



Consenso mexicano de cáncer mamario. Manejo del cáncer de mama temprano

Juan E. Bargalló-Rocha¹, Sergio Aguilar-Villanueva¹, Carolina Ahumada-Pámanes², Claudia Arce-Salinas¹, Alethia Álvarez-Cano², Isaac Baley-Spindel³, Verónica Bautista-Piña⁴, Guadalupe Cervantes-Sánchez⁵, Mariana Chávez-MacGregor⁶, Nereida Esparza-Arias¹, Jonathán Figueroa-Padilla¹, Christian H. Flores-Balcázar⁷, Sonia Ma. Flores-Moreno⁸, Antonio Maffuz-Aziz³, Federico Maldonado-Magos¹, Ma. del Carmen Lara-Tamburrino⁹, Ana Lluch-Hernández¹⁰, Sarina Navarro-Santiesteban¹¹, Víctor M. Pérez-Sánchez¹, Adela Poitevin-Chacón¹², Eva Ruvalcaba-Limón⁴, Efraín Salas-González¹³, Amelia Sarricolea-Puch¹⁴, Enrique Soto-Pérez-de Celis⁷, Laura Torrecillas-Torres⁵, Vicente Valero-Castillo⁶, Yolanda Villaseñor Navarro¹, Yanin Chávarri-Guerra¹⁵ y Jesús Cárdenas-Sánchez^{16*}

¹Departamento de Tumores Mamarios, Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México; ²Radiooncología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, N.L., México; ³Cirugía Plástica, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México; ⁴Servicio de Patología, Instituto de Enfermedades de la Mama (FUCAM), Ciudad de México, México; ⁵Oncología Médica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México; ⁶Departamento de Investigación de Servicios de Salud/Departamento de Oncología Médica Mamaria, The University of Texas, Anderson Cancer Center, Houston, Texas, EE.UU.; ⁷Oncología Médica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México; ⁸Cirugía Oncológica, Hospital Regional de Alta Especialidad Materno Infantil, Monterrey, N.L., México; ⁹Grupo CT Scanner de México, Ciudad de México, México; ¹⁰Oncología Médica, Hospital Clínico, Valencia, España; ¹¹Cirugía Oncológica, Hospital General Agustín O'Horan, Mérida, Yuc., México; ¹²Departamento de Radioterapia, Médica Sur, Ciudad de México, México; ¹³Departamento de Oncología, Centro Médico de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jal., México; ¹⁴Radioterapia, Unidad Médica de Alta Especialidad Ignacio García Téllez, Mérida, Yuc., México; ¹⁵Departamento de Hemato-Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México; ¹⁶Oncología Médica, Centro Médico de Colima, Col. México

Resumen

El cáncer mamario en estadios tempranos tiene un manejo local (quirúrgico y radioterapia) y sistémico específico. Este tipo de cáncer incluye el carcinoma ductal in situ y los cánceres de mama en estadios I, IIA, IIB y IIIA. Esta décima actualización del Consenso Mexicano de Cáncer Mamario abordó el manejo de los estadios tempranos. La difusión de este consenso contribuye a la actualización y homogeneidad de criterios de manejo del cáncer mamario y el objetivo de este artículo es presentar la actualización en el manejo multidisciplinario del cáncer de mama.

Palabras clave: Cáncer de mama. Estadios tempranos. Consenso.

Mexican breast cancer consensus. Management of early breast cancer

Abstract

Breast cancer, in early stages, has specific surgical, radiotherapy, and systemic management. This type of cancer includes ductal carcinoma in situ and breast cancers in stages I, IIA, IIB, and IIIA. This tenth update of the Mexican Breast Cancer Consensus addressed the management of early stages. The dissemination of this consensus contributes to the updating and homogeneity of breast cancer management criteria. This article aims to present the update in the multidisciplinary management of breast cancer.

Keywords: Breast cancer. Early stage. Consensus.

*Correspondencia:

Jesús Cárdenas-Sánchez

E-mail: jesuscardenass@gmail.com

2565-005X/© 2024 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 22-12-2023

Fecha de aceptación: 03-01-2024

DOI: 10.24875/j.gamo.M24000261

Disponible en internet: 20-02-2024

Gac Mex Oncol. 2024;23(1):30-61

www.gamo-smeo.com

Manejo quirúrgico primario en cáncer de mama

El manejo quirúrgico primario está indicado para aquellas pacientes con cáncer de mama temprano. Este puede ser con cirugía conservadora (CC) o mastectomía total, independientemente del manejo quirúrgico de la axila. Debe ser seguido de las terapias adyuvantes según esté indicado. Como en otros escenarios clínicos, se recomienda la evaluación del caso en equipos multidisciplinares. La estrategia de realizar escisiones con estudio transoperatorio de una lesión mamaria sospechosa por clínica e imagen y en caso de malignidad realizar mastectomía radical modificada, debe ser abandonada. En la actualidad se debe obtener el estudio histopatológico con inmunohistoquímica del tumor previo al tratamiento.

Manejo perioperatorio del dolor con analgesia y anestesia regional

En la actualidad, es precisa la implementación de bloqueos regionales de la pared torácica, guiada por ultrasonido, como parte del manejo multimodal del dolor postoperatorio¹. El conocimiento de estas técnicas, así como de la anatomía de la región, es crucial para los anesthesiólogos, puesto que existe evidencia científica con nivel A, que recomienda la realización de técnicas regionales para cirugía de mama, como complemento de la anestesia general y en algunos casos, como técnica anestésica más sedación. Por múltiples motivos, entre los que destacan la mejora en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, la menor incidencia de dolor crónico, la mejoría en la rehabilitación posquirúrgica, la disminución de las complicaciones pulmonares y, con especial relevancia aunque todavía sin estudios concluyentes sobre su asociación con menor recidiva/recurrencia, en cirugía oncológica^{2,3}.

Para su aplicación, se debe tener en cuenta que es imprescindible conocer el dolor postoperatorio esperable, según la intervención programada (región de resección para el tumor primario, así como el tipo de procedimiento en la región axilar); factores propios de la paciente (dolor preexistente, catastrofización, edad, medicación y enfermedades concomitantes), así como el tratamiento oncológico previo (sistémico y regional), para individualizar la mejor estrategia de analgesia multimodal.

En caso de una intervención quirúrgica de la mama que involucre músculos pectorales, está indicado realizar el bloqueo PEC I. Cuando se involucra la región

axilar existe evidencia satisfactoria con el empleo de PEC II^{4,5}. Para una cirugía en cuadrantes externos está el bloqueo serrato-intercostal. Para cuadrantes internos, la opción más adecuada es el bloqueo pectointercostal^{6,7}. En el caso de que el abordaje quirúrgico comprenda el complejo areola-pezones (CAP) con o sin ganglio centinela (GC), podríamos realizar el bloqueo de las ramas intercostales en la línea media axilar (BRILMA)^{8,9}. Lo anterior, como parte complementaria de anestesia regional, lo que disminuye el consumo de opioides y los requerimientos anestésicos transoperatorios. El bloqueo paravertebral y el bloqueo de nervios intercostales son los únicos considerados como técnicas anestésicas más sedación. El bloqueo paravertebral continúa siendo el método de referencia en el caso de mastectomías radicales, ya sea como técnica anestésica única o en combinación con anestesia general^{10,11}.

La mayoría de las técnicas mencionadas son interfasciales, guiadas por ultrasonido y de fácil aprendizaje; sin embargo, no se debe obviar el conocimiento anatómico para lograr la identificación de las estructuras mediante ultrasonografía y la adquisición de habilidades en el manejo del binomio aguja-transductor, para una correcta visualización de la aguja y del anestésico local en todo momento^{9,12}.

Las posibles complicaciones derivadas de los bloqueos guiados por ultrasonidos para cirugía mamaria se dividen en dos grupos: las comunes a la realización de un bloqueo nervioso y las particulares de la localización torácica. Dentro del primer grupo cabe destacar la toxicidad por anestésicos locales debido a la importante vascularización de la zona, con vasos arteriales, como la arteria acromiotorácica a nivel infraclavicular, las arterias mamarias internas a nivel paraesternal o los vasos intercostales, y dentro del segundo debe tenerse en cuenta el neumotórax, debido a la proximidad con la pleura¹².

Cirugía conservadora

La CC de mama es la escisión completa del tumor primario con margen patológico negativo. La mayoría de los casos debe complementarse con radioterapia (RT) adyuvante, y es el tratamiento estándar en etapas tempranas¹³.

En estas, la CC y la RT adyuvante han demostrado resultados similares en cuanto a recurrencia local/regional y supervivencia global (SG) en comparación con mastectomía¹⁴⁻¹⁷.

Si bien la multicentricidad se consideraba una contraindicación para realizar CC, el uso de técnicas

oncoplásticas permite la escisión de lesiones en diferentes cuadrantes, existiendo evidencia reciente de su seguridad en cuanto a la recurrencia local¹⁸; por lo anterior es razonable realizar preservación de la glándula aun en casos de multicentricidad, siempre y cuando el cirujano garantice la escisión de las lesiones sin comprometer los márgenes y/o el resultado estético. Se recomienda utilizar la resonancia magnética (RM) como estudio de imagen preoperatorio. Las pacientes candidatas a este manejo son aquellas que cumplen ciertas características: manejo quirúrgico primario, máximo tres focos en la misma mama y una separación ≥ 2 cm entre ellas, de 40 años o más y enfermedad cN0 o cN1. Indispensable contar con estudio histopatológico e inmunohistoquímica de todos los tumores. Será necesario el marcaje radiopaco del lecho quirúrgico de todas las lesiones escindidas, además, en el proyecto ACOSOG Z11102 (Alliance) se documentó buena tolerancia de la glándula al irradiar con boost más de un lecho quirúrgico¹⁹.

El objetivo es obtener márgenes negativos en patología con un resultado estético satisfactorio, lo que puede realizarse mediante resecciones simples o uso de técnicas oncoplásticas. La pieza quirúrgica debe ser siempre orientada y marcada para el reconocimiento del patólogo. Los márgenes se pueden teñir con diferentes colores de tinta china²⁰, o marcar cada uno de los márgenes con grapas o suturas. Se recomienda que el cirujano sea quien realice este marcaje y que los centros hospitalarios estandaricen el manejo de la pieza quirúrgica. El margen negativo para cáncer invasor es la ausencia de células neoplásicas en el margen entintado²¹. En caso de márgenes positivos, se debe realizar ampliación de este. El lecho quirúrgico debe ser marcado con clips radiopacos para la localización futura (RT y vigilancia).

Las técnicas oncoplásticas actuales permiten movilización de una mayor proporción de tejido mamario, obteniendo mejor resultado estético, sin condicionar mayor riesgo de conversión a mastectomía en caso de ameritar rescisiones^{22,23}.

Mastectomía

Tipos de mastectomía

- Simple o total.
- Preservadora de piel.
- Preservadora de complejo areola-pezones (CAP).
- Radical modificada.
- Radical.

Es importante que las pacientes sean informadas de las técnicas y de las posibilidades de reconstrucción, además de los tiempos en los que se pueden realizar.

Indicaciones de mastectomía

- Preferencia de la paciente.
- Enfermedad multicéntrica sin posibilidad de márgenes libres.
- Imposibilidad de obtener márgenes libres.
- Relación mama-tumor desfavorable para un buen resultado estético.
- Dificultad para un seguimiento adecuado²⁴⁻²⁷.

Cirugía oncoplástica

La CC de mama seguida de RT ha demostrado resultados similares en cuanto a control locorregional y sobrevida global en comparación con la cirugía radical^{13-17,28} y es el tratamiento de elección en etapas tempranas^{28,29}.

Como en otros escenarios clínicos, se recomienda la evaluación del caso en equipos multidisciplinarios.

La CC persigue dos finalidades: el control local de la enfermedad y un resultado estético satisfactorio³⁰.

Existen factores de riesgo que incrementan el deterioro estético en la CC³¹⁻³³:

- Una extirpación mayor al 20% del volumen mamario en cuadrantes laterales o centrales.
- La resección en los cuadrantes inferiores y mediales mayor al 10%.
- Los efectos de la RT postoperatoria.
- Se presentan deformidades (Tabla 1)³³.

Cuando el objetivo de obtener márgenes quirúrgicos negativos con un resultado estético satisfactorio no puede realizarse mediante resecciones simples se hace uso de técnicas oncoplásticas.

La cirugía oncoplástica ha surgido como un nuevo enfoque para permitir la cirugía mamaria conservadora y optimizar su irradiación posterior. Se basa en integrar las técnicas de cirugía plástica para la remodelación luego de la exéresis amplia para el cáncer de mama. Permite extirpar grandes volúmenes y movilizar una mayor proporción de tejido mamario, con lo que se obtiene un mejor resultado estético, sin condicionar mayor riesgo de conversión a mastectomía en caso de ameritar reescisiones, mejorando la remodelación mamaria y la simetría respecto a la mama contralateral³⁰.

