operatorio con livelli di evidenza elevati; in letteratura esistono esclusivamente studi retrospettivi o basati su analisi di sottogruppi di casistiche provenienti da studi prospettici, disegnati per valutare l'efficacia di diversi schemi chemioterapici e non specificatamente per definire il ruolo della radioterapia (RT) post-operatoria.

La RT dopo chirurgia conservativa o mastectomia e dissezione ascellare nelle pazienti con 1-3 linfonodi ascellari metastatici è uno degli argomenti più dibattuti degli ultimi anni ed è ancora oggetto di controversie. La maggior parte dei lavori sull'argomento, pubblicati in letteratura negli ultimi anni, sono retrospettivi ed eterogenei per numero di pazienti, periodo analizzato, schemi di terapia sistemica adiuvante, volumi radioterapici. Questo si traduce in una eterogeneità delle raccomandazioni nelle differenti Linee Guida internazionali.



La comunità radioterapica italiana, tramite il gruppo di studio AIRO della patologia mammaria, cerca di condividere delle risposte e di impostare delle linee di comportamento univoche, basandosi su dati estrapolati dalla letteratura, ove presenti e validati. Per questo motivo si è pensato di redigere, tramite una consensus del Gruppo, un documento che indirizzi l'oncologo radioterapista nel suo percorso di scelta del trattamento dell'ascella in presenza di linfonodo sentinella micro o macrometastatico, dopo chemioterapia neoadiuvante, in presenza di 1-3 linfonodi positivi o  $\geq 4$ .

All'interno dei documenti saranno presenti alcuni concetti coscientemente e volontariamente più volte ripetuti, al fine di facilitare anche una lettura solo per singoli paragrafi.

I livelli di evidenza, laddove noti e facilmente identificabili, sono stati segnalati. La loro assenza evidenzia invece la mancanza di studi adeguati al quesito proposto.

Alfio Di Grazia

## Glossario

**ALND:** Axillary Lymph Node Dissection

**DFS:** Disease Free Survival

**FNR:** False-Negative Rate

**IMN:** Internal Mammary Node

**ITC:** Isolated Tumor Cells

**LR:** Local Recurrence

**LRR-FS:** Locoregional Recurrence-Free Survival

**Mac:** Macrometastases

**MFS:** Metastases-Free Survival

**Mic:** Micrometastasis

**NACT:** NeoAdjuvant ChemoTherapy

**OS:** Overall Survival

**RR:** Regional Recurrence

**SC:** Supraclavicular

**SLNB:** Sentinel Lymph Node Biopsy

**SN:** Sentinel node

**WBI:** Whole Breast Irradiation

## Sintesi Fattori Prognostici

Fattori prognostici
✓ Dimensioni del tumore
✓ Stato dei linfonodi ascellari
✓ Grado istologico
✓ Attività proliferativa (Ki67)
✓ Tipo istologico
✓ Invasione vascolare peritumorale
✓ Stato di HER-2
✓ Stato dei recettori ormonali
✓ Età della paziente (< 35 anni: prognosi peggiore)

## Classificazione dei sottogruppi di Carcinoma mammario \*

Clinical grouping	Notes
<b>Triple negative</b>	Negative ER, PgR and HER2
<b>Hormone receptor-negative &amp; HER2-positive</b>	ASCO/CAP guidelines
<b>Hormone receptor-positive &amp; HER2-positive</b>	ASCO/CAP guidelines
<b>Hormone receptor-positive &amp; HER2-negative-luminal disease as a spectrum</b>	ER and/or PgR positive $\geq 1\%$ <sup>1</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>high receptor, low proliferation, low tumour burden ("luminal A-like")</li> </ul>	Multi-parameter molecular marker "favourable prognosis" if available. High ER/PgR and clearly low Ki-67 <sup>2</sup> . Low or absent nodal involvement (N 0-3), smaller T size (T1 T2).
<ul style="list-style-type: none"> <li>Intermediate</li> </ul>	Multi-parameter molecular marker "intermediate" if available <sup>2</sup> . Uncertainty persists about degree of risk and responsiveness to endocrine and cytotoxic therapies
<ul style="list-style-type: none"> <li>low receptor, high proliferation, high tumour burden ("luminal B-like")</li> </ul>	Multi-parameter molecular marker "unfavourable prognosis" if available. Lower ER/PgR with clearly high Ki-67 <sup>3</sup> . More extensive nodal involvement, histological grade 3, extensive lymphovascular invasion, larger T size (T3)

1 ER values between 1% and 9% were considered equivocal. Thus endocrine therapy alone cannot be relied upon for patients with these values.

2 Not all multi-parameter molecular marker tests report an intermediate score.

3 Ki-67 scores should be interpreted in the light of local laboratory values: as an example, if a laboratory has a median Ki-67 score in receptor-positive disease of 20%, values of 30% or above could be considered clearly high; those of 10% or less clearly low.

\* A. S. Coates, E. P. Winer, A. Goldhirsch, R. D. Gelber, M. Gnant, M. Piccart-Gebhart, B. Thürlimann, H.-J. Senn and Panel members "Tailoring therapies - improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Annals of Oncology Advance Access published May 4, 2015*

# **1. IRRADIAZIONE DELLE STAZIONI LINFONODALI DOPO CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE**

## **1.1 PREMESSA GENERALE**

La somministrazione di chemioterapia neoadiuvante (NeoAdjuvant ChemoTherapy, NACT) prima dell'intervento chirurgico è considerata un valido approccio, sia per rendere operabili tumori localmente avanzati, sia per favorire la chirurgia conservativa qualora questa non sia possibile per le dimensioni della neoplasia in rapporto al volume della mammella (1). Molteplici studi randomizzati non hanno documentato differenze significative in sopravvivenza libera da malattia (Disease Free Survival, DFS) e sopravvivenza globale (Overall Survival, OS) tra chemioterapia primaria e adjuvante, ed hanno identificato nel miglior trattamento locoregionale della malattia il vantaggio elettivo della NACT(1). La NACT inoltre può consentire il "down staging" anche del cavo ascellare, con possibile negativizzazione dello stato linfonodale (2).

## **1.2 IRRADIAZIONE DELLE STAZIONI LINFONODALI DOPO CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE E LINFOADENECTOMIA**

### **1.2.1 Introduzione e analisi della letteratura**

La dissezione ascellare (ALND) è considerata lo standard per definire il coinvolgimento delle stazioni linfonodali, ha un valore prognostico e orienta le scelte terapeutiche successive.

I dati relativi ai fattori predittivi di ricaduta locoregionale della letteratura sono piuttosto eterogenei, ma convergono nell'identificare lo stato clinico linfonodale, la dimensione della neoplasia primaria e la risposta al trattamento chemioterapico quali principali fattori di rischio. L'indicazione all'irradiazione delle stazioni linfonodali, quindi, dovrebbe essere basata su tali fattori (3).

L'analisi combinata degli studi NSABP B-18 e B-27, relativi a pazienti in Stadio T1-3N0-1 sottoposte a NACT (4), ha confermato quali principali fattori predittivi di recidiva locoregionale, lo stato clinico linfonodale e la risposta al trattamento chemioterapico. Nelle pazienti con linfonodi patologici positivi dopo NACT, il rischio di recidiva linfonodale appare correlato anche alla presentazione clinica (2-3% a 10 anni nel gruppo cN0 versus 7-8% nel gruppo cN+); a tal riguardo si deve notare che il tasso di recidiva locoregionale in questa analisi è stato riportato considerando solo il primo evento di recidiva: i dati, quindi, potrebbero sottostimare il reale tasso di recidiva linfonodale in questa tipologia di pazienti. La percentuale di recidive linfonodali risulta, invece, essere inferiore al 2% nelle pazienti con risposta patologica completa (ypN0) dopo chemioterapia (4-6).

## 1.2.2 Quesiti clinici

### *1.2.2.1 Quesito Clinico: In pazienti in stadio clinico II (cT1-2cN1; cT2-3cN0) quando è indicata l'irradiazione delle stazioni linfonodali regionali dopo NACT e ALND?*

Il trattamento radiante esteso anche alle stazioni linfonodali è indicato in presenza di linfonodi patologici dopo chemioterapia neoadiuvante.

L'analisi combinata degli studi NSABP B-18 e B-27 ha infatti evidenziato un significativo incremento del rischio di ricaduta locoregionale nelle pazienti con persistenza di malattia linfonodale, indipendente dalla risposta della lesione primitiva.

LIVELLO DI EVIDENZA: IV

### *1.2.2.2 Quesito Clinico: In pazienti in stadio clinico III (ogni cTcN2; cT3cN1; cT4) è sempre indicata l'irradiazione delle stazioni linfonodali regionali dopo NACT e ALND?*



I dati della letteratura relativi allo Stadio III appaiono molto più eterogenei, derivando prevalentemente da casistiche retrospettive e, solo parzialmente dagli studi NSABP B-18 e B-27 (che includevano lo Stadio T3N1). Le percentuali di ricaduta locoregionale dello Stadio III derivate dalle casistiche storiche, appaiono, in media, significativamente più elevate, attestandosi tra il 5 e 20% (6).

Il trattamento radiante esteso anche alle stazioni linfonodali è indicato in presenza di linfonodi patologici dopo chemioterapia neoadiuvante. In tale sottogruppo di pazienti i dati della letteratura appaiono univoci con HR compreso tra 4 e 7 (7).

Nello stadio clinico III è stato a lungo ritenuto che l'elevato rischio di ricaduta locoregionale giustificasse l'irradiazione delle stazioni linfonodali, indipendentemente della risposta ottenuta (5,8-10). Tale indicazione derivava prevalentemente dai dati del MDACC che avevano evidenziato un tasso di ricaduta locoregionale a 10 anni superiori al 30% anche in pazienti che avevano ottenuto una risposta clinica completa.

Alcune analisi più recenti hanno invece evidenziato percentuali di ricaduta locoregionale ridotte ma non statisticamente significative nelle pazienti con risposta clinica completa (4% vs 8%)(6,11,12).

Attualmente, pertanto, non vi è parere unanime sulla necessità di una radioterapia delle stazioni linfonodali nelle pazienti con confermata risposta patologica completa dopo ALND. Non si può pertanto prescindere da una valutazione individualizzata del singolo caso in ambito multidisciplinare per la formulazione della strategia terapeutica da condividere con la paziente adeguatamente informata (11).

LIVELLO DI EVIDENZA: IV

### 1.2.3 Dosi e volumi

In accordo con le principali linee guida internazionali, il trattamento standard prevede la somministrazione di 45-50,4 Gy con frazionamento convenzionale (1,8-2 Gy/die, in 5 frazioni settimanali) su parete/mammella e stazioni linfonodali. Queste ultime includono la regione sopra e infraclaveare. Recentemente, inoltre, sono stati pubblicati i risultati dello studio MA.20 (13) che ha randomizzato a RT solo sulla mammella o su mammella e linfonodi regionali (apice dell'ascella, sovraclaveari,

mammari interni) dopo chirurgia conservativa. Ad un follow-up mediano di 9.5 anni, l'aggiunta della RT sui linfonodi regionali alla WBI non migliora la OS ma riduce il tasso di recidiva locale. Si attendono invece i dati definitivi su pubblicazioni integrali degli studi ad oggi disponibili per definire l'indicazione alla RT precauzionale estesa ai linfonodi della catena mammaria interna omolaterale (14-15); al momento la RT è indicata in presenza di un documentato interessamento delle catene mammarie(16). Le esperienze presenti in letteratura sull'irradiazione delle stazioni linfonodali con schemi ipofrazionati riguardano numeri limitati di pazienti trattate con schemi diversi e comunque non riportano un aumento della tossicità (17).

#### 1.2.4 Criticità

L'assenza di studi prospettici rende difficoltosa la definizione di precise indicazioni, con livelli di evidenza elevati, al trattamento post-operatorio in questa categoria di pazienti; in letteratura esistono esclusivamente studi retrospettivi o basati su analisi di sottogruppi di casistiche provenienti da studi prospettici disegnati per valutare l'efficacia di diversi schemi chemioterapici e non specificatamente per definire il ruolo della RT post-operatoria. Si deve aggiungere poi che gli schemi di terapia medica utilizzati negli studi disponibili non includevano farmaci di introduzione più recente e ampiamente utilizzati nella attuale pratica clinica corrente.

#### 1.2.5 Bibliografia

1. Mamounas EP. Impact of neoadjuvant chemotherapy on locoregional surgical treatment of breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1425-1433.
2. Mittendorf EA, et al. Implementation of the american college of surgeons oncology group z1071 trial data in clinical practice: Is there a way forward for sentinel lymph node dissection in clinically node-positive breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2014; 21:2468-2473.
3. Kaufmann M, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1508-1516.
4. Mamounas EP, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: Results from combined analysis of national surgical adjuvant breast and bowel project b-18 and b-27. *J Clin Oncol* 2012;30:3960-3966.

