

Recomendaciones de la Sociedad Venezolana de Mastología sobre radioterapia para el abordaje axilar en pacientes con cáncer de mama

Recommendations of the Venezuelan Society of Mastology on radiotherapy for axillary management in breast cancer patients

Fabio De Lima¹, César Pacheco², Felipe Saldivia², Ana Karina Ramírez³, Víctor Acosta Freites¹, Sara Altuna⁴, Juan Becker³, Eduardo Benavides¹, Gino Bianchi³, Alberto Cabello⁴, Alcira Capecci³, Analisa Careddu⁵, Liliana Castillo⁴, Anderson Cepeda¹, Marjorie Chaparro⁶, Alberto Contreras², Itza Contreras⁶, Elsa Di Leone⁴, Massiel Fernández², Eliana Flores⁶, Carlos Gadea², Elizabeth González¹, Ana Karina Gordillo⁵, Álvaro Gómez², Carlos Hernández¹, Jemcy Jahon⁵, Humberto López Fernández⁷, Enrique López-Loyo¹, Aisa Manzo⁶, Carmen E. Marin³, Francisco Menolascino³, Yamila Padrón Rincón⁴, Ricardo Paredes², Josepmilly Peña², Jorge Pérez Fuentes⁵, Antonio Petrilli², Adriana Pesci Feltri⁷, Oswaldo Ramos⁵, Ricardo Ravelo², Aldo Reigosa³, Juan Carlos Rodríguez Agostini², María Virginia Rojas⁵, Grace Socorro³, Jorge Uribe², Víctor Acosta Marín^{7*}

RESUMEN

Este documento presenta las recomendaciones de la Sociedad Venezolana de Mastología sobre el uso de radioterapia (RT) en el manejo axilar del paciente con cáncer de mama (CM). Se enfatiza la necesidad de individualizar el tratamiento, considerando la

evidencia reciente que apoya la desescalada en pacientes seleccionados. Se discute el papel de la RT en el manejo de la micrometástasis, destacando estudios que sugieren la sustitución de la disección axilar (DA) por RT en casos seleccionados. También se aborda la RT en pacientes con cirugía primaria, resaltando que puede ofrecer un control axilar comparable a la DA pero con menor morbilidad. Se analiza el abordaje

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2025.133.4.28>

¹Radioterapeuta, ²Cirujano oncólogo mastólogo, ³Anatomopatólogo, ⁴Oncólogo médico, ⁵Imagenólogo, ⁶Médico nuclear, ⁷Cirujano general mastólogo.

*Autor de Correspondencia: Dr. Víctor Acosta Marín, Presidente de la Sociedad Venezolana de Mastología. E-mail: Dr. victoracostamarin@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3614-7595>

Recibido: 11 de septiembre 2025
Aceptado: 8 octubre 2025

Sociedad Venezolana de Mastología. Junta Directiva 2023 - 2025 Presidente: Dr. Víctor Acosta Marín; Vicepresidente:

Dr. Humberto López Fernández; Secretaria: Dra. Elsa Di Leone; Subsecretaria: Dra. Adriana Pesci Feltri; Tesorera: Dra. María Teresa Coutinho; Bibliotecario: Dr. César Pacheco Porras; Vocal: Dr. Felipe Saldivia.

Coordinación Principal: Dr. César Pacheco Porras / Dr. Felipe Saldivia / Dr. Victor Acosta Marín

Coordinadores por Especialidad. Anatomía Patológica: Dra. Ana Karina Ramírez Cirugía: Dr. César Pacheco Porras; Imagenología: Dra. Analisa Careddu; Oncología Médica: Dra. María Teresa Coutinho; Radioterapia: Dr. Fabio De Lima; Médico Nuclear: Dra. Itza Contreras

loco-regional con RT en pacientes con afectación ganglionar extensa y pos-terapia neoadyuvante, así como esquemas de hipofraccionamiento. Finalmente, se presentan flujogramas y algoritmos para guiar la toma de decisiones según el estadio y tratamiento previos.

Palabras clave: Cáncer de mama, micrometastasis, radioterapia, terapia neoadyuvante, axilar.