Los procedimientos oncoplásticos en CC abarcan diversas técnicas. De simples remodelaciones con colgajos glándulo-adiposos intramamarios hasta técnicas de

Tabla 1. Deformidades tras cirugía conservadora de mama

Tipo I	La mama tratada presenta una apariencia normal sin deformidad que tratar, pero existe una asimetría en el volumen o aspecto respecto a la mama contralateral
Tipo II	La mama tratada presenta una deformidad que puede ser corregida por una reconstrucción parcial de la mama a partir de su propio tejido
Tipo III	La mama tratada presenta una deformidad importante o fibrosis difusa dolorosa y debe ser corregida mediante mastectomía

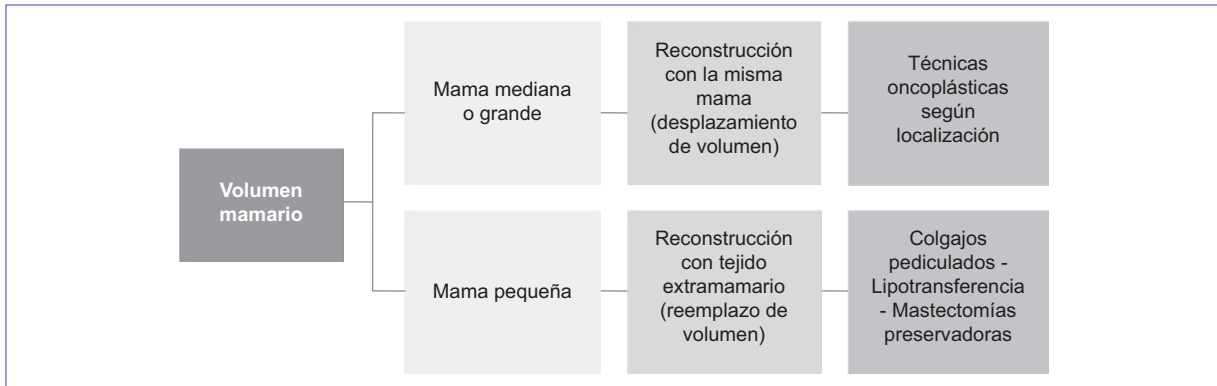


Figura 1. Opciones quirúrgicas según el volumen mamario.

mamoplastia más avanzadas que permiten resección de amplios volúmenes utilizando patrones reductivos de acuerdo con la mama, al tamaño y ubicación tumoral³¹.

La planificación de estos procedimientos es la parte más importante de la cirugía. Exige del cirujano un conocimiento técnico y cosmético de los fundamentos anatómicos de la mama, estar familiarizado con los patrones oncoplásticos, así como con la resolución de posibles complicaciones. Conlleva una curva de aprendizaje y manejo de altos volúmenes de pacientes³²⁻³⁹.

La planificación del tipo de técnica y la elección y el diseño del patrón se debe realizar preoperatoriamente, con la paciente sentada o de pie y con revisión cuidadosa de los estudios de imagen mamaria previos y tomando en cuenta las preferencias de la paciente (Fig. 1).

Depende de tres elementos^{40,41}:

- Volumen por resecar. Es el factor predictivo del resultado quirúrgico y la posible deformidad postoperatoria. La relación volumen tumoral/tamaño mamario es fundamental. Es posible resecar grandes volúmenes en mamas de tamaño mediano a grande sin compromiso cosmético significativo.
- Ubicación del tumor. Existen zonas que están en alto riesgo de deformidad como el polo inferior o el cuadrante supero-interno.

- Densidad mamaria. La valoración se realiza con la clínica y con mamografía. En casos de composición adiposa en la mayoría de la mama es mayor el riesgo de necrosis ante extirpación de gran volumen y movilizaciones de cierre.

Clasificación de los procedimientos oncoplásticos por tamaño de la extirpación³³:

- Nivel I: se extirpa menos del 20% del volumen mamario. Estos procedimientos pueden ser realizados por cirujanos oncólogos sin formación oncoplástica.
- Nivel II: se extirpa del 20 al 50% del volumen mamario. En estos casos suele ser necesaria la escisión del exceso de piel para remodelar la mama. Se basan en técnicas reductivas y requieren entrenamiento específico en cirugía oncoplástica.

La mama no es un órgano homogéneo y cada zona de esta reacciona de manera distinta a la resección de tejido que la compone; las distintas áreas o segmentos ofrecen diferentes recursos para la remodelación y para reducir el impacto de la cicatriz. Se han propuesto ocho segmentos (Tabla 2)⁴¹⁻⁵⁰ y diferentes patrones oncoplásticos según su complejidad (Tabla 3)⁵¹.

Como en toda CC, la pieza quirúrgica debe ser siempre orientada y marcada para el reconocimiento del patólogo.

Tabla 2. Segmentación mamaria según la localización del tumor

Segmento	Localización	Deformidad	Patrones
I	Lateral	Deformidad del contorno lateral, desviación lateral del CAP	Patrón periareolar o mamoplastia circular Mamoplastia lateral resección lateral + medialización del CAP Colgajos pediculados de perforantes
II	Superior	Depleción del polo superior, desviación superior del CAP, bandas fibrosas	Patrón periareolar o mamoplastia circular Mamoplastia horizontal Mamoplastia vertical de pedículo inferior Colgajos pediculados de perforantes
III	Infraclavicular («mama social»)	Cicatriz visible, efecto «escalón»	Patrón periareolar o mamoplastia circular Abordaje axilar Mamoplastia vertical de pedículo inferior
IV	Medial superior («mama social»)	Cicatriz visible, deformidad visible	Patrón periareolar o mamoplastia circular Acceso inframamario Mamoplastia vertical de pedículo inferior
V	Medial inferior («mama social»)	Cicatriz visible, deformidad visible	Mamoplastia de rotación Colgajo adipofascial Colgajos pediculados de perforantes
VI	Polo inferior	Rectificación del polo inferior, distorsión del CAP («pico de loro»), signo del «hachazo»	Mamoplastia vertical de pedículo superior Mamoplastia circular Colgajos pediculados de perforantes
Segmento	Localización	Deformidad	Patrones
VII	Surco inframamario	Deformidad cuando existe escaso volumen mamario	Colgajo adipofascial Colgajos pediculados de perforantes
VIII	Central	Signo del «hachazo»	Mamoplastia vertical de pedículo inferior Técnica de Grisotti Colgajos pediculados de perforantes

CAP: complejo areola-pezones.
Adaptada de Weber et al., 2018⁴⁰.

Tabla 3. Patrones oncoplasticos según su complejidad

Baja complejidad	Complejidad intermedia	Alta complejidad
Mamoplastia circular (<i>round block</i>)	Mamoplastia vertical de pedículo superior	Mamoplastia vertical en tumores centrales
Mamoplastia horizontal (<i>batwing</i>)	Mamoplastia vertical de pedículo inferior	Reescisión por márgenes comprometidos
Mamoplastia lateral	Incisiones de baja visibilidad	Relación M/T límite en cuadrantes internos
	Acceso de puerto único Tunelización	Posterior a neoadyuvancia con mala respuesta
		Oncoplastia extrema
		Colgajos pediculados Mastectomías preservadoras

Se recomienda la estandarización en los centros hospitalarios para la referencia de la pieza quirúrgica.

En caso de márgenes positivos se debe realizar ampliación de estos, en algunos centros la conducta es ampliar márgenes de manera sistemática (rasurado o

shaving de cavidad quirúrgica) para evitar una reintervención por márgenes comprometidos.

El lecho quirúrgico debe marcarse con clips radiopacos después de la resección y antes del reposicionamiento del tejido para la localización futura (RT y vigilancia).

Mastectomías preservadoras

La evidencia científica soporta la seguridad oncológica de las mastectomías preservadoras (MP), comparadas con la mastectomía convencional, ya que no incrementan la recurrencia local y se utilizan los mismos criterios para indicar RT posmastectomía (Tabla 4)⁴⁶⁻⁵⁰.

Las MP tienen la ventaja de facilitar la reconstrucción mamaria inmediata.

Indicaciones:

- Cuando existe contraindicación de tratamiento conservador.
- Cuando está indicada la mastectomía reductora de riesgo.
- Por preferencia de la paciente.

Tipos de mastectomías preservadoras

- Mastectomía preservadora de piel (MPP).
- Mastectomía preservadora de piel y pezón (MPPe) o preservadora de piel total (MPPT).
- Mastectomía reductora de piel (MRP).

Contraindicaciones absolutas para mastectomías preservadoras

- Carcinoma inflamatorio.
- Afectación cutánea amplia.

Tanto en los patrones oncológicos como en las MP pueden ocurrir complicaciones como necrosis parcial o total de los colgajos cutáneos y/o del pezón y pérdida de la sensibilidad de este, por lo que la paciente debe ser informada de ello antes del procedimiento quirúrgico. El índice de complicaciones es mayor en pacientes con volumen mamario grande, ptosis mamaria, obesidad, seniles, con comorbilidades y fumadoras y en las mastectomías con RT concomitante.

Debe tener en claro la paciente, al ser sometida a una cirugía oncológica, que no es una cirugía estética, sino una cirugía oncológica que busca lograr el mejor resultado estético; asimismo, es deber del equipo tratante informarle de los verdaderos resultados y posibles complicaciones derivadas de la intervención. En casos de cirugías con extirpación de amplios volúmenes, es posible que derive en asimetría con respecto a la mama contralateral. En ese caso es necesario informar a la paciente de la factibilidad de una simetrización en el mismo acto o en otra etapa (Figs. 2-4).

El seguimiento posterior a cirugía oncológica se debe realizar por exploración clínica y estudios de

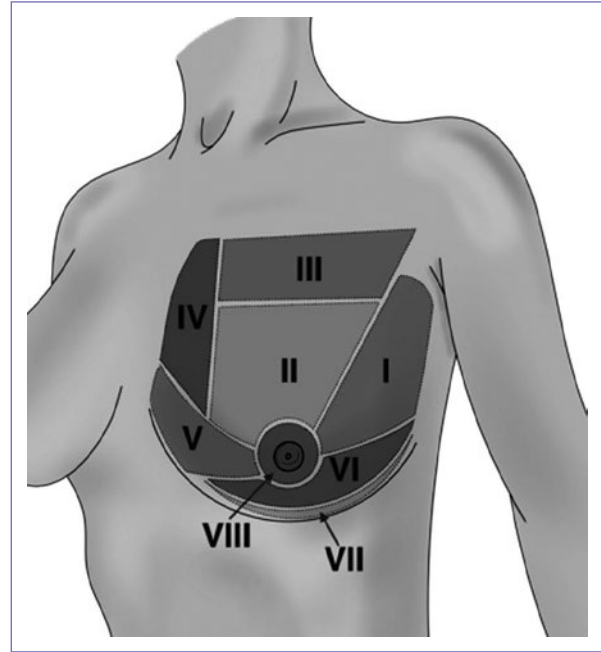


Figura 2. Segmentación mamaria. Segmento I o lateral, segmento II o superior, segmento III o infraclavicular, segmento IV o medial superior, segmento V o medial inferior, segmento VI o polo inferior, segmento VII o surco inframamario, segmento VIII o central.

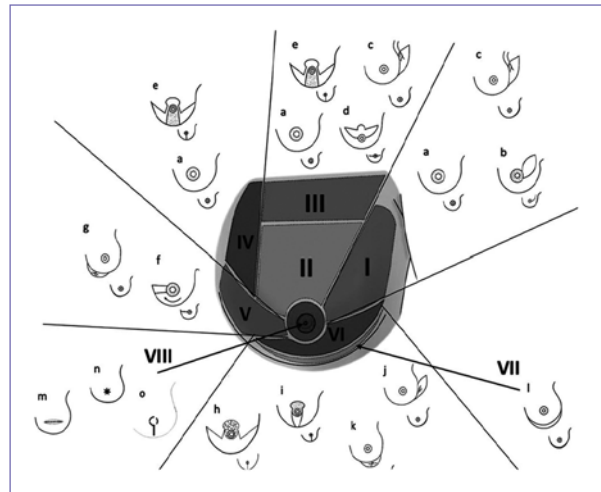


Figura 3. Patrones oncológicos: a) mamoplastia circular (*round block*); b) mamoplastia lateral; c) colgajos pediculados LTAP (arteria perforante torácica lateral) TDAP (arteria perforante toracodorsal); d) mamoplastia horizontal (*batwing*); e) mamoplastia vertical de pedículo inferior de doble rama (Wise); f) mamoplastia de rotación; g) colgajo pediculado MICAP (arteria perforante intercostal medial o interna); h) mamoplastia vertical de pedículo superior de doble rama (Wise); i) mamoplastia vertical de pedículo superior de rama única; j) colgajo pediculado LICAP (arteria perforante intercostal lateral); k) colgajo pediculado AICAP (arteria perforante intercostal anterior); l) surco inframamario; m) escisión en huso; n) escisión concéntrica, y o) técnica de Grisotti.

Tabla 4. Mastectomías preservadoras

MPP	MPPe o MPPT	MRP
Intenta conservar al máximo la piel envolvente	También llamada mastectomía preservadora de piel total	Mastectomía ahorradora de piel tipo IV
Respeto el surco submamario, línea media y polo superior: «huella mamaria»	Conservación de toda la cubierta cutánea, incluyendo el CAP	Mamas grandes y ptósicas que requieren reducción de envoltura cutánea o mastopexia contralateral
Incluye el CAP, glándula mamaria y cualquier cicatriz previa	Extirpación de los conductos galactóforos proximales, preservando solo la dermis y epidermis del CAP	El CAP se puede conservar o no según su afectación o viabilidad
Mínimos cambios en el color de la piel y en la simetría	Indicaciones independientes del tamaño tumoral o de la distancia del CAP: biopsia de base del pezón negativa	Indicada la reconstrucción mamaria inmediata
Abordaje axilar por la misma incisión	Indicada la reconstrucción mamaria inmediata	
Facilita la reconstrucción con una forma más natural	Contraindicada en afectación clínica o patológica del CAP	
Permite relleno de hueco glandular con tejido autólogo o implantes mamarios	Contraindicada en enfermedad de Paget o cuando existe telorragia patológica	
Indicada la reconstrucción mamaria inmediata		

CAP: complejo areola-pezón; MPP: mastectomía preservadora de piel; MPPe: mastectomía preservadora de piel y pezón; MPPT: mastectomía preservadora de piel total; MRP: mastectomía reductora de piel.

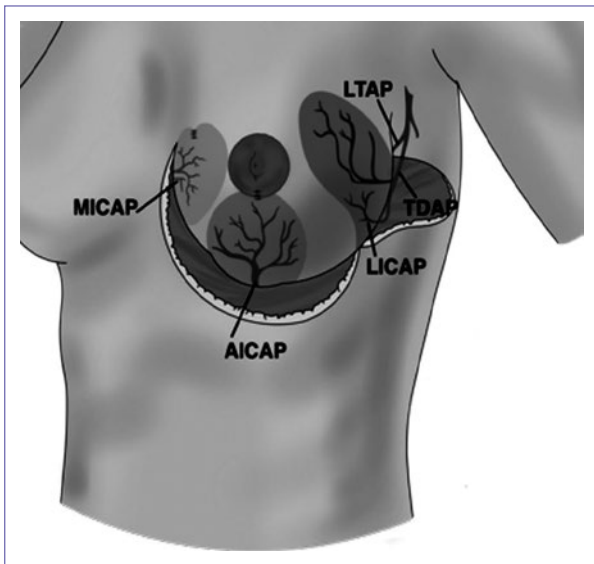


Figura 4. Colgajos pediculados basados en arterias perforantes torácicas. LTAP: arteria perforante torácica lateral; TDAP: arteria perforante toracodorsal; LICAP: arteria perforante intercostal lateral; AICAP: arteria perforante intercostal anterior; MICAP: arteria perforante intercostal medial o interna.

imagen que incluya mamografía y ultrasonido mamario y cuando esté indicado con RM de mama.