5. McGuire SE, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1004-1009.
6. Bernier J. Post-mastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: A review. *Critical reviews in oncology/hematology* 2015;93:180-189.
7. Nagar H, et al. Disease-free survival according to the use of postmastectomy radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy. *Clinical breast cancer* 2015;15:128-134.
8. Huang EH, et al. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy. *J Clin Oncol* 2004;22:4691-4699.
9. Buchholz TA. Introduction: Locally advanced breast cancer. *Seminars in radiation oncology* 2009;19:193-194.
10. Jagsi R Pierce L. Postmastectomy radiation therapy for patients with locally advanced breast cancer. *Seminars in radiation oncology* 2009;19:236-243.
11. Fowble BL, et al. Role of postmastectomy radiation after neoadjuvant chemotherapy in stage ii-iii breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:494-503.
12. Shim SJ, et al. The role of postmastectomy radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy in clinical stage ii-iii breast cancer patients with pn0: A multicenter, retrospective study (krog 12-05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:65-72.
13. Whelan TJ, Olivetto I, Parulekar WR, Ackerman I, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 23;373(4):307-16.
14. Hennequin C Fourquet A. [controversy about internal mammary chain irradiation in breast cancer]. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique* 2014;18:351-355.
15. Hennequin C, et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:860-866.
16. Gruppo di lavoro AIRO per la patologia mammaria. La radioterapia dei tumori della mammella-indicazioni e criteri guida. [Http://radioterapiaitalia.it/allegato\\_1222\\_796.Phtml](http://radioterapiaitalia.it/allegato_1222_796.Phtml) 2013.
17. Badiyan SN, et al. Hypofractionated regional nodal irradiation for breast cancer: Examining the data and potential for future studies. *Radiother Oncol* 2014;110:39-44.

## 1.3 IRRADIAZIONE DELLE STAZIONI LINFONODALI DOPO CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE E BIOPSIA DEL LINFONODO SENTINELLA

### 1.3.1 Introduzione ed analisi della letteratura

#### 1.3.1.1 Chemioterapia neoadiuvante e trattamento chirurgico dell'ascella

Un'elevata percentuale di pazienti con metastasi linfonodali alla diagnosi può ottenere, dopo chemioterapia adiuvante (NACT), una risposta patologica completa. La dissezione linfonodale ascellare (ALND), considerata tutt'ora uno standard in questo setting di pazienti, offre teoricamente un vantaggio esclusivamente in caso di linfonodi metastatici al termine della chemioterapia, mentre può indurre tossicità, non correlata a benefici clinici, nelle pazienti che hanno ottenuto una risposta patologica completa (1,2). La biopsia del linfonodo sentinella (SLNB) potrebbe rappresentare in queste pazienti una valida alternativa, a condizione che siano dimostrabili fattibilità e accuratezza della procedura (3).

Le conclusioni della consensus ASCO del 2014 (1), non supportano indicazioni alla SLNB nello stadio cT4d né nello stadio cT4a-b-c, nonostante il down-staging dopo NACT. Inoltre, gli autori suggeriscono l'effettuazione della SLNB dopo NACT solo da parte di chirurghi esperti, essendo per essa necessaria una più ampia curva di apprendimento.

Il timing di esecuzione della metodica rimane controverso.

Nelle pazienti cN0 la **SLNB** effettuata **prima della NACT** presenta tassi di identificazione (IR) e di falsi negativi (FNR) ritenuti accettabili e analoghi a quanto riscontrato nelle pazienti con neoplasia in fase iniziale non avviate a NACT (1,2).

I dati riportati da Zhang e collaboratori in una review incentrata sull'efficacia della SLNB effettuata prima della NACT sono risultati pari al 97-100% in termini di IR, in assenza di falsi negativi (4).

La metodica eseguita prima della chemioterapia consente il risparmio dell'ALND al termine del trattamento sistemico solo nelle pazienti SLNB negativa all'esordio. Viceversa nelle pazienti con SLNB positiva l'ALND è indicata indipendentemente dalla risposta ottenuta al termine della NACT, poiché l'interruzione delle vie linfatiche determinata dalla prima biopsia rende inadeguato un analogo secondo procedimento (5).

La **SLNB** effettuata **al termine della NACT** potrebbe offrire vantaggi maggiori, consentendo il risparmio dell'ALND in caso di negativizzazione patologica dei linfonodi. A tutt'oggi i dati disponibili, derivati da studi mono-istituzionali e multicentrici, sono contrastanti (3).

In una review condotta da Tan e colleghi mirata a valutare l'efficacia e la fattibilità della SLNB effettuata dopo NACT in pazienti negativizzati clinicamente viene riportato un IR della SLNB pari 94,3% e un FNR del 7,4% (6).

Due metanalisi (7,8) sostengono l'affidabilità della metodica in alternativa all'ALND: nei 21 studi (1273 pazienti) analizzati da Xing l'IR della SLNB, seguita da ALND, varia dal 72% al 100%, con FNR dello 0%-33% (7). Nell'analisi di Kelly (1799 pazienti trattate in 24 studi) l'IR è risultato essere dell'89,6% con FNR pari all'8,4% (8). La SLNB dopo NACT potrebbe essere proposta nelle pazienti cN0 mentre permangono discordanti le indicazioni nelle pazienti con ascella positiva all'esordio negativizzate dopo NACT (3).

Da studi prospettici recentemente condotti si possono trarre alcune indicazioni. Il trial Z1071 condotto dall'American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) ha arruolato 756 pazienti con documentato coinvolgimento linfonodale (prova agobiottica): al termine della NACT è stata effettuata sia la SLNB che l'ALND, con un IR del 92,5% e un FNR del 12,6% con due o più linfonodi rimossi e del 10,8% con l'utilizzo di due traccianti. In considerazione del FNR superiore al 10% gli autori suggeriscono ulteriori analisi prima di estendere l'uso della metodica (9,10).

L'analisi dello studio multicentrico randomizzato a 4 bracci SENTINA (1737 pazienti, delle quali 1022 hanno eseguito la SLNB prima della NACT), ha dimostrato un IR del 99,1%. Nelle pazienti che hanno ottenuto una negativizzazione clinica del linfonodo

dopo NACT è stato riscontrato un IR della SLNB del 80.1% e un FNR del 14.2% (24.3% in caso di rimozione di un solo linfonodo, 18.5% in caso di rimozione di 2 linfonodi). Inoltre il FNR si è dimostrato favorevolmente influenzato dall'uso del doppio tracciante (16% versus 8.6%). Gli autori concludono confermando il rischio di un basso IR e un più elevato FNR nella metodica eseguita dopo la NACT (11).

Nello studio prospettico multicentrico SN FNAC (153 pazienti arruolate in stadio cN+ alla prova biotica all'esordio, avviate a SLNB e ALND dopo NACT) si è osservato un IR del 87.6% e un FNR del 9.6. L'incidenza di FN diminuisce al 4.9% se due o più linfonodi sono stati rimossi (12).

I dati di questi tre studi prospettici (10-12) dimostrano che nelle pazienti con linfonodi positivi all'esordio avviate a SLNB, dopo negativizzazione clinica ottenuta con NACT, l'accuratezza della SLNB migliora in funzione del numero dei linfonodi rimossi e dell'utilizzo concomitante di un colorante vitale e di un radio-tracciante e questo dato si conferma anche se si analizzano insieme i riscontri desumibili dai tre studi (FN 10-11% con due o più linfonodi rimossi o utilizzo del doppio tracciante) (3). Nello studio peraltro si definiscono linfonodi sentinella solo quelli che assumono tracciante e la rimozione di un numero di linfonodi superiore a 3 si configura come sampling ascellare (13).

Ad oggi, anche in caso di negativizzazione clinica dopo NACT, la SLNB non può ancora essere definita uno standard per l'alto tasso di falsi negativi ed è utilizzabile solo in centri di elevata esperienza e dopo accurata informazione della paziente (1,2,14). Nella pratica clinica la metodica si va tuttavia diffondendo in considerazione della minore tossicità ad essa correlata rispetto all'ALND e della maggiore efficacia delle terapie sistemiche che consentono l'ottenimento di una risposta patologica completa linfonodale in più del 30% delle paziente(12).

### 1.3.1.2 Chemioterapia neoadiuvante e trattamento radiante dell'ascella

Le pazienti con stadio all'esordio cT3-T4, cN2-N3 e/o con SLNB positiva dopo NACT sono considerate ad alto rischio di ricaduta loco-regionale e devono pertanto essere avviate ad ALND e successivo trattamento radiante delle stazioni linfonodali non trattate chirurgicamente (III livello e SC+/- IMN) (15,16).

Nelle situazioni cliniche meno avanzate, senza interessamento linfonodale clinico-radiologico all'esordio (cT2-T3 cN0), i dati relativi all'indicazione alla radioterapia in pazienti avviate a NACT e successiva mastectomia con ALND sono limitati e, secondo alcuni autori, potrebbero forse essere applicabili alle pazienti che dopo la NACT hanno eseguito solo la SLNB risultata negativa (16). I dati desumibili dall'analisi combinata degli studi NSABP B-18 and B-27 dimostrano una bassa incidenza di ricadute linfonodali pur in assenza di RT locoregionale in pazienti avviate a NACT e ALND (2.3% - 4.3% in pazienti con tumore di 5 cm di diametro e 2.3% - 6.2% in pazienti con tumore di diametro > 5 cm) (17).

Daveau e colleghi analizzano i risultati in termini di locoregional recurrence-free survival (LRR-FS) e overall survival (OS) in 248 pazienti operate conservativamente e sottoposte a ALND in stadio cN0-N2 alla diagnosi con risposta patologica completa linfonodale (pN0) dopo NACT. Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative in LRR-FS e OS a 5 anni fra le 158 pazienti che hanno ricevuto una irradiazione delle stazioni linfonodali (rispettivamente 89.4% e 88.7%) e le 90 pazienti che non hanno ricevuto RT regionale (86.2% e 92%) (18).

Le pazienti con malattia all'esordio cT1-2cN0-1 e cT3cN0 con SLNB negativa dopo NACT potrebbero quindi avere un basso rischio di ricaduta loco-regionale ( $\leq 10\%$  dopo ALND) anche in assenza di RT sulle stazioni linfonodali non disseccate (19).

Bae e colleghi hanno analizzato retrospettivamente il possibile vantaggio dell'irradiazione linfonodale in 98 pazienti con neoplasia mammaria trattata con NACT, avviate a mastectomia nel 55% dei casi, con pN0 (49%) e pN1 (51%). In caso di pN0 il tasso di LRR è risultato essere del 7% in assenza di RT locoregionale adiuvante e del 5% in presenza di RT, mentre rispettivamente del 7% e 6% in caso di pN1. Gli autori concludono quindi che non vi sono differenze in controllo regionale con o senza irradiazione linfonodale (20).

In questo setting di pazienti, i dati disponibili in letteratura sono comunque non univoci, desumibili da casistiche eterogenee, numericamente limitate e relative alle pazienti che hanno ricevuto una dissezione ascellare. Pertanto mentre alcuni autori ritengono possibile l'astensione dalla dissezione e dall'irradiazione (18,20) in caso di SNLB negativa, altri ritengono opportuni ulteriori studi (21).

### 1.3.2 Quesiti clinici

#### *1.3.2.1 Quale strategia terapeutica locoregionale è indicata nelle pazienti con stadio clinico localmente avanzato cT4, cN2-3?*

*Risposta:* La SLNB non si ritiene indicata nelle pazienti con carcinoma infiammatorio alla diagnosi (T4d) e i dati relativi alla presentazione T4 (a, b, c) non sono sufficienti per pronunciarsi sulla reale fattibilità della metodica.

LIVELLO DI EVIDENZA: Ia

Non si ritengono inoltre candidabili alla SNLB le pazienti con stadio cN2-3 alla diagnosi che devono pertanto eseguire una ALND, indipendentemente dalla risposta alla NACT, e successiva RT delle stazioni linfonodali (vedi Indicazioni a RT dopo ALND).

LIVELLO DI EVIDENZA: IV

#### *1.3.2.2 Quale strategia terapeutica locoregionale è indicata nelle pazienti con stadio clinico cT2-3cN0 (negatività linfonodale clinica ed ecografica) con SLNB negativa prima della NACT (pN-)?*

*Risposta:* Non si ritengono opportune né ALND né RT adiuvante sulle stazioni linfonodali.

