

## Allegato 6 : Irradiazione delle stazioni linfonodali dell'ascella

A cura del Gruppo di Studio sui Tumori della Mammella

### Sottogruppo: irradiazione delle stazioni linfonodali dell'ascella - stato dell'arte

Coordinatore Gruppo di Studio: Maria Rosa LA PORTA ASL TO 4 (Ivrea) Radioterapia

Referente Sottogruppo: Andrea BALLARE' ASL VCO (Verbania) Radioterapia

Componenti del sottogruppo:

<b>Paolo Bagnasacco</b>	ASL BI (Biella) Radioterapia
<b>Mario De Liguoro</b>	ASL AT (Asti) Radioterapia
<b>Eleonora Ferrara</b>	AOU Novara (Novara) Radioterapia
<b>Enrica Manzin</b>	ASL TO4 (Ivrea) Oncologia
<b>Guido Mondini</b>	ASL TO4 (Ivrea) Chirurgia Generale Indirizzo Chirurgia Oncologica
<b>Renzo Orlassino</b>	ASL TO4 (Ivrea) Anatomia Patologica

Anno di pubblicazione 2020

## Irradiazione delle stazioni linfonodali dell'ascella: stato dell'arte

### Introduzione

Nell'ultimo decennio la dissezione linfonodale ascellare (ALND) non rappresenta più lo standard terapeutico nelle pazienti affette da carcinoma della mammella con linfonodo sentinella (SN) positivo; prevale infatti sempre più il concetto di de-intensificazione del trattamento dell'ascella.

Nell'ottica di migliorare la qualità di vita delle pazienti e personalizzare sempre di più le terapie sulla base dei profili immunoistochimici e biomolecolari, la necessità di eseguire una dissezione ascellare completa in caso di negatività clinica è stata messa in discussione. Nelle donne con carcinoma mammario e linfonodi clinicamente negativi l'introduzione della biopsia del linfonodo sentinella (SLNB) ha sostituito la ALND come standard per la valutazione dello stato linfonodale. Studi randomizzati hanno dimostrato una equivalenza tra le due metodiche in termini di OS e DFS in caso di SNLB negativo.

Gli studi presenti in letteratura, in caso di positività del SN, si focalizzano sia sull'omissione della linfoadenectomia, sia su un confronto tra la ALND versus la radioterapia (RT) che potrebbe rappresentare un'alternativa nella gestione dell'ascella.

I principali trial che hanno gradualmente portato ad una "practice-change" verso l'omissione della ALND nelle donne con carcinoma mammario T1-2 e 1-2 linfonodi sentinella positivi sono l'IBCSG 23-01 e l'ACOSOG Z0011.

Lo studio randomizzato IBCSG 23-01 è un trial europeo disegnato specificamente per valutare l'omissione della ALND in caso di linfonodo sentinella micrometastatico. I risultati a 10 anni, dimostrano equivalenza dei due bracci in termini di DFS (DFS 76.8% ALND vs 74.9% no ALND). All'analisi multivariata solo il diametro della neoplasia e il grading sono risultati predittivi della DFS. I risultati di tale studio hanno dimostrato che la ALND non è necessaria in caso di linfonodo sentinella micrometastatico, indipendentemente dal tipo di chirurgia mammaria.

Lo studio ACOSOG Z0011, in particolare, ha aperto la strada all'astensione da ulteriore chirurgia nelle pazienti con 1-2 macrometastasi nel linfonodo sentinella. I risultati dell'update dello studio, con follow up mediano di 9.3 anni, hanno confermato la non differenza prognostica significativa tra le pazienti sottoposte o meno a dissezione dopo riscontro di SN macrometastatico (le pazienti erano state sottoposte a chirurgia conservativa e avevano ricevuto adeguato trattamento adiuvante).

Le Linee Guida NCCN hanno incorporato tali raccomandazioni, mentre quelle NICE 2018 suggeriscono di proporre ancora la dissezione ascellare e di discutere in ambito multidisciplinare i rischi e i benefici dell'osservazione (Raccomandazione 1.4.8 [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).

Un documento di consenso della Rete Oncologica Piemonte Valle d'Aosta suggerisce di valutare l'omissione della dissezione ascellare in caso di SN macrometastatico, senza invasione della capsula linfonodale. (Statement del Gruppo di Studio sul carcinoma della mammella: omissione della dissezione ascellare in pazienti con linfonodo sentinella metastatico – micro e macrometastasi).

