

SECCIÓN DOCENTE

# Radioterapia de las áreas ganglionares locorreregionales en el cáncer de mama

A. Montero, R. Hernanz, E. Fernández, S. Sancho

*Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid*

## RESUMEN

La radioterapia constituye una parte fundamental en el tratamiento conservador del cáncer de mama. La irradiación de la mama restante tras una tumorectomía o una cuadrantectomía ha demostrado aumentar tanto el control local como la supervivencia global y causa específica en las pacientes con cáncer de mama. De igual forma, cuando existe afectación tumoral de las áreas ganglionares regionales puede ser necesario la realización de radioterapia sobre las mismas. En el presente artículo se revisan las indicaciones de radioterapia en los casos de cáncer de mama con afectación no sólo local sino también de las cadenas ganglionares axilar, supraclavicular y/o mamaria interna.

**Palabras clave:** Cáncer de mama. Radioterapia. Axila. Fosa supraclavicular. Cadena mamaria interna.

## ABSTRACT

Radiotherapy after breast conserving surgery remains as a fundamental aspect of breast cancer management. The treatment of the whole breast after lumpectomy or quadrantectomy is associated with a significant improvement in local control, cancer survival and even overall survival. Irradiation of regional lymphatic areas is a challenging issue subjected to continuous revision. The aim of this paper is to review the role of the radiation therapy of the lymphatic areas of the axilla, supraclavicular fossa and internal mammary node chain in the treatment of breast cancer.

**Key words:** Breast cancer. Radiotherapy. Axilla. Supraclavicular fossa. Internal mammary node chain.

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento conservador del cáncer de mama es, a día de hoy, una alternativa perfectamente válida frente a la mastectomía en pacientes con tumores en estadios iniciales, quedando la mastectomía seguida de irradiación en la pared torácica para los casos localmente avanzados. Sin embargo, aún no existiendo dudas acerca del valor de la irradiación del volumen mamario restante tras la cirugía, cuadrantectomía o tumorectomía, no puede afirmarse lo mismo en cuanto al manejo de las áreas ganglionares locorreregionales. Hace apenas dos décadas, cerca de la mitad de las pacientes con cáncer de mama tenían afectación ganglionar, principalmente axilar, al diagnóstico, y la extirpación de la misma se consideraba fundamental para disminuir el riesgo de recidiva locorreional (1). Tradicionalmente, la linfadenectomía axilar constituía una parte esencial del tratamiento estándar de todas las mujeres con cáncer invasivo de mama, no sólo en su vertiente terapéutica sino también por la información que aportaba acerca del estadio de la enfermedad y la posibilidad de adoptar decisiones de tratamiento sistémico de acuerdo al mismo. Sin embargo, este procedimiento es el responsable en gran medida de secuelas funcionales importantes como el linfedema del miembro superior intervenido. A día de hoy, y si bien el estado de los ganglios linfáticos axilares continúa siendo el factor pronóstico más importante en el cáncer de mama, el diagnóstico cada vez más precoz del cáncer de mama hace que la probabilidad de hallar ganglios afectados por el tumor en la linfadenectomía sea cada vez menor. Este hecho, unido a la mejora en las técnicas diagnósticas y quirúrgicas, está consiguiendo evitar en gran medida la realización de linfadenectomías axilares amplias reduciendo notablemente la morbilidad asociada a las mismas (2-4).

El estado de los ganglios linfáticos axilares es uno de los principales factores pronósticos en las mujeres con cáncer de mama. Una disección ganglionar completa es

aún considerada como la que proporciona una mayor información acerca de la carga tumoral de la axila. La cuantía exacta en cuanto al número de ganglios aconsejables en un vaciamiento axilar precisos para considerar este como representativo es un aspecto todavía comprometido y sujeto a debate. No obstante, la recomendación más firmemente establecida es una disección de los niveles I y II que incluya al menos 10 ganglios linfáticos. De hecho, las variaciones observadas en la amplitud del vaciamiento axilar justificarían en parte la discrepancia existente entre las tasas de fracaso regional observadas en los estudios del grupo danés en cáncer de mama (*Danish Breast Cancer Cooperative Study Group*), con una mediana de 7 ganglios linfáticos identificados en el vaciamiento o del grupo de British Columbia, con una mediana de 11 ganglios aislados, frente a los estudios estadounidenses con medianas de ganglios en las linfadenectomías practicadas superiores a 15 (5-11).