SUMMARY

This document presents the recommendations of the Venezuelan Society of Mastology regarding the use of radiotherapy (RT) in the management of axillary lymph nodes in patients with breast cancer (BC). It emphasizes the need to individualize treatment, considering recent evidence supporting de-escalation in selected patients. The role of RT in the management of micrometastasis is discussed, with studies highlighting its potential to replace axillary dissection (AD) in selected cases. Radiotherapy (RT) in patients who have undergone primary surgery is discussed, noting that it offers axillary control similar to axillary dissection (AD) with reduced morbidity. The loco-regional approach with RT in patients with extensive nodal involvement and following neoadjuvant treatment is analyzed, along with hypofractionation schemes. Flowcharts and algorithms guide decisions based on staging and prior treatment.

Keywords: Breast cancer, micrometastasis, radiotherapy, neoadjuvant treatment, axillary.

INTRODUCCIÓN

La irradiación ganglionar en carcinomas invasores de la mama (CM) ofrece un beneficio sobre la sobrevida libre de enfermedad (SLE) del 10 % – 12 % y un aumento de la sobrevida global (SG) del 5 %, en pacientes con estadios localmente avanzados que recibieron terapia sistémica neoadyuvante y mastectomía radical (1-3). Sin embargo, en la actualidad hay suficiente evidencia para desescalar las modalidades terapéuticas principalmente en el contexto de la enfermedad temprana y localmente avanzada, pero con baja carga tumoral metastásica axilar, por lo que, ajustados a los estándares actuales y apoyados en la evidencia internacional más reciente, desde la Sociedad Venezolana de Mastología ofrecemos estas recomendaciones para el abordaje

axilar con radioterapia externa en pacientes con CM. Asimismo, enfatizamos la necesidad de que toda paciente con patología mamaria sea manejada en el seno de un equipo multidisciplinario altamente especializado en el área de la mastología.

Radioterapia en el manejo axilar del paciente con cáncer de mama y ganglio centinela positivo con micrometástasis

Las células tumorales aisladas (CTA) (grupo de 200 células o menos de 0,2 mm) representan la primera manifestación patológica de metástasis regional en el cáncer de mama, seguidas por la micrometástasis (MicroMt) (grupo pequeño de células tumorales de 0,2 a 2 mm). El significado pronóstico de la MicroMt aún es incierto y ha generado un amplio debate sobre si estos pacientes necesitan tratamiento adicional.

El estudio multicéntrico fase 3 IBCSG 23-01(4) sugiere que, en presencia de MicroMt, la RT puede reemplazar la disección axilar (DA), siguiendo el modelo del estudio ACOSOG Z0011(5). En estos casos, se recomienda irradiar solo los niveles I y II de la axila y, si se realiza la DA, no sería necesaria la radioterapia adyuvante (RTA). Sin embargo, existen datos robustos en la literatura que señalan que en pacientes con enfermedad en estadios tempranos y MicroMt ganglionar, especialmente aquellos con un solo ganglio afectado, la radioterapia postmastectomía (RTPM) no es estrictamente necesaria, pero podría tener un valor en casos con factores de riesgo adicionales, como edad < 40 años, alto grado histológico, multifocalidad/multicentricidad, ausencia de expresión de receptores hormonales o invasión linfovascular (6,7). Un metaanálisis y revisión sistemática publicado en 2025 por Zheng y col. (8) evaluó el efecto de la RT en la supervivencia de estos pacientes, concluyendo que no aporta beneficios significativos en términos de SG, supervivencia libre de enfermedad metastásica (SLEM) o control loco-regional (CLR). Por otro lado, debe tomarse en cuenta que el riesgo de recaída local pudiera aumentar con el número de ganglios afectados (≥ 3 ganglios con MicroMt) como factor de riesgo (7).

Aunque la evidencia indica que la RT posoperatoria no aporta beneficios claros en pacientes con N1mi, su indicación debe individualizarse. Se recomienda considerar la RT en pacientes con factores de alto riesgo de recaída locorregional, como edad < 40 años, alto grado nuclear, carcinoma de mama triple

negativo (CMTN), multicentricidad, multifocalidad o un mayor número de ganglios N1 mi afectados. En algunos casos, la RT puede sustituir la DA y, si se administra en la axila, debe incluir los niveles I y II.