L'esistenza di diversi studi randomizzati in corso sulla possibilità dell'omissione della ALND dopo SN metastatico dimostra la continua evoluzione dell'argomento, in particolare ricordiamo uno studio italiano (SINODAR ONE), quello britannico (POSNOC), quello tedesco e austriaco (INSEMA), quello francese (SERC), quello svedese (SENOMAC) e quello danese (BOOG 2013-08).

Poichè la positività per metastasi del SN non determina una assoluta indicazione alla ALND, stanno inoltre emergendo studi che valutano persino l'utilità della stessa biopsia del linfonodo sentinella, come lo studio italiano SOUND e l'austriaco INSEMA (omissione del sentinella in pazienti in stadio clinico cT1 N0).

La miriade di studi testimonia l'interesse per la de-escalation nella gestione dell'ascella e i risultati che emergeranno dovrebbero fornire precise raccomandazioni da adottare.

### **Ruolo della radioterapia nel trattamento delle stazioni linfonodali ascellari come alternativa alla linfoadenectomia.**

Nell'ottica di una strategia terapeutica sempre più orientata a favore della preservazione d'organo e di tecniche chirurgiche mini-invasive, è stato ipotizzato un ruolo della Radioterapia (RT) nel trattamento delle stazioni linfonodali ascellari come alternativa alla linfoadenectomia.

In questo scenario, pur non essendo al momento disponibili in letteratura studi conclusivi che definiscano indicazioni, dosi e volumi ottimali, la RT potrebbe rappresentare, in particolari situazioni, un'alternativa in caso di omissione della linfoadenectomia ascellare.

Lo studio cardine che ha valutato il ruolo della RT delle stazioni linfonodali regionali in alternativa alla linfoadenectomia è il trial AMAROS.

Si tratta di uno studio di non inferiorità che ha randomizzato 1425 pazienti con neoplasia mammaria infiltrante in stadio T1-T2 cN0 sottoposte a chirurgia conservativa con evidenza di SLNB positivo a ALND versus RT su stazioni linfonodali ascellari II-II-III livello e parte mediale dei linfonodi sovraclaveari.

Nel gruppo ALND era ammessa dal protocollo l'irradiazione delle stazioni linfonodali in caso di  $\geq 4$  linfonodi positivi, con volumi e dosi in accordo ai protocolli interni di ciascun istituto. Il 90% delle pazienti in ciascun braccio ha ricevuto terapia medica adiuvante. L'end point primario era la recidiva ascellare a 5 anni. Lo studio risulta sottodimensionato per basso numero di eventi (4/744 recidive ascellari nel braccio ALND versus 7/681 nel braccio RT); tuttavia, ad un follow-up mediano di 6.1 anni le recidive ascellari nei due gruppi sono equivalenti. Il linfedema è risultato statisticamente significativamente maggiore nel braccio ALND (23%) rispetto al braccio RT (11%),  $p > 0.0001$ . Questo studio indica dunque che la radioterapia ascellare può essere presa in considerazione in caso di SLNB positivo ed omissione della dissezione ascellare; tuttavia il limitato numero di eventi (ricadute) e il follow-up relativamente breve rendono lo studio sottopotenziato. Ad oggi comunque la radioterapia sui livelli ascellari di I-II livello non può essere considerata una alternativa equipollente alla chirurgia. Un altro trial monoistituzionale che ha confrontato la ALND versus la RT ascellare è lo studio OTOASOR (Optimal Treatment Of the Axilla – Surgery Or Radiotherapy). Lo studio ha arruolato pazienti con neoplasia mammaria infiltrante  $cT \leq 3$  cN0; 474 casi con SLNB positivo sono state randomizzate a ALND versus RT sulle stazioni linfonodali ascellari e sovraclaveari (50Gy /25 frazioni). Ad un follow-up mediano di 8 anni non si è rilevata

una differenza statisticamente significativa tra i due trattamenti in termini di recidiva ascellare (2% ALND vs 1.7% RT), OS e DFS. Per quanto riguarda il linfedema il 15.3% delle pz nel braccio ALND e il 4.7% delle pazienti nel gruppo RT. Anche i dati di questo trial confermano i risultati dell'AMAROS.