Las áreas linfáticas de la mama constituyen una extensa y compleja red de vasos peritubulares y periductales que drenan principalmente a los ganglios axilares de los niveles I-III. Los ganglios linfáticos intramamarios están conectados con los vasos de la dermis y drenan igualmente a los ganglios linfáticos axilares. El drenaje axilar recoge aproximadamente el 75% de todo el flujo linfático de la mama. La cadena ganglionar mamaria interna, recoge el 25% restante, principalmente de las porciones medial y central de la mama. Sin embargo, la mayoría de tumores de la mama metastatizarán antes en los ganglios axilares independientemente del cuadrante en el que se originen. Menos del 10% de tumores con afectación ganglionar lo harán de manera exclusiva en la cadena mamaria interna, lo que plantea interrogantes acerca del manejo más adecuado de la misma (12,13) (Fig. 1).

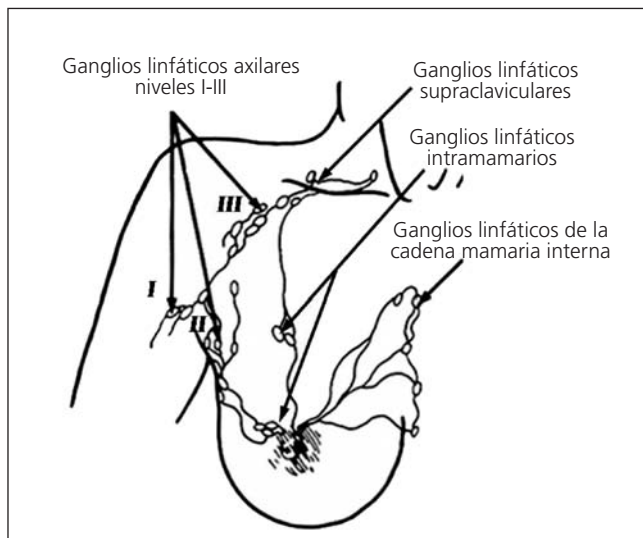


Fig. 1. Áreas ganglionares de drenaje de la circulación linfática de la mama.

La diseminación metastásica del cáncer de mama ocurre predominantemente a través del sistema linfático, de acuerdo al paradigma Halstediano, si bien es cierto que existe un importante número de pacientes sin afectación axilar al diagnóstico que eventualmente recidivarán en forma de metástasis a distancia. Del mismo modo, se conoce que un porcentaje de pacientes presenta diseminación metastásica sistémica al diagnóstico que sería el resultado del paso de células tumorales al torrente sanguíneo en las primeras etapas de la enfermedad. Esta forma de diseminación no está condicionada a la afectación ganglionar. Las técnicas de biopsia selectiva del ganglio linfático centinela que asumen la hipótesis Halstediana de diseminación están cobrando un mayor protagonismo, pudiendo sustituir, con el adecuado entrenamiento, a la linfadenectomía tradicional en el caso de mujeres con cáncer de mama y sin afectación clínica de la axila (cN0) (12).

Las indicaciones de radioterapia sobre las áreas ganglionares (axila, fosa supraclavicular y/o cadena mamaria interna) son todavía controvertidas. Tras la cirugía del cáncer de mama y el estudio de los ganglios linfáticos loco-regionales, bien mediante linfadenectomía o bien a través del estudio selectivo del ganglio linfático centinela, pueden plantearse diferentes situaciones que requerirán un tratamiento propio. Así, pueden presentarse pacientes sin afectación ganglionar (pN0), con afectación ganglionar limitada (pN1) o extensa (pN2-3) o con afectación de la cadena ganglionar mamaria interna homolateral. Cada una de estas posibilidades exige un tratamiento adecuado balanceando siempre los beneficios del mismo frente a la posible morbilidad asociada a la radioterapia (Fig. 2).