Tratamiento quirúrgico de la axila

La evaluación axilar en el manejo de cáncer invasor de mama es primordial para obtener información pronóstica de la enfermedad, para guiar el tratamiento adyuvante, y obtener estimaciones de SG y recaída regional^{51,52}.

La evaluación inicial debe incluir una exploración clínica minuciosa y definir los estudios necesarios. Ante la sospecha clínico/radiológica, esta debe ser confirmada con tejido ganglionar o citología (biopsia de corte de ganglio/biopsia por aguja fina). Este paso es necesario para la planeación de manejo axilar definitivo^{51,52}. Aunque clásicamente se ha aceptado la disección de axila de no contar con algún otro método diagnóstico con alta sensibilidad y especificidad, su uso ha venido en decaimiento para dar paso a la evaluación con GC en cN0, y/o negativización en carga baja (cN1) posneoadyuvancia^{53,54}. Las consideraciones se muestran en la [tabla 5](#).

Omisión de evaluación axilar quirúrgica

A continuación, se describen los escenarios en donde puede omitirse la estadificación axilar quirúrgica:

- Cuando la evaluación axilar quirúrgica NO afectará a la recomendación del manejo adyuvante (edad avanzada, comorbilidad importante).

Tabla 5. Consideraciones que tener en cuenta al momento de la evaluación axilar

Propias de la enfermedad	Propias de la cirugía	Propias de la información que otorga la extensión quirúrgica
Ganglios positivos	Cirugía posneoadyuvancia	Dissección de axila
	Disponibilidad de trazadores/marcadores	
	Extensión de la cirugía al primario: mastectomía parcial vs. total	

- Carcinoma ductal in situ (CDIS) puro, que será tratado con CC y sin sospecha clínica de invasión.
- Pacientes de 70 años o más con cT1-2N0, receptores hormonales (RH) positivos.
- Mastectomía reductora de riesgo.
- Sarcoma primario de mama o tumor phyllodes.

Ganglio centinela

En axila clínicamente negativa (cN0), la biopsia de GC es el estándar en la estadificación quirúrgica, con el objetivo de conocer el estado histopatológico, que con base en los estudios aleatorizados como el NSABP32, ACOSOG Z011, han demostrado la seguridad oncológica del procedimiento y una menor morbilidad (linfedema, dolor y alteraciones sensoriales del miembro torácico y del hombro) respecto a los efectos de la disección de axila⁵⁵⁻⁵⁷.

La recomendación del procedimiento del GC incluye primordialmente la experiencia del cirujano, quien deberá demostrar dominio de la técnica de mapeo. En lo que respecta a la identificación del GC, recomendamos la disección funcional como primera opción por ser relevante para la localización precisa del GC, con la menor morbilidad. La localización del GC es independiente del sitio de aplicación del colorante-radioisótopo-trazador (peritumoral vs. periareolar)^{58,59}.

A pesar de que se han demostrado tasas de localización altas con una sola técnica (e independientemente de cuál se lleve a cabo), sugerimos realizarla con doble trazador de forma combinada: colorantes (azul patente, verde de indocianina), radioisótopo (cuando se disponga con departamento de medicina nuclear) o trazador magnético si se cuenta con esta tecnología. De no contar con las condiciones necesarias (dominio de la técnica,

dispositivos quirúrgicos, trazadores o equipo de patología familiarizado con el manejo del ganglio), deberá considerarse la referencia de los pacientes a centros especializados en el procedimiento (actualmente se considera oncológicamente incorrecto realizar una disección de axila ante cN0 y cirugía primaria)^{60,61}.

Omisión de la disección de axila ante ganglio centinela positivo

Estudios prospectivos como NSABP-32, IBCSG 23-01, ACOSOG Z0011 y AMAROS se han consolidado como los estudios pivotaes en el avance de la consolidación de GC como procedimiento único para la evaluación axilar en cN0 y/o baja carga ganglionar patológica (micrometástasis y macrometástasis), además respaldan el uso de RT como un adecuado control regional en algunos casos con ganglios positivos y siempre con menor morbilidad comparado con la disección axilar per se, todo esto en el escenario de cirugía primaria^{56,58,60-64}.

En el caso de negativización (ycN0) con nula o baja carga de enfermedad ganglionar inicial, el escenario aceptable para el desescalamiento a cirugía axilar sería la técnica que logre tasas de falso negativo < 10%, aunque se insinúa cierta arbitrariedad para esta cifra⁶⁵. Es preciso señalar que la respuesta patológica es mayor en la axila que en el primario de forma global (37 vs. 49%) pero en los subtipos biológicos de alto riesgo puede ser contundentemente mayor. Para este escenario usamos los resultados de estudios clásicos como el ACOSOG Z1071, SENTINA, TAD (targeted axillary dissection) para la información que sustenta las recomendaciones sobre el abordaje axilar⁶⁶⁻⁷².

Disección de axila

El ensayo NSABP B-04 clarifica el impacto propio de zona ganglionar como factor independiente, sin embargo limitado a un solo procedimiento, el cual no logra ser compensado por completo con estudios no invasivos. Esto se traduce a la recomendación de ofrecer disección de axila solo a pacientes con alta carga ganglionar; N2-N3, ya sea clínico inicial o posneoadyuvancia. En esta recomendación se aclara que el uso de la información es la estadificación, es decir, en estas presentaciones clínicas hoy por hoy será en pocos casos (por no decir nulos) que recomendamos la cirugía primaria e independientemente del subtipo (Tabla 6)^{62,70}.

Se recomienda completar con disección de axila a las pacientes llevadas a mastectomía total con GC, el cual

Tabla 6. Criterios de omisión en cirugía

Criterios de omisión de disección de axila en cirugía primaria	Criterios de omisión de disección de axila en cirugía posneoadyuvancia
<ul style="list-style-type: none"> – Pacientes con T1-T2, con GC positivo para micrometástasis, que serán llevados a adyuvancia – Pacientes con tumores T1-T2, tratados con cirugía conservadora y GC; si el resultado es de uno o dos GC positivos para micrometástasis y que serán llevadas a tratamiento adyuvante con RT y tratamiento sistémico 	<ul style="list-style-type: none"> – Doble técnica de mapeo – Disección de al menos tres ganglios – Disección de ganglio marcado

GC: ganglio centinela; RT: radioterapia.

en el estudio patológico (definitivo) resulte con enfermedad macrometastásica y no será llevada a RT adyuvante, además de aquellas pacientes en cirugía primaria con tres o más GC positivos, y en las que en el estudio patológico posneoadyuvancia persiste enfermedad y se requiera mayor número de ganglios positivos para consideraciones de adyuvancia (p, ej., extensión de RT, aplicación de inhibidor de ciclinas ck4,6)⁷¹⁻⁷⁷.

Disminución de morbilidad en la evaluación axilar: mapeo reverso y linfadenectomía axilar funcional reductora de riesgo

Una de las situaciones más relevantes durante la evaluación axilar hoy en día en función de la disminución de morbilidad está relacionada con la extensión, pero podríamos altamente recomendar que el manejo de los tejidos durante el procedimiento es fundamental. De hecho en la última década se ha tratado de definir por diferentes grupos de estudios (Li, de China y Clough, de Francia) la caracterización de puntos anatómicos que toman relevancia en la localización principal de ganglios del drenaje principal de la glándula mamaria, logrando identificar con ello por cuadrantes las estructuras que se relacionan entre sí (vena torácica lateral y 2.º arco intercostobraquial), considerando estos como relevantes en la disección funcional de la zona. No menos relevante y con mayor difusión el uso de mapeo reverso (trazo de drenaje de brazo y mama con diferentes trazadores), que logra disminuir significativamente la morbilidad propia del manejo axilar, específicamente el linfedema, entre el 37-43% de lo esperado. En la **figura 5** se identifican las referencias

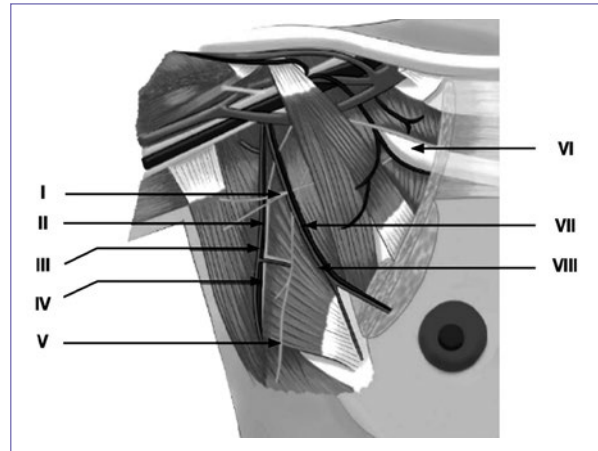


Figura 5. Esquema de puntos anatómicos para localización de mayor zona de ganglios de trazado y/o afección basados en clasificación de Clough y Li. I: 2.º arco, nervio intercostobraquial; II: arteria toracodorsal; III: vena toracodorsal; IV: nervio toracodorsal; V: nervio torácico largo; VI: segundo arco costal; VII: arteria torácica lateral; VIII: vena torácica lateral.



Figura 6. Trazado de drenaje doble para mapeo reverso y preservación de drenaje de extremidad torácica.

anatómicas. La **figura 6** esquematiza la relación de teñir diferente el rastreo del drenaje mamario/extremidad torácica⁷⁸⁻⁸⁰.

Los escenarios posibles se resumen y conjugan en las **figuras 7 y 8**. Sin embargo, la individualización del manejo no puede ser plasmada en su totalidad en ellos.

Reconstrucción mamaria

La reconstrucción mamaria es una parte integral del tratamiento de la paciente con cáncer de mama. Diversos estudios han demostrado la importancia de la reconstrucción mamaria posterior a una mastectomía, ya sea parcial o total, y el impacto que tiene a largo plazo en la calidad de vida de las pacientes independientemente del estatus oncológico⁷⁶.

En términos generales, el armamentario reconstructivo con el que cuenta el cirujano de mama incluye:

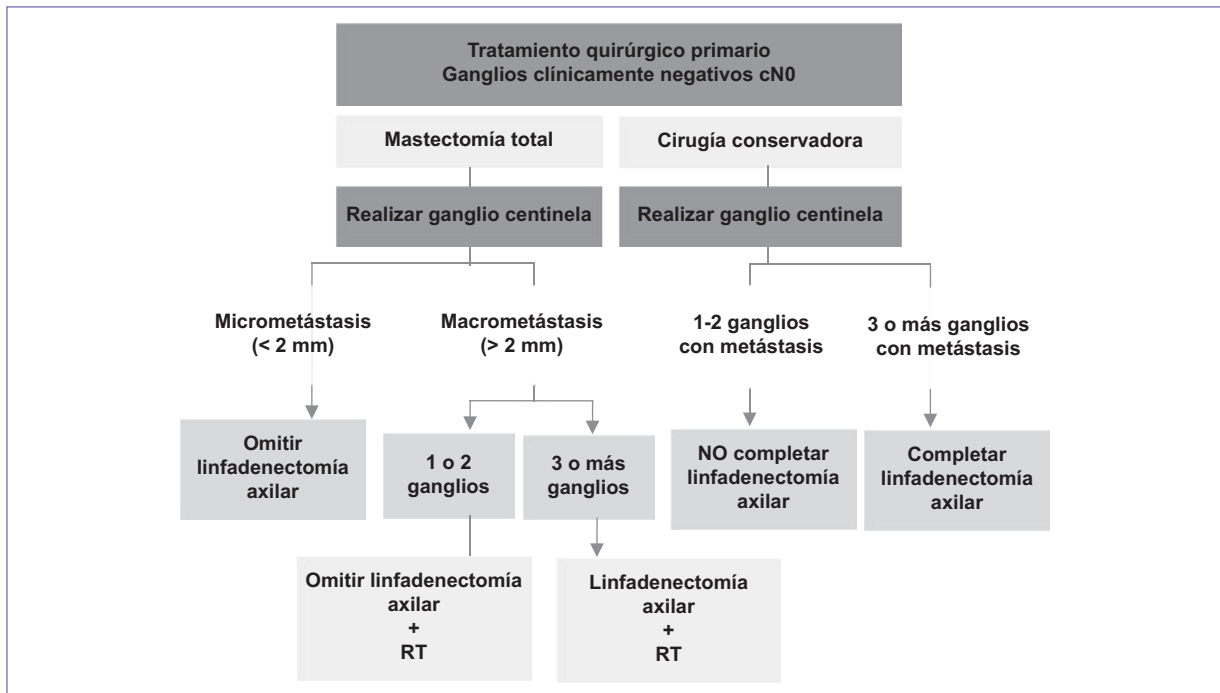


Figura 7. Ganglios clínicamente negativos y cirugía primaria.

