



PSDTA Tumori della mammella

Allegato 6 : Irradiazione delle stazioni linfonodali dell'ascella nell'era della de-intensificazione chirurgica Stato dell'arte

A cura del Gruppo di Studio sui Tumori della Mammella

Anno di pubblicazione 2025

Introduzione.

L'entità dell'interessamento linfonodale a livello ascellare resta uno dei più importanti predittori di sopravvivenza nei tumori della mammella per qualsiasi stadio di malattia. Tuttavia, nell'ottica di migliorare la qualità di vita delle pazienti e con la maggior conoscenza delle caratteristiche biologiche che ha portato all'avvento delle target therapy, la necessità di eseguire una stadiazione chirurgica dell'ascella è stata messa in discussione.

A partire dagli anni '90 la linfadenectomia sistemica (ALND) è stata progressivamente sostituita dalla tecnica del linfonodo sentinella (SLNB), come nuovo standard of care in caso di negatività clinico-strumentale del linfonodo ascellare (1;2).

Negli ultimi decenni il ruolo stadiativo della chirurgia ascellare si è ulteriormente evoluto. Sono stati condotti studi clinici randomizzati rivolti a due specifici quesiti: uno la necessità di eseguire la ALND in tutti i casi di positività del linfonodo sentinella; il secondo circa la necessità di eseguire la biopsia del linfonodo sentinella in tutti i casi di neoplasia mammaria con negatività clinico-strumentale dell'ascella (3).

La de-intensificazione chirurgica dell'ascella nel tumore della mammella ha configurato nuovi scenari clinici che pongono specifici quesiti riguardo indicazioni e volumi del successivo trattamento radioterapico adiuvante: omissione della stadiazione chirurgica ascellare nella neoplasia mammaria a basso rischio; chirurgia up front con omissione della ALND in caso di positività del linfonodo sentinella; omissione della ALND ed irradiazione delle stazioni linfonodali elettive dopo terapia sistemica neoadiuvante.

1. Omissione della stadiazione chirurgica ascellare nella neoplasia mammaria a basso rischio cN0.

Due studi randomizzati (SOUND e INSEMA) si sono posti come quesito la possibilità di omettere la biopsia del linfonodo sentinella in caso di negatività clinica e/o ecografica dei linfonodi ascellari (cN0) in neoplasia della mammella infiltrante a basso rischio (4;5).

Lo studio SOUND ha incluso 1405 donne con carcinoma mammario invasivo del diametro < 2 cm e con negatività clinica ed ecografica ascellare (cN0), randomizzate a SLNB vs no SLNB; non erano indicati limiti di età. L'endpoint primario era la distant disease free survival (DDFS); la differenza in termini di 5y-DDFS si è dimostrata non statisticamente significativa nei due gruppi (1.7% nel gruppo SLNB vs 1.6% nel gruppo no SLNB) (4). Nel gruppo di pazienti cN0 candidate a SLNB si è registrato un 13% con positività da 1 a 3 linfonodi e solo lo 0.6% con ≥ 4 linfonodi positivi.

Lo studio INSEMA ha dimostrato la non inferiorità in termini di invasive-disease-free-survival (IDFS) dell'omissione della biopsia del linfonodo sentinella in pazienti cN0 (clinico) con malattia infiltrante di diametro < 5 cm (T1 o T2) candidate a chirurgia conservativa (follow up mediano di 73.6 mesi) (5). Nel gruppo di pazienti sottoposte a SLNB la percentuale di pN1 e pN2 è risultata rispettivamente 14.1% e 0.2%.

Va sottolineato come in entrambe gli studi esistano delle categorie di pazienti meno rappresentate:

- pazienti con età < 50 anni (18.6% SOUND; 10.6% INSEMA);
- pazienti in pre-menopausa (21.3% SOUND)
- G3 (18% SOUND; 3.6% INSEMA)
- Ki-67 $\geq 20\%$ (36% SOUND); Ki-67 > 20% (12.9% INSEMA);
- Her 2 + (6.8% SOUND; 3.6% INSEMA);
- Malattia triplo negativa (5.4% SOUND; 1.2% INSEMA)
- Carcinoma lobulare infiltrante (8.5% SOUND; 12.7% INSEMA)

Per quanto riguarda la radioterapia, in entrambe i due studi randomizzati il trattamento adiuvante è stato considerato parte integrante del trattamento locale a completamento della chirurgia conservativa; non era prevista l'opzione dell'omissione.