#### IRRADIACIÓN EN PACIENTES CON $\geq 4$ GANGLIOS AFECTOS (pN2-3)

Los estudios aleatorizados realizados con radioterapia del lecho de mastectomía y las áreas ganglionares loco-regionales en pacientes consideradas de alto riesgo (tumores  $> 5$  cm, más de 3 ganglios linfáticos afectos) han demostrado un beneficio en la supervivencia, siendo actualmente recomendado el tratamiento en estos casos (6,8,9,14). En las pacientes tratadas con radioterapia tras cirugía conservadora de la mama el papel de la irradiación adicional de las cadenas ganglionares es debatido. El riesgo de linfedema aumenta de un 2-8% a aproximadamente un 9-24% cuando se incluye en el volumen de tratamiento el área ganglionar supraclavicular/ápex axilar. Del mismo modo, se ha observado una mayor incidencia de neumonitis y plexopatía braquial en aquellas pacientes que han recibido radioterapia sobre volúmenes que incluyan las áreas ganglionares frente a aquellas tratadas exclusivamente con campos tangenciales sobre la mama intervenida (15). No obstante, en pacientes consideradas de alto riesgo, la inclusión dentro del volumen de irradiación

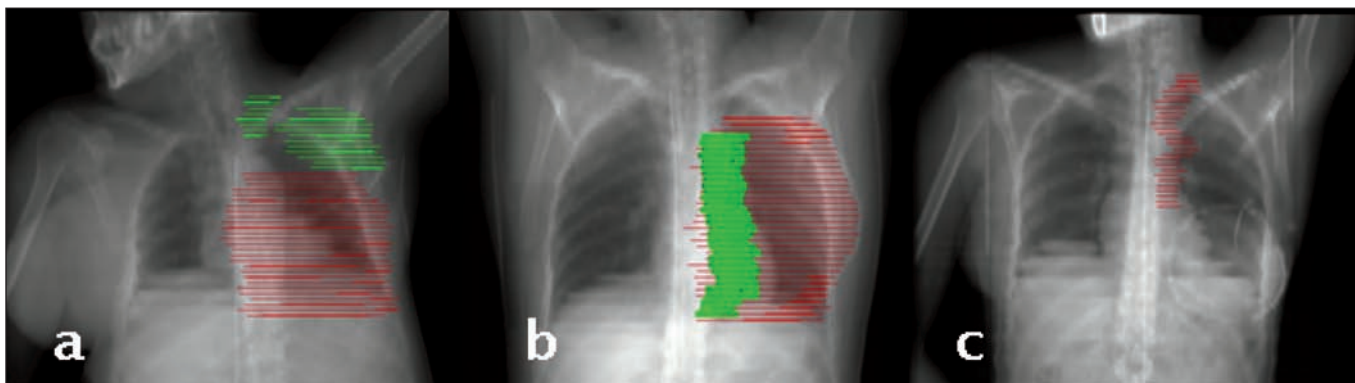


Fig. 2. Delimitación de volúmenes para radioterapia externa en la irradiación de la pared torácica y áreas ganglionares axilo-supraclavicular (A); mama y cadena mamaria interna (B); y cadena mamaria interna exclusiva (C).

del nivel III axilar y de la fosa supraclavicular obtiene una reducción evidente del riesgo de recidiva locorregional (16,17). Por ello, está aceptado que en este grupo de pacientes con afectación de al menos 4 ganglios linfáticos (pN2-3), es necesaria la irradiación de las áreas ganglionares supraclavicular y nivel III axilar, ya que son consideradas como de alto riesgo de recidiva locorregional (7,11,12,16).

### IRRADIACIÓN DE LA CADENA MAMARIA INTERNA

La afectación de las adenopatías locorregionales dentro del carcinoma de mama es un factor de mal pronóstico y la cadena mamaria interna (CMI) es la segunda localización en verse afectada después de la axilar, por lo que un correcto estudio de la misma supondrá una ayuda tanto a la hora de tomar decisiones sobre su manejo como para una correcta evaluación como factor pronóstico.

En el estudio realizado por Veronesi y cols. no se encontraron diferencias en la supervivencia global y ni en la supervivencia cáncer específica comparando pacientes tratadas con mastectomía radical tipo Halsted exclusiva o asociada a disección de la CMI (18). Sin embargo, se demostró el valor como factor pronóstico de la afectación de la CMI (19). Su afectación, asociada a la de la axila, implicaba una mayor tasa de mortalidad y su afectación exclusiva implicaba un pronóstico similar a la afectación axilar aislada, por lo que la correcta disección de CMI podría suponer una mejora en la estadificación de la enfermedad.