Radioterapia en el manejo de la axila en el paciente con cáncer de mama tratado con cirugía primaria

La DA aumenta el CLR, pero puede cursar con importantes tasas de complicaciones como parestesias, linfedema, dolor y limitación de la movilización del hombro que pueden llegar a ser severas, con disminución de la calidad de vida. Es ahí donde la irradiación axilar luego de la biopsia del ganglio centinela (BGC) juega un papel importante, con la finalidad de omitir la DA en un grupo seleccionado de pacientes con CM en estadios tempranos. Dos trabajos, el estudio AMAROS (9) y el estudio OTOASOR (10), ambos ensayos aleatorizados, fase 3, compararon la RT vs. la DA en pacientes con CM T1-2, cN0, con BGC pN1 (1-2 ganglios), demostraron que la RT dirigida a los 3 niveles ganglionares axilares y a la fosa supraclavicular medial no es inferior a la DA en términos de SLE, SG y CLR de la enfermedad, pero, ofrecen una menor morbilidad en el miembro superior que la asociada a la DA. En la misma dirección, el estudio ACOSOG Z0011 (5), un ensayo multicéntrico, controlado y aleatorizado que seleccionó pacientes con CM T1-2, cN0 y posteriormente BGC positivo, comparó la cirugía preservadora de mama más BGC vs. DA. Las pacientes en el grupo de no DA recibieron RTE con campos tangenciales opuestos que, por extensión, incluían los niveles axilares I y II. Los resultados reportaron no inferioridad en la SG y SLE a 10 años en el grupo manejado con BGC más RT frente al grupo tratado con DA, pero demostraron mayores complicaciones locales en el miembro superior en el grupo tratado con DA.

La RT axilar en pacientes con CM primario T1-2 sin linfadenopatía palpable tras 1-2 GC positivos proporciona un control axilar excelente equiparable a la DA, pero con menor morbilidad en el miembro superior.

Radioterapia en el abordaje del drenaje axilar loco-regional del paciente con cáncer de mama y afectación ganglionar extensa

El estudio coreano KROG 08-06 (11), prospectivo, aleatorizado y multicéntrico presentó sus resultados

del seguimiento de 12 años sobre la necesidad de irradiación a la cadena mamaria interna (CMI) en pacientes con CM ganglios positivos manejadas con cirugía preservadora o mastectomía total más DA, observando que la inclusión de la CMI a los campos de RT axilar no mejora significativamente la SLE o tasas de mortalidad a los 7 años, sin embargo, en el subgrupo de pacientes con tumor de localización medial o central si hubo una mejoría significativa en las tasas de mortalidad y la SLE a distancia. El estudio de la EORTC 22922-10925, aleatorizado, multicéntrico que incluyó 46 servicios de RT oncológica de 13 países publicó sus resultados en el 2020, examinando el papel de la irradiación a la CMI y drenaje supraclavicular medial en pacientes con cáncer de mama estadios I al III con compromiso ganglionar o localización medial o central del tumor primario llevadas a mastectomía preservadora o a mastectomía total más DA (12). En los resultados, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la SG y la SLE a 15 años, pero sí hubo un beneficio en el brazo de las pacientes que recibieron RT en cuanto a la incidencia de recurrencia y mortalidad acumulada de un 3 %. El estudio danés DBCG-IMN, demostró el efecto de la irradiación a la CMI en pacientes con CM ganglio positivo (13). Los resultados de interés en este estudio fueron en el análisis de los subgrupos, describiendo un beneficio en la SG a 8 años de irradiación a la CMI en pacientes con tumores T3-T4, 4 a 9 ganglios positivos (pN2a), más de 10 ganglios linfáticos (pN3), alto grado de malignidad, localización del primario medial o centro mamaria y condición premenopáusica.

Radioterapia en el abordaje del drenaje axilar loco-regional del paciente con cáncer de mama posterior a quimioterapia neoadyuvante

La eficacia de la terapia neoadyuvante (TNA) continúa mejorando y cambiando el panorama del manejo terapéutico en las pacientes con cáncer de mama sobre todo con el aumento de las tasas de respuestas completas. Estudios sugieren que la irradiación regional nodal tiene beneficios en pacientes con CM y enfermedad avanzada de inicio (T3-T4) o alta carga metastásica nodal (cN2- cN3), sin embargo, una respuesta axilar completa indica un menor riesgo de recaída local y es donde se plantea si en algunos casos seleccionados puede omitirse la RT al drenaje linfático (14). Según el estudio SENTINA, el 70 % de los pacientes con GC positivo se negativizan