Sempre nell'ambito dell'irradiazione delle stazioni linfonodali loco-regionali, sono stati pubblicati i risultati di due importanti studi randomizzati il MA 20 e l'EORTC 22922.

Il MA 20 ha valutato il ruolo di una irradiazione linfonodale comprensiva della catena mammaria interna e dei linfonodi sovraclavari nelle pazienti con linfonodi ascellari positivi o con linfonodi ascellari negativi ma ad alto rischio ( $cT \geq 3$ ;  $\geq 2$  cm con  $< 10$  linfonodi asportati e almeno 2 fattori prognostici negativi quali G3, invasione linfovaskolare o assetto recettoriale negativo). Ad una mediana di follow-up di 9.5 anni non ci sono state differenze statisticamente significative in termini di OS; tuttavia la irradiazione linfonodale ha dimostrato un beneficio in termini di DFS (82% nel braccio RT vs 77% nel gruppo di controllo,  $p=0.01$ ). Nel gruppo RT si è registrato una maggiore percentuale di tossicità polmonare G2 (1.2% vs 0.2%) e di linfedema (8.4% vs 4.5%).

Lo studio EORTC 22922 ha invece valutato il ruolo dell'irradiazione profilattica della catena mammaria interna e dei linfonodi sovraclavari nelle pazienti con neoplasia mammaria in stadio I e II o III con neoplasie in sede centrale/quadranti interni indipendentemente dallo stato linfonodale ascellare o in neoplasie ai quadranti esterni con pN1. Sono state arruolate sia pazienti candidate a chirurgia conservativa che mastectomia; in caso di SNLB positivo è stata eseguita ALND. Le pazienti sono state randomizzate a RNI versus no RNI. I risultati a 10 anni mostrano un incremento della DFS e della distant DFS nel braccio di intervento.

Considerando i dati di letteratura ad oggi disponibili, le evidenze e le limitazioni degli studi pubblicati, le Linee Guida Internazionali NCCN ed ESMO indicano l'omissione della dissezione ascellare in caso di sentinella micro o macrometastatico in stadio clinico cT1-2 e basso carico di malattia ascellare (1-2 pN+) sulla scorta dei dati a 10 anni dello Z0011. Dopo ALND non vi è indicazione ad irradiazione della parte asportata dell'ascella, tranne nei casi di evidente malattia residua dopo l'intervento chirurgico. Dopo una SLNB positiva senza ALND successiva, la radioterapia ascellare può rappresentare una alternativa ad oggi ancora non considerata comunque equipollente.

I dati disponibili in letteratura e gli studi attualmente in corso, provvederanno a fornire maggiori evidenze ed a chiarire il ruolo della radioterapia nella irradiazione delle stazioni linfonodali locoregionali. In attesa di tali risultati, la definizione della strategia terapeutica, nell'ambito della discussione multidisciplinare, può essere supportata dall'identificazione delle pazienti con fattori prognostici sfavorevoli che possano maggiormente beneficiare dell'intensificazione dei trattamenti.

A tale riguardo hanno assunto un ruolo sempre più importante nelle scelte terapeutiche fattori prognostici, quali dimensioni tumorali, grado nucleare, stato recettoriale, presenza di invasione linfovaskolare, lo stato di HER2, rapporto tra numero di linfonodi positivi e numero di linfonodi escisi, estensione extracapsulare nella metastasi linfonodale, età della paziente etc.

## Note di tecnica, volumi, dose e frazionamento

L'approccio terapeutico nei confronti della malattia linfonodale nel tumore della mammella è stato notevolmente influenzato dal miglioramento di efficacia delle terapie sistemiche così come dall'utilizzo di tecniche radioterapiche che, nel corso delle ultime decadi, hanno drasticamente ridotto gli effetti collaterali acuti e tardivi del trattamento radiante stesso.

L'implementazione delle moderne tecniche radioterapiche, in grado di erogare trattamenti altamente conformati, richiede tuttavia un'accurata conoscenza anatomica dei volumi bersaglio, al fine di minimizzare il rischio di geographic miss e risparmiare gli organi a rischio. In letteratura, è segnalata una variabilità significativa intra ed inter-osservazionale nella definizione del CTV (clinical target volume) linfonodali che deve necessariamente comprendere i linfonodi di I-II livello (III livello opzionale).