El impacto sobre el control de la enfermedad de la irradiación de la CMI está aún por definir. Hasta la fecha no existen resultados de ensayos aleatorizados que comparen la inclusión o no de esta cadena ganglionar en los campos de tratamiento. El ensayo de la EORTC 22 922/10925 estudia específicamente este punto, pero no ha publicado todavía sus resultados dado el largo periodo de

tiempo necesario para observar el objetivo principal de supervivencia global.

Dos grandes ensayos aleatorizados demostraron el beneficio en supervivencia global de la irradiación de la pared torácica y las cadenas ganglionares, incluida la CMI, después de mastectomía. Sin embargo, no se puede afirmar con seguridad si la exclusión de la CMI del volumen de tratamiento podría haber modificado estos resultados (6,8).

Arriagada y cols. encontraron un beneficio en términos de supervivencia cuando se incluía la CMI en los campos de irradiación, pero hay que tener en cuenta que estos datos no están basados en un ensayo aleatorizado diseñado para aclarar esta cuestión (20). Por otro lado, en análisis retrospectivos no se ha encontrado ningún beneficio en la inclusión de la CMI en cuanto a supervivencia ni en control locorregional. Por tanto, parece necesario esperar a los resultados de los ensayos aleatorizados para establecer cuál es el papel de la radioterapia en el tratamiento de la CMI.

La utilización de la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela plantea una nueva situación en la radioterapia de la CMI, ya que si existe afectación metastásica de la CMI no se trataría tanto de una irradiación profiláctica basada en datos indirectos de probabilidad de afectación, sino en el tratamiento de un área ganglionar afectada siendo muy probable que la inclusión de la CMI dentro de los volúmenes de tratamiento sí que modifique la historia natural de la enfermedad (21).

Finalmente, a la hora de decidir la inclusión de la CMI en los campos de irradiación también hay que tener en cuenta la posible toxicidad de este tratamiento, principalmente un aumento de la morbi-mortalidad por toxicidad cardiovascular (22). Sin embargo, estos datos se basan en estudios en los que se emplean técnicas antiguas de irradiación, sin planificación tridimensional ni cuantificación de la dosis recibida por órganos de riesgo, como es el estándar en el momento actual, por lo cual deben de ser considerados con gran precaución.

## IRRADIACIÓN EN PACIENTES CON $\leq 3$ GANGLIOS AFECTOS (pN1)

La radioterapia adyuvante tras la cirugía axilar en casos de tumores de mama en estadio T3-T4 o en aquellas pacientes con 4 o más ganglios afectados por el tumor en el vaciamiento axilar se considera tratamiento estándar. Sin embargo, el papel de la radioterapia en aquellas pacientes que presentan un riesgo moderado-bajo de recidiva regional (< 15% a 10 años), con afectación ganglionar de 1 a 3 ganglios linfáticos o con otros factores de riesgo permanece aún poco claro (23). Se debe tener presente que la administración de radioterapia axilar es un factor contribuyente para el desarrollo de linfedema, junto con la cirugía radical de la mama o de la axila, los estadios avanzados o un índice de masa corporal > 25 (24).

La mayoría de estudios no han demostrado, de manera global, beneficio alguno de la radioterapia en pacientes con 1 a 3 ganglios afectos en el vaciamiento pero algunos estudios han demostrado beneficio en términos de reducción del riesgo de recidiva local e incluso aumento de la supervivencia (25). Sin embargo, el beneficio de la radioterapia ganglionar en estas pacientes es aún discutible, siendo objeto de estudios como el MRC/EORTC SUPREMO que analiza el efecto de la radioterapia en mujeres con cáncer de mama T2 N1 con factores de riesgo para la recidiva locorregional (26).

Varios estudios han demostrado un aumento del riesgo de recaída locorregional en pacientes con afectación ganglionar N1 y edad igual o inferior a los 45 años, lo que ha de tenerse en consideración, junto a otros factores que a continuación se detallan, en el momento de plantear el tratamiento óptimo tras la cirugía (27-29). La indicación de radioterapia en pacientes con un vaciamiento axilar adecuado y estratificadas como N1 debe ser individualizada en función de cada paciente y de los factores de riesgo presentes: presencia de extensión extracapsular, tasa de ganglios afectos, la presencia de invasión linfovascular o a la ausencia de receptores de estrógenos positivos en el tumor.