LIVELLO DI EVIDENZA: IIIa

#### *1.3.2.3 Quale strategia terapeutica locoregionale è indicata nelle pazienti con stadio clinico cT2-3cN0 (negatività linfonodale clinica ed ecografica) con SLNB positiva prima della NACT (pN+)?*

*Risposta:* La positività della SLNB prima della NACT pone indicazione alla ALND al termine della terapia sistemica ed alla RT delle stazioni linfonodali non dissecate (III livello e SVC) nel caso di confermata positività ascellare post-NACT.

LIVELLO DI EVIDENZA: IIIa



*1.3.2.4 Quale strategia terapeutica locoregionale è indicata nelle pazienti con stadio clinico cT2-3cN0 (negatività linfonodale clinica ed ecografica) con SLNB negativa dopo NACT (ypN-)?*

Risposta: In assenza di dati e con i limiti tecnici già citati, le pazienti clinicamente negative per interessamento ascellare di malattia all'esordio e con SLNB negativa dopo NACT, operate radicalmente, possono essere considerate a basso rischio di ricaduta e quindi non candidabili ad una irradiazione delle stazioni linfonodali. La SLNB eseguita dopo NACT è comunque gravata da un inferiore tasso di identificazione e da un maggiore tasso di falsi negativi e deve, pertanto, essere eseguita da chirurghi dedicati e in centri con esperienza.

LIVELLO DI EVIDENZA: IIIa

*1.3.2.5 Quale strategia terapeutica locoregionale è indicata nelle pazienti con stadio clinico cT2-3cN+ (positività linfonodale clinica ed ecografica) con SLNB negativa dopo NACT (ypN-)?*

Risposta: In assenza di dati e con i limiti tecnici già citati, le pazienti clinicamente positive all'esordio per interessamento ascellare di malattia con SLNB negativa dopo NACT, operate radicalmente senza residuo di malattia, secondo alcuni autori potrebbero essere considerate a basso rischio e non candidabili ad una irradiazione delle stazioni linfonodali. Tale affermazione non è tuttavia unanimemente condivisa e al momento attuale la SLNB dopo NACT in questo setting di pazienti non è considerata praticabile con sicurezza. Si ritiene pertanto opportuna un'attenta discussione interdisciplinare mirata alla valutazione dei fattori di rischio ai fini di una corretta indicazione sia chirurgica sia radioterapica.

LIVELLO DI EVIDENZA: IIIa-IV

### 1.3.3 Dosi e volumi

Per quanto riguarda i dati presenti in letteratura, in merito ai volumi di irradiazione, le indicazioni fanno riferimento a pazienti sottoposte a ALND o a pazienti non

dissectate ma nemmeno trattate con NACT. L'esperienza clinica deve supportare ogni decisione terapeutica che deve essere condivisa in sede multidisciplinare e con la paziente.

### 1.3.4 Criticità

La mancanza di dati non consente di fornire indicazioni con livelli di evidenza adeguati che verranno forniti da studi randomizzati in corso (per es. Alliance A011202, NSABP B-51/RTOG 1304).

### 1.3.5 Bibliografia

1. Lyman GH, Temin S, Edge SB et al. Sentinel lymph node biopsy with early stage breast cancer: ASCO clinical practice guideline update. *JCO* 2014;13:1365-82
2. Documento SENONETWORK – Trattamento dell'ascella 2015
3. Mamounas EP. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Locoregional Surgical Treatment of Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1425-1433
4. Zhang L, Liu C, et al. Is optimal timing of sentinel lymph node biopsy before neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer? A literature review. *Surg Oncol* 2012;21(4):252-6
5. Cody H. Sentinel node biopsy and neoadjuvant chemotherapy. *The Lancet Oncology* 2013;14(7):567-568
6. Tan VK, Goth BKP et al. The feasibility and Accuracy of Sentinel Lymph Node Biopsy in Clinically Node-Negative Patients After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Surg Oncol* 2011;104:97–103
7. Xing Y, Foy M, Cox DD et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2006;93:539-546
8. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P et al. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy-Systematic review and meta-analysis. *AcadRadiol* 2009;16:551-563
9. ACOSOG Z1071. *JAMA*, 2013;310(14):1455-61
10. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA et al. Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients enrolled in ACOSOG Z1071 (Alliance). Alliance for Clinical Trials in Oncology. *Ann Surg.* 2015 Mar;261(3):547-52
11. SENTINA. *Lancet Oncol*, 2013; 14:609-18
12. Boileau J-F, Poirier B, Basik M et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: The SN FNAC study. *JCO* 2015;33:258-264
13. Documento SENONETWORK - Indicatori di qualità per la cura del carcinoma mammario nelle breast unit in Italia 2013

14. Morrow M, Dang CT. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy. *JAMA* 2013;310(14):1449-1451
15. Garg AK, Buchholz TA. Influence of neoadjuvant chemotherapy on radiotherapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2015;22(5):1434-1440
16. Bernier J. Postmastectomy radiotherapy after neoadjuvant radiotherapy in breast cancer patients: a review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;93(3):180-9
17. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: Results from combined analysis of national surgical adjuvant breast and bowel project b-18 and b-27. *J Clin Oncol* 2012;30:3960-3966
18. Daveau C, Stevens D, Brain E et al. Is regional lymph node irradiation necessary in stage II to III breast cancer patients with negative pathologic node status after neoadjuvant chemotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78(2):337-42
19. Daveau C, Stevens D, Labib A, et al. Role of lymph node irradiation in breast cancer patients with negative pathologic node status after neoadjuvant chemotherapy: the René-Huguenin Cancer Center experience. *Cancer Radiother.* 2010 Dec;14(8):711-7
20. Bae SH, Park W, Hush SJ et al. Radiation treatment in pathologic N0N1 patients treated with neoadjuvant chemotherapy followed by surgery for locally advanced breast cancer. *J Breast Cancer* 2013; 15(3):329-336
21. Lyman GH. Appropriate role for sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with early-stage breast cancer. *JCO* 2015 Jan 20;33(3):232-4

## **2.INDICAZIONI DOPO SLNB, IN CASO DI MICRO E MACROMETASTASI, SECONDO GRUPPI PROGNOSTICI (FAVOREVOLE, SFAVOREVOLE) E TIPO DI INTERVENTO CHIRURGICO (CHIRURGIA CONSERVATIVA, MASTECTOMIA)**

### **2.1 PREMESSA GENERALE**

Per anni, la linfadenectomia (ALND) ha rappresentato il trattamento standard nelle pazienti con linfonodo sentinella (SN) positivo (1). L'entità dell'interessamento delle stazioni linfonodali ascellari micro e macroscopica è tra i più importanti fattori prognostici sfavorevoli nelle pazienti affette da carcinoma della mammella, insieme al profilo biomelocolare (2-13).

Nelle donne con carcinoma mammario e linfonodi clinicamente negativi l'introduzione della biopsia del linfonodo sentinella (SNLB) ha sostituito la dissezione ascellare (ALND) come standard per la valutazione dello stato linfonodale (14-18).

Secondo la settima edizione dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC 2009) (19) la presenza di isolate cellule tumorali (ITC) non fa considerare la biopsia del SN come positiva. Infatti si definiscono piccoli aggregati di cellule non più grandi di 0,2 mm o singole cellule tumorali o un piccolo aggregato di cellule con meno di 200 cellule in una singola sezione istologica. Le pazienti con tale presentazione hanno prognosi simile alle pazienti con linfonodi negativi (classificate pN0(i+)).

Vi è invece una designazione separata per la micrometastasi (pN1mic: dimensione > 0,2 mm e non superiore a 2,0 mm) e per la macrometastasi (pN1 mac: dimensione > 2 mm). Globalmente il rischio di coinvolgimento dei linfonodi ascellari non-SN sembra correlato al carico di malattia presente nel LS: tale rischio è del 7-12% in caso di presenza di ITC, del 20-25% in caso di pNmic e del 40-58% in caso di pNmac (20-27).

Nonostante ciò il tasso di recidiva ascellare è stato osservato solo nello 0,3% per le pazienti con micrometastasi e nello 0,7% per le pazienti con macrometastasi, come documentato in una revisione retrospettiva di 30 studi, in 7.151 donne con linfonodo sentinella positivo non sottoposte a ALND di completamento con un follow-up mediano di 45 mesi (28).

La maggior parte degli studi dimostra solo una riduzione non statisticamente significativa della sopravvivenza nelle pazienti con micrometastasi rispetto a quelle pN0 (29-31). Altri studi indicano un impatto negativo sulla recidiva loco-regionale in caso di micrometastasi (32).

I risultati dello studio ACOSOG Z0011 (26,33) e IBCSG 23-01 (34), che verranno successivamente analizzati, dimostrerebbero che, nelle donne clinicamente T1N0 sottoposte, dopo chirurgia conservativa e SLNB con micro o macrometastasi, a radioterapia e/o trattamento sistemico, la ALND può essere omessa senza compromettere il controllo locoregionale e la sopravvivenza.

## **2.2 OMISSIONE DELLA LINFOADENECTOMIA NEL pN1mic-pN1mac CON FATTORI PROGNOSTICI SFAVOREVOLI**

### **2.2.1 Introduzione ed analisi della letteratura**

Pur in assenza di studi con risultati a lungo termine, alcune pubblicazioni mostrano il ruolo del pNmic/mac come fattore predittivo della recidiva loco-regionale, sia da solo che in associazione ad altri fattori clinico-biologici (35-36).

Lupe (37) mostra come non esistano significative differenze in termini di recidiva locale (LR), recidiva regionale (RR) o recidiva loco-regionale (LRR) nelle pazienti con malattia pNmic trattate con radioterapia sui linfonodi versus quelle non trattate (10.7% vs 11.7%). Tuttavia nell'analisi multivariata si dimostra che l'associazione con altri fattori di rischio sfavorevoli sia correlata ad un aumento significativo delle RR e LRR, con un aumento del rischio di LRR a 10 anni pari al 15-20%.

Altri studi randomizzati e review non hanno riscontrato differenze in termini di ricadute locali e sopravvivenza nelle pazienti con linfonodo sentinella micro-macrometastatico non sottoposte a dissezione ascellare, operate conservativamente e avviate a radioterapia adiuvante dell'intera mammella (26,34, 37-38).

Lo studio ACOSOG Z0011 (26) non fa osservare differenze in termini di sopravvivenza tra pazienti con micro o macrometastasi in 1 o 2 SN sottoposte a SNLB (446 pz) versus ALND (445 pz). Il trial aveva arruolato pazienti cN0, con 1-2 LS positivi ed in gran parte a basso rischio, trattate con chirurgia conservativa e radioterapia sull'intera ghiandola mammaria (Whole Breast Irradiation, WBI) ± terapia sistemica (somministrata nel 96% dei casi). Con un follow-up mediano di 6.3 anni, l'OS era del 91.8% nel gruppo della ALND versus 92.5% nel gruppo della SNLB; la DFS a 5 anni era rispettivamente 82.2% versus 83.9%. Tuttavia, è necessario sottolineare alcune limitazioni e bias di selezione: l'arruolamento incompleto delle pazienti precocemente terminato alla luce del basso tasso di eventi (decessi) osservati; l'analisi della sopravvivenza con follow-up troppo breve ( $\approx 6$  anni); la netta prevalenza (70%) di  $T1 \leq 2$  cm; l'8% di falsa positività del SN all'esame estemporaneo rispetto al definitivo; la presenza di circa il 40% di micrometastasi (38.5% nel braccio ALND e 44.8% nel braccio SLNB); il 21% di linfonodi positivi  $>3$  nel braccio ALND contro solo il 3.7% nel braccio SLNB. Va sottolineato che la WBI in un certo numero di casi era stata effettuata con campi "high tangents", con inclusione almeno parziale dei linfonodi ascellari del I e del II livello. Questa modalità di irradiazione e l'inserimento nello studio di pazienti a basso rischio potrebbero in parte spiegare i risultati così favorevoli nel braccio senza la ALND (39). Lo studio comunque conclude che la linfadenectomia potrebbe essere non giustificata nelle donne con un tumore mammario T1-T2 ( $<3$ cm), SNLB positivo, sottoposte a chirurgia conservativa, radioterapia e terapia sistemica adiuvante, a fronte di una riduzione delle complicanze post-operatorie e di un miglioramento della qualità di vita.