Nell'ottica di un'ottimizzazione e di una maggiore standardizzazione dei trattamenti radioterapici, è opportuno riferirsi a Linee Guida e agli Atlanti per la definizione dei volumi linfonodali (AIRO, RTOG, Danish Breast Cancer Cooperative Group e ESTRO).

Nel tumore della mammella in stadio iniziale (pT1-T2, pN0- pN1), incluse le pazienti con limitato numero di linfonodi positivi dopo SLNB trattate con chirurgia conservativa, le Linee Guida ESTRO sono da preferire, viceversa per le pazienti in stadio avanzato, l'atlante RTOG rappresenta la Linea Guida di scelta.

Le raccomandazioni ESTRO evidenziano l'impossibilità di stilare linee guida diffusamente applicabili per la definizione del PTV (Planning Target Volume) a causa dei molteplici fattori che condizionano l'entità dei margini da applicare, quali i sistemi di imaging utilizzati, la frequenza dei controlli, le apparecchiature a disposizione, la tecnica e le dosi utilizzate, il controllo o meno dell'organ motion, i sistemi di contenzione, l'anatomia della paziente, l'esperienza del singolo Centro, l'utilizzo di protocolli di correzione degli errori.

I principali studi che mettono a confronto la ALND vs RT utilizzano, nel trattamento delle stazioni linfonodali regionali, il frazionamento convenzionale. In particolare lo studio EORTC 10981-22023 AMAROS prevedeva per le pazienti randomizzate nel braccio l'irradiazione delle stazioni linfonodali ascellari (I-II-III livello) e parte mediale dei linfonodi sovraclaveari alla dose di 50 Gy in 25 frazioni. Anche nello studio OTOASOR la radioterapia è stata erogata sulle stazioni linfonodali ascellari e sovraclaveari con una dose di 50 Gy in 25 frazioni.

Nello studio ACOSOG Z0011, l'89% delle 605 pazienti analizzate sono state sottoposte a radioterapia della mammella e nel 15% l'irradiazione è stata estesa anche ai linfonodi sovraclaveari. I campi tangenti alti sono stati utilizzati nel 50% delle pazienti sottoposte a ALND e nel 52.6% delle pazienti sottoposte a sola SNLB (dose: 50 Gy in 25 frazioni) con la possibile somministrazione di una dose più elevata al I° e II° livello ascellare, rispetto ai campi tangenti standard. Non sono, peraltro, disponibili dati certi relativi allo studio

ACOSOG sulla dose somministrata ai linfonodi ascellari nei diversi Centri per la disomogeneità del contouring e della pianificazione, correlata non solo all'operatore ma anche alla morfologia delle pazienti. Anche negli studi randomizzati EORTC 22922-10925 e Z0011 il trattamento radioterapico prevedeva una dose di 50 Gy con frazionamento standard comprendendo l'irradiazione delle stazioni linfonodali.

È stata recentemente condotta una revisione degli studi randomizzati MA.20, EORTC 22922-10925, AMAROS e Z0011 per stimare la distribuzione di dose ai linfonodi locoregionali in base alle tecniche di trattamento utilizzate. Negli studi AMAROS e MA.20 la dose stimata ai linfonodi

ascellari di I e II livello è stata elevata (dose media compresa tra  $48.5 \pm 7.9$  Gy e  $52.2 \pm 7.8$  Gy). Negli studi Z0011 e EORTC non era prevista l'irradiazione intenzionale delle stazioni linfonodali ascellari di I e II livello nei volumi bersaglio. Gli autori concludono che probabilmente l'uso di ampi volumi target non sono giustificati in tutte le pazienti per riprodurre il beneficio clinico ottenuto nei trial, limitando trattamenti più intensificati alle sole pazienti ad alto rischio.

I dati riguardanti l'impiego dell'ipofrazionamento nell'irradiazione linfonodale locoregionale sono ad oggi limitati. Nello studio START Trial A, il trattamento dei linfonodi regionali è stato effettuato nel 14% dei casi; 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. Nonostante i dati siano limitati ad un piccolo sottogruppo di pazienti i risultati non evidenziando differenze sostanziali sia in termini di efficacia che di tossicità rispetto al frazionamento standard.