### Extensión extracapsular

La presencia de extensión extranodal (EE) de las metástasis ganglionares axilares se correlaciona habitualmente con el número de ganglios linfáticos afectos, motivo este por el cual no es considerada generalmente como un factor de riesgo independiente. Sin embargo, en determinadas circunstancias, la presencia de EE ha sido considerada como un factor independiente. Algunos estudios han demostrado que en pacientes con 1 a 3 ganglios linfáticos afectos, la presencia de EE confiere un peor pronóstico en control locorregional y supervivencia. Así, mientras que la fuerte influencia que sobre el pronóstico tiene un número elevado de ganglios positivos en el vaciamiento puede enmascarar el efecto de la presencia de EE,

cuando son pocos los ganglios afectados por el tumor, la EE puede identificar un subgrupo de pacientes con un peor pronóstico, similar al de los pacientes con 4 o más ganglios positivos, con una mayor propensión a la recidiva locorregional y una negativa influencia sobre la supervivencia causa específica (30,31).

### Tasa ganglionar

Algunos autores han sugerido que el porcentaje de ganglios afectos (tasa ganglionar TG) por el tumor sobre el total de ganglios linfáticos aislados, tasa de ganglios afectos, puede ser un indicador más fiable del estado de la axila que el número absoluto de ganglios positivos aislados. Se ha hablado en el caso de N1-3 de un porcentaje de afectación  $\geq 40\%$  para que la irradiación reduzca el riesgo de recidiva local de 9 a 2% (32). La tabla I muestra los resultados observados por diferentes estudios que analizando la TG y su influencia sobre los parámetros clínicos de control locorregional, supervivencia libre de metástasis, global y causa específica (33).

**Tabla I. Análisis de la influencia de la tasa ganglionar (TG) en el pronóstico de las mujeres con cáncer de mama**

Autor	n	TG	Parámetros clínicos influidos
Katz, 2001	913	0,2	CLR
Van der Wal, 2002	453	0,2	SG, SLM
Grills, 2003	1.500	0,33, 034-0,66, $\geq 0,67$	CLR
Germain, 2004	2.978	0,25, 0,5, 0,8	SLM
Voordeckers, 2004	741	< 0,1, 0,11-0,5, > 0,5	SG, SCE
Smith, 2005	18.038	0,2	SG, SCE
Truong, 2005	543	0,25	CLR, SG, SCE
Fortin, 2006	1.372	0,5	CLR
Tai, 2007	1.255	0,25, 0,26-0,75, > 0,75	SG, SCE

TG: tasa ganglionar; CLR: control locorregional; SG: supervivencia global; SCE: supervivencia causa específica; SLM: supervivencia libre de metástasis a distancia (adaptada de Woodward et al.) (33).

El empleo de este índice puede ser de utilidad a la hora de plantear la necesidad de radioterapia adyuvante en pacientes con 1 a 3 ganglios linfáticos positivos. Sin embargo, no pueden pasarse por alto las diferencias que se observan entre los diferentes estudios tanto en el número de pacientes incluidas como en las diferentes definiciones de la tasa de ganglios con significación para el pronóstico.

### Factores dependientes del tumor primario

En el estudio del 2003 del Grupo Internacional para el Estudio del Cáncer de Mama, con datos de 4.000 mujeres, se intentaron establecer los factores de riesgo de recidiva local y a distancia. Así, además del número total de



ganglios afectados, en mujeres premenopáusicas se objetivó la correlación entre el grado histológico y la invasión linfovascular con el riesgo de recidiva localcorregional, mientras que en pacientes posmenopáusicas la presencia de invasión linfovascular tenía una menor importancia (34,35) (Tabla II).

**Tabla II. Riesgo de recidiva local en pacientes pN1**

Edad	Grado	ILV	Riesgo recidiva local a 10 años
≤ 50 años	1	+/-	10-15%
	2	-	10-15%
	2	+	15-20%
	3	-	10-15%
	3	+	25-30%
> 50 años	1	+/-	10-15%
	2	+/-	10-20%
	3	+/-	15-25%

ILV: invasión linfovascular (adaptada de Wallgren et al.) (34).