después de TNA, lo que proponen la omisión de la radioterapia axilar en dichos casos (15). Otro estudio retrospectivo que manejó una gran base de datos y destacó la importancia de la respuesta patológica del tumor para predecir el beneficio de la RT regional, indicó que casos inicialmente cN1+ y que luego de TNA resultaron en respuesta patológica completa ganglionar (ypN0), encontró beneficios de la RT cuando se asoció a factores como el tipo histológico, RH negativos, más que en la positividad ganglionar inicial, por lo que sugieren que la indicación de la RT regional debe decidirse en forma individualizada (16). El estudio coreano KROG- 16-16, evaluó pacientes con cáncer de mama infiltrante y ganglios clínicamente positivos con respuesta patológica completa luego de TNA donde los autores no evidenciaron beneficio de la RT nodal regional en cuanto a SG o SLE (17). Finalmente, el estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, fase 3, NSABP-51 evaluó los beneficios de ofrecer irradiación dirigida al drenaje linfático axilar para los pacientes clasificados como T1-T3 con ganglios positivos N1 (1-3 ganglios) que son llevados a QTNA y obtienen una respuesta patológica completa ganglionar (18). Los resultados del ensayo a los 5 años de seguimiento sugieren que los pacientes con ganglios axilares positivos (cN1) que después de la QTNA obtienen una respuesta patológica completa ganglionar (ypN0) tienen bajas tasas de recurrencia de la enfermedad y no tienen beneficios estadísticamente significativos de la irradiación ganglionar axilar. Estos resultados aportan datos importantes que proponen un cambio de paradigma, sin embargo, mientras se establece la conducta y en espera de nueva evidencia de otros estudios en progreso, debe decidirse el manejo de la radioterapia axilar de estos pacientes según los criterios actuales de enfocar el caso de acuerdo con el estadio inicial pre-quimioterapia y factores de riesgo como son la edad <40 años, tipo histológico, RH negativos.

Radioterapia al drenaje axilar loco-regional con esquema de hipofraccionamiento

El hipofraccionamiento en la RT en el cáncer de mama es actualmente una opción válida, segura y con resultados en el CLR y la supervivencia de las pacientes con tasas de efectos agudo y crónicos comparables con el fraccionamiento estándar (19-21). Sin embargo, la evidencia directa de usar esquemas hipofraccionados que incluyan el drenaje linfático axilar es un área de investigación en desarrollo y

evolución. Wang y col. , en una publicación fase 3, aleatorizada de no inferioridad incluyó pacientes de alto riesgo con ganglios N1-3, comparando un esquema de hipofraccionamiento de 4 350 Gy en 15 fracciones con en el esquema estándar de 5 000 Gy en 25 fracciones, no evidenciando diferencias en el CLR de la enfermedad y con toxicidades similares al esquema estándar aun cuando se extendieron los campos para irradiar los niveles ganglionares I-III y fosa supra clavicular (FSC) (22). Recientemente se publicaron los resultados de la extensión del estudio Fast Forward incluyendo la irradiación de los niveles axilares I-III y/o la FSC además de la mama o pared torácica con el esquema de a razón de 2 600 cGy en 5 sesiones de 520 cGy vs 4 000 cGy en 15 sesiones de 266 cGy, con resultados preliminares a 3 años de seguimiento que sugieren la no inferioridad del ultrafraccionamiento vs. el esquema hipofraccionado en cuanto a los efectos en la piel, quedando pendiente confirmar en un futuro la comparación de las tasas de recurrencia (23). Se esperan los resultados de estudios como el Alliance A221505 que en sus preliminares parecen demostrar la no inferioridad del hipofraccionamiento vs. el fraccionamiento estándar en cuanto al control de enfermedad y la toxicidad a largo plazo al incluir el drenaje linfático axilar.

Actualmente, y a pesar de no contar con evidencia de primer nivel, los estudios sugieren que es seguro utilizar esquemas hipofraccionados en campos que incluyan el drenaje linfático axilar (niveles I, II, III y FSC).

Flujogramas y algoritmos

Pacientes llevados a cirugía preservadora (CP + BGC) (Gráfico 1)

- A) Axila clínica negativa (cN0) y GC negativo (pN0(sn)): Enfermedad precoz tumores T1-T2: RTE adyuvante a la mama con o sin refuerzo al lecho quirúrgico de mama (según riesgo), No RTE a áreas ganglionares (axila-fosa)
- B) Axila clínica (cN0) negativa y GC positivo (pN1(sn))
 - B.1) 1-2 ganglios centinelas con macrometástasis (MacroMt): enfermedad precoz tumores T1-T2: RT a la mama con RT a áreas ganglionares (axila niveles I-II-III, y

fosa supraclavicular) con refuerzo a lecho quirúrgico de mama y axila (niveles I-II); se puede omitir DA, si se cuenta con posibilidad de RT (oportuna y de calidad).