Il protocollo dello studio SOUND non dava indicazioni specifiche di volumi, dosi o modalità. Era consentita sia l'irradiazione parziale della mammella (PBI) che l'irradiazione di tutta la ghiandola mammaria residua (WBI). L'80% delle pazienti è stata sottoposta a WBI con schedula considerata standard of care nel centro partecipante. Circa il 10% delle pazienti ha ricevuto solo IORT con dose di 21 Gy, mentre circa 4-5% nei due bracci ha ricevuto un boost di IORT di 12 Gy sul letto chirurgico (4).

Nel trail INSEMA la PBI non era consentita. Le pazienti in accordo con il protocollo hanno ricevuto WBI con schedula inizialmente a frazionamento convenzionale (1.8-2 Gy/fr in 25-28 fr) poi, per emendamento fu consentito moderato ipofrazionamento (40Gy in 15 fr). Era consentita l'omissione del boost di radioterapia sul letto chirurgico nelle pazienti con età > 60 anni e fattori prognostici positivi (5). La pubblicazione di una revisione centrale dei piani di cura di 276 pazienti incluse nell'INSEMA trial ha evidenziato come come il 50% delle pazienti abbia ricevuto incidentalmente circa l'85% della dose prescritta al livello ascellare I (6). Considerando tuttavia che l'85% delle pazienti incluse nel gruppo

SLNB è risultata pN0, come sottolineano le linee guida ASCO 2025, resta da chiedersi quale sia il valore terapeutico della dose incidentale ricevuta dal I livello ascellare in tale setting (7).

Sebbene né il trial SOUND, né il trial INSEMA abbiamo considerato l'omissione della radioterapia adiuvante oltre che della biopsia del linfonodo sentinella, per caratteristiche cliniche e biologiche, buona parte delle pazienti incluse in questi studi potrebbero rientrare nei criteri di inclusione del CALGB 9394 (8) e del PRIME II trial (9), aprendo un ulteriore elemento di discussione nell'ambito della de-intensificazione dei trattamenti loco-regionali che futuri trial randomizzati chiariranno.

Indicazioni delle principali linee guida relativamente alla omissione del SLNB?

- A) ASCO Guideline (7): non si hanno dati direttamente dai trial SOUND e INSEMA relativi all'impatto dell'omissione del linfonodo sentinella sulla successiva indicazione a radioterapia adiuvante (volumi, tecniche e dosi), considerata comunque mandatoria in entrambe gli studi. Tuttavia, sulla base dei trial CALGB 9343 e PRIME II, in attesa dei risultati dell'EUROPA Trial, si può considerare l'omissione sia della biopsia del linfonodo sentinella che della RT adiuvante in pazienti con neoplasia infiltrante con età > 65 anni in stadio T1, ER positivo, HER 2 negative, cN0 candidate ad endocrinoterapia adiuvante.
- B) NCCN Guideline v 4.2025 (10): nelle pazienti con neoplasia infiltrante di età ≥70 anni, T1, ER positivo, HER 2 negativo, cN0 è possibile l'omissione della biopsia del linfonodo sentinella. Inoltre, considera l'omissione del trattamento radioterapico adiuvante in pazienti che rientrano nei criteri di inclusione del CALGB 9343 (≥70 anni, ER +, Her 2 -, cN0 T ≤ 2cm) o del PRIME II trial (≥ 65 anni, ER +, HER 2-, pN0 sn, T ≤ 3cm)
- C) ESMO Guideline 2024 (11): la stadiazione dell'ascella con biopsia del linfonodo sentinella è considerata lo standard of care anche per Early Breast Cancer.

2. Chirurgia up front con omissione della ALND in caso di positività del linfonodo sentinella.

Gli studi presenti in letteratura, in caso di positività del linfonodo sentinella, si focalizzano sia sull'omissione della ALND, sia su un confronto tra ALND versus radioterapia su stazioni linfonodali ascellari (RT) come alternativa alla ALND.

- Omissione della linfadenectomia in caso di linfonodo sentinella positivo.

I principali trial che hanno gradualmente portato ad una "practice-change" verso l'omissione della ALND nelle donne con carcinoma mammario invasivo T1-2 e 1-2 linfonodi sentinella positivi sono l'IBCSG 23-01 e l'ACOSOG Z0011 (12,13).