Il trial IBCSG 23-01 aveva arruolato soltanto casi pN0 (i+) e pN1mic, ma, a differenza dello studio Z0011, era consentito sia l'intervento chirurgico conservativo che la mastectomia (34). Pur essendo sostanzialmente gravato da simili limitazioni statistiche e di selezione delle pazienti dello Z0011, gli autori concludono che, con una DFS a 5 anni dell'87.8% (con SN pNmic e ALND) versus 84.4% (con SN pNmic e senza ALND), la ALND può essere omessa nelle pazienti con tumore mammario iniziale con un minimo coinvolgimento linfonodale, riducendo la tossicità post-chirurgica senza impattare significativamente sulla sopravvivenza.

In una review del 2012 (40) viene analizzato il tasso di recidiva ascellare (ARR) nelle pazienti con SNLB positivo non sottoposte a ALND. La ARR era dello 0.3% (0-3.7%: 10

pz) nelle pazienti con pNmic (3468 pz in 27 studi) e dello 0.7% (0-7.1%: 24 pz) nelle 3268 pazienti con pNmac.

## 2.2.1 Quesito clinico

### 2.2.1.1 *Nel pNmic/mac la presenza di fattori prognostici sfavorevoli è compatibile con l'omissione della linfadenectomia?*

Il rischio di recidiva locale aumenta in rapporto ai fattori prognostici e al sottotipo biomolecolare, in progressiva crescita all'aumentare dei fattori sfavorevoli e, pertanto, la scelta non può essere univoca. In mancanza di studi in letteratura che approfondiscano significativamente l'argomento, occorre valutare, in sede multidisciplinare, ogni singolo caso in rapporto ai fattori di rischio.

## 2.2.2 Criticità

A causa delle già citate limitazioni statistiche e di arruolamento dei due studi sopra citati il gruppo di lavoro AIRO mammella ha perplessità sull'attuale astensionismo chirurgico in presenza di fattori prognostici sfavorevoli.

## **2.3 RADIOTERAPIA NEL pNmic/mac CON PRESENZA DI FATTORI PROGNOSTICI SFAVOREVOLI**

### 2.3.1 Introduzione e analisi della letteratura

Diversi trials randomizzati e metanalisi sulla radioterapia adiuvante ne hanno dimostrato un piccolo ma significativo vantaggio in termini di sopravvivenza a 15 anni (41-43). Assumendo che la RT riduca il rischio di LRR approssimativamente da un mezzo a due terzi, la RT adiuvante ha il potenziale di ridurre del 2-3% la mortalità a 15 anni. Parimenti la metanalisi dell'EBCTCG (44) conferma che dopo mastectomia e

dissezione ascellare, oltre al trattamento sistemico, la RT estesa anche alle stazioni linfonodali, riduce sia l'incidenza della recidiva sia la mortalità in donne con 1-3 linfonodi positivi. A seguito del miglioramento di efficacia delle terapie sistemiche odierne, il rischio assoluto di recidiva e il guadagno assoluto in sopravvivenza a 10 anni di tali pazienti potrebbero essere oggi dimezzati (rispettivamente al 23% e al 6% circa), ma le moderne tecniche radioterapiche hanno ridotto e quasi annullato anche gli effetti collaterali acuti e tardivi (soprattutto la cardiotoxicità) dei trattamenti radianti che in passato hanno inciso negativamente sulla mortalità.

In letteratura pochi studi analizzano l'ottimale estensione della terapia locoregionale nelle pazienti con linfonodo sentinella positivo e non sottoposte a ALND. Alcuni autori ipotizzano un ruolo della RT estesa alle stazioni linfonodali regionali in alternativa alla linfadenectomia (45-48).

Il disegno dello studio di non-inferiorità di fase III EORTC 10981-22023 "AMAROS" (49) è stato ideato per dare una risposta a questo problematico quesito. Lo studio analizza nel braccio con SLNB positiva 1425 pazienti randomizzate a ricevere ALND (n=744) o RT (n=681) sulle stazioni linfonodali (parte mediale della fossa sovraclaveare, livelli I, II e III), sottoposte a chirurgia conservativa o a mastectomia, di cui la maggior parte a basso rischio. I risultati a 5 anni indicano un eccellente controllo loco-regionale con un tasso di recidiva ascellare estremamente basso in entrambi i bracci (0.43% ALND vs 1.19% RT) e nessuna differenza significativa in termini di DFS (86.9% vs 82.7%). Le complicanze ed in particolare il linfedema sono state più frequenti nel gruppo sottoposto allo svuotamento ascellare (23% vs 11%). Il limitato numero di eventi (ricadute) e il breve follow-up, rendono lo studio AMAROS statisticamente sottopotenziato.

Nello studio ACOSOG Z0011 (39), l'89% delle 605 pazienti analizzate ha ricevuto WBI e nel 15% l'irradiazione è stata estesa anche ai linfonodi sovraclaveari. I campi tangenti alti (cioè con margine craniale del campo tangente a  $\leq 2$  cm dalla testa omerale) sono stati utilizzati nel 50% delle pazienti sottoposte a ALND e nel 52.6% delle pazienti sottoposte a sola SNLB con la possibile somministrazione di una dose più elevata al I° e II° livello ascellare, rispetto ai campi tangenti standard.



E' conoscenza comune che la dose media al I° e al II° livello ascellare aumenta globalmente, passando da campi tangenti standard a campi tangenti alti, senza raggiungere però una dose terapeutica adeguata (50-51).

Non sono, peraltro, disponibili dati certi relativi allo studio ACOSOG sulla dose somministrata ai linfonodi ascellari nei diversi Centri per la disomogeneità della contornazione e della pianificazione, correlata non solo all'operatore ma anche alla morfologia delle pazienti.

## 2.3.2 Quesito clinico

### 2.3.2.1 *Nel pNmic/mac con presenza di fattori prognostici sfavorevoli l'irradiazione linfonodale può sostituire/compensare l'astensione dalla ALND?*

Le pazienti con linfonodi sentinella positivi per macrometastasi, dovrebbero ricevere la dissezione ascellare. In presenza anche di un solo fattore prognostico sfavorevole ed in caso di mancata linfadenectomia, la RT potrebbe rappresentare un'alternativa. Sono certamente necessari ulteriori studi, al momento appena ideati o iniziati, per definire la RT ottimale per le pazienti con linfonodo sentinella positivo, sottoposte alla sola SNLB. Occorrerebbe una standardizzazione dei volumi e delle tecniche di RT, in considerazione del fatto che, come già detto, i campi tangenti non forniscono sempre un'adeguata copertura di dose del I, II livello e dell'area del SLN (50-59).

In letteratura non sono disponibili dati prospettici su quale sia l'ottimale approccio radioterapico da utilizzare nelle pazienti con SLNB positivo e non sottoposte a ALND, poiché l'indicazione alla RT sui linfonodi sovraclaveari/III livello, è sempre stata correlata in passato esclusivamente al numero di linfonodi positivi dopo linfadenectomia. Sono stati proposti numerosi modelli matematici che tengono conto della probabilità di coinvolgimento linfonodale sulla base dei fattori prognostici (52-55, 60). I nomogrammi e i sistemi di score offrono, tuttavia, soltanto delle stime di rischio che devono essere valutate su base individuale per ciascuna paziente (55).

Alcuni autori (35) suggeriscono di considerare la RT ai linfonodi sovraclaveari/ascellari, in caso di rischio superiore al 30% di avere più di 4 linfonodi metastatici. Il I° e il II° livello linfonodale ascellare andrebbero sempre contornati, in modo da verificare la reale copertura con i campi tangenti, che potrebbero quindi essere modificati per includere il I° e II° livello con dosi terapeutiche e con un rischio minimo di aumento di tossicità.

Anche nel caso di pazienti con SNLB positiva senza successiva ALND, è opportuno quindi considerare i diversi fattori che influenzano il rischio di ripresa locoregionale (35,61-78).

### 2.3.3 Criticità

Negli ultimi anni, in ambito chirurgico a seguito degli studi già citati, si è diffusa e si sta consolidando l'astensione dalla linfadenectomia dopo SLNB positiva in pazienti con linfonodi clinicamente negativi. La diagnosi di tumore mammario in fase sempre più precoce, il linfonodo sentinella come unica sede di metastasi (60% dei casi di dissezione ascellare standard), la scelta di una terapia sistemica adiuvante che viene modulata sulle caratteristiche biologiche della neoplasia e non sul numero di linfonodi coinvolti, sono tutti elementi che contribuiscono ad avvalorare una omissione della linfadenectomia in presenza di linfonodo sentinella metastatico. Occorre, anche alla luce degli studi analizzati, fare una netta distinzione tra pN1mic e pN1mac nelle diverse condizioni prognostiche e biomolecolari. In caso di macrometastasi, il rischio di ulteriori metastasi nei linfonodi non-SN aumenta fino al 40-58%, e quindi la sola asportazione del SN non rappresenta lo standard terapeutico per tutte le pazienti. Per tali ragioni, pur in mancanza di studi randomizzati che ne avvalorino la scelta, alcuni autori caldeggiavano una estensione della RT ai linfonodi correlata ai fattori di rischio.

Sarebbe interessante e opportuno inoltre, nelle suddette condizioni, ipotizzare uno studio prospettico di valutazione dell'impatto della radioterapia nelle pazienti, con linfonodo sentinella macrometastatico, fattori prognostici sfavorevoli, sottoposte o meno a dissezione ascellare.

## **2.4 OMISSIONE DELLA ALND DOPO SLNB POSITIVA (pNmic o pNmac) E MASTECTOMIA**

### **2.4.1 Introduzione e analisi della letteratura**

In letteratura pochi studi analizzano il controllo locale dopo mastectomia nelle pazienti con pNmic e/o pNmac (31,34). Apparentemente non sembrano riscontrarsi differenze in termini di controllo locale e regionale rispetto alle pazienti operate conservativamente, ma i dati disponibili sono limitati dal piccolo numero di pazienti. Milgron et al (31) confrontano le caratteristiche e i risultati delle pazienti sottoposte a mastectomia (210 pz) versus chirurgia conservativa (325 pz) senza ALND (carcinoma duttale, stadio I-IIA, ER e PR positivo, Her-2 negativo). Con un follow-up mediano di 57.8 mesi, il tasso di fallimento locale, regionale e a distanza era 1.7, 1.2 e 0.7% nel gruppo delle pazienti sottoposte a mastectomia versus 1.4, 1 e 3.7% nel gruppo delle pazienti sottoposte a chirurgia conservativa.

Nello studio IBCSG 23-01(34) l'analisi per sottogruppi suggerisce la possibilità di omettere la ALND nelle pazienti mastectomizzate quando la componente invasiva è di piccole dimensioni; tuttavia il numero di casi esaminati (42/467 pari al 9%) è limitato e richiede conferma in studi futuri.

Le linee guida dell'ASCO (79) indicano che la ALND dovrebbe essere proposta alle donne con pNmic e/o pNmac sottoposte a mastectomia, anche se il grado di evidenza risulta basso.

### **2.4.2 Quesito clinico**

#### **2.4.2.1 *Dopo mastectomia con SLNB positiva (pNmic o pNmac) la ALND può essere omessa?***

Per le pazienti mastectomizzate, rappresentate solo in meno del 10% dei casi negli studi precedentemente citati, non ci sono dati di letteratura che, in presenza di pNmic

o pNmac, consentano di evitare la ALND, che pertanto rimane ancora lo standard terapeutico.