El estatus hormonal del tumor, en concreto la ausencia de positividad para receptores de estrógenos ha sido otro factor asociado en varios estudios con un decremento del control localcorregional en pacientes con cáncer de mama y 1 a 3 ganglios linfáticos afectados. Es por tanto otro de los factores a tener en cuenta a la hora de considerar la irradiación de las áreas ganglionares en estas pacientes (28,32,36).

Finalmente, algunos autores han identificado el tamaño del tumor primario como un factor de riesgo de recidiva localcorregional del cáncer de mama en pacientes con afectación ganglionar N1, y que debiera ser tenido en cuenta al plantear el tratamiento de las regiones ganglionares axilar y/o supraclavicular, aunque no existe un consenso aún acerca del tamaño a partir del cual se deba considerar factor de mal pronóstico (10,27,36,37).

## CONCLUSIONES

Aunque las indicaciones de la radioterapia ganglionar en pacientes con gran afectación tumoral nodal parecen claras y bien establecidas, existen actualmente importantes controversias en determinados aspectos concretos. El balance riesgo-beneficio entre la teórica mejoría del control localcorregional y la morbilidad asociada a la radioterapia hace que la indicación de tratamiento en pacientes con afectación de la cadena mamaria interna o con menos de 4 ganglios linfáticos afectados por el tumor, sea cuanto menos discutible y deba de ser individualizada en cada caso. Teniendo en cuenta sus posibles efectos secundarios sobre las pacientes en cuanto a la aparición o empeoramiento de un linfedema preexistente, así como el mayor volumen de pulmón y grandes vasos incluidos en el tratamiento, su empleo en ambos casos debiera de ser ba-

lanceado frente a la presencia de factores de riesgo para el fracaso localcorregional, especialmente en pacientes jóvenes, como son la existencia de afectación de la CMI, la extensión metastásica extranodal, un porcentaje elevado de ganglios afectados frente al número total de ganglios de la linfadenectomía, la presencia de invasión vascular o la ausencia de receptores de estrógenos en el tumor. En todas estas situaciones la irradiación ganglionar puede ser una alternativa a considerar. No obstante, son necesarios nuevos estudios prospectivos para aclarar y concretar la mejora del control localcorregional que puede aportar la irradiación ganglionar en estos casos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63(1): 181-7.
2. Veronesi U, Orecchia R, Zurrada S, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Oncol* 2005;16(3): 383-8.
3. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002; 347(8): 567-75.
4. Louis-Sylvestre C, Clough K, Asselain B, Vilcog JR, Salmon RJ, Campana F, et al. Axillary treatment in conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2004; 22(1): 97-101.
5. Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124(7): 966-78.
6. 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* 1997; 337(14): 956-62.
7. Ragaz J, Olivotto IA, Spinelli JJ, Phillips N, Jackson SM, Wilson KS, 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(2): 116-26.
8. 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 Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997; 337(14): 949-55.
9. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet*. 1999; 353(9165): 1641-8.
10. Katz A, Buchholz TA, Thames H, Smith CD, McNeese MD, Theriault R, et al. Recursive partitioning analysis of locoregional recurrence patterns following mastectomy: implications for adjuvant irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001; 50(2): 397-403.
11. Taghian A, Jeong JH, Mamounas E, Anderson S, Bryant J, Deutsch M, 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(21): 4247-54. Epub 2004 Sep 27.
12. Benson JR, della Rovere GQ; Axilla Management Consensus Group. Management of the axilla in women with breast cancer. *Lancet Oncol* 2007; 8(4): 331-48.