Singole esperienze monoistituzionali prospettiche e retrospettive hanno valutato in termini di efficacia e tossicità l'applicazione di differenti schedule di ipofrazionamento nel trattamento dei volumi più estesi e complessi che caratterizzano l'irradiazione locoregionale senza evidenziare una maggiore incidenza di tossicità correlata al regime di ipofrazionamento impiegato, in particolare non è stato riscontrato un incremento di tossicità polmonare, linfedema o plessopatia brachiale.

In considerazione di tali evidenze, il regime ipofrazionato deve essere valutato in base alla tecnologia disponibile e all'esperienza del singolo Centro, potendo divenire opzione terapeutica consigliata anche nel trattamento di pazienti con coinvolgimento linfonodale da sottoporre a trattamento radiante locoregionale.

La scelta della tecnica per l'irradiazione delle stazioni linfonodali, è condizionata da vari fattori in particolare dalla morfologia del PTV, dalla conseguente distribuzione di dose e dalla necessità di risparmio degli organi a rischio. Molti studi hanno confrontato tra loro diverse tecniche al fine di ottimizzare il trattamento sulle strutture linfonodali. In particolare è stato dimostrato un potenziale vantaggio in termini dosimetrico e nel risparmio degli organi a rischio con tecnica a intensità modulata (IMRT).

Un recente studio di Belkacemi ha confrontato dal punto di vista dosimetrico l'irradiazione dei linfonodi ascellari con tecnica 3D conformazionale vs IMRT ottenendo un vantaggio in termini di distribuzione e omogeneità di dose al bersaglio e di risparmio degli organi a rischio a favore dell'IMRT; pertanto gli autori concludono a favore dell'utilizzo della radioterapia a intensità modulata per il trattamento dell'ascella

nelle pazienti con limitato coinvolgimento di malattia alla SLNB senza una ulteriore ALND. Va comunque precisato che le tecniche di conformazionali sono da considerarsi adeguate.

### **Indicazioni alla radioterapia adiuvante sui linfonodi loco regionali dopo trattamento sistemico neoadiuvante**

Dopo trattamento sistemico neoadiuvante le indicazioni alla radioterapia adiuvante ed i volumi di trattamento sono ancora oggi oggetto di discussione, in quanto le attuali indicazioni derivano da studi retrospettivi, spesso impieganti farmaci diversi da quelli attualmente utilizzati in clinica e disegnati per avvalorare l'efficacia degli schemi chemioterapici e non la reale efficacia della radioterapia.

Dello studio randomizzato prospettico NSABP B-51/RTOG 1304 disegnato a scopo non sono ancora disponibili i risultati.



Da ricordare anche lo studio ALLIANCE A011202 randomizza pazienti a dissezione linfonodale versus non ulteriori terapie chirurgiche (prevedendo l'irradiazione regionale linfonodale ) nei casi con documentato coinvolgimento linfonodale clinico all'esordio e SN positivo dopo terapia medica neoadiuvante.

Nelle pazienti con carcinoma mammario trattate con terapia medica neoadiuvante e chirurgia con dissezione linfonodale ascellare, l'irradiazione delle stazioni linfonodali dovrebbe essere proposta in presenza di linfonodi patologici dopo terapia medica neoadiuvante per ridurre il rischio di recidiva locoregionale, come dimostrato dallo studio NASABP 18 e B-27.

Nelle pazienti con risposta linfonodale patologica completa alla terapia sistemica, il tasso di ricadute regionali sembra sufficientemente basso per valutare l'omissione della radioterapia delle stazioni linfonodali, ma, in relazione alle insufficienti evidenze scientifiche, non può essere escluso un beneficio della radioterapia per alcuni sottogruppi ad alto rischio (es. triplo negative).

Per le pazienti con carcinoma mammario clinicamente positivo all'esordio per interessamento ascellare di malattia, avviate a terapia medica neo-adiuvante con risposta clinico-radiologica e successiva biopsia del linfonodo sentinella risultata negativa, la radioterapia sulle stazioni linfonodali non dovrebbe essere eseguita, poiché tali pazienti potrebbero essere considerate a basso rischio di recidiva locoregionale. Tuttavia il parere non è unanime e si attendono i risultati degli studi clinici randomizzati in corso.