## 2.5 BIBLIOGRAFIA

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology, Breast Cancer, version 3, 2014.  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).
2. Bruna Karina Banin Hirata, Julie Massayo Maeda Oda, Roberta Losi Guembarovski et al. Molecular Markers for Breast Cancer: Prediction on Tumor Behavior. Hindawi Publishing Corporation Disease Markers Volume 2014, Article ID 513158, 12 pages.
3. Gloyeske NC, Dabbs DJ, Bhargava R. Low ER+ breast cancer: Is this a distinct group? *Am J Clin Pathol.* 2014 May;141(5):697-701.
4. Knoop AS, Lænkholm AV, Jensen MB, Nielsen KV, Andersen J, Nielsen D, Ejlersen B; Danish Breast Cancer Cooperative Group. Estrogen receptor, Progesterone receptor, HER2 status and Ki67 index and responsiveness to adjuvant tamoxifen in postmenopausal high-risk breast cancer patients enrolled in the DBCG 77C trial. *Eur J Cancer.* 2014 May;50(8):1412-21
5. Saadettin Kilickap, Yalcin Kaya, Birsen Yucel, Ersin Tuncer et al. Higher Ki67 Expression is Associates With Unfavorable Prognostic Factors and Shorter Survival in Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15 (3), 1381-1385
6. George P. Stathopoulou, Nikolaos A. Malamou, Christos Markopoulos et al. The role of Ki-67 in the proliferation and prognosis of breast cancer molecular classification subtypes. *Anti-Cancer Drugs* 2014, 25:950–957
7. Shannon T. Bailey, Thomas Westerling and Myles Brown. Loss of Estrogen-Regulated microRNA Expression Increases HER2 Signaling and Is Prognostic of Poor Outcome in Luminal Breast Cancer. *Cancer Res* 2014; 75(2); 436–45.
8. Mirco Pistelli, Miriam Caramanti, Tommasina Biscotti, Alfredo Santinelli et al. Androgen Receptor Expression in Early Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Significance and Prognostic Associations. *Cancers* 2014, 6, 1351-1362.
9. Monica J Engstrøm, Signe Opdahl, Lars J Vatten, Olav A Haugen, Anna M Bofin. Invasive lobular breast cancer: the prognostic impact of histopathological grade, E-cadherin and molecular subtypes. *Histopathology* 2015, 66, 409–419.
10. Aleix Prat, Lisa A. Carey, Barbara Adamo, Maria Vidal, Josep Tabernero, Javier Cortés, Joel S. Parker, Charles M. Perou, José Baselga. Molecular Features and Survival Outcomes of the intrinsic Subtypes Within Her2-Positive Breast cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst* (2014); 106(8): 1-8.
11. Masataka Sawaki, Ai Idota, Mari Ichikawa et al. Impact of intrinsic subtype on predicting axillary lymph node metastasis in breast cancer. *Oncology Letters* 8: 1707-1712, 2014.
12. Antonio Ieni, Valeria Barresi, Rosario Caltabiano, et al. Discordance rate of HER2 status in primary breast carcinomas versus synchronous axillary lymph node metastases: a multicenter retrospective investigation. *OncoTargets and Therapy* 2014;7 1267–1272.

13. San-Gang Wu, Fang Peng, Juan Zhou, Jia-Yuan Sun, et al. Number of Negative Lymph Nodes Can Predict Survival after Postmastectomy Radiotherapy According to Different Breast Cancer Subtypes. *Journal of Cancer* 2015, Vol. 6 (3): 261-269.
14. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 391–98.
15. van der Ploeg IM, Nieweg OE, van Rijk MC, Valdes Olmos RA, Kroon BB. Axillary recurrence after a tumor-negative sentinel node biopsy in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 1277–84.
16. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 599–609.
17. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 546–53.
18. Land SR, Kopec JA, Julian TB, et al. Patient-reported outcomes in sentinel node-negative adjuvant breast cancer patients receiving sentinel-node biopsy or axillary dissection: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project phase III protocol B-32. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3929–36.
19. American Joint Committee on cancer (AJCC). *Cancer Staging manual*. Seventh edition. New York, Springer 2009. Edge SB, Byr DR, Compton CC, et al, editors.
20. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003;10(10):1140-1151.
21. Degnim AC, Reynolds C, Pantvaidya G, et al. Nonsentinel node metastasis in breast cancer patients: assessment of an existing and a new predictive nomogram. *Am J Surg* 2005;190(4):543-550.
22. Lambert LA, Ayers GD, Hwang RF, et al. Validation of a breast cancer nomogram for predicting nonsentinel lymph node metastases after a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2006;13(3):310-320.
23. van la Parra RF, Ernst MF, Bevilacqua JL, et al. Validation of a nomogram to predict the risk of nonsentinel lymph node metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy: validation of the MSKCC breast nomogram. *Ann Surg Oncol* 2009;16(5):1128-1135.
24. Mittendorf EA, Hunt KK, Boughey JC, et al. Incorporation of sentinel lymph node metastasis size into a nomogram predicting nonsentinel lymph node involvement in breast cancer patients with a positive sentinel lymph node. *Ann Surg* 2012;255(1):109-115.
25. Kohrt HE, Olshen RA, Bermas HR, et al. New models and online calculator for predicting nonsentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients *BMC Cancer* 2008;8:66.
26. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305 (6): 569-575.
27. Meattini I, Saieva C, Bertocci S, Francolini G, et al. Predictive factors for additional nonsentinel lymph node involvement in breast cancer patients with one positive sentinel node. *Tumori* 2015; 101(1): 78-83

28. Francissen CM, Dings PJ, van Dalen T, et al. Axillary recurrence after a tumor-positive sentinel lymph node biopsy without axillary treatment: a review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:4140).
29. de Mascarel I, MacGrogan G, Picot V, Mathoulin-Pelissier S. Prognostic significance of immunohistochemically detected breast cancer node metastases in 218 patients. *Br J Cancer* 2002; 87:70. (20).
30. Gobardhan PD, Elias SG, Madsen EV, et al. Prognostic value of micrometastases in sentinel lymph nodes of patients with breast carcinoma: a cohort study. *Ann Oncol* 2009; 20:41.(21)
31. Sarah Milgrom, Hiram Cody, et al. Characteristics and Outcomes of Sentinel Node–Positive Breast Cancer Patients after Total Mastectomy without Axillary-Specific Treatment. *Ann Surg Oncol* (2012) 19:3762–3770.
32. Pepels MJ, de Boer M, Bult P, et al. Regional recurrence in breast cancer patients with sentinel node micrometastases and isolated tumor cells. *Ann Surg* 2012; 255:116.
33. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010; 252: 426–32.
34. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 297–305.
35. Bruce G. Haffty, Robert Wood Johnson. Positive Sentinel Nodes Without Axillary Dissection: Implications for the Radiation Oncologist. *JCO*, Vol 29, N.34, 2011: pp 4479-4481.
36. Tang LC, Jin X, Yang HY et al. Luminal B subtype: A key factor for the worse prognosis of young breast cancer patients in China. *BMC Cancer*. 2015 Mar 29;15:201.
37. Kristyne Lupe, Pauline T. Truong et al. Ten-year locoregional recurrence risks in women with nodal micrometastatic breast cancer staged with axillary dissection. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 81, No. 5, pp. e681–e688, 2011.
38. Colleoni M., Rotmensz N., Perruzzotti G., et al. Size of breast cancer metastases in axillary lymph nodes: Clinical relevance of minimal lymph node involvement. *JCO* 2005; 23: 1379-1389.
39. Reshma Jagsi, Manjeet Chadha, Janaki Moni, Karla Ballman, et al. Radiation Field Design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. *J Clin Oncol* 2014, 32: 1-7.
40. Claire M.T.P Francissen, Pim J.M.Dings, et al. Axillary Recurrence after a tumor-positive sentinel lymph node biopsy without axillary treatment: a review of the literature. *Ann Surg Oncol*(2012) 19: 4140-4149.
41. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. For the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 366: 2087-2106.
42. Overgard M, Nielsen HM, Overgard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 B&C randomized trials. *Radiother Oncol* 2007; 82: 247-253
43. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ, et al. Locoregional radiation therapy in patients with high risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-Year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 116-126.

44. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, et al: Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014, March 19, epub.
45. Galper S, Recht A, Silver B, et al. Is radiation alone adequate treatment to the axilla for patients with limited axillary surgery? Implications for treatment after a positive sentinel node biopsy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48; 125-32
46. Forrest APM, Everington D, McDonald CC, et al. The Edinburgh randomized trial of axillary sampling and radiotherapy to the axilla in the management of breast cancer. *Clin Oncol* 2008; 20: 677-82.
47. Tanguay JS, Ford DR, Sadler G, et al. Selective axillary node sampling and radiotherapy to the axilla in the management of breast cancer. *Clin Oncol* 2008;20: 677-82.
48. Birgitte Vrou Offeren, Hanne Melgaard Nielsen, et al. Is regional nodes radiotherapy an alternative to surgery? *The Breast* 22(2013) S118-S128
49. Mila Donker, Geertjan van Tienhoven, Marieke E Straver, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1303–10
50. Julia Reznik, M. Giulia Cicchetti, et al. Analysis of axillary coverage during tangential radiation therapy to the breast. *IJROBP* 2005, vol 61(1), 163-168.
51. Y. Belkacemi, Q. Allab-Pan, V. Bigorie, et al. The standard tangential fields used for breast irradiation do not allow optimal coverage and dose distribution in axillary levels I–II and the sentinel node area. *Annals of Oncology* 24: 2023–2028, 2013.
52. G. Alco, S Igdem, et al. Coverage of axillary lymph nodes with high tangential fields in breast radiotherapy. *The British Journal of Radiology*, 83(2010), 1072-1076
53. Schlembach PJ, Buchholz TA, Ross MI, et al. Relationship of sentinel and axillary level I-II lymph nodes to tangential fields used in breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 671-678
54. Van Zee KJ, Manasseh D-ME, Bevilacqua JLB, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:1140–1151.
55. Noguchi M, Morioka E, Ohno Y, et al. The changing role of axillary lymph node dissection for breast cancer. *Breast cancer* 2013; 20(1): 41-46.
56. Krasin M, McCall A, King S et al Evaluation of a standard breast tangent technique: a dose-volume analysis of tangential irradiation using three dimensional tools. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 327–333
57. Aristei C, Chionne F, Marsella AR et al Evaluation of level I and II axillary nodes included in the standard breast tangential fields and calculation of the administered dose: results of a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 69–73
58. Ohashi T, Takeda A, Shigematsu N et al Dose distribution analysis of axillary lymph nodes for three-dimensional conformal radiotherapy with a field-in-field technique for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 80–87
59. Orecchia R, Huscher A, Leonardi MC et al Irradiation with standard tangential breast fields in patients treated with conservative surgery and sentinel node biopsy: using a three-dimensional tool to evaluate the first level coverage of the axillary nodes. *Br J Radiol* 2005; 78: 51–54.



60. Canavese G, Bruzzi P, Catturich A, et al. A risk score model predictive of the presence of additional disease in the axilla in early breast cancer patients with one or two metastatic sentinel lymph nodes. *EJSO* 2014; 40(7): 835-42.
61. Focus On 2014 Senonetwork Italia "Trattamento dell'Ascella" (Coordinatori: Marina Guenzi, Mario Taffurelli)
62. L. Yates, A. Kirby, S. Crichton et al. Risk factors for regional nodal relapse in breast cancer patients with one to three positive axillary nodes. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 82, N.5, pp. 2093–2103, 2012.
63. A.Biancosino, M.Bremer, J.H.Karstens, C.Biancospino, A.Meyer. Postoperative periclavicular radiotherapy in breast cancer patients with 1–3 positive axillary lymph nodes. *Strahlenther Onkol* 2012 • 188:417–423
64. Yasushi Hamamoto, Shozo Ohsumi, Kenjiro Aogi , Syuichi Shinohara ,Naomi Nakajima, Masaaki Kataoka, Shigemitsu Takashima. Are there high-risk subgroups for isolated locoregional failure in patients who had T1/2 breast cancer with one to three positive lymph nodes and received mastectomy without radiotherapy? *Breast Cancer*, may 2012
65. Ryoichi Matsunuma, Masahiko Oguchi, Tomoko Fujikane, Masaaki Matsuura et al. Influence of Lymphatic Invasion on Locoregional Recurrence Following Mastectomy: Indication for Postmastectomy Radiotherapy for Breast Cancer Patients With One to Three Positive Nodes. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 83, No. 3, pp. 845e852, 2012
66. E. Harris, J. Freilich et al. The Impact of the Size of Nodal Metastases on Recurrence Risk in Breast Cancer Patients With 1-3 Positive Axillary Nodes After Mastectomy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol.85 , N.3 -, pp. 609-614, 2013
67. Rahul D. Tendulkar, Sana Rehman, Monica E. Shukla, Chandana A. Reddy, Halle Moore, G. Thomas Budd, Jill Dietz, Joseph P. Crowe, and Roger Macklis. Impact of Postmastectomy Radiation on Locoregional Recurrence in Breast Cancer Patients With 1-3 Positive Lymph Nodes Treated With Modern Systemic Therapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 83, N. 5, pp. e577ee581, 2012
68. Olivotto IA, Chua B, Elliott EA et al. A clinical trial of breast radiation therapy versus breast plus regional radiation therapy in early-stage breast cancer: the MA20 trial. *Clin Breast Cancer* 2003; 4(5): 361-363
69. Whelan TJ, Olivotto I, Ackerman I et al. NCIC-CTG MA.20: an intergroup trial of regional nodal irradiation in early breast cancer. *JCO* 2011; 29 (80s): LBA1003.Abstract
70. Wurtz SO, Schrohl AS, Mouridsen H, Brunner N. TIMP-1 as a tumor marker in breast cancer— an update. *Acta Oncol* 2008; 47(4):580-90.
71. Wurtz SO, Schrohl AS, Sorensen NM, Lademann U, Christensen IJ, Mouridsen H, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005 Jun;12(2):215-27.
72. Ree AH, Florenes VA, Berg JP, Maelandsmo GM, Nesland JM, Fodstad O. High levels of messenger RNAs for tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1 and TIMP-2) in primary breast carcinomas are associated with development of distant metastases. *Clin Cancer Res* 1997 Sep; 3(9):1623-8.
73. De Azambuja E, Cardoso F, de CG, Jr., Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer* 2007 May 21;96(10):1504-13.
74. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *Lancet Oncol* 2010 Feb;11(2):174-83.