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.

Lo studio ACOSOG Z0011 ha aperto la strada all'astensione da ulteriore chirurgia nelle pazienti in stadio T1-2 cN0 sottoposte a chirurgia conservativa con 1-2 macrometastasi alla SLNB, dimostrando come l'ALND abbia un ruolo stadiativo e non curativo in questo setting di pazienti. I risultati dell'update dello studio a 10 anni hanno confermato ulteriormente i risultati pubblicati in precedenza, ovvero di non inferiorità della sola biopsia del linfonodo sentinella vs ALND in termini di disease free survival (DFS) (14).

Tuttavia, sono state sollevate numerose osservazioni di possibili bias metodologici a tale studio, soprattutto per quanto riguarda la mancanza di dati completi sulla radioterapia adiuvante e la disomogeneità in termini di tecniche e volumi (15). Infatti, i dati relativi al trattamento radioterapico adiuvante sono disponibili solo in un terzo delle pazienti arruolate e, nonostante il protocollo prevedesse solo il trattamento adiuvante sulla mammella residua, circa il 19% di esse ha ricevuto un trattamento a livello della regione sovraclaveare (16). Una ipotesi sollevata è che la dose incidentale al I livello ascellare ricevuta dalle pazienti sottoposte a trattamento radioterapico adiuvante con campi tangenziali alti abbia avuto un ruolo compensatorio alla omissione della ALND, giustificando così il basso tasso di recidive locali riportato dallo studio. A tale proposito è stata eseguita una analisi, pubblicata nel 2014, che ha dimostrato come circa la metà delle pazienti incluse nei due bracci (ALND vs no ALND) ha ricevuto trattamento con tangenziali alti, il che implica una irradiazione incidentale del I livello ascellare con circa l'80% della dose prescritta (16). Allo scopo di confermare i dati dello Z0011, superandone i bias ed estendendone le indicazioni anche a pazienti sottoposte a mastectomia sono stati disegnati e condotti ulteriori studi randomizzati. Tra questi, in particolare 2 studi già pubblicati: SINODAR-ONE (17,18) e SENOMAC (19).

Lo studio italiano SINODAR-ONE ha incluso pazienti sottoposte a chirurgia conservativa o mastectomia, stadio T1 o T2 con 1-2 linfonodi sentinella positivi randomizzate a ALND vs non ulteriore chirurgia ascellare. I risultati a 3 anni

hanno dimostrato la non inferiorità della SLNB da sola vs ALND in termini di OS (98.7% SLNB only vs 97.8% ALND) e recidiva a distanza (94.1% SLNB only vs 95.7% ALND) (17,18). Nel disegno del protocollo era richiesta un accurato report riguardo dosi e volumi di trattamento radioterapico adiuvante sulla mammella con relative dose incidentale al I livello; non era consentita l'irradiazione linfonodale.

Lo studio SENOMAC ha esteso i criteri di inclusione dello Z0011 alle pazienti anche in stadio T3, sottoposte a chirurgia conservativa o mastectomia, cN0, con 1-3 linfonodi sentinella positivi con o senza estensione extracapsulare. A 5 anni la sopravvivenza libera da malattia è risultata sovrapponibile nei due gruppi (19). Tuttavia, tali risultati vanno interpretati anche alla luce del dato relativo alla percentuale di pazienti sottoposte a radioterapia sulle stazioni linfonodali. Infatti, il trattamento su ghiandola mammaria residua dopo chirurgia conservativa era considerato mandatorio dal protocollo, tuttavia l'eventuale trattamento su stazioni linfonodali elettive era lasciato a giudizio del medico radioecologico secondo le linee guida nazionali. Dai dati pubblicati emerge come l'88% delle pazienti arruolate abbia ricevuto irradiazione a mammella/parete + stazioni linfonodali regionali (20). Questo dato conferma come anche lo studio SENOMAC, pur confermando i dati nella non necessità di ALND in tutte le pazienti con SLNB positivo, non abbia chiarito la strategia di trattamento radioterapico adiuvante in questo setting di pazienti (20).

Sono tutt'ora in corso altri studi su popolazione di pazienti con analoghe caratteristiche; tra questi in particolare: POSNOC (21), T-Rex Trial (22), Ma.39 – Tailor RT (23).