Si le fue realizada una DA: RT a la mama y niveles no disecados.

T1-T2 N1mi: No DA y completar manejo con RT a mama y axila (nivel I-II) según factores de riesgo.

B.2) Más de 2 ganglios con MacroMt o N2/N3: DA, luego RTE a mama y RT áreas ganglionares (axila niveles I-II-III y FSC). Radioterapia nodal total (RTNT) (cadena mamaria interna según factores de riesgo: invasión linfovascular extensa, invasión perineural, multifocalidad, multicentricidad, número de ganglios comprometidos con microMt).

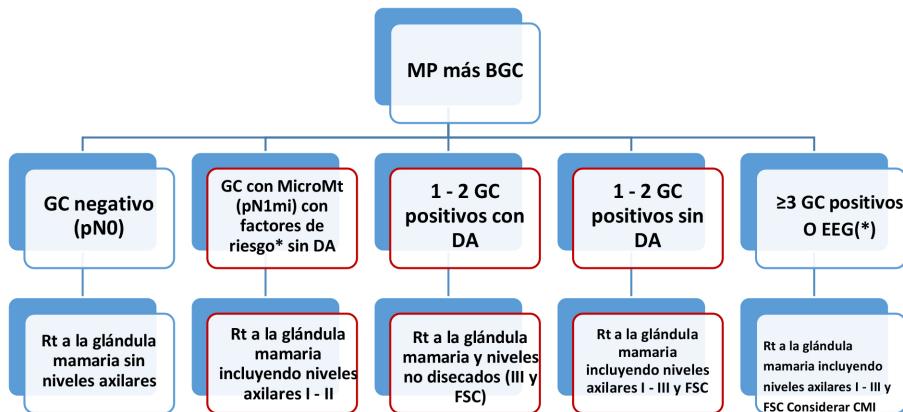


Gráfico 1. Pacientes sometidas a mastectomía preservadora más biopsia de ganglio centinela (24). *Factores de riesgo: Edad menor a 40 años, alto GH, receptores hormonales (*) EEG: Extensión extraganglionar.

Pacientes llevadas a mastectomía total / radical modificada (MT + BGC / MRM) (Gráfico 2 y 3)

A) Axila clínica negativa (cN0) y CG negativo (pN0). Enfermedad precoz tumores T1-T2: No RT a pared costal, No RT áreas ganglionares (axila-FSC)

B) Axila clínica negativa (cN0) y GC positivo (pN1(sn)):

B. 1) 1-2 ganglios centinelas con MacroMt: Enfermedad temprana tumores T1-T2: RT a pared costal y RT áreas ganglionares (axila niveles I-II-III y FSC). Se puede omitir DA si se cuenta con posibilidad de RTE oportuna y de calidad.

T1-T2 N1mi: No DA, y completar manejo con RT pared costal – RT áreas ganglionares (axila nivel I-II) según riesgo

T1 - T2 con 1 - 2 GC positivo con DA, RT, pared costal y áreas ganglionares: hallazgos anatomo-patológicos y factores de riesgo.

B.2) ≥3 GC con MacroMt o enfermedad macroscópica extensa (compromiso transcapsular, del tejido adiposo, etc.)

Cualquier T: MRM y luego RT pared costal y áreas ganglionares (axila nivel I-II-III y FSC) - RTNT según riesgo.

RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MASTOLOGÍA

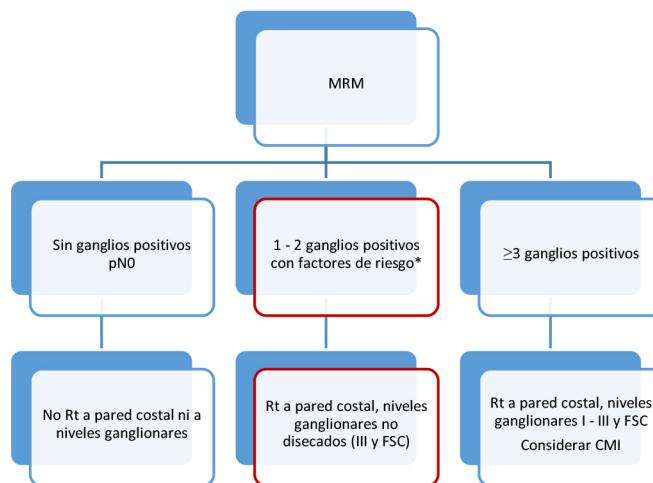


Gráfico 2. Pacientes llevadas a Mastectomía Total más BGC (MT + BGC), T1-T2 (24). *Factores de riesgo: Edad menor a 40 años, alto GH, receptores hormonales negativos, invasión linfovascular extensa, invasión perineural, multifocalidad, multicentricidad, número de ganglios comprometidos con microMt. (*) EEG: Extensión extraganglionar.

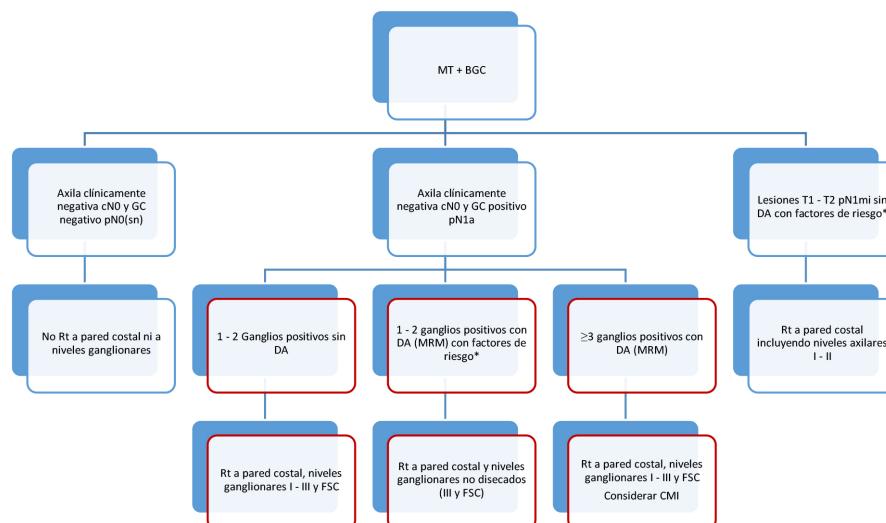


Gráfico 3. Pacientes llevadas a Mastectomía Radical Modificada (MRM), T1-T2 (24). *Factores de riesgo: Edad menor a 40 años, alto GH, receptores hormonales negativos, invasión linfovascular extensa, invasión perineural, multifocalidad, multicentricidad, número de ganglios comprometidos con microMt. (*) EEG: Extensión extraganglionar.

Pacientes tratados con terapia neoadyuvante (TNA). (Gráfico 4).

A) T1-T2-T3 Axila clínica positiva (cN1) al momento del diagnóstico: Confirmación diagnóstica: ecografía axilar + PAAF, con o sin marcaje de ganglios sospechosos.

A.1) Respuesta completa clínica post TNA (cN1 a y cN0): BGC o disección axilar dirigida (DAD).

BGC negativa (ypN0(sn)): RT puede sustituir la DA. Considerar respuesta del primario.

BGC positiva (ypN1(sn)): DA en MacroMt y en MicroMt considerar Subtipo molecular y número de

ganglios afectados. Luego RT a pared costal o mama, y áreas ganglionares (niveles axilares según hallazgos anatomo-patológicos y FSC) - RTNT según riesgo.

Nota: N1mi post TNA se considera respuesta parcial (ypN1).

A.2) Sin respuesta axilar completa post TNA (ypN1, MacroMt): DA, luego RTE a pared costal o

mama, y áreas ganglionares (niveles axilares según hallazgos anatomo-patológicos y FSC) - RTNT según riesgo.

B) T4cN0-N1/cualquierTcN2-N3: independiente de la respuesta se sugiere DA, luego RTE a pared costal o mama, y áreas ganglionares (axila niveles I-II-III, y FSC) -RTNT según riesgo.