- 75.** Fehm T, Maul H, Gebauer S, Scharf A, Baier P, Sohn C, et al. Prediction of axillary lymph node status of breast cancer patients by tumorbiological factors of the primary tumor. *Strahlenther Onkol* 2005 Sep;181(9):580-6.
- 76.** Marrelli D, Pinto E, Neri A, Megha T, Gioffre W, Cioppa T, et al. Mib-1 proliferation index is an independent predictor of lymph node metastasis in invasive breast cancer: a prospective study on 675 patients. *Oncol Rep* 2006 Feb;15(2):425-9.
- 77.** Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast* 2008 Aug; 17(4):323-34.
- 78.** Van Calster B, Vanden Bempt I, Drijkoningen M, Pochet N, Cheng J, Van HS, et al. Axillary lymph node status of operable breast cancers by combined steroid receptor and HER-2 status: triple positive tumors are more likely lymph node positive. *Breast Cancer Res Treat* 2009 Jan;113(1):181-7
- 79.** Gary H. Lyman, Sarah Temin, Stephen B. Edge, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 32 (13):1365-1383.

### **3. INDICAZIONI AL TRATTAMENTO E VOLUMI DI IRRADIAZIONE DOPO LINFOADENECTOMIA SECONDO TIPO DI INTERVENTO CHIRURGICO E GRUPPI PROGNOSTICI.**

#### **3.1 PREMESSA GENERALE**

L'indicazione al trattamento dei linfonodi di drenaggio dopo mastectomia o chirurgia conservativa e linfadenectomia ascellare nelle pazienti affette da carcinoma mammario ad alto rischio (es. T3-T4 e/o con 4 o più linfonodi ascellari positivi) è ormai consolidata, poiché la radioterapia (RT) riduce il rischio di ripresa loco-regionale, aumenta la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale (1-9). Nelle pazienti con malattia pT1-2 e 1-3 linfonodi ascellari positivi l'irradiazione delle stazioni linfonodali è ancora oggetto di dibattito. Questa incertezza si riflette sull'eterogeneità delle raccomandazioni nelle differenti Linee Guida internazionali e rende necessario un aggiornamento delle Linee Guida AIRO Mammella e la definizione di indicazioni condivise in ambito Nazionale.

Quando la RT è indicata, le sedi linfonodali da irradiare sono i linfonodi sovraclaveari ed infraclaveari omolaterali, a comprendere i linfonodi del III livello ascellare, in quanto sede più frequente di recidiva regionale (10-12). Yates e collaboratori (13) in 1065 pazienti con 1-3 linfonodi ascellari positivi non sottoposte a RT sulle stazioni linfonodali hanno riscontrato un tasso di recidiva sui linfonodi sovraclaveari a 10 anni dello 0.8% nelle pazienti con tumore G1 contro il 10% nelle pazienti con tumore G3 e del 7.2% nelle pazienti con 1 solo linfonodo metastatico versus 17.6% nelle pazienti con 3 linfonodi metastatici. La recidiva sovraclaveare ha comportato una significativa riduzione della OS a 10 anni (18% vs 65%,  $p < 0.001$ ). Risultati simili sono stati osservati anche da Yu e colleghi (14), che hanno riportato una percentuale di recidiva sovraclaveare a 5 anni del 8.7% in 448 pazienti pN1 non sottoposte a RT sulle stazioni linfonodali, associata, anche in questo caso, ad una significativa riduzione della OS.

La RT dei linfonodi ascellari del I e del II livello, nelle pazienti sottoposte a ALND adeguata, non è generalmente indicata, se non in casi selezionati, mentre per quanto riguarda l'irradiazione dei linfonodi della catena mammaria interna in caso di negatività clinica, al momento attuale, non c'è ancora parere unanime (2,4,12,15,16-22).

## **3.2 1-3 LINFONODI ASCELLARI POSITIVI DOPO MASTECTOMIA IN PAZIENTI ON MALATTIA pT1-2**

*3.2.1 Quesito clinico: Dopo mastectomia e linfoadenectomia ascellare nelle pazienti con malattia pT1-2 e 1-3 linfonodi ascellari positivi è indicata la radioterapia sulla parete toracica e sulle stazioni linfonodali di drenaggio?*

### **3.2.1.1 Dati aggiornati di letteratura**

L'analisi della letteratura di questi ultimi anni ha permesso di identificare fattori prognostici sfavorevoli, quali: età  $\leq$  40-45 anni, dimensioni tumorali  $\geq$  3,5-4 cm, negatività recettoriale, presenza di invasione linfovascolare, estensione extracapsulare nella metastasi linfonodale, grading elevato, rapporto tra numero di linfonodi positivi e numero di linfonodi escissi (nodal ratio)  $>$  20-25% (23-30), in presenza dei quali, il rischio di recidiva loco-regionale, senza RT, può superare il 20%, con conseguente impatto negativo sulla sopravvivenza globale (31-38). La recente metanalisi dell'EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) su 8135 pazienti, trattate con mastectomia e chirurgia ascellare dal 1964 al 1986 in 22 trials, ha valutato l'effetto della RT sulla recidiva a 10 anni e sulla mortalità per carcinoma mammario a 20 anni (39). Sulle 5821 pazienti con linfonodi positivi la RT ha ridotto in maniera statisticamente significativa la recidiva loco-regionale, la recidiva globale e la mortalità per carcinoma della mammella in tutti i casi (N+ 1-3 e  $\geq$  4), indipendentemente dalla somministrazione o meno della terapia sistemica. In particolare nelle pazienti con 1-3 linfonodi positivi la RT ha ridotto il rischio di recidiva globale di 1/3 e la mortalità di 1/5. Dai risultati della metanalisi emerge con

un alto livello di evidenza che la RT post-mastectomia determina un beneficio clinico nella maggior parte delle pazienti N+. Infine, in una determinata categoria di pazienti, potrebbe essere indicato effettuare il trattamento radiante sulla sola parete toracica, senza drenaggi linfonodali. Si attendono per questo i risultati del trial SUPREMO, disegnato allo scopo di determinare l'effetto sulla sopravvivenza globale dell'irradiazione della parete toracica dopo mastectomia e linfadenectomia ascellare in pazienti a rischio intermedio di recidiva loco-regionale con stadio pT1pN1M0, pT2pN1M0 o pT2N0 con G3 e/o invasione linfovaskolare (40).

### 3.2.1.2 Raccomandazione conclusiva

La radioterapia dopo mastectomia e linfadenectomia ascellare nelle pazienti con malattia pT1-2 e 1-3 linfonodi ascellari positivi deve essere considerata in presenza dei fattori prognostici sfavorevoli precedentemente elencati (25-30). Per identificare meglio le pazienti a maggior rischio candidabili alla radioterapia esistono vari nomogrammi (41).

Livello di evidenza: 2++, Qualità: A, Forza della raccomandazione: positiva debole.

### 3.2.1.3 Commento e criticità

Questo gruppo di pazienti non può essere considerato omogeneo, perché l'outcome è fortemente influenzato dal numero dei linfonodi positivi (2-3 vs 1), dalle dimensioni del T (pT2 vs pT1 e nel pT2 se superiore a 3,5-4 cm) e dalla combinazione dei vari fattori di rischio.

I lavori sull'argomento pubblicati in letteratura negli ultimi anni sono prevalentemente retrospettivi, con tecniche di trattamento radiante non più attuali e con schemi di terapia sistemica adiuvante, sia chemioterapia che ormonoterapia, ad oggi poco utilizzati. Diversa è, inoltre, la media dei linfonodi ascellari asportati. Per quanto riguarda la metanalisi (39), il periodo a cui si riferisce precede di molti anni quello attuale, con conseguenti notevoli

cambiamenti dal punto di vista diagnostico e terapeutico e, nella categoria di pazienti con 1-3 linfonodi metastatici, non vengono distinte le pazienti con malattia pT1-2 da quelle con malattia localmente avanzata, che hanno una prognosi naturalmente diversa. In nessuno di questi studi, inoltre, sono stati valutati fattori biopatologici quali l'HER 2, attività proliferativa e impatto del triple negative.

### **3.3 1-3 LINFONODI ASCELLARI POSITIVI DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA NELLE PAZIENTI CON MALATTIA pT1-2**

*3.3.1 Quesito clinico: Dopo chirurgia conservativa e linfadenectomia ascellare nelle pazienti con malattia pT1-2 e 1-3 linfonodi ascellari positivi è indicata la radioterapia sulle stazioni linfonodali di drenaggio?*

#### **3.3.1.1 Dati aggiornati di letteratura**

Molti studi pubblicati in questi ultimi anni, prevalentemente retrospettivi, hanno valutato il ruolo della RT regionale. Pur nella loro eterogeneità legata al numero di pazienti, periodo analizzato, schemi di terapia sistemica adiuvante e volumi radioterapici, questi studi sottolineano l'importanza dei fattori di rischio precedentemente citati nelle pazienti mastectomizzate e, in particolare, l'associazione tra di loro. Ciò che emerge complessivamente è che la RT delle stazioni linfonodali dopo chirurgia conservativa dovrebbe essere presa in considerazione se coesistono due o più di questi fattori di rischio (1,15,42-47).

Recentemente, sono stati presentati i risultati, dello studio MA.20 del NCI-C (48), che ha randomizzato 1832 pazienti dopo chirurgia conservativa, con linfonodi ascellari sia negativi ad alto rischio, che positivi, a RT solo sulla mammella o su mammella e linfonodi regionali (apice dell'ascella, sovraclaveari, mammari interni). Ad un follow-up mediano di 9.5 anni, le pazienti che hanno ricevuto l'irradiazione linfonodale hanno avuto una DFS migliore (82% vs 77%, HR=0.86; p=0.01), ma nessuna differenza in termini di OS (82.8% vs 81.8%, HR 0.91; p=0.38).

### 3.3.1.2 Raccomandazione conclusiva

L'indicazione al trattamento radiante sulle stazioni linfonodali dovrebbe essere considerata se coesistono due o più fattori di rischio sfavorevoli (1,15,42-47). E', comunque, indispensabile la discussione multidisciplinare di ogni caso clinico e una scelta condivisa con la paziente, dopo un'attenta valutazione dei rischi/benefici.

Livello di evidenza: 2++, Qualità: A, Forza della raccomandazione: positiva debole.

### 3.3.1.3 Commento e criticità

La maggior parte dei lavori sull'argomento pubblicati in letteratura negli ultimi anni sono retrospettivi ed eterogenei per numero di pazienti, periodo analizzato, schemi di terapia sistemica adiuvante, volumi radioterapici. I risultati definitivi dello studio randomizzato MA.20 (48) indicano che solo 39/916 (4.3%) delle pazienti sottoposte a RT anche sui linfonodi hanno sviluppato una recidiva loco-regionale versus 62/916 (6.8%) delle pazienti sottoposte a WBI e che il 63% di queste recidive era in ascella, un valore molto alto, rispetto agli altri dati riportati in letteratura.

## **3.4 1-3 LINFONODI ASCELLARI POSITIVI DOPO MASTECTOMIA NELLE PAZIENTI CON MALATTIA pT3-4**

3.4.1 Quesito clinico: *Dopo mastectomia e linfoadenectomia ascellare nelle pazienti con malattia pT3-4 e 1-3 linfonodi ascellari positivi è indicata la radioterapia sulla parete toracica e sulle stazioni linfonodali di drenaggio?*

### 3.4.1.1 Dati aggiornati di letteratura

Gli studi randomizzati storici danesi e canadese (2-4) e le metanalisi di Van de Steene et al. e di Whelan et al. (5,6) hanno dimostrato che la RT determina una riduzione delle recidive loco-regionali e un miglioramento della sopravvivenza globale in tutti i sottogruppi analizzati, indipendentemente dal numero di linfonodi ascellari positivi. Negli studi condotti da Recht et al. e Katz et al. (7,8), inoltre, disegnati per esaminare il ruolo della chemioterapia adiuvante e nei quali le pazienti non erano state sottoposte a radioterapia post-operatoria, è stata osservata una maggiore incidenza di recidive loco-regionali, principalmente a carico della parete toracica e dei linfonodi sovraclaveari, nel sottogruppo di pazienti con 4 o più linfonodi positivi e con tumori di dimensioni superiori a 4-5 cm. I vantaggi della radioterapia post-mastectomia in tutte le pazienti N+ sono anche confermati dalla recente metanalisi dell'EBCTCG del 2014 (39).