13. Handley RS, Thackray AC. Invasion of internal mammary lymph nodes in carcinoma of the breast. *Br Med J* 1954; 1(4853): 61-3.
14. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1539-69.
15. Coen JJ, Taghian AG, Kachnic LA, Assaad SI, Powell SN. Risk of lymphedema after regional nodal irradiation with breast conservation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 1209-15.
16. Schwartz GF, Veronesi U, Clough KB, Dixon JM, Fentiman IS, Heywang-Köbrunner SH, et al. Proceedings of the Consensus Conference on Breast Conservation, April 28 to May 1, 2005, Milan, Italy. *Cancer* 2006; 107(2): 242-50.
17. Grills IS, Kestin LL, Goldstein N, Mitchell C, Martínez A, Ingold J, et al. Risk factors for regional nodal failure after breast-conserving therapy: regional nodal irradiation reduces rate of axillary failure in patients with four or more positive lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56(3): 658-70.
18. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Valaguassa, Zucali R. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30- year results of a randomize. *Eur J Cancer* 1999; 35(9): 1320-5.
19. Veronesi U, Cascinelli N, Bufalino R. Risk of internal mammary lymph-node metastases and its relevance on prognosis of breast cancer patients. *Ann Surg* 1983; 198: 681-4.
20. Arriagada R, Rutqvist LE, Mattson A, et al. Adequate loco-regional treatment for early breast cancer may prevent secondary dissemination. *J Clin Oncol* 1995; 13(12): 2869-78.
21. Veronesi U, Arnone P, Veronesi P, Galimberti V, Luini A, Rotmensz N, et al. The value of radiotherapy on metastatic internal mammary nodes in breast cancer. Results on a large series. *Ann Oncol* 2008; 19(9): 1553-60.
22. Fowble B, Hanlon A, Freedman G, Nicolaou N, Hoffman J, Sigurdson E, et al. Internal mammary node irradiation neither decrease distant metastases nor improve survival in stage I and II breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47(4): 883-94.
23. Kunkler IH, Prescott RJ, Williams LJ, King CC. When may adjuvant radiotherapy be avoided in operable breast cancer? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006; 18(3): 191-9.
24. Park JH, Lee WH, Chung HS. Incidence and risk factors of breast cancer lymphoedema. *J Clin Nurs* 2008; 17(11): 1450-9.
25. Overgaard M, Nielsen HM, Overgaard J. Is the benefit of postmastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b& c randomized trials. *Radiother Oncol* 2007; 82: 247-53.
26. Kunkler I, Canney P, Prescott R, et al. SUPREMO (Selective Use of Postoperative Radiotherapy after Mastectomy) – a phase III randomised trial assessing the role of postmastectomy chest wall irradiation in ‘intermediate risk’ women with operable breast cancer receiving adjuvant systemic therapy. *Clin Oncol* 2002; 14(Suppl. 1): S45.
27. Fodor J, Polgar C, Major T, Németh G. Locoregional failure 15 years after mastectomy in women with one to three positive axillary nodes with or without irradiation: The significance of tumor size. *Strahlenther Onkol* 2003; 179: 197-202.
28. Truong PT, Olivetto IA, Kader HA, Panades M, Speers CH, Berthelot E. 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(5): 1337-47.
29. Tai P, Joseph K, Sadikov E, Mahmood S, Lien F, Yu E. Nodal ratios in node-positive breast cancer—long-term study to clarify discrepancy of role of supraclavicular and axillary regional radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(3): 662-6. Epub 2007 Apr 20.
30. Bucci JA, Kennedy CW, Burn J, Gillet DJ, Carmalt HL, Donnellan MJ, et al. Implications of extranodal spread in node positive breast cancer: a review of survival and local recurrence. *Breast* 2001; 10(3): 213-9.
31. Strom EA, Woodward WA, Katz A, Buchholz TA, Perkins GH, Jhingran 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(5): 1508-13.
32. Fortin A, Dagnault A, Blondeau L, Vu TT, Larochelle M. The impact of the number of excised axillary nodes and of the percentage of involved nodes on regional nodal failure in patients treated by breast-conserving surgery with or without regional irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(1): 33-9. Epub 2006 Mar 15.
33. Woodward WA, Vinh-Hung V, Ueno NT, Cheng YC, Royce M, Tai P, et al. Prognostic value of nodal ratios in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(18): 2910-6.
34. Wallgren A, Bonetti M, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, Holmberg SB, Lindtner J, 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(7): 1205-13.
35. Karlsson P, Cole BF, Price KN, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Gusterson BA, et al. The role of the number of uninvolved lymph nodes in predicting locoregional recurrence in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2019-26.
36. Recht A, Gray R, Davidson NE, Fowble BL, Solin LJ, Cummings FJ, 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: 1689-700.
37. Cheng JCH, Chen CM, Liu MC, Tsou MH, Yang PS, Jian JJ, et al. Locoregional failure of postmastectomy patients with 1-3 positive axillary lymph nodes without adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 980-8.