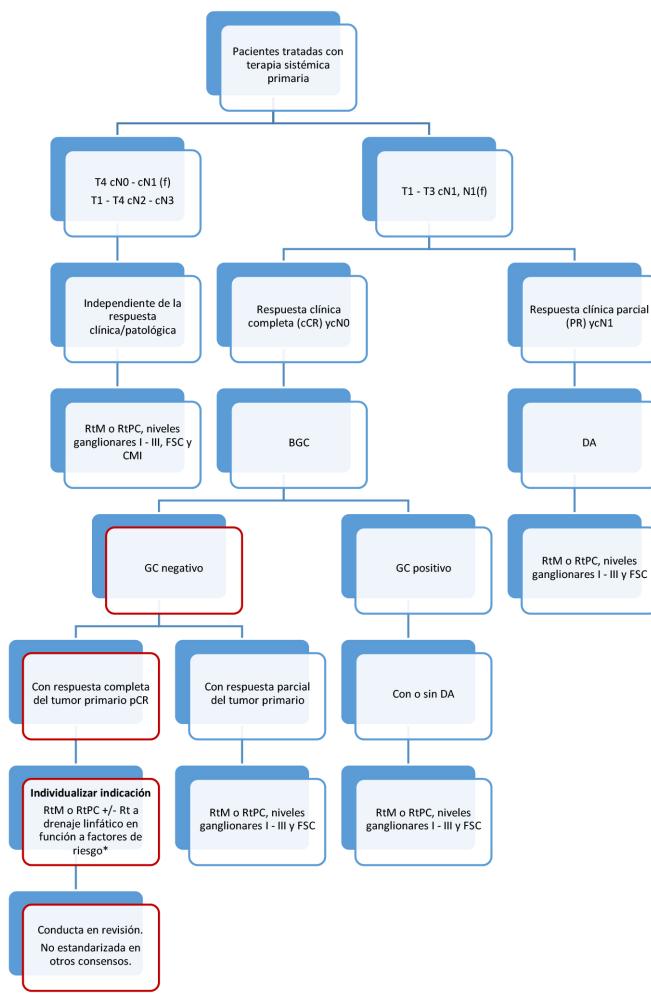


Gráfico 4. Radioterapia en pacientes tratadas con terapia sistémica neoadyuvante (24). *Factores de riesgo: Edad menor a 40 años, alto GH, receptores hormonales negativos, invasión linfovascular extensa, invasión perineural, multifocalidad, multicentricidad, número de ganglios comprometidos con microMt, márgenes positivos y EEG.

(*) EEG: Extensión extraganglionar. RtM: Radioterapia a la mama. RtPC: Radioterapia a la pared costal.

Consideraciones técnicas de la radioterapia

1. Simulación virtual:

A. Tomografía computarizada en equipo con mesa plana y accesorios de inmovilización para la reproductibilidad del posicionamiento entre cada fracción de la radioterapia.

B. Uso de fiduciarios en el contorno de la glándula mamaria o de la pared costal.

C. Adquisición de imagen basal y en inspiración forzada.

2. Delimitación de volúmenes de tratamiento y de órganos a riesgo:

A. Utilizar como referencia guías de RTOG (ASTRO) y ESTRO.

3. Planificación de radioterapia:

D. Debe realizarse mediante un software con posibilidad de planificación de técnicas avanzadas.

E. Técnicas recomendadas: conformada tridimensional (3DCRT), segmentación de campo, de intensidad modulada (IMRT), de arcos volumétricos modulados (VMAT), técnica híbrida y compensación electrónica..

F. Fraccionamiento de dosis:

i. Hipofraccionamiento moderado.

ii. Ultrahipofraccionamiento.

G. Aprobación de planificación en la unidad de física médica.

iii. Aprobación de curvas de isodosis e histogramas de dosis/volumen.

iv. Cumplimiento de restricción de dosis a órganos a riesgo.

4. Administración de tratamiento:

H. Verificación inicial mediante imágenes radiológicas 2D en sistemas con corrección automática de posición o por imágenes tridimensionales adquiridas en tomógrafo de haz cónico acoplado para radioterapia guiada por imágenes (IGRT).