### 3.4.1.2 Raccomandazione conclusiva

L'irradiazione della parete toracica e delle stazioni linfonodali di drenaggio in questa categoria di pazienti è considerata parte integrante del trattamento.

Livello di evidenza: 1++, Qualità: A, Forza della raccomandazione: positiva forte.

### 3.4.1.3 Commento e criticità

I dati di letteratura su cui si basano le attuali indicazioni al trattamento radiante derivano da studi effettuati in un periodo storico che precede di molti anni quello attuale, con conseguenti notevoli cambiamenti negli schemi di terapia sistemica, nelle tecniche e nell'accuratezza della RT. Non è possibile, inoltre, nessuna valutazione dei fattori biopatologici, a cui si dovrà invece fare riferimento negli studi futuri.

### **3.5 LINFONODI ASCELLARI POSITIVI $\geq$ 4 NELLE PAZIENTI SOTTOPOSTE A MASTECTOMIA O CHIRURGIA CONSERVATIVA**

#### 3.5.1 Quesiti clinici:

3.5.1.1 *Le pazienti con linfonodi positivi  $\geq$  4, sottoposte a chirurgia conservativa o mastectomia e linfoadenectomia ascellare omolaterale sono candidate a RT sulle stazioni linfonodali di drenaggio?*

3.5.1.2 *In caso di pazienti sottoposte a mastectomia con linfonodi positivi  $\geq$  4 è raccomandata l'irradiazione esclusiva delle stazioni linfonodali di drenaggio?*

#### 3.5.1.2.1 Dati aggiornati di letteratura

Il vantaggio della radioterapia postoperatoria nelle pazienti con 4 o più linfonodi positivi è stato evidenziato dalle metanalisi dell'EBCTCG in termini di recidiva locale, di sopravvivenza cancro-specifica (CSS) e di OS (con un vantaggio a 20 anni del 7.6% dai dati pubblicati nel 2014), indipendentemente dall'utilizzo della chemioterapia adiuvante (9,39). Tuttavia la RT sulle sole stazioni linfonodali di drenaggio, omettendo l'irradiazione della parete toracica, ha un impatto sul controllo loco-regionale ma non su tutte le recidive né sulla CSS (39). Nella metanalisi dell'EBCTCG del 2011 che valuta la RT adiuvante dopo chirurgia conservativa, si osserva un vantaggio in DFS del 21.7% a 10 anni in pazienti con 4 o più linfonodi positivi (9). Le principali Linee Guida oggi disponibili raccomandano l'irradiazione delle stazioni linfonodali di drenaggio (1,49-51)

#### 3.5.1.2.2 Raccomandazione conclusiva

1. L'irradiazione delle stazioni linfonodali di drenaggio è raccomandata in accordo con tutte le Linee Guida.



2. L'irradiazione delle stazioni linfonodali di drenaggio dovrebbe essere sempre associata all'irradiazione della parete toracica.

Livello di evidenza: 1++, Qualità: A, Forza della raccomandazione: positiva forte.

### 3.5.1.2.3 Commento e criticità

Nei trial analizzati nelle metanalisi dell'EBCTCG non sono stati utilizzati farmaci di ultima generazione né le classificazioni molecolari attualmente in uso. In tal senso, perciò, potrebbe esistere una categoria di pazienti con profilo molecolare di malattia ad alto rischio di ricaduta sistemica (es. triple negative) in cui la radioterapia, pur riducendo il rischio di recidiva loco-regionale, non comporti un vantaggio in termini di sopravvivenza cancro-relata (52).

## 3.6 SEDI LINFONODALI DA IRRADIARE DOPO LINFOADENECTOMIA

3.6.1 Quesito clinico: *In pazienti con linfonodi positivi dopo linfadenectomia, indipendentemente dal tipo di chirurgia (conservativa o mastectomia) quali sono le stazioni linfonodali da irradiare?*

### 3.6.1.1 Dati aggiornati di letteratura

L'indicazione al trattamento dei linfonodi sovraclaveari (SC) ed infraclaveari (IC) si basa innanzitutto sui dati storici degli studi randomizzati e delle metanalisi, che dimostrano che dopo mastectomia la recidiva si manifesta principalmente sulla parete toracica (60-80%) e sui linfonodi sovraclaveari (20-40%). Ampie casistiche più recenti hanno inoltre confermato che, in termini di ricaduta loco-regionale, i linfonodi sovraclaveari ed infraclaveari sono quelli più frequentemente interessati (10-12), mentre il tasso di recidiva osservato a carico dei linfonodi ascellari di I-II livello è stato minimo (< 2% a 10 anni) e non associato a particolari fattori di rischio (12,15). Le indicazioni dopo chirurgia conservativa non derivano, invece, da studi

randomizzati specifici, ma dall'estrapolazione dei risultati dopo mastectomia, ipotizzando un'analogia biologica.

Il trattamento dei linfonodi della catena mammaria interna (Internal Mammary Node, IMN) è ancora oggetto di dibattito (2-4, 16-22). Infatti, le recidive a carico degli IMN sono poco frequenti, anche se questo dato può essere probabilmente inficiato da un follow-up imperfetto e da una diagnostica strumentale in passato inadeguata. Benchè dati a lungo termine di studi in cui venivano irradiati gli IMN hanno mostrato una maggiore cardiotossicità (53), ad oggi sono disponibili tecniche radioterapiche più moderne che consentono un maggior risparmio degli organi a rischio (54).

### 3.6.1.2 Raccomandazione conclusiva

E' indicata l'irradiazione dei linfonodi sovraclaveari ed infraclaveari omolaterali, includendo nella dizione di infraclaveari i livelli ascellari non svuotati, di norma il III livello dell'ascella. La RT dei linfonodi ascellari del I e del II livello, nelle pazienti sottoposte a linfadenectomia ascellare adeguata, non è indicata, indipendentemente dal numero dei linfonodi coinvolti e/o dalla presenza di estensione extracapsulare, a meno che non ci sia un fondato sospetto o la presenza accertata di malattia residua nel cavo ascellare (1).

L'irradiazione dei linfonodi della catena mammaria interna è indicata in caso di positività clinica. Nel caso di IMN clinicamente negativi non vi è attualmente parere unanime sull'indicazione alla RT precauzionale su tali stazioni linfonodali e pertanto non si può prescindere da una valutazione individualizzata del singolo caso in ambito multidisciplinare per la formulazione della strategia terapeutica da condividere con la paziente adeguatamente informata.

### 3.6.1.3 Commento e criticità

La raccomandazione all'irradiazione dei linfonodi sovraclaveari ed infraclaveari non è evidence-based in senso stretto, perché la RT dei soli linfonodi sovraclaveari ed infraclaveari non è stata mai studiata con uno specifico studio randomizzato.

In tutti gli studi randomizzati e nella quasi totalità degli studi esaminati nelle metanalisi, i linfonodi regionali sono stati irradiati nella loro totalità. Pertanto, il contributo della RT sui linfonodi sovraclaveari ed infraclaveari non è ben distinguibile dai potenziali effetti della RT sui linfonodi mammari interni e ascellari (10).

I dati desumibili da recenti analisi sembrano dimostrare vantaggi in termini di DFS derivanti dall'irradiazione estesa (linfonodi sovraclaveari, infraclaveari, mammari interni), ma si attendono i dati definitivi su pubblicazioni integrali degli studi ad oggi disponibili per definire l'indicazione alla RT precauzionale estesa agli IMN.

Per quanto riguarda l'irradiazione di IMN, nello studio francese di fase III (55) sono state incluse 1334 pazienti sottoposte a mastectomia e a RT postoperatoria (50 Gy) sulla parete toracica, linfonodi sovraclaveari ± IMN (a comprendere i primi cinque spazi intercostali) per neoplasie dei quadranti interni o centrali pN0 o pN+. Dallo studio non è emerso nessun vantaggio in termini di OS a 10 anni (53.9% vs 62.6%,  $p=0.8$ ). Anche l'analisi per sottogruppi (tumori centrali/laterali, pN0/pN+, chemioterapia/no chemioterapia) non ha mostrato nessun vantaggio dall'aggiunta della RT sugli IMN. Tale studio tuttavia è iniziato circa 10 anni fa, ha utilizzato tecniche dosimetriche 2D (mista a elettroni nel braccio in cui erano trattati gli IMN) ed era disegnato per evidenziare una differenza del 10% in OS nelle pazienti trattate sugli IMN e, per tale motivo, sottopotenziato.

Lo studio MA.20 (48) ha randomizzato 1832 pazienti affette da tumore della mammella con N- o N0 ad alto rischio (T3 oppure T1-2 N1 ad alto rischio quali ER-, meno di 10 linfonodi asportati alla linfadenectomia ascellare, G3 o LVI) a ricevere RT sulla mammella +/- stazioni linfonodali di drenaggio (sovraclaveari, infraclaveari, IMN fino al terzo spazio intercostale) dopo chirurgia conservativa. I risultati preliminari di questo studio hanno mostrato che l'aggiunta della RT sulle stazioni linfonodali di drenaggio non apporta nessun vantaggio statisticamente significativo in OS a 10 anni (82.8% vs 81.8%, HR 0.91;  $p=0.38$ ). Tuttavia è superiore la DFS a 10 anni (82% vs 77%, HR=0.86;  $p=0.01$ ), migliorando sia il controllo loco-regionale (95.2% vs 92.2%, HR 0.59  $p=0.009$ ) che a distanza (86.3% vs 82.3%, HR 0.76,  $p=0.03$ ), seppur con maggiore incidenza di polmonite attinica di grado 2 e linfedema.

Lo studio EORTC 22922/10925 (56) ha arruolato 4004 pazienti sottoposte a chirurgia conservativa o a mastectomia per tumore della mammella N+ o N- dei quadranti interni o centrali a ricevere RT sulla mammella o parete toracica +/- RT su drenaggi linfonodali (linfonodi sovraclaveari, III livello dell'ascella e IMN fino al terzo spazio intercostale).

Anche in questo trial non è stato dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in OS a 10 anni nelle pazienti trattate anche sui drenaggi linfonodali (82.3% vs 80.7% p=0.06). E' emersa tuttavia una migliore DFS a 10 anni (72.1% vs 69.1%, HR 0.89, P=0.04) e una migliore MFS (78% vs 75%, HR 0.82, p=0.02).

Sia nello studio MA.20 che in quello dell'EORTC, il braccio sperimentale prevedeva la RT sui drenaggi sovra-infraclaveari e IMN, per tale motivo non è chiaro se il vantaggio derivi dall'irradiazione delle stazioni linfonodali in toto, solo da quella sui drenaggi sovra-infraclaveari o solo sugli IMN.

### **3.7 VOLUMI, DOSI E TECNICHE DI IRRADIAZIONE**

**3.7.1** Quesito clinico: *Quali sono i volumi, le dosi e le tecniche d'irradiazione delle stazioni linfonodali?*

#### **3.7.1.1** Dati aggiornati di letteratura

Esistono diversi documenti a cui far riferimento per la definizione dei volumi linfonodali: "La Radioterapia dei Tumori della Mammella: Indicazioni e Criteri Guida" a cura del Gruppo di Lavoro AIRO per la Patologia Mammaria (1), l'atlante RTOG (57), l'atlante del Danish Breast Cancer Cooperative Group (58) e le Linee Guida ESTRO sulla delineazione del target volume per la radioterapia elettiva nell'early stage breast cancer (59).

Il frazionamento convenzionale è ancora considerato lo standard (10,60,61). Qualora venisse utilizzato uno schema ipofrazionato deve essere considerata la dose equivalente. Nello studio START Trial A, il trattamento dei linfonodi regionali è stato effettuato nel 14% dei casi; in 2 pazienti, randomizzate nel braccio dello

schema ipofrazionato 41.6 Gy in 13 frazioni, la dose totale somministrata alla fossa sovraclaveare è stata ridotta a 39 Gy a causa della sensibilità del plesso brachiale alla dose per frazione (62). Nello studio START Trial B il 7.4% delle pazienti randomizzate nel braccio ipofrazionato 40 Gy in 15 frazioni sono state sottoposte ad un trattamento radiante anche sulle stazioni linfonodali, senza particolari differenze rispetto al frazionamento standard (63). Una recente review, inoltre, ha esaminato i dati presenti in letteratura sull'irradiazione ipofrazionata delle stazioni linfonodali ascellari e sovraclaveari. Nonostante i dati siano limitati ad un piccolo sottogruppo di pazienti derivante da trial randomizzati (tra cui lo START A e B) e prospettici, i risultati sembrano promettenti, non evidenziando differenze sostanziali sia in termini di efficacia che di tossicità rispetto al frazionamento standard (64). Ovviamente sono necessari ulteriori studi di valutazione della schedula ipofrazionata sui linfonodi regionali.