A livello nazionale è stato avviato lo studio NEONOD 2, studio clinico non controllato e di non inferiorità, per verificare se l'omissione di intervento sui linfonodi ascellari nelle pazienti con SLNypN1mi, dopo terapia medica neoadiuvante, non comporti peggioramento significativo nella sopravvivenza o nel rischio di recidiva locoregionale o a distanza rispetto a pazienti con SLN negativo (SNLypN0) per cui l'omissione di trattamento ascellare rappresenta attualmente il trattamento standard.

## **Considerazioni conclusive**

La deintensificazione del trattamento ascellare è sicuramente la strada da percorrere. Considerando i dati di letteratura ad oggi disponibili, le evidenze e le limitazioni degli studi pubblicati le linee guida internazionali NCCN ed ESMO indicano l'omissione della dissezione ascellare in caso di sentinella micro o macrometastatico in caso stadio clinico cT1-2 e basso carico di malattia ascellare (1-2 pN+) sulla scorta dei dati a 10 anni dello Z0011 con categoria di evidenza I-IIA. Dopo ALND non vi è indicazione ad irradiazione della parte asportata dell'ascella, tranne nei casi di evidente malattia residua dopo l'intervento chirurgico. Dopo un SLNB positivo senza ALND successivo, la radioterapia ascellare può rappresentare una alternativa ad oggi ancora *non considerata comunque equipollente*. Non vi è consenso su quali siano i livelli di linfonodi ascellari da comprendere nel trattamento radioterapico. Fondamentale risulta quindi la discussione collegiale dei casi e la valutazione attenta dei fattori di rischio tra cui l'entità del coinvolgimento nodale, il diametro, il grading, la presenza di l'invasione vascolare e la sede del tumore.

Si avverte la necessità di una standardizzazione del percorso terapeutico ottenibile con la partecipazione a studi clinici controllati disegnati per meglio stratificare i pazienti che possono realmente trarre un vantaggio dall'irradiazione delle stazioni linfonodali, dal perfezionamento di nomogrammi e dalla maggiore inclusione della biologia del tumore per ottenere trattamenti sempre più personalizzati.

## Bibliografia

1. Linee Guida Aiom Neoplasie della mammella. Edizione 2019
2. NCCN Guidelines v. 6.2020” (8/09/2020)
3. Best Clinical Practice nella Radioterapia dei Tumori della Mammella 2019. GRUPPO DI COORDINAMENTO AIRO MAMMELLA triennio 2017-2019
4. Statement del gruppo di studio sul carcinoma della mammella sull'omissione della dissezione ascellare in pazienti con linfonodo sentinella positivo. (A cura del Gruppo di Studio tumori della mammella Rete Oncologica piemonte e Valle d'Aosta
5. 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.
6. 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.
7. 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
8. Gokoulakrichenane Loganadane, Pauline T. Truong, Alphonse G. Taghian, Dusanka Tesanovic, Mawei Jiang, Fady Geara, Meena S. Moran, Yazid Belkacemi. Comparison of Nodal Target Volume Definition in Breast Cancer Radiation Therapy According to RTOG Versus ESTRO Atlases: A Practical Review From the TransAtlantic Radiation Oncology Network (TRONE). *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 107, No. 3, pp. 437 e 448, 2020
9. Kai Joachim Borm, Markus Oechsner, Mathias Düsberg, Gabriel Buschner, Wolfgang Weber, Stephanie Elisabeth Combs, Marciana-Nona Duma. Irradiation of regional lymph node areas in breast cancer – Dose evaluation according to the Z0011, AMAROS, EORTC 10981-22023 and MA-20 field design *Radiotherapy and Oncology* 142 (2020) 195–201
10. Bellefqih S, Elmajjaoui S, Aarab J, et al. Hypofractionated regional nodal irradiation for women with node-positive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97: 563-570
11. Leong N, Truong PT, Tankel K, et al. Hypofractionated Nodal Radiation Therapy for Breast Cancer Was Not Associated With Increased Patient-Reported Arm or Brachial Plexopathy Symptoms. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, Vol. 99, No. 5, pp. 1166e1172, 2017
12. Ozyigit G, Gultekin M. Current role of modern radiotherapy techniques in the management of breast cancer. *World J Clin Oncol* 2014; 5: 425-439
13. Belkacemi Y, Loganadane G, Ghith S, Li X, Majdoul S, Grellier N, et al. Axillary nodal irradiation practice in the sentinel lymph node biopsy era: Comparison of the contemporary available 3D and IMRT techniques. *Br J Radiol* 2020; 93: 20190351)