I. Tratamiento a intervalo diario con verificaciones semanales.

REFERENCIAS

- Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cooperative Group 82 b Trial. *N Engl J Med.* 1997;337(14):949-955.
- Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, et al. Adjuvant Radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with Breast cancer. *N Engl J Med.* 1977;337:956-962.
- Overgaard M, Jensen M-B, Overgaard J, Hensen PS, Rose C, Andersson, 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(9165):1641-1648.
- Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. International Breast Cancer Study Group Trial23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel node micrometastasis (IBCSG 233-01): A phase 3 randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(4):297-305,
- Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Bausch P, Whitworth P, Blumencraze P, 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.
- Mamtani A, Patil S, Stempel M, Morrow M. Axillary Micrometastases and isolated tumor cells are not an indication for post-mastectomy radiotherapy in Stage 1 and 2 breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(8):2182-2188.
- Luo S, Fu W, Lin J, Zhang J, Song C. Prognosis and local treatment strategies of breast cancer patients with different numbers of micrometastatic lymph nodes. *World J Surg Onc.* 2023;21;202.
- Zheng J, Huang B, Chen Y, Chen Z. Effect of post-mastectomy radiation therapy on survival in breast cancer with lymph nodes micrometastases: A meta-analysis and systemic review. *Front Oncol.* 15:1489390.
- Bartels S, Donker M, Poncet C, Sauvé N, Straver M, van de Velde C, et al. Radiotherapy or Surgery of the Axilla After a Positive Sentinel Node in Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Controlled EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. *JCO.* 2022;41(12):2159.
- Sávolt Á, Péley G, Polgár C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovacs E, et al. Eight-year follow-up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment

- of the Axilla - Surgery or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(4):672-679.
11. Kim YB, Byun HK, Kim DY, Ahn SJ, Lee HS, Park W, et al. Elective Internal Mammary Node Irradiation in Women with Node-Positive Breast Cancer: Results of a Randomized, Phase 3 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;111(Supp 1):S1-S2.
 12. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E V, Budach V, Collette L, et al EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Group. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(4): 317-327.
 13. Thorsen LB, Offersen BV, Dano H, Berg M, Jensen I, Pedersen NA, et al. DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the effect of Internal Mammary Node Irradiation in Early-Node Positive Breast Cancer. *JCO.* 2016;34:314-320.
 14. Kishan UA, Mc Closkey S. Post mastectomy radiation therapy after neoadjuvant chemotherapy: Review and interpretation of available data. *Adv Med Oncol.* 2016;8(1) 85-97.
 15. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013;14(7):609-618.
 16. Kantor O, Pesce C, Singh P, Miller M, Tseng J, Wang CH, et al. Post Mastectomy Radiation Therapy and Overall Survival after Neoadjuvant Chemotherapy. *J Surg Oncol.* 2017;115:668-676.
 17. Chi WK, Park W, Choi DH, Kim YB, Kim JH, Kim SS, et al. Role of selective nodal irradiation in patients with ypN0 after neoadjuvant chemotherapy followed by breast-conserving surgery. (KROG 16-16). *Clin Breast Cancer.* 2019;19(1):78-86.
 18. Mamounas EP, Bandos H, White, JR, Julian TB, Khan AJ, Shaitelman SF, et al. Omitting Regional Nodal Irradiation after Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *N Eng J Med.* 2025;392:2113-2124.
 19. Yarnold J, Ashton A, Bliss J, Homewood J, Harper C, Hanson J, et al. Fractionation sensitivity and dose response of late adverse effects in the breast after radiotherapy for early breast cancer: Long-term results of a randomized trial. *Radiother Oncol.* 2005;75(1):9-17.
 20. START Trialists' Group; Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bliss JM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: A randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008;9(4):3313-3341.
 21. START Trialists' Group; Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bentzen SM, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: A randomised trial. *Lancet.* 2008;29;371(9618):1098-1107.
 22. Shu-Lian Wang, Hui Fang, Yong-Wen Song, Wei-Hu Wang, Che Hu, Yue-Ping Liu, et al. Hypofractionated versus conventional Fractioned Postmastectomy radiotherapy for patients with high-risk breast cancer: A randomized, non-inferiority, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):352-360.
 23. Brunt M, Cafferty F, Wheatley D, Sydenham M, Kirby A, Coles Ch, et al. Patient and clinical-assessed five-year normal tissue effects following one week versus three-week axillary radiotherapy for breast cancer: Results from the phase III FAST-Forward trial randomized nodal study. *Radiotherapy and Oncology.* 2025;207110915.
 24. Poortmans PM, Weltens C, Fortpied C, Kirkove C, Peignaux-Casasnovas K, Budach V, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I-III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(12):1602-1610. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021;22(1):e5.