Varie tecniche d'irradiazione sono state studiate e confrontate tra di loro al fine di ottimizzare il trattamento sulle strutture linfonodali (65,66). Per il trattamento degli IMN l'impiego delle tecniche ad intensità modulata ha mostrato un vantaggio dosimetrico nel risparmio degli organi a rischio (67,68). In ogni caso, la scelta di un trattamento con tecniche 3D CRT, IMRT statiche o rotazionali e la scelta delle geometrie, energie e pesi dei fasci è condizionata dalla morfologia del PTV, dalla conseguente distribuzione di dose e dalla necessità di risparmio degli organi a rischio (1).

### 3.7.1.2 Raccomandazione conclusiva

Per i volumi di trattamento è opportuno fare riferimento alle Linee Guida e agli Atlanti di contornazione già citati.

Nel trattamento precauzionale delle stazioni linfonodali regionali è ancora consigliato il frazionamento standard con dosi totali di 50 – 50,4 Gy. La tecnica d'irradiazione è da valutare in base alle apparecchiature a disposizione del singolo centro ed è condizionata dalla morfologia del PTV, distribuzione di dose, necessità di risparmio degli organi a rischio.

### 3.8 BIBLIOGRAFIA

1. La Radioterapia dei Tumori della Mammella: Indicazioni e Criteri Guida. Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica. Gruppo di lavoro AIRO per la Patologia mammaria, Novembre 2013
2. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b trial. *N Engl J Med* 1997; 337: 949-55
3. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 1641-8
4. Ragaz J, Olivetto IA, Spinelli JJ et al. Locoregional radiation therapy in patients with high-risk breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: 20-year results of the British Columbia randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 116-28
5. Van de Steen J, Soete G, Storme G. Adjuvant radiotherapy for breast cancer significantly improves overall survival: the missing link. *Radiother Oncol* 2000; 55: 263-272
6. Whelan TJ, Julian J, Wrigth J, et al. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1220-1229
7. Recht A, Gray R, Davidson NE, et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1689-1700
8. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2817-2827
9. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group): Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378: 1707-16
10. Sautter-Bihl ML, Sedlmayer F, Budach W et al. DEGRO practical guidelines: radiotherapy of breast cancer III-radiotherapy of the lymphatic pathways. *Strahlenther Onkol* 2014; 190: 342-351
11. Karlsson P, Cole BF, Cha BH, et al. Patterns and risk factors for locoregional failures after mastectomy for breast cancer: an International Breast Cancer Study Group report. *Ann Oncol* 2012; 23: 2852-2858
12. Strom EA, Woodward WA, Katz A et al. Clinical investigation: regional nodal failure patterns in breast cancer patients treated with mastectomy without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1508-1513
13. Yates L., Kirby A., Crichton S., et al. Risk factors for regional nodal relapse in breast cancer patients with one to three positive axillary nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 2093-2103

14. Yu JL, Park W, Huh SJ et al. Determining which patients require irradiation of the supraclavicular nodal area after surgery for N1 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 1135-1141
15. Livi L, Scotti V, Saieva C, et al. Outcome after conservative surgery and breast irradiation in 5717 patients with breast cancer: implications for supraclavicular nodal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 978-983
16. Lacour J, Bucalossi P, Caceres E et al. Radical mastectomy versus radical mastectomy plus internal mammary dissection: Five-years results of an international cooperative study. *Cancer* 1976; 37: 206-214
17. Hindie E, Groheux D, Hennequin C, et al. Lymphoscintigraphy can select breast cancer patients for internal mammary chain radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 1081-1088
18. Buchholz T. Internal mammary lymph nodes: To treat or not to treat. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 801-803
19. Freedman G, Fowble BL, Nicolaou N, et al. Should internal mammary lymph nodes in breast cancer be a target for the radiation oncologist? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 805-814
20. Marks L, Hebert ME, Bentel G, et al. To treat or not to treat the internal mammary nodes: A possible compromise. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 903-909
21. Taghian A, Jagsi R, Makris A, et al. Results of a survey regarding irradiation of internal mammary chain in patients with breast cancer: Practice is culture driven rather than evidence based. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 706-714
22. Jagsi R, Pierce L. Radiation therapy to the internal mammary nodal region in breast cancer: the debate continues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 813-815
23. Dai Kubicky C, Mongoue-Tchokote S, et al. Prognostic significance of the number of positive lymph nodes in women with T1-2N1 breast cancer treated with mastectomy: should patients with 1,2 and 3 positive lymph nodes be grouped together? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 85: 1200-1205
24. Kim S.I, Cho S.H, Lee J.S, et al. Clinical relevance of lymph node ratio in breast cancer patients with one to three positive lymph nodes. *Br J Cancer* 2013; 109: 1165-1171
25. Li Y, Moran MS, Huo Q, et al. Post - mastectomy radiotherapy for breast cancer patients with T1-T2 and 1-3 positive lymph nodes: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e81765-73
26. Karlsson P, Cole BF, Cha BH, et al. Patterns and risk factors for locoregional failures after mastectomy for breast cancer: an International Breast Cancer Study Group report. *Ann Oncol* 2012; 23: 2852-2858
27. Jia MM, Liang ZJ, Chen Q, et al. Effects of postmastectomy radiotherapy on prognosis in different tumor stages of breast cancer patients with positive axillary lymph nodes. *Cancer Biol Med* 2014; 11: 123-129



28. Tendulkar RD, Rehman S, Shukla ME, et al. Impact of postmastectomy radiation on locoregional recurrence in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes treated with modern systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: e577-e581
29. Harris EER, Freilich J, Lin H-Y et al. The impact of the size of nodal metastases on recurrence risk in breast cancer patients with 1-3 positive axillary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85: 609-614
30. Lu C, Xu H, Chen X. et al. Irradiation after surgery for breast cancer patients with primary tumours and one to three positive axillary lymph nodes: yes or no? *Curr Oncol* 2013; 20: 585-592
31. Recht A, Gray R, Davidson NE, et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1689-1700
32. Katz A, Strom EA, Buchholz TA, et al. Locoregional recurrence patterns after mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2817-2827
33. Taghian A, Jeong JH, Mamounas E, et al. Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4247-4254
34. Wallgren A, Bonetti M, Gelber RD et al. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1205-1213
35. Truong PT, Berthelet E, Lee J et al. The prognostic significance of the percentage of positive/dissected axillary lymph nodes in breast cancer recurrence and survival in patients with one to three positive axillary lymph nodes. *Cancer* 2005; 103: 2006-2014
36. Truong PT, Olivotto IA, Kader HA, et al. Selecting breast cancer patients with T1-T2 tumors and one to three positive axillary nodes at high postmastectomy locoregional recurrence risk for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1337-
37. Karlsson P, Cole BF, Price KN, et al. The role of the number of uninvolved lymph nodes in predicting locoregional recurrence in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2019-2026
38. Mac Donald SM, Abi-Raad E, Alm El-Din MA et al. Chest wall radiotherapy: middle ground for treatment of patients with one to three positive lymph nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 1297-1303
39. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group): Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-years recurrence and 20-year breast cancer mortality: Metanalysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomized trials. *Lancet* 2014; 383: 2127-35



40. Kunkler IH, Canney P, van Tienhoven G et al. Elucidating the Role of Chest Wall Irradiation in 'Intermediate-risk' Breast Cancer: the MRC/EORTC SUPREMO Trial. *Clin Oncol* 2008; 20: 31-34
41. Mukesh MB, Duke S, Parashar D, et al. The Cambridge post-mastectomy radiotherapy (C-PMRT) index: A practical tool for patient selection. *Radiother Oncol* 2014;110: 461-466
42. Aristei C, Leonardi C, Stracci F, et al. Risk factors for relapse after conservative treatment in T1-T2 breast cancer with one to three positive axillary nodes: results of an observational study. *Ann Oncol* 2011; 22: 842-847
43. Biancosino A, Bremer M, Karstens JH, et al. Postoperative periclavicular radiotherapy in breast cancer patients with 1-3 positive axillary lymph nodes. *Strahlenther Onkol* 2012; 188: 417-423
44. Rakha E.A, El-Sayed ME, Green AR, et al. Biological and clinical characteristics of breast cancer with single hormone receptor positive phenotype. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4772-4778
45. Parikh RR, Housman D, Yang Q, et al. Prognostic value of triple-negative phenotype at the time of locally recurrent, conservatively treated breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72: 1056-1063
46. Dings PJ, Elferink MA, Strobbe LJ, et al. The prognostic value of lymph nodes ratio in node – positive breast cancer: a Dutch nationwide population-based study. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2607-2614
47. Kim SI, Cho SH, Lee JS, et al. Clinical relevance of lymph node ratio in breast cancer patients with one to three positive lymph nodes. *Br J Cancer* 2013; 109: 1165-1171
48. Whelan TJ, Olivetto I, Parulekar WR, Ackerman I, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 23;373(4):307-16.
49. NCCN (National Comprehensive Cancer Network). Clinical Practice Guidelines in Oncology TM. NCCN Guidelines for Treatment of Cancer by site. Breast Cancer. Version 2.2015. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf).
50. Cardoso F, Kyriakides S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Senkus E, Thompson A, Zackrisson S. Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi7-vi23
51. Recht A, Edge SB, Solin LJ, et al. Postmastectomy Radiotherapy: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*, Vol. 19, Issue 5 (March 1), 2001: 1539-1569
52. Russel NS, Kunkler IH, van Tienhoven G. Determining the indications for post mastectomy radiotherapy: moving from 20th century clinical staging to 21st century biological criteria. *Ann Oncol* 2015; 26: 1043-1044
53. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 447-453

54. Jagsi R, Moran J, Marsh R, et al. Evaluation of four techniques using intensity-modulated radiation therapy for comprehensive locoregional irradiation of breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78: 1594-1603
55. Hennequin C, Bossard N, Servagi-Vernat S, et al. Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 86: 860-866
56. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular irradiation in breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 317-327
57. White J, Tai A, Arthur D, et al. Breast Cancer Atlas for Radiation Therapy Planning: Consensus Definitions. RTOG Radiation Therapy Oncology Group Web site. <http://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/BreastCancerAtlas.aspx>
58. Nielsen MH, Berg M, Pedersen AN et al. Delineation of target volumes and organs at risk in adjuvant radiotherapy of early breast cancer: National guidelines and contouring atlas by the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol* 2013; 52: 703-710
59. Offersen BV, Boersma LJ, Kirkove C et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiother Oncol* 2015; 114: 3-10
60. Andratschke N, Maurer J, Molls M, et al. Late radiation-induced heart disease after radiotherapy. Clinical importance, radiobiological mechanism and strategies of prevention. *Radiother Oncol* 2011; 100: 160-166
61. Belkacemi Y, Allab-Pan Q, Bigorie V, et al. The standard tangential fields used for breast irradiation do not allow optimal coverage and dose distribution in axillary levels I-II and the sentinel node area. *Ann Oncol* 2013; 24: 2023-2028
62. The START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial. *Lancet Oncol* 2008; 9: 331-341
63. The START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomized trial. *Lancet* 2008; 371: 1098-1107
64. Badiyan SN, Shah C, Arthur D, et al. Hypofractionated regional nodal irradiation for breast cancer: Examining the data and potential for future studies. *Radiother Oncol* 2014; 110: 39-44
65. Hernandez V, Arenas M, Muller K et al. An optimized posterior axillary boost technique in radiation therapy to supraclavicular and axillary lymph nodes: A comparative study. *Med Dosim* 2013; 38: 413-417
66. Sethi R.A, No H.S, Jozsef G, et al. Comparison of three dimensional versus intensity modulated radiotherapy techniques to treat breast and axillary level III and supraclavicular nodes in a prone versus supine position. *Radiother Oncol* 2012; 102: 74-81

- 67.** Ozyigit G, Gultekin M. Current role of modern radiotherapy techniques in the management of breast cancer. *World J Clin Oncol* 2014; 5: 425-439
- 68.** Ma J, Li J, Xie J, et al. Post mastectomy linac IMRT irradiation of chest wall and regional nodes: dosimetry data and acute toxicities. *Radiat Oncol* 2013, 8:81