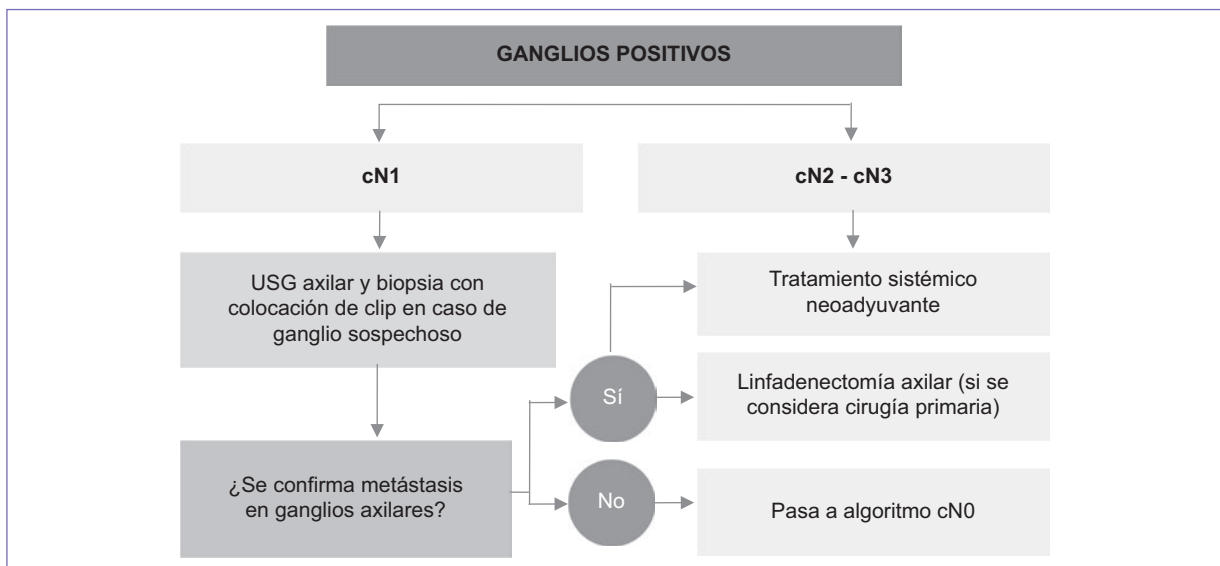


Figura 8. Abordaje de enfermedad ganglionar presente al momento de la evaluación inicial.

técnicas oncoplásticas de reacomodo del tejido mamario, materiales aloplásticos (expansores/implantes), y colgajos de tejido autólogo, ya sean pediculados o libres. Existiendo además adyuvantes a la reconstrucción como las matrices dérmicas acelulares y la transferencia de tejido graso autólogo (lipotransferencia). La elección del método reconstructivo debe individualizarse de acuerdo con las características de la

paciente, de la enfermedad oncológica y su tratamiento, de los deseos de reconstrucción y de la factibilidad para realizar determinado procedimiento (disponibilidad de expansores, implantes, matrices, microscopios, etc.).

Para determinar el mejor método de reconstrucción, es fundamental la colaboración entre el equipo oncológico y el cirujano reconstructivo, ya que cuando se evalúa el caso de manera conjunta en el preoperatorio

es posible realizar un plan que optimice el resultado estético de acuerdo con los deseos de la paciente, sin comprometer la seguridad oncológica del tratamiento.

Para hablar de los métodos reconstructivos, es útil dividir los casos entre mastectomías parciales y mastectomías totales (sean o no conservadoras de piel y pezón).

Abordaje reconstructivo para defectos parciales

Reconstrucción inmediata de defectos parciales

Cuando existe suficiente tejido mamario después de la extirpación del tumor, las técnicas de cirugía oncoplástica (ver sección Cirugía oncoplástica) permiten la reorganización del tejido mamario restante para reacomodarlo de tal manera que el defecto de la resección sea menos perceptible⁸¹⁻⁸⁶.

En ocasiones, los defectos de mastectomías parciales exceden las dimensiones que pueden repararse con técnicas oncoplásticas de desplazamiento de tejido, y requieren técnicas reconstructivas de sustitución de tejido, es decir, colgajos autólogos y/o transferencia grasa (ver sección Cirugía oncoplástica)^{85,87,88}.

Reconstrucción tardía de defectos parciales

La técnica que elegir para la reconstrucción de defectos parciales depende en gran medida del momento cuando se realiza. Las reconstrucciones tardías de mastectomías parciales en pacientes que ya han recibido RT representan un reto reconstructivo mayor. En estos casos (sobre todo cuando solo una parte de la mama ha sido radiada) es posible realizar las mismas técnicas oncoplásticas utilizando el tejido que no ha sido radiado. Por otro lado, en ocasiones los daños tisulares causados por la RT suelen hacer necesario el uso de otras técnicas reconstructivas como expansiones tisulares, transferencias de tejido graso autólogo (lipotransferencia) o incluso utilización de colgajos musculares o musculocutáneos⁸⁹.

Los defectos de cuadrantes inferiores y externos a menudo requieren sustitución de tejidos con colgajos pediculados de arterias perforantes, como el de la arteria toracodorsal o colgajos miocutáneos como el dorsal ancho. Es importante considerar la simetría de la mama contralateral en el mismo tiempo quirúrgico cuando sea posible.

Abordaje reconstructivo tras mastectomía total

Las técnicas modernas de reconstrucción, ya sea con materiales aloplásticos (expansor/implante), matrices dérmicas o bien tejidos autólogos, permiten que en realidad sean muy pocas las contraindicaciones para realizar una reconstrucción mamaria inmediata, y generalmente se relacionan más con el estatus funcional, edad y comorbilidades de la paciente, o bien con etapas tumorales muy avanzadas en donde el tratamiento es paliativo^{90,91}.

En términos generales, se debe considerar que toda reconstrucción mamaria puede requerir dos procedimientos quirúrgicos, aun cuando se realice una reconstrucción inmediata con implante o con colgajo definitivo. En ocasiones se pueden requerir además procedimientos menores de retoque para mejorar el resultado final de la reconstrucción.

Reconstrucción con materiales aloplásticos

Se refiere al uso de expansores tisulares y/o implantes de silicón para realizar la reconstrucción mamaria. Estos materiales se pueden colocar de manera inmediata tras la mastectomía, o bien de forma tardía. Una de las condiciones necesarias para poder utilizarlos es contar con colgajos cutáneos viables y bien vascularizados, y que tengan un grosor suficiente para evitar la exposición del material.

Reconstrucción prepectoral inmediata con implante directo

Cuando los colgajos cutáneos son de buena calidad, no existe ptosis o exceso de piel, y el volumen que reconstruir lo permite, se puede colocar un implante directo en posición prepectoral; es decir, debajo de la piel y por arriba del músculo pectoral mayor. Es el procedimiento de elección en los casos de MPP o MPPE tanto en escenarios de mastectomía reductora de riesgo (MRR) como en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano⁹⁰⁻⁹⁴.

En la mayoría de los casos es necesario interponer algún tipo de tejido entre el material aloplástico y los colgajos cutáneos. Las matrices dérmicas acelulares son una excelente opción para proveer una interfaz que finalmente se integre y vascularice. Desafortunadamente su alto costo puede hacer prohibitivo su uso. La matriz se puede utilizar como única cobertura envolviendo al

implante por completo en posición prepectoral, o bien como una extensión caudal del músculo pectoral cuando se hacen reconstrucciones retropectorales. Estudios recientes han demostrado la seguridad oncológica y reconstructiva con el uso de implantes con cubierta de poliuretano en reconstrucción inmediata prepectoral con tasas de complicaciones globales similares a las reportadas en matrices dérmicas acelulares, mallas o series subpectorales, excepto por una mayor tasa de exposición del implante, siendo una técnica segura y económicamente ventajosa, ya que es una técnica de una sola etapa sin mallas ni matrices dérmicas acelulares. Estos son datos preliminares y se necesitan estudios más amplios y comparativos⁹⁵.

Reconstrucción retropectoral inmediata con expansor y/o implante

Una de las técnicas más comunes y con la cual la mayoría de los cirujanos reconstructivos están familiarizados es la colocación retropectoral del expansor o implante. En ella se disecciona un bolsillo detrás del músculo pectoral mayor, en continuidad con fibras del serrato anterior y las fascias anteriores del oblicuo mayor y recto abdominal. Este bolsillo permite la colocación ya sea de un implante de gel de silicón (hasta cierto volumen) o de un expansor tisular. Es posible desinsertar el músculo pectoral en su borde inferior y utilizar una matriz dérmica como extensión caudal del músculo, para así tener un bolsillo de mayores dimensiones. En estos casos el polo superior del implante queda cubierto por el músculo y el polo inferior por la matriz.

Los expansores tisulares son dispositivos similares a un implante de silicona, pero se colocan vacíos y cuentan con un puerto a través del cual se van llenando de solución mediante punción percutánea en los primeros meses del postoperatorio. Están indicados en casos donde el músculo pectoral es delgado, pequeño o de inserción alta, o cuando ha sido comprometido durante la mastectomía y no tolera la tensión generada por el implante definitivo. También se utilizan cuando se ha resecado una porción importante de piel que impide el cierre sobre un implante, y en los casos de reconstrucción mamaria tardía cuando la piel está adherida al músculo. Una vez que ha terminado la fase de expansión y se ha alcanzado el volumen deseado, se realiza un segundo procedimiento (usualmente 4 a 6 meses después) para cambiar el expansor por un implante definitivo; en este segundo tiempo de reconstrucción es posible realizar ajustes a la mama reconstruida o simetrizaciones en la mama contralateral⁹⁶.

Reconstrucción con material aloplástico + colgajo

Otra opción para la reconstrucción con aloplásticos es utilizar concomitantemente un colgajo muscular o miocutáneo para dar cobertura y/o sustituir piel reseçada. El más comúnmente utilizado es el colgajo dorsal ancho, con o sin isla cutánea. Se utiliza comúnmente en reconstrucciones tardías o cuando la resección cutánea impide el cierre directo de los colgajos de la mastectomía^{86,92}.

Transferencia de grasa como adyuvante a la reconstrucción

En los últimos años, la transferencia de tejido graso autólogo o lipotransferencia ha demostrado ser una herramienta útil, eficaz y segura para la reconstrucción mamaria⁹⁷. Este procedimiento consiste en la toma de injertos grasos mediante cánula de liposucción, la grasa se procesa en quirófano y posteriormente se infiltra, logrando así la integración de los injertos grasos en un nuevo sitio anatómico.

La transferencia de grasa se puede hacer a diferentes planos y tejidos, y con diferentes finalidades. Cuando se inyecta a nivel del músculo y colgajo cutáneo, permite engrosarlo de forma generalizada, o bien corregir irregularidades del contorno derivadas de la mastectomía. También se puede utilizar para aumentar el volumen general de la mama reconstruida^{98,99}.

Más aún, la grasa transferida es rica en factores de crecimiento y células madre que han demostrado tener una potente acción regenerativa, en especial en pacientes con cambios tróficos por radiodermatitis. Mejora la calidad y elasticidad de la piel, y es especialmente útil para mejorar la piel en reconstrucciones tardías de pacientes que han sido radiadas.

La reconstrucción inmediata con aloplásticos es un método reconstructivo con pocas contraindicaciones. Especialmente en pacientes sometidas a MPP tiene una muy alta tasa de satisfacción sin comprometer el resultado o seguimiento oncológico^{98,99}.

Reconstrucción con colgajos

Colgajos pediculados

El músculo dorsal ancho y el colgajo perforante de la arteria toracodorsal siguen desempeñando funciones importantes en la reconstrucción posmastectomía. Estos colgajos son buenas opciones para las pacientes

con sobrepeso u obesas, para las cuales no siempre es seguro realizar una reconstrucción con implantes, especialmente cuando no se requieren grandes volúmenes.

Colgajo libre abdominal

Consiste en realizar la reconstrucción mamaria con colgajo libre del tejido abdominal bajo, mejor conocido como colgajo DIEP por sus siglas en inglés (deep inferior epigastric perforator). Para los pacientes que recibieron RT y en quienes no se preservó la piel, se utiliza este colgajo para reconstrucción tardía, agregando y/o sustituyendo la piel necesaria. El colgajo DIEP también se puede procurar simultáneamente a la mastectomía, lo que permite realizar reconstrucciones inmediatas, incluso en pacientes que recibirán RT.

La variante pediculada de reconstrucción con tejido abdominal, mejor conocida como colgajo TRAM, se considera obsoleta y debe evitarse por su morbilidad en sitio donador y resultados menos perdurables. Sin embargo, esta opción reconstructiva se reserva para centros en donde no se disponga de infraestructura y personal calificado en microcirugía.

Colgajo libre abdominal

Al respecto las opciones son múltiples. La decisión sobre el sitio donador de tejido dependerá de las características físicas de cada paciente, así como de la disponibilidad de vasos sanguíneos receptores. Algunas opciones para esta alternativa incluyen al colgajo libre de gracilis (oblicuo, transverso, vertical), colgajo de perforante de arteria glútea superior o inferior, colgajo libre de perforante de arteria profunda femoral y colgajo de perforante de arteria lumbar, entre otros. La técnica y éxito de estas opciones también está ligada a la adecuada selección y planeación¹⁰⁰⁻¹⁰².

Reconstrucción y radioterapia

Quizá uno de los principales obstáculos que enfrenta el cirujano reconstructivo sea el tratamiento con RT, pues los cambios generados por esta pueden comprometer el resultado estético o incluso resultar en pérdida del método reconstructivo¹⁰³.

Colgajos de tejido autólogo

Cuando por las características del tumor se anticipa que la paciente requerirá tratamiento con RT, se ha demostrado un mayor éxito cuando la reconstrucción

se realiza con tejido autólogo, ya sea inmediato o tardío, especialmente en tumores avanzados con pérdidas extensas de piel.

La necesidad de tratamiento adyuvante con RT no es contraindicación para una reconstrucción autóloga inmediata, aun cuando se requiera RT posmastectomía. Hasta ahora no se han demostrado diferencias que impacten en la satisfacción de las pacientes en términos de forma y textura del colgajo, o diferencias en porcentaje de necrosis grasa en el colgajo.

Las reconstrucciones tardías se recomiendan 12 meses después del término de la RT. Estos colgajos también son adecuados para pacientes que se han sometido a RT y que tienen defectos parciales, ya que el suministro de sangre adicional proporcionado a la mama reconstruida puede ayudar a mejorar la calidad del tejido mediante la transferencia de tejido sano al sitio irradiado.