Lo studio POSNOC ha come obiettivo quello di determinare la necessità di ulteriori trattamenti (osservazione vs RT su stazioni linfonodali vs ALND) in pazienti T1-2 sottoposte a chirurgia conservativa o mastectomia con evidenza di 1 o 2 linfonodi sentinella positivi per macrometastasi; endpoint primario 5-teatr axillary recurrence (21).

Lo studio T-Rex arruola pazienti in stadio T1-2, ER positive, Her2 negative con 1-2 linfonodi sentinella positivi, randomizzate a RT su stazioni linfonodali loco-regionali + mammella/parete toracica vs sola RT su mammella residua se chirurgia conservativa (22).

Lo studio Ma.39 indaga il ruolo della radioterapia su stazioni linfonodali ascellari in pazienti con selezionate con score genomico. Pazienti in stadio T3 N0 ER $\geq 1\%$ /Her2 negative con 1-3 linfonodi sentinella positivi e Oncotype score ≤ 25 vengono randomizzate a RNI vs no RNI (23).

2.2 Radioterapia come alternativa alla ALND in caso di positività al SLNB.

Due sono gli studi randomizzati che hanno valutato la radioterapia sulle stazioni linfonodali ascellari come alternativa alla ALND, al fine di mantenere il controllo loco-regionale riducendo la morbilità chirurgica: lo studio AMAROS (24) e lo studio OTOASOR (25).

Il trial AMAROS è 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 ≥ 4 linfonodi positivi. 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%), $p > 0.0001$ (24). Tali risultati sono stati confermati ad un follow-up di 10 anni, ove tuttavia si sottolinea un dato da tenere presente, ovvero una incidenza di secondi tumori lievemente superiore nel gruppo di RNI (12.1%) vs il gruppo ALND (8.3%) (26).

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. I 474 casi con SLNB positivo sono state randomizzati 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 (25).

Questi risultati dimostrano come la radioterapia sulle stazioni linfonodali ascellari si dimostra essere una alternativa alla ALND; tuttavia, resta il quesito se l'RNI vada offerta a tutte le pazienti con linfonodo sentinella positivo in cui è stata omessa ALND. Lo studio Ma 39 TAILOR RT (23) si pone proprio come obiettivo quello di valutare il ruolo della radioterapia locoregionale in pazienti a basso rischio selezionate con Oncotype.

Indicazioni delle principali linee guida in pazienti con linfonodo sentinella positivo in cui viene omessa la ALND:

- A) ASCO Guideline (7): il trattamento linfonodale loco-regionale non aumenta OS, ma migliora la DFS e riduce la sia la breast cancer recurrence che la mortalità cancro correlata, soprattutto nelle pazienti ER negative e Pgr negative. In caso di linfonodo sentinella macrometastatico la RNI deve essere presa in considerazione.
- B) NCCN Guideline (10): nelle pazienti pN+ sottoposte a sola SLNB che rientrano nei criteri di inclusione dello studio Z0011 l'irradiazione ascellare dei livelli I-IV è a discrezione del radio-oncologo. Nelle pazienti pN+

sottoposte a sola SLNB che non rientrano nei criteri dello studio Z0011 è consigliata l'irradiazione linfonodale dei livelli I-V.

- C) ESMO Guideline (11): in caso di pazienti pN+ sottoposte a sola SLNB la radioterapia su stazioni linfonodali è consigliata nei livelli I-II per rischio intermedio e livelli I-IV per alto rischio. Tuttavia, non vengono indicati nel testo i criteri con cui discriminare chiaramente le classi di rischio.
- D) Lucerne Toolbox 2 (27): in caso di cN0 che diventa pN+ alla biopsia del linfonodo sentinella la radioterapia sui livelli I-II è considerata una alternativa alla ALND, mentre sui livelli III-IV è consigliata in caso di presenza di fattori di rischio (malattia non luminal-A, G3, estensione extracapsulare, invasione linfovaskolare, medio/alto rischio genomico).

3. Omissione della ALND ed irradiazione delle stazioni linfonodali elettive dopo terapia sistemica 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 principalmente da studi retrospettivi, spesso impieganti farmaci diversi da quelli attualmente utilizzati in pratica clinica e disegnati per avvalorare l'efficacia degli schemi chemioterapici e non per valutare l'efficacia della radioterapia.