Los colgajos autólogos son una excelente opción reconstructiva; sin embargo, requiere de médicos y personal con entrenamiento especial en microcirugía, así como una infraestructura hospitalaria que desafortunadamente no siempre está disponible de forma regular en nuestro país.

Expansor tisular y/o implante

Se ha demostrado que la presencia de un expansor tisular no interfiere con la efectividad de la RT^{104,105}. En los casos donde se ha colocado un expansor tisular previo a la RT, se recomienda llenar el expansor hasta cierto volumen previo a la RT. Si se considera que la piel está en mal estado o presenta demasiada hipotrofia, es conveniente disminuir el volumen del expansor previo a la RT. Lo importante es mantener un volumen constante y definido durante la planeación y administración de la RT para no modificar la posición de los tejidos. Posteriormente se puede realizar el segundo tiempo de reconstrucción con cambio por implante definitivo 6 a 12 meses después. Como se mencionó, la transferencia de grasa es especialmente útil en este subgrupo de pacientes para mejorar la calidad de la piel.

La presencia de un implante directo no es contraindicación para el tratamiento con RT, sin embargo las tasas de contractura capsular periprotésica se elevan de manera importante, llegando a reportarse hasta en un 21% y condicionando dolor o asimetría¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Por lo tanto, en casos donde se anticipa desde el preoperatorio la necesidad de RT quizá sea conveniente utilizar un expansor u otro método reconstructivo^{104,105}.

Tabla 7. Factores de riesgo y su riesgo relativo

Factor de riesgo	Riesgo relativo
Factores de riesgo genético	
Sexo femenino	114
Edad	4-158
Mutación en el gen de alta penetrancia (<i>BRCA1, BRCA2, p53, STK11</i>)	26-36
Mutación en el gen de penetrancia moderada (<i>PTEN, p16, PALB2, CDHI, NFI, CHEK2, ATM, BRIP1</i>)	2.0-2.7
Antecedentes de cáncer de mama en madre, hija o hermana	1.55-1.8
Factores no genéticos	
Radiación del manto (tratamiento del linfoma)	5.6
Factores de riesgo genético	
Numero de alveolos por lobulillo en tejido mamario benigno 11 a 20 (mama involutiva)	2.8
21-40	3.23
41	1.85
Densidad mamográfica	
25 a 50% (densidades dispersas)	2.4
20 a 75% (heterogéneamente densa)	2.4
51 a 75% (denso)	5.3
Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> en una biopsia de mama	5.4
Hiperplasia atípica en una biopsia de mama	5
Aumento de la densidad mineral ósea	2.0-2.5
Edad al primer parto (35 años)	1.31-1.93
Obesidad (índice de masa corporal 30 kg/m ²)	1.2-1.8
Cualquier enfermedad benigna de la mama	1.47
Alto nivel de insulina circulante	1.46
Cinco años de terapia de reemplazo hormonal combinada (p. ej., estrógeno y progestina)	1.26-1.76
Nuliparidad (no nacimientos vivos)	1.26-1.55
Consumo de alcohol: más de una bebida al día	1.31
Menarca antes de los 12 años	1.21

Otros efectos de la radioterapia

Las complicaciones de la herida quirúrgica son más frecuentes en pacientes radiadas. También son comunes los cambios por radiodermatitis aguda o crónica. El tratamiento con grasa puede ser útil en estos casos, pudiendo en ocasiones llegar a requerir sustitución de la piel dañada con piel obtenida por medio de un colgajo miocutáneo.

Mastectomía bilateral reductora de riesgo

La mastectomía bilateral reductora de riesgo es una opción de intervención en mujeres con alto riesgo para desarrollar cáncer de mama, ya que ha mostrado ser el método más efectivo para reducirlo en pacientes portadoras de mutación *BRCA 1* y *2* y otras variantes patológicas de alto riesgo como *PALB2* y de riesgo moderado como *ATM* y *CHEK2*¹⁰⁸. La decisión para realizar una MRR se ve influenciada por una variedad de factores, que incluyen el riesgo de cáncer de mama percibido por la misma paciente, la ansiedad que genera el tamizaje, los procedimientos diagnósticos y las

expectativas que tiene de los resultados cosméticos de la cirugía¹⁰⁹.

El equipo multidisciplinario puede ayudar en el proceso de la toma de decisión, proporcionando una estimación precisa sobre el riesgo individual para cáncer de mama, tomando en cuenta factores genéticos y no genéticos, en un abordaje bio-psico-social (Tabla 7).

Existen herramientas disponibles para calcular el riesgo a cinco años y de por vida. Estas están basadas en diversos modelos matemáticos para calcularlo. Entre los más utilizados están el modelo Claus, el modelo Gail y el TyrerCuzik, entre otros, sin que actualmente exista alguno que incluya todos los factores de riesgo¹¹⁰.

Las pruebas genéticas para las personas que son portadoras de la mutación en los genes *BRCA 1* y *2*, proporcionan información sobre el tipo de mutación y el riesgo de por vida de desarrollar cáncer de mama.

No existe un valor de riesgo único por encima del cual la MRR esté claramente indicada, y es importante que el cirujano y el equipo multidisciplinario le expliquen a la paciente no solo la evaluación del riesgo, sino también todas las estrategias de intervención

disponibles para facilitar un proceso compartido en la toma de decisiones. La asesoría debe incluir una discusión sobre el grado de protección, las opciones de reconstrucción y los riesgos. Además, los antecedentes familiares y el riesgo residual de cáncer de mama con la edad y la esperanza de vida deben considerarse durante el asesoramiento¹⁰⁸.

La MRR es la forma más efectiva para disminuir la incidencia de cáncer de mama. Se ha demostrado que reduce hasta en un 90% su riesgo en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 y 2, y en un 95% si se acompaña de una salpingooforectomía bilateral reductora de riesgo (SORR)¹⁰⁸.

Los estudios han demostrado esta protección cercana al 95% cuando se utiliza una técnica quirúrgica meticulosa para extirpar la mayor cantidad del tejido mamario. La incidencia de cáncer después de MRR se atribuye a tejido mamario residual¹¹¹.

Los datos disponibles también confieren una ventaja de supervivencia a las mujeres de mayor riesgo que se someten al procedimiento a una edad relativamente temprana. Son necesarios grandes estudios con seguimientos a largo plazo para demostrar el real beneficio en la SG, por lo que las pacientes deben saber que la evidencia confiere el mayor beneficio de la MRR en las portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 y 2, a una edad temprana (menores de 40 años) y sobre todo cuando se acompaña de SORR (a partir de los 35 años).

Algunas consideraciones para seleccionar pacientes para MRR son:

- Mujeres con una mutación genética de alto riesgo.
- Antecedente de cáncer de mama familiar.
- Antecedente de RT torácica a edad joven (< 30 años de edad).
- Carcinoma lobulillar in situ (neoplasia lobulillar in situ).

Existen estas opciones quirúrgicas:

- Mastectomía total (simple).
- MPP.
- MPPe.

Todas deben incluir la prolongación axilar (cola de la mama) y la fascia del músculo pectoral. De acuerdo con la evidencia actual, el método de referencia parece ser la MPPe que, gracias a la preservación de la envoltura cutánea y el CAP es capaz de optimizar la cirugía oncológica y los resultados estéticos. Esta técnica no parece comprometer la eficacia oncológica/preventiva en comparación con los otros tipos de mastectomía; sin embargo, la MPP debe llevarse a cabo con habilidad técnica para no dejar residuos macroscópicos de la

glándula mamaria, en particular en la prolongación axilar, las regiones lateral y medial de la glándula y el CAP; es necesario realizar una cuidadosa disección y una meticulosa preparación de los colgajos de piel y del CAP que debe ser razonablemente delgado, sin por ello comprometer su vitalidad¹¹².

En ningún procedimiento está indicada la biopsia de GC^{113,114}.

Siempre se debe realizar un estudio radiológico preoperatorio preciso con mamografía, ecografía y en ocasiones RM para descartar la presencia de lesiones mamarias sospechosas y minimizar el riesgo de carcinomas ocultos mediante examen histológico definitivo.

En ausencia de contraindicaciones, todas las pacientes deben ser candidatas a reconstrucción mamaria inmediata con el fin de minimizar el impacto negativo físico y psicológico de la mastectomía.

La reconstrucción mamaria debe ser realizada por cirujanos plásticos, con prótesis permanentes o tejidos autólogos; la elección de la técnica reconstructiva más adecuada depende de varios factores como la estructura físico-anatómica de la paciente, la morfología y grado de ptosis mamaria, las comorbilidades y también los deseos y preferencias de la paciente^{115,116}.

En la MPP pueden ocurrir complicaciones como necrosis parcial o total de los colgajos cutáneos y del pezón, y pérdida de la sensibilidad de este, por lo que la paciente debe ser informada de ello antes del procedimiento quirúrgico. El índice de complicaciones es mayor en pacientes con volumen mamario grande, ptosis mamaria, seniles y fumadoras.

Mastectomía reductora de riesgo contralateral

Se define como la mastectomía del lado sano, en una mujer con cáncer de mama unilateral. El impacto pronóstico de la mastectomía reductora de riesgo contralateral (MRRC) es difícil de evaluar, ya que los datos disponibles son en gran parte de estudios retrospectivos. Una revisión de Cochrane sobre la eficacia de este procedimiento concluye que la MRRC reduce el riesgo de cáncer de mama contralateral de 90 al 100%; sin embargo, no parece tener impacto en la SG¹⁰⁹. Está claro que el uso de la terapia endocrina y de la QT sistémica tienen un impacto en la disminución de la incidencia del desarrollo de cáncer de mama contralateral, y estos factores deben considerarse completamente en el proceso de toma de decisiones que rodea a la MRRC y su utilidad real¹¹⁷.

La práctica de este procedimiento va en aumento, muchas ocasiones a solicitud de las mismas pacientes, debido a que suelen percibir que el riesgo de desarrollar cáncer contralateral es mayor de lo real y que la MRRC se asocia a mayor supervivencia.

En pacientes que no tienen riesgo elevado de cáncer de mama contralateral, una discusión del riesgo asociado con el procedimiento y de la falta de un beneficio de supervivencia con la MRRC y una recomendación contra el procedimiento (cuando no otorga beneficio), por parte del cirujano, son efectivas para reducir el uso innecesario¹¹⁰.

La MRRC es una opción para mujeres portadoras de mutaciones de BRCA 1 y 2, con cáncer de mama en etapas tempranas que serán sometidas a mastectomía total¹¹⁸.

La ansiedad asociada a la cancerofobia en cáncer de mama puede propiciar la realización de procedimientos sin beneficio clínico, de modo que el esfuerzo en la educación y consejo adecuado debe ser amplio¹¹⁵. Otro factor que considerar es la realización de la mastectomía contralateral como proceso de simetrización en cierto grupo de pacientes, lo que puede llevar a la paciente o al equipo de cirugía plástica a solicitarla.

A medida que avanzamos hacia un enfoque de atención cada vez más personalizado y centrado en la paciente, debemos considerar cuidadosamente el respetar sus preferencias y autonomía¹¹⁹⁻¹²¹.

Tratamiento sistémico adyuvante

Con el objeto de determinar la terapia adyuvante óptima, el oncólogo clínico deberá contar con una información completa de las características biológicas del tumor. En particular, la expresión o no de los RH, HER2 neu (potenciales blancos terapéuticos), Ki67 y cuando esté indicada y disponible el estudio de firma genómica, dado que tienen importancia trascendental para diseñar el mejor tratamiento individualizado^{122,123}.

Definición, objetivos e indicaciones

Se le llama adyuvancia a todo tratamiento antineoplásico administrado después de un manejo quirúrgico; sus objetivos son prolongar el periodo libre de enfermedad, reducir las recurrencias locales y sistémicas y aumentar la SG^{122,124,125}. El tratamiento sistémico adyuvante (hormonoterapia HT \pm quimioterapia QT \pm trastuzumab) deberá ser valorado y administrado por un oncólogo médico, debido al grado de actualización

necesario, así como a las complicaciones y toxicidades que pueden relacionarse con él.

En pacientes con ganglios positivos, a causa del alto riesgo de recaída en este grupo, todas las pacientes deberán recibir alguna modalidad de tratamiento sistémico adyuvante (QT \pm HT \pm trastuzumab), sin importar el número de ganglios afectados (ver Perfiles genómicos).

En pacientes con ganglios negativos se recomienda la administración de tratamiento adyuvante sistémico (QT \pm HT \pm trastuzumab) cuando exista alguna de las siguientes condiciones^{126,127}:

- Tumor > 1 cm (> 3 cm para histologías favorable) como cáncer tubular y mucinoso, con RH positivos y HER negativo (HT \pm QT).
- Tumor triple negativo > 5 mm (QT).
- Tumor > 5 mm con sobreexpresión del oncogén HER2 neu (QT + trastuzumab \pm HT).
- Firma genómica en los casos en que esté indicada y disponible (QT + HT).

Considerar también tratamiento sistémico (QT \pm HT \pm trastuzumab) si alguna de las siguientes características está presente:

- Tumor de alto grado.
- Presencia de invasión linfovascular.
- Oncotype DX[®] con puntuación > 25 o menor de 50 años con puntuación de 16 a 25.6.
- Edad < 35 años.

Elección del tratamiento sistémico adyuvante

La terapia sistémica deberá iniciarse tan pronto como sea posible, de preferencia, antes de seis semanas de realizado el tratamiento quirúrgico. No se recomienda la utilización simultánea de RT y QT, debido al incremento de la toxicidad. Cuando ambas están indicadas, se iniciará con QT y al término de esta se aplicará la RT. Tampoco se sugiere la QT y la HT de forma conjunta; esta última no debe comenzar hasta el término de la primera.

Momento óptimo para iniciar la quimioterapia adyuvante

En años recientes se ha descrito el impacto que tiene el inicio temprano del tratamiento, en términos de disminución del tiempo de recurrencia. Diferentes estudios han demostrado que el tiempo para iniciar QT adyuvante después de la cirugía definitiva debe ser menor a 60 días; a mayor tiempo de inicio de tratamiento, mayor la probabilidad de recurrencia y muerte (hazard

ratio [HR]: 1.20 y 1.36 respectivamente)¹²⁸. Cabe señalar que en diversos estudios los retrasos en la administración de QT adyuvante son más frecuentes en pacientes de mayor edad, con más comorbilidades y con desventajas sociodemográficas¹²⁸.

Por otra parte, se ha demostrado que los tumores triple negativo y los HER2 positivo son los subtipos en los que el retraso en el inicio del tratamiento adyuvante cobra mayor importancia (HR: 1.54 y 3.09, respectivamente)¹²⁸.

En fechas recientes se dieron a conocer los resultados del análisis de cohorte de pacientes con tumores triple negativo, en donde se describe que el inicio de QT adyuvante debe ser menor a 30 días, pues está asociado a mejor supervivencia libre de enfermedad (SLE) y SG, y que por el contrario, iniciar la QT después de transcurrido este tiempo, está asociado con un 10% menor SG a 10 años¹²⁹.

Tratamiento adyuvante con quimioterapia

La QT deberá ser indicada y debidamente vigilada por un oncólogo médico, en un área adecuada (unidad de infusión ambulatoria o en hospital) y con el auxilio de personal de enfermería especializado en oncología y aplicación de medicamentos antineoplásicos. Es necesario contar con los antieméticos necesarios para disminuir la toxicidad digestiva, así como con factores estimulantes de colonias para prevenir o tratar la neutropenia.

Se recomienda el empleo de esquemas basados en antraciclinas, debido al modesto beneficio en SLE y SG, al compararlos con esquemas de primera generación como el CMF (ciclofosfamida + metotrexato + fluorouracilo)¹²²⁻¹²⁴. Asimismo, la administración de taxanos ha demostrado beneficio clínico moderado, independientemente de la expresión de RH, del número de ganglios axilares afectados o de la función ovárica^{125,130-134}.

Las recomendaciones para indicar QT y terapia blanco dependen del subtipo biológico. Los esquemas recomendados se muestran en la [tabla 8](#)¹³⁵.

Los esquemas de QT de dosis densas con AC (doxorubicina + ciclofosfamida) bisemanal, seguido de paclitaxel semanal o bisemanal más filgrastim, logran una reducción del 26% en el riesgo de recurrencia y del 31% en la posibilidad de muerte¹³⁵.

Con respecto a la secuencia de aplicación entre antraciclinas y taxanos, un metaanálisis apoya el uso de taxanos, seguido de antraciclinas, como una

opción razonable en la práctica clínica diaria. Los resultados obtenidos en respuestas patológicas, en algunos ensayos clínicos fase III, también apoyan dicha sugerencia.

La capecitabina adyuvante debe considerarse en pacientes con enfermedad triple negativa que no alcanzan respuesta patológica completa a la neoadyuvancia¹³⁶. La inclusión en adyuvancia de otros medicamentos como la gemcitabina, o las sales platinadas a los esquemas con antraciclinas y taxanos no se recomienda de forma sistemática, ya que los estudios hasta el momento no han demostrado beneficio clínico.

Actualmente, este consenso recomienda suprimir el uso de 5-fluorouracilo (esquemas FAC o FEC), como parte del tratamiento adyuvante. Al comparar los esquemas FAC o FEC100 por seis ciclos contra AC por cuatro ciclos, no demuestran beneficio en periodo libre de enfermedad ni en SG¹³⁷.

Tratamiento adyuvante con hormonoterapia

La HT adyuvante debe indicarse al menos por cinco años a todas las pacientes con RH positivos, para prevenir enfermedad metastásica, recurrencia locoregional y tumores contralaterales. Se reduce las tasas de recurrencia del 10 al 30% en tumores con expresión moderada y del 40 al 50% en tumores con elevada expresión ([Tabla 9](#))¹³⁸.

La superioridad de los inhibidores de aromatasa (IA), en forma adyuvante sobre tamoxifeno es: 3% de reducción en la recurrencia y 2% de reducción en la mortalidad a 10 años. Utilizar tamoxifeno en quienes no toleren IA es aceptable.

El beneficio de los IA es de mayor valor en el tratamiento de cáncer de alto riesgo (considerando como factores de alto riesgo: etapa clínica avanzada, tamaño tumoral mayor a 5 cm, 4 o más ganglios positivos, Grado 3, Ki67 mayor al 20%), y en el tratamiento de tumores lobulillares^{139,140}.

Carcinoma in situ

Para CDIS se recomienda tamoxifeno (20 mg/día) por cinco años, como terapia reductora de riesgo de recaída, en pacientes con CC de mama y RH positivos¹⁴¹⁻¹⁴³. Para mujeres posmenopáusicas se puede considerar tratamiento con IA por cinco años¹⁴⁴ (ver Prevención primaria).

Tabla 8. Regímenes de terapia sistémica adyuvante en cáncer de mama temprano

Regímenes en HER2 negativo	
AC (doxorubicina + ciclofosfamida) dosis densas seguido de paclitaxel cada 2 semanas AC dosis densas seguido de paclitaxel seminal TC (docetaxel, ciclofosfamida) Olaparib en caso de mutaciones germinales de <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i> Capecitabina en subtipo triple negativo con enfermedad residual después de neoadyuvancia	
Regímenes en circunstancias especiales: AC dosis densas AC cada 3 semanas AC seguido de paclitaxel seminal CMF	Otros regímenes: AC seguido de docetaxel trisemanal EC TAC
Regímenes en HER2 positivo	
Paclitaxel + trastuzumab AC dosis densas seguido de paclitaxel seminal TCH (docetaxel, carboplatino, trastuzumab) Trastuzumab ± pertuzumab por un año, si no hay enfermedad residual después de neoadyuvancia, o si no recibió terapia neoadyuvante TDM1 (trastuzumab + emtansina) si hay enfermedad residual después de terapia neoadyuvante o trastuzumab ± pertuzumab si hubiera intolerancia por toxicidad a TDM1 Trastuzumab + pertuzumab si hay ganglios positivos en estadificación inicial	
Regímenes en circunstancias especiales: TC + trastuzumab AC seguido de T (paclitaxel) + trastuzumab AC T seguido de T (paclitaxel) + trastuzumab+pertuzumab Paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab TDM1 (trastuzumab + emtansina) Neratinib como terapia extendida	Otros regímenes: AC seguido de docetaxel + trastuzumab AC seguido de docetaxel + trastuzumab + pertuzumab

CMF: ciclofosfamida + metotrexato + fluorouracilo.

Tabla 9. Terapia hormonal adyuvante en cáncer de mama

Tamoxifeno 5 a 10 años Premenopáusicas al diagnóstico	IA más supresión ovárica 5 a 10 años*
IA 4.5 a 6 años seguido de tamoxifeno a completar 10 años	Posmenopáusica al diagnóstico – Tamoxifeno 2 a 3 años seguido IA a completar 10 años – Tamoxifeno 5 a 10 años en intolerancia a IA

*Analizar el caso y factores de riesgo, para seleccionar a la candidata a este tratamiento.

IA: inhibidores de aromatasa.

En pacientes de alto riesgo la adyuvancia puede extenderse a 10 años¹⁴⁶.

En mujeres que permanecen premenopáusicas después de haber recibido QT (o que hayan recuperado la función ovárica en los primeros ocho meses posteriores al término de la QT) y con algún factor de alto riesgo, se recomienda: IA más ablación ovárica (estudios SOFT y TEXT)^{147,148}.

La frecuencia de eventos adversos fue mayor en los dos grupos que recibieron supresión ovárica que en el grupo de tamoxifeno solo. La supresión ovárica más IA resulta de mayor eficacia y también mayor toxicidad. Se recomienda iniciar con ablación médica para valorar la tolerancia y los efectos adversos antes de recomendar un método permanente con cirugía o RT¹⁴⁷⁻¹⁴⁹.

Carcinoma invasor

Premenopáusicas al diagnóstico

Se recomienda tamoxifeno (20 mg/día) por una duración de cinco años en mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas con RH positivos o desconocidos¹⁴⁵.

Posmenopáusicas al diagnóstico

Se recomiendan IA por cinco años o terapia secuencial: tamoxifeno por dos a tres años y continuar con un IA a completar de 7 a 10 años¹⁴⁸.

Pacientes con cáncer de mama temprano y alto riesgo

Para las pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas con cáncer de mama temprano HER2 negativo, con alto riesgo de recaída: cuatro o más ganglios positivos o de uno a tres ganglios afectados, con enfermedad grado 3, o tumor de 5 cm o más o KI67 mayor del 20%, se recomienda abemaciclib por los primeros dos años más terapia endocrina, lo que da un beneficio absoluto en periodo libre de recurrencia del 6.4% a cuatro años, de acuerdo con el estudio MonarchE^{150,151}.

Hormonoterapia adyuvante extendida

La terapia hormonal extendida se recomienda en pacientes con alto riesgo para recurrencia tardía. Antes de considerar prescribir terapia extendida, es importante valorar la expectativa de vida, la presencia de factores clínico-patológicos de alto riesgo, la tolerancia previa al tratamiento, las comorbilidades de cada paciente y los efectos colaterales¹⁵²⁻¹⁵⁴.

Los resultados de los estudios de tamoxifeno ATLAS⁹, aTTom¹⁵¹ y más de cinco años de adyuvancia con IA¹⁴⁷⁻¹⁵¹ y la última guía de ASCO¹⁴⁷⁻¹⁵¹ justifican la HT adyuvante extendida por 7 a 10 años en pacientes con ganglios positivos. En el caso de la paciente premenopáusica, el tamoxifeno ha incrementado la tasa de SG y en las posmenopáusicas un IA se asocia a un menor riesgo de recurrencia del cáncer de mama y cáncer de mama contralateral, en comparación con el placebo¹⁵⁵⁻¹⁵⁸.

Cabe mencionar que se define como menopáusicas a las pacientes con ooforectomía bilateral, edad ≥ 60 años, edad ≤ 60 años y amenorrea por 12 o más meses en ausencia de QT, tamoxifeno o supresión ovárica y niveles de hormona foliculo-estimulante (FSH) y estradiol en rangos de posmenopausia. En caso de estar bajo tratamiento con tamoxifeno y edad ≤ 60 años, son necesarios niveles de FSH y estradiol sérico en valores de posmenopausia. En mujeres que al inicio de la QT sean premenopáusicas, la amenorrea no es indicador del estado de menopausia, por lo que se aconseja efectuar mediciones seriales de estos niveles hormonales previos a la indicación de IA¹⁵⁴⁻¹⁵⁷.

Un IA se asocia a un menor riesgo de recurrencia del cáncer de mama y cáncer de mama contralateral, en comparación con el placebo¹⁵⁴⁻¹⁵⁷.

Tratamiento adyuvante con terapias blanco

En pacientes con tumores que presentan sobreexpresión de HER2 neu +++ por inmunohistoquímica o

hibridación fluorescente in situ +, el uso del anticuerpo monoclonal trastuzumab, en combinación con la QT adyuvante, ha permitido la obtención de beneficio tanto en la supervivencia libre de recaída (SLR) (HR: 0.62), como en la SG (HR: 0.66)¹⁵⁸⁻¹⁶⁰.

Se recomienda iniciar la adyuvancia de trastuzumab junto con la QT con taxanos posterior al uso de antraciclinas, debido a que esta secuencia ha demostrado ser útil y segura¹⁶¹.

No se aconseja la administración simultánea de trastuzumab con antraciclinas, dado que se incrementa la cardiotoxicidad.

Se debe considerar el esquema TCH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab), por seis ciclos, sin empleo de antraciclinas, en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular (antecedentes de disfunción cardíaca, edad mayor, hipertensión, obesidad o uso previo de antraciclinas)^{162,163}.

Actualmente se aconseja que la duración del tratamiento adyuvante con trastuzumab sea de un año, ya que aplicaciones por menos o más tiempo no han demostrado, hasta el momento, mejores resultados¹⁶⁴⁻¹⁶⁶.

En casos seleccionados con ganglios negativos y tumores pequeños (< 3 cm), el esquema con paclitaxel semanal + trastuzumab por 12 semanas, seguido de trastuzumab cada tres semanas, hasta completar un año, puede ser una opción¹⁶⁷.

Las pacientes que reciban trastuzumab o cualquier terapia anti-HER2 deberán ser valoradas cuidadosamente debido al riesgo de cardiotoxicidad, en especial aquellas con antecedente personal de enfermedad cardíaca o de alto riesgo. Deberá evaluarse la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes de comenzar este agente, cada 12 semanas y al finalizar el tratamiento. Todas las pacientes que reciban este medicamento deberán ser vigiladas mediante ecocardiografía para detectar de forma temprana una disminución de la función ventricular (Tabla 10).

Debido al aumento en la SLR en pacientes con ganglios positivos, en la actualidad se recomienda la utilización de doble bloqueo anti-HER2 adyuvante (trastuzumab + pertuzumab)¹⁶⁸⁻¹⁷⁰.

En casos de alto riesgo en paciente HER2 positivo y receptores de estrógenos (RE) positivos, se puede utilizar terapia extendida con neratinib oral por un año al término del trastuzumab adyuvante (pueden haber recibido pertuzumab en neoadyuvancia). Esta estrategia supone un beneficio en SLRi y SG¹⁷¹⁻¹⁷³.

Debido a mayor SLR y SG en pacientes con mutación germinal de BRCA (variante patogénica) y HER2 negativo consideradas de alto riesgo según estudio

Tabla 10. Dosis de restricción a órganos sanos

	Baja absoluta en FEVI		
	< 10%	10-5%	> 15%
FEVI normal	Continuar	Continuar	Suspender
1 a 5% por debajo del LN de la FEVI	Continuar	Continuar	Suspender
> 5% por debajo del LN de la FEVI	Suspender	Suspender	Suspender

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; LN: límite normal.

OlympiA, se puede utilizar olaparib oral por un año posterior al tratamiento convencional^{174,175}.