Tuttavia, la recente pubblicazione dello studio prospettico osservazionale olandese RAPCHEM (28) e dello studio randomizzato prospettico NSABP B-51/RTOG 1304 (29) ha fornito indicazioni migliori circa la selezione delle pazienti da indirizzare o meno a trattamento radioterapico adiuvante su stazioni linfonodali.

Lo studio olandese osservazionale prospettico RAPCHEM è stato il primo studio prospettico a dimostrare la possibilità di modulare le indicazioni a trattamento radioterapico in base alla risposta alla terapia sistemica neoadiuvante. Lo studio ha incluso 848 pazienti in stadio T1-2 cN1 trattate con terapia sistemica pre-operatoria. Le pazienti sono state suddivise in 3 gruppi di rischio per recidiva locoregionale in base alla risposta linfonodale alla terapia sistemica primaria, valutata con SLNB o ALND: basso rischio (ypN0), rischio intermedio (ypN1) e alto rischio (ypN2). Nelle pazienti a basso rischio non veniva eseguita RNI, le pazienti a rischio intermedio eseguivano RNI sui livelli I-II in caso di omissione della ALND, mentre nelle pazienti ad alto rischio era raccomandata RNI livelli I-IV. Ad un follow-up mediano di 5.8 anni il tasso di recidiva loco-regionale non ha mostrato differenze statisticamente significative: 2.3% basso rischio, 1 % rischio intermedio, 1.4% alto rischio, dimostrando così la possibilità di de-intensificazione del trattamento radioterapico in un gruppo selezionato di pazienti in risposta alla terapia neoadiuvante (28).

Lo studio NSABP B-51 ha valutato l'impatto del trattamento radioterapico sulle stazioni linfonodali ascellari in pazienti T1-3, cN1 sottoposte a trattamento sistemico neoadiuvante con ottenimento di una risposta completa sull'ascella (ypN0, valutato con SLNB o ALND). Le pazienti sono state randomizzate 1:1 a RNI vs no RNI. L'endpoint primario valutato è l'intervallo libero da recidiva di malattia invasiva (invasive breast cancer recurrence free survival IBCRFI). Nelle 1552 pazienti incluse, ad un follow up mediano di 59.5 mesi, la IBCRFI è risultata sovrapponibile nei due gruppi, dimostrando come l'aggiunta del trattamento radioterapico adiuvante sulle stazioni linfonodali non riduca il rischio di recidiva locale né di morte (endpoint secondario) in questo setting di pazienti. Anche alla sottoanalisi per fattori di rischio non si sono evidenziate differenze in termini di outcome in relazione ad età, tipo di chirurgia sulla mammella/ascella o biologia; va sottolineato un trend a favore della RNI in pazienti con recettori ormonali pos (ER+), dato difficilmente interpretabile in virtù del basso numero di eventi (29).

In ultimo, da menzionare anche lo studio ALLIANCE A011202 che randomizza pazienti a ALND versus RNI nei casi con documentato coinvolgimento clinico all'esordio e SN positivo dopo terapia medica neoadiuvante (30).

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 NSABP 18 e B-27 (31).

Le principali linee guida attualmente pubblicate non incorporano ancora i risultati dei trial RAPCHEM e B-51. Si resta in attesa dei risultati di questi trial.

Bibliografia

1. Giuliano AE, Chung AP. Long-term follow up confirms the oncologic safety of sentinella node biopsy without axillary dissection in node-negative breast cancer patient. Ann Surg 2010;251:601-603.