Perfiles genómicos y terapia adyuvante sistémica

Las pruebas de perfiles genómicas se pueden utilizar como apoyo para conocer pronóstico y/o en la toma de decisiones para administrar tratamiento adyuvante sistémico en pacientes con tumores RE/receptor de progesterona (RP) positivos, HER2 negativo. No deben utilizarse en pacientes con tumores triples negativos o HER2 positivos. Las recomendaciones para el uso de las cuatro firmas moleculares disponibles en México (Oncotype DX[®], MammaPrint[®], EndoPredict[®] y PAM50[®]) se exponen a continuación.

Oncotype DX[®]

Prueba de 21 genes con valor pronóstico y predictivo, con una amplia validación en la que se genera un puntaje de recurrencia de acuerdo con la expresión de cada uno de los genes. Se recomienda en los siguientes casos:

- Mujeres posmenopáusicas con tumores T1b/c o T2, N0, RH positivos, HER2 negativo o T1-3, N1 (1-3 ganglios), RH positivos, HER2 negativos. En caso de puntuación de recurrencia < 26 se recomienda solo terapia endocrina, y en puntuación > 26 se recomienda terapia endocrina + QT adyuvante.
- Mujeres premenopáusicas con tumores T1b/c o T2, N0 RH positivos, HER2 negativo. En caso de puntuación de recurrencia < 16 no hay beneficio de agregar QT a la terapia endocrina; de 16 a 25 considerar agregar QT adyuvante seguido de terapia endocrina por pequeño beneficio en recurrencia a distancia (no se puede descartar que el efecto de la

QT sea por supresión ovárica) o alternativamente supresión ovárica combinada con tamoxifeno o IA¹⁷⁶.

MammaPrint[®]

Prueba de 70 genes que tiene utilidad pronóstica en la que se genera un resultado como bajo o alto riesgo genómico. Se recomienda en pacientes posmenopáusicas con tumores con RH positivos, HER2 negativo, N0 y riesgo clínico alto (> 3 cm; > 2 cm moderadamente o pobremente diferenciados; > 1 cm pobremente diferenciados). En las pacientes con resultado de bajo riesgo genómico se recomienda terapia endocrina sin QT. Puede utilizarse en pacientes con RH positivos, de uno a tres ganglios positivos y riesgo clínico alto (> 2 cm; o moderadamente/pobremente diferenciados). En pacientes con ganglios positivos y bajo riesgo genómico, el beneficio de la QT adyuvante en supervivencia libre de metástasis es limitado¹⁷⁷.

EndoPredict[®]

Prueba de 12 genes que se puede utilizar en pacientes con tumores RH positivos, HER2 negativo T1-2 y ganglios negativos. Los pacientes con baja puntuación de riesgo (< 3.3287) tienen un pronóstico similar a T1a-T1b N0 M0, con una recurrencia a distancia del 4% a 10 años. Los pacientes con 1-2 ganglios positivos y baja puntuación de riesgo tienen una posibilidad de recurrencia a distancia del 5.6% a 10 años^{178,179}.

PAM50 Prosigna[®]

Se puede utilizar en pacientes con tumores RH positivos, HER2 negativo, T1 o T2, ganglios negativos. Los pacientes con baja puntuación (0-40) de recurrencia tienen pronóstico similar a T1a-T1b N0 M0. Los pacientes con 1-3 ganglios positivos y baja puntuación de recurrencia tienen un riesgo de recurrencia a distancia menor del 3.5% a 10 años, si son tratados únicamente con terapia endocrina¹⁸⁰.

Radioterapia postoperatoria en cáncer de mama temprano

Cáncer invasor

La CC con RT es superior a la mastectomía en control local y SG¹⁸¹. El acceso oportuno a este tratamiento debe ser prioritario para médicos y autoridades (Tabla 11)¹⁸²⁻¹⁸⁴.

Tabla 11. Tiempo ideal para adyuvancia con radioterapia

Evento	Temporalidad
Cirugía sin quimioterapia	Antes de 8 semanas
Quimioterapia neoadyuvante y cirugía	Antes de 30 días
Cirugía y quimioterapia adyuvante	En los primeros 30 días posteriores al término de quimioterapia y menos de 7 meses de cirugía

En caso de CC, el procedimiento consiste en la irradiación de la glándula en su totalidad. El hipofraccionamiento moderado es estándar independientemente de la edad, tamaño y biología tumoral, estado de los márgenes quirúrgicos, volumen de la mama, empleo de terapia sistémica o cirugía oncoplastica¹⁸⁵. Implica un menor número de sesiones con una dosis mayor a 2 Gy. Los porcentajes de recurrencia local y regional, SLE y global, así como resultados cosméticos y efectos adversos son equivalentes al fraccionamiento convencional de 50 Gy en 25 fracciones que en la actualidad se utiliza a criterio del radio-oncólogo tratante. Se prescribe una dosis de 40 Gy en 15 fracciones o 42.5 Gy en 16 fracciones. Se dará prioridad a la cobertura del lecho quirúrgico y a la restricción dosimétrica de los órganos de riesgo. No existe restricción para la energía con fotones. El ultrahipofraccionamiento con 26 Gy en 5 fracciones ofrece control local equivalente al hipofraccionamiento moderado, por lo que podría ser una opción siempre y cuando se utilice al menos RT 3D con apego estricto a restricciones de dosis, control de calidad dosimétrico y verificación diaria por imagen¹⁸⁵.

Irradiación parcial acelerada de la mama

Consiste en la irradiación exclusiva del lecho quirúrgico durante o después de la CC. La SG, causa específica, control local, libre de metástasis a distancia y porcentaje de conversión a mastectomía son similares a la irradiación total de mama con RT conformal 3D¹⁸⁶. Las técnicas de irradiación parcial incluyen RT intraoperatoria, braquiterapia, y RT externa conformal o de intensidad modulada; cada una con sus respectivas especificaciones dosimétricas y esquemas de prescripción¹⁸⁷. Fuera de un ensayo clínico, las personas candidatas para irradiación parcial de mama incluyen aquellas con ≥ 50 años, subtipo luminal, ≤ 3 cm, ausencia de invasión linfovascular, carcinoma invasor, grado 1-2, CDIS de grado

bajo-intermedio (≤ 2.5 cm con márgenes ≥ 3 mm), lesión unicéntrica o unifocal, márgenes negativos (> 2 mm), ganglios negativos (incluyendo células tumorales aisladas), sin empleo de terapia sistémica o QT neoadyuvante. Al tomar en cuenta esta modalidad deben emplearse esquemas validados internacionalmente¹⁸⁷. No se utiliza en carcinoma lobulillar, invasión linfovascular, personas < 45 años o cáncer de mama hereditario¹⁸⁸.

Firmas genómicas y radioterapia postoperatoria

Aun cuando los paneles genéticos influyen las decisiones de tratamiento sistémico en personas con cáncer de mama, aún no se recomienda su empleo para normar la decisión de RT¹⁸⁵.

Boost a lecho quirúrgico

Mejora el control local en pacientes con alto riesgo de recurrencia. La dosis es de 10-16 Gy. No existe consenso uniforme sobre qué pacientes deben recibirlo. Las indicaciones habituales son: personas < 50 años con CC y cualquier grado tumoral o subtipo molecular. Pacientes de 51-70 años con tumores de alto grado, triple negativo o HER2 puro o márgenes en tinta. En espera de resultados de ensayos clínicos aleatorizados que definirán las indicaciones para este¹⁸⁹⁻¹⁹¹. En caso de haber realizado CC con resección múltiple (hasta tres tumores), se deberá de irradiar el lecho quirúrgico de todos los tumores.

Irradiación ganglionar en cirugía conservadora y linfadenectomía axilar

Se ofrece en un contexto individual para pacientes N con factores de riesgo: sin QT neoadyuvante, tumores de alto grado, histologías agresivas, RE (-), triple negativo, pT3, tumores mediales o centrales. En pacientes N+ se ofrece la RT ganglionar posterior a una linfadenectomía axilar tomando en cuenta factores de riesgo para recurrencia además del número de ganglios¹⁹²⁻¹⁹⁴.

Irradiación ganglionar en cirugía conservadora y ganglio centinela positivo

En pacientes con GC positivo con micrometástasis o macrometástasis no se recomienda la realización de disección axilar complementaria si se cumplen los criterios del estudio ACOSOG Z0011 (T1-2, cN0, M0, CC, < 2 GC+), en su lugar se ofrece RT. En caso de

extensión extracapsular o > 3 GC positivos la disección axilar más RT es el procedimiento ideal¹⁹²⁻¹⁹⁴.

Cirugía conservadora y omisión de radioterapia

Esta decisión es válida siempre y cuando se ofrezca terapia endocrina postoperatoria y se informen los riesgos de recurrencia a largo plazo. Podría omitirse la RT en: pacientes > 65 años, con linfadenectomía axilar, muestreo ganglionar o biopsia por GC, T1-T2 N0, RE (+), HER2-, márgenes negativos, G1-2, G3 o invasión linfovascular (pero no ambas). En pacientes con intolerancia a los medicamentos o apego irregular, la RT postoperatoria debe ser fuertemente aconsejada en un periodo no mayor a seis meses¹⁹⁵.

Radioterapia en mastectomía y etapas tempranas N0

Debe individualizarse la RT a la pared torácica en personas sin invasión ganglionar, pero con alto riesgo de recurrencia locorregional.

Personas premenopáusicas con > 2 factores de riesgo o posmenopáusicas con > 3 factores de riesgo como: invasión linfovascular, localización medial, tamaño tumoral > 2 cm, tumores pobremente diferenciados, márgenes positivos, sin tratamiento sistémico y subtipos moleculares agresivos como HER2 puro o triple negativo. Posterior a una MPP y piel con CAP la RT podría considerarse en pacientes < 50 años con márgenes positivos o tumores de alto grado¹⁹⁶.

Radioterapia en situaciones especiales

Personas jóvenes

En < 45 años, el hipofraccionamiento moderado a mama y áreas ganglionares es una opción. Debe administrarse un boost concomitante o secuencial. Aunque hay información reciente que sugiere que es posible la omisión del boost en respuesta completa a QT neoadyuvante o RH+, aún no puede considerarse estándar¹⁹⁷. La irradiación parcial acelerada de mama no se recomienda en este grupo^{185,198}.

Personas con variantes genéticas patológicas

El tamizaje genético de los pacientes oncológicos ha permitido tomar en cuenta las posibles implicaciones

Tabla 12. Variantes patogénicas más frecuentes y abordaje con radioterapia

Genes de penetrancia alta	
<i>BRCA1/BRCA2, PTEN, STK11, CDH1, PALB2</i>	Sin contraindicación para RT. No se recomienda la irradiación parcial de mama
<i>TP53</i>	Minimizar exposición a radiación ionizante siempre que sea posible Se prefiere la mastectomía radical para evitar RT. Cuando el riesgo de progresión o recurrencia tumoral amerita RT deben utilizarse esquemas convencionales y no hipofraccionados, emplear RT 3D y no técnicas de intensidad modulada ni estereotaxia No se recomienda la reirradiación
Genes de penetrancia moderada	
<i>CHEK2</i>	Sin contraindicación para RT. No se recomienda la irradiación parcial de mama
<i>ATM</i>	Posible aumento en el riesgo de toxicidad aguda y tardía por RT, no se ofrece ultrahipofraccionamiento Ameritan seguimiento estrecho en consulta

RT: radioterapia.

de la RT en el control local, toxicidad del tratamiento y riesgo de segundos tumores en portadores de síndromes hereditarios¹⁸. El radio-oncólogo debe estar familiarizado con la posible radiosensibilidad de los pacientes con cáncer de mama hereditario. Para los pacientes con genes de penetrancia baja y variantes de significado incierto, el manejo con RT se ofrece como el resto de las personas con cáncer de mama (Tabla 12)¹⁹⁹⁻²⁰⁵.

Interacciones radioterapia-tratamiento sistémico

La combinación de los nuevos tratamientos con RT es compleja por los múltiples factores involucrados. Tanto la técnica, como la dosis y fraccionamiento que emplear pueden tener impacto significativo en los desenlaces clínicos (Tabla 13)²⁰⁶⁻²⁰⁹.

Radioterapia preoperatoria

Se utiliza en pacientes con subtipos moleculares agresivos como HER2 positivo/triple negativo o en caso de progresión local²¹⁰. Se utiliza fraccionamiento

Tabla 13. Fármacos y su interacción con radioterapia

Moduladores selectivos de receptores de estrógenos	Posible la administración concomitante de tamoxifeno con RT, no aumento en toxicidad. La práctica habitual es la prescripción posterior a la radioterapia para facilitar el apego a ambos tratamientos
Inhibidores de aromatasa	Posible la administración concomitante con RT
Degradadores selectivos de receptores de estrógenos	No hay información suficiente que apoye el empleo concomitante de fulvestrant con RT y no se recomienda
Antraciclenos	Precaución: aumento de toxicidad cutánea aguda y riesgo de toxicidad cardíaca con el empleo de RT concomitante
Taxanos	Precaución: aumento de toxicidad aguda cutánea y pulmonar con el empleo de RT concomitante
Platinos o capecitabina	Posible la administración concomitante con RT. Precaución con hipofraccionamiento. Individualizar casos
Terapias anti-HER2	Trastuzumab y pertuzumab pueden emplearse en conjunto con RT. Precaución con TDM-1
Inhibidores CDK4/6	Suspender tratamiento 5-7 días antes y después de ofrecer RT
Inhibidores de tirosina cinasa	Posible la administración concomitante de lapatinib con RT
Inhibidores VEGF	Posible la administración concomitante de bevacizumab con RT
Anticuerpos anti-CTLA-4 y agentes anti-PD-1/PD-L1	Posible la administración concomitante con RT. Con SBRT se ha observado un efecto mayor si se administra 3-5 semanas antes de la inmunoterapia
Inhibidores PARP	No hay información suficiente que apoye el empleo concomitante de olaparib o talazoparib con RT y no se recomienda
Inhibidores PI3K/AKT/mTOR	Contraindicados con cualquier técnica de RT

RT: radioterapia; TDM-1: trastuzumab + emtansina; SBRT: radioterapia corporal estereotáctica.

convencional o hipofraccionamiento moderado²¹¹. Las series modernas reportan ausencia de beneficio en SG cuando se comparan con las pacientes que recibieron RT postoperatoria, por lo que debe emplearse con cautela²¹¹.