2. EVeronesi U, Paganelli G, Viale G et al. Sentinella lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer: results in a large series. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:368-73.
3. Fisher CS, Margenthaler JA, Hunt KK et al. The Landmark Series: Axillary Management in Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2020;27:724-9.
4. Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C et al. Sentinella lymph node biopsy vs no axillary surgery in patients with small breast cancer and negative results on ultrasonography of axillary lymph node: the SOUND randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2023;9: 1557-64.
5. Redimer T, Stachs A, Veselinovic K et al. Axillary surgery in breast cancer – primary results of the INSEMA trial. *N Engl J Med* 2025;392:1051-1064.
6. Hildebrandt G, Stachs A, Gerber B et al. Central Review of Radiation Therapy Planning Among Patients with Breast-Conserving Surgery: Results from a Quality Assurance Process Integrated into INSEMA Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;107:683-693.
7. Park KU, Somerfield MR, Anne N et al. Sentinella Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2025;43:1720-41.
8. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years of older with early breast cancer: long term follow up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 31:2382-2387.
9. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in early breast cancer. *N Engl J Med* 2023;388:585-594
10. NCCN Guidelines v 4.2025 available at www.nccn.org
11. Loibl S, André F, Bachelot T et al. Early Breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow up 2024;35:159-182.
12. 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; 305:569-75
13. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastasis (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:297-305.
14. Giuliano AE, Ballman K, McCall L et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: long term follow-up from the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2016;264:413-420.
15. Cancelli A, Giuliani G, Mulas S et al. De-escalation of axillary treatment in early breast cancer – a narrative review of corrente trial. *Transl Breast Cancer Res* 2025;6:5
16. Jagsi R, Chadha M, Moni J et al. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. *J Clin Oncol*;2014;32:3600.
17. Tinterri C, Gentile D, Gatzemeier W et al. Preservation of Axillary Lymph Nodes Compared with Complete Dissection in T1-2 Breast Cancer Patients Presenting One or Two Metastatic Sentinel Lymph Nodes: The SINODAR-ONE Multicenter Randomized Clinical Trial. *Ann Surg Oncol* 2022;29:5732-44.
18. Tinterri C, Canavese G, Gatzemeier W et al. Sentinel Lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer patients undergoing mastectomy with one or two metastatic sentinel lymph nodes: sub-analysis of the SINODAR_ONE multicenter randomized clinical trial and recruitment of enrolment. *Br J Surg* 2023;110:1143-52.
19. de Boniface J, Frisekk J, Andersson Y et al. Survival and axillary recurrence following sentinel node-positive breast cancer without completion axillary lymph node dissection: the randomized controlled SENOMAC trial. *BMC Cancer* 2017;17:379.
20. Alkner S, Wieslander E, Lundstedt D et al. Quality assessment of radiotherapy in the prospective randomized SENOMAC trial. *Radiother Oncol* 2024;197:110372.
21. Goyal A, Mann GB, Fallowfield L et al. POSNOC-Positive Sentinel Node: adjuvant therapy alone versus adjuvant therapy plus Clearance or axillary radiotherapy: a randomized controlled trial of axillary treatment in women with early-stage breast cancer who have metastases in one or two sentinel nodes. *BMJ Open* 2021;11:e054365.
22. Alkner S, de Boniface J, Lundstedt D et al. Protocol for the T-REX-trial: tailored regional external beam radiotherapy in clinically node-negative breast cancer patients with 1-2 sentinel node macrometastases - an open, multicentre, randomised non-inferiority phase 3 trial. *BMJ Open*. 2023 Sep 26;13(9):e075543.
23. MA.39 tailor RT: A randomized trial of regional radiotherapy in biomarker low-risk node-positive breast cancer. Available at: clinicaltrials.gov. (NCT03488693).
24. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME et al. Radiotherapy or surgery of the axillary after positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomized, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1303-10.
25. Savolt A, Peley G, Polgar C et al. Eight-year follow up result of the OTOASOR trial: the Optimal Treatment Of the Axilla Surgery or Radiotherapy after positive sentinel node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized , single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:672-9.

26. Bartels SAL, Donker M, Poncet 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. *J Clin Oncol* 2023;41:2159-2165.
27. Kaidar-Person O, Pfob A, Gentilini OD et al. The Lucern Toolbox 2 to optimise axillary management for early breast cancer: a multidisciplinary expert consensus. *Lancet* 2023;61:102085.
28. de Wild SR, de Munck L, Simons JM, et al. De-escalation of radiotherapy after primary chemotherapy in cT1-2N1 breast cancer (RAPCHEM; BOOG 2010-03): 5-year follow-up results of a Dutch, prospective, registry study. *Lancet Oncol* 2022 Sep;23(9):1201-1210.
29. Mamounas EP, Bandos H, White JR et al. .Omitting Regional Nodal Irradiation after Response to Neoadjuvant Chemotherapy. *N Engl J Med* 2025 Jun 5;392(21):2113-2124.
30. Alliance A011202: A Randomized Phase III Trial Comparing Axillary Lymph Node Dissection to Axillary Radiation in Breast Cancer Patients (cT1-3 N1) Who Have Positive Sentinel Lymph Node Disease After Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01872975>.
31. 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;30:3960-6.