Recurrencia locorregional y radioterapia

En recurrencia local única con o sin manejo quirúrgico con antecedente o no de RT, puede evaluarse control local con RT tomando en cuenta la dosis previa, sitio que irradiar y la dosis de irradiación que recibieron los órganos circundantes^{212,213}. Como reirradiación de enfermedad no resecable para control local y paliación de síntomas como sangrado o dolor²¹⁴.

Radioterapia y embarazo

El tratamiento con RT está contraindicado durante todo el embarazo debido a su teratogenicidad,

inducción de neoplasias malignas y alteraciones hematológicas. La lactancia es factible por la mama contralateral^{215,216}.

Anexos de radioterapia

Manejo neoadyuvante

Si bien en un principio la neoadyuvancia se empleó en el tratamiento de tumores en estadios localmente avanzados, actualmente esta modalidad terapéutica se emplea también en pacientes con tumores considerados operables, > 2 cm y/o con ganglios positivos, por lo que este capítulo comprende el tratamiento de los carcinomas mamarios en estadio III y en ciertos casos de tumores en etapas IIA/IIB o T2-3 N0 M0, y T1-2, N1 M0²¹⁵, especialmente los subtipos HER2 positivo o triple negativo²¹⁶.

El abordaje inicial de estas pacientes debe incluir:

- Evaluación clínica.
 - Mastografía bilateral y ultrasonido mamario y axilar, RM en casos indicados.
 - Biopsia del tumor primario con aguja de corte y biopsia por aspiración con aguja fina, de los ganglios axilares.
 - Estudio histológico completo, que incluya la determinación de RH, HER2 neu y Ki67.
 - Estudios de imagen de los sitios potencialmente metastásicos mediante tomografía computarizada (TC) de tórax, ultrasonido o TC de abdomen, rastreo óseo (este último para pacientes con tumores en etapa III). La tomografía por emisión de positrones (PET-TC) con 18-fluorodesoxiglucosa (18-FDG) es una alternativa para la estadificación.
- Se sugiere, además:
- Colocación de un clip radioopaco en el tumor y ganglios sospechosos (menos de tres), en pacientes con opción potencial a CC y/o GC en las pacientes candidatas a CC y/o gangliocentinelas^{3,217}. En caso de enfermedad multicéntrica (hasta tres lesiones con separación ≥ 2 cm) se recomienda colocar clip en todos los tumores.
 - Determinación de un panel monogénico (BRCA) o multigénico en pacientes con tumores triple negativo o con sospecha de cáncer hereditario²¹⁸.
 - En mujeres premenopáusicas, considerar la posibilidad del uso de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina para preservar fertilidad y/o función ovárica y la referencia oportuna a biología de la reproducción²¹⁹.

La propuesta terapéutica la debe definir el grupo médico multidisciplinario y se basará en las características de cada paciente (edad, estado menstrual, enfermedades concomitantes, preferencias, presencia de variantes patogénicas en genes de susceptibilidad, etc.), el estado clínico de la enfermedad y las variables histológicas e inmunohistoquímicas del tumor primario.

A pesar de que la paciente tenga un tumor estadio clínico localmente avanzado, se puede recomendar cirugía inicial cuando se reúnan las siguientes circunstancias: la enfermedad sea técnicamente resecable, en tumores con histologías favorables (p. ej., tumores bien diferenciados, histología mucinosa, neuroendocrina, metaplásica o tubular, RH positivos con títulos altos asociados con una expresión de Ki67 $< 10\%$ y HER2 negativo) o baja probabilidad de respuesta a la QT con alto riesgo de toxicidad²¹⁵, o bien cuando la opción de CC no sea deseada por la paciente.

Beneficios de la quimioterapia neoadyuvante

- Permite desescalar el manejo quirúrgico locorregional de mama y axila²²⁰.
- Evaluar la quimiosensibilidad in vivo.
- Evaluar nuevos esquemas (desescalamiento) de tratamiento o incorporación de nuevos medicamentos.
- Evaluar respuesta patológica.
- La respuesta patológica completa (RPC) definida como ypT0/is, ypN0.
- Este desenlace se asocia con mejor pronóstico (HR para SLE: 0.48, intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.43-0.54 y para SG: 0.36, IC95%: 0.30-0.44).
- Permite individualizar el tratamiento adyuvante basado en la respuesta inicial a la QT^{221,222}.

Desventajas de la quimioterapia neoadyuvante

- Pérdida de la información de la estadificación inicial.
- Posibilidad de sobretratamiento, si la decisión está basada en información incompleta (p. ej., el tamaño de la lesión puede sobreestimarse debido a la asociación de carcinoma in situ visto por imagen).
- Progresión de la enfermedad, que puede ocurrir en el 2% de los casos.
- Es importante destacar que previo al tratamiento neoadyuvante debe documentarse y registrarse el número de lesiones, su localización, distancia a la piel y pared torácica, así como extensión hacia el pezón.

Quimioterapia neoadyuvante y terapias dirigidas

El tratamiento neoadyuvante recomendado se basa en 6-8 ciclos de QT, ya que se asocian con mayores posibilidades de RPC^{221,222}. Los principales esquemas recomendados se especifican en la [tabla 1](#)²²⁴ y se deben ajustar al fenotipo de tumor.

El tratamiento neoadyuvante recomendado se basa en 6-8 ciclos de QT, ya que se asocian con mayores posibilidades de RPC^{221,223}. Los principales esquemas recomendados se especifican en la [tabla 1](#) y se deben ajustar al fenotipo de tumor.

En cuanto a los tumores HER2 positivos, no se recomienda la terapia con doble bloqueo HER2 basada en combinaciones con lapatinib, neratinib o TDM-1 (trastuzumab + emtansina).

Cáncer de mama inflamatorio

El cáncer de mama inflamatorio debe tratarse con QT neoadyuvante (más trastuzumab/pertuzumab en tumores con sobreexpresión de HER2 neu). Con base en la respuesta al tratamiento sistémico, deberá evaluarse manejo locorregional con mastectomía radical modificada y RT postoperatoria. Si la respuesta a la QT neoadyuvante es escasa y el tumor no es reseca-ble, podrá valorarse administrar RT y luego efectuar cirugía radical.

Hormonoterapia neoadyuvante

La HT neoadyuvante está recomendada en mujeres posmenopáusicas con RH positivos y HER2 negativo, sin una indicación clara para QT y que se requiera reducción del tamaño del tumor o en pacientes en quienes la toxicidad de la QT no sea aceptable o que padecen múltiples comorbilidades. El objetivo es incrementar la posibilidad de resección del tumor y/o de CC.

El uso de la terapia endocrina neoadyuvante se ha asociado a tasas de RPC del 14%, con una alta tasa de probabilidad de realizar CC²²⁵⁻²²⁷.

Se recomienda el empleo de un IA. Tras iniciar la HT, si se obtiene respuesta objetiva, se recomienda continuarla por al menos 4-8 meses, seguido del tratamiento quirúrgico local. Se valorará continuar con HT o QT adyuvante, conforme a la respuesta patológica y las condiciones de la paciente^{220,222}.

El uso de inhibidores de CDK4/6 en combinación con IA en neoadyuvancia no está indicado.

Evaluación de respuesta durante el tratamiento neoadyuvante

Después de cada ciclo de QT deberá valorarse la respuesta clínica. En los casos con enfermedad estable y/o progresión, se sugiere correlación radiológica, los métodos recomendados son el ultrasonido mamario y/o mastografía con o sin tomosíntesis²²⁸. En caso de confirmarse progresión de la enfermedad, se recomienda cambiar el esquema de tratamiento sistémico y considerar control local con cirugía y/o RT.

Si existe respuesta clínica parcial o completa, se debe continuar el tratamiento neoadyuvante hasta completarlo.

Si bien se ha demostrado que el uso de RM o PET-CT con 18-FDG ayudan a evaluar la respuesta clínica y su correlación con la respuesta patológica, hasta ahora no son mandatorios^{136,229}.

La respuesta fragmentada es de particular dificultad, ya que solo en el 65% de los casos se observa una reducción de más del 50% en el tamaño de la lesión; esto debe ser evaluado de forma individual y probablemente considerar la utilización de cirugía oncoplastica, para asegurar el margen negativo²³⁰.

Tratamiento posterior a neoadyuvancia

Tratamiento quirúrgico

La tendencia actual en cirugía es lograr un buen resultado oncológico, reduciendo su extensión y morbilidad; la realización de CC de mama y GC, en lugar de mastectomía y disecciones axilares electivas es ejemplo de esta.

El tratamiento neoadyuvante permite aumentar la posibilidad de CC, sin embargo esto solo sucede con una adecuada planeación del procedimiento que realizar. Las pacientes consideradas para neoadyuvancia deben ser evaluadas por el equipo multidisciplinario previo al inicio del tratamiento. Estrategias importantes en la planeación de cirugía incluyen el marcaje previo a la neoadyuvancia utilizando clips radiopacos, de la lesión primaria e idealmente de los ganglios axilares afectados, y la decisión del tipo de estudio que realizar para la evaluación de la respuesta al tratamiento sistémico. La CC de mama posterior a neoadyuvancia ha mostrado el mismo resultado en SG y periodo libre de enfermedad, comparada con la mastectomía total¹²¹⁶.

El proceso que seguir en la planeación de la cirugía es similar al caso de tratamiento quirúrgico primario. Las lesiones no palpables deben localizarse de forma preoperatoria; esto puede llevarse a cabo con arpón o con material radioactivo. Tras una respuesta clínica o radiológica completa, el área con el clip se debe de reseca con una porción de tejido circundante, sin necesidad de ampliar al área donde se localizaba la lesión inicialmente. Debe realizarse estudio de imagen del tejido reseca para confirmar la presencia de lesión residual y/o del marcaje pretratamiento (clip)²³¹. Considerando todos los subtipos, la posibilidad de ser elegible para CC después de QT neoadyuvante es del 69-87% y con terapia endocrina neoadyuvante ha sido hasta del 77%^{228,232}.

En caso de no reunirse los requisitos para CC, se procederá a realizar mastectomía total. El manejo de la axila es independiente del manejo de la mama.

El manejo oncológico inicial en cáncer de mama localmente avanzado es mediante tratamiento sistémico neoadyuvante, sin embargo, en aquellas histologías donde la

respuesta es nula, muy baja o incierta, se puede considerar iniciar con tratamiento quirúrgico siempre y cuando la enfermedad sea resecable y se obtenga una cirugía R0. Tal es el caso con el carcinoma metaplásico, carcinoma lobulillar y estirpes histopatológicas poco frecuentes como carcinomas mucinosos, tubulares, papilares, adenoideo quístico, secretor y carcinomas neuroendocrinos.

En cuanto a la influencia de la progresión sobre el tratamiento quirúrgico, no se ha reportado que esta condición genere cambios significativos en cuanto al tipo de cirugía²³³. Sin embargo, por las condiciones de nuestro medio, en el caso de no contar con el tratamiento sistémico adecuado, se tendrá que valorar el control local del tumor primario siempre y cuando se garantice obtener márgenes libres de tumor. La cirugía recomendada es la mastectomía radical modificada.

Tratamiento sistémico adyuvante

El tipo y duración del tratamiento adyuvante estará basado en la respuesta patológica alcanzada. Para los tumores hormonossensibles, la decisión terapéutica es independiente de la respuesta patológica obtenida, sin embargo, para los subtipos HER2 y triple negativo, las recomendaciones están plasmadas en el apartado de tratamiento adyuvante de la sección de cáncer de mama temprano.

En la [tabla 2](#) se detallan los esquemas de manejo, de acuerdo con la respuesta obtenida con el tratamiento sistémico neoadyuvante.

Radioterapia

Radioterapia postoperatoria

En pacientes sometidas a CC o mastectomía radical la RT se administra en pacientes con riesgo alto de recurrencia locorregional como: cuatro o más ganglios positivos (N2), T3-4, N0, pacientes en etapa clínica III (tumor > 5 cm y > 1 ganglio positivo), márgenes positivos y pacientes mastectomizadas con 1-3 ganglios positivos¹³⁷. Se administra RT a mama/pared torácica, regiones ganglionares (axilares, supraclavicular e infraclavicular y cadena mamaria interna). Su indicación es independiente de la respuesta a QT neoadyuvante y debe ofrecerse con base en la etapa clínica al diagnóstico. La dosis estándar a la pared torácica y las zonas linfoportadoras es de 50 Gy. En el contexto de una mastectomía con uno o dos GC positivos se ofrece la RT axilar además de la irradiación a la pared torácica como alternativa a la linfadenectomía. En caso de

margen positivo no susceptible de resección se recomienda administrar boost a la pared costal¹⁷⁴.

Radioterapia hipofraccionada posmastectomía

La RT posmastectomía con hipofraccionamiento moderado tiene eficacia y toxicidad similares al fraccionamiento convencional, por lo que su empleo es cada vez más frecuente, siempre y cuando se realice como mínimo RT conformal 3D con apego estricto a restricciones de dosis, control de calidad dosimétrico y verificación diaria por imagen^{234,235}.

Radioterapia en pacientes reconstruidas con expansor tisular o implante protésico

En este momento no puede recomendarse la RT ultrahipofraccionada en pacientes con reconstrucción inmediata. En caso de colocación de expansor o implante, la RT puede iniciarse en las primeras 3-6 semanas si no se administra QT adyuvante y 6-8 semanas posterior a reconstrucción autóloga. Durante la RT deben evitarse las modificaciones en el volumen del expansor. El momento ideal para reconstrucción tardía autóloga o cambio de expansor por implante permanente es entre 6-12 meses posteriores a RT posmastectomía^{236,237}.

Enfermedad inflamatoria

De forma preoperatoria se utiliza cuando después de la neoadyuvancia no es factible la resecabilidad con márgenes negativos. El campo de irradiación incluye la mama, región supraclavicular e infraclavicular, ganglios de la cadena mamaria interna y región axilar, colocación de bolus y dosis de 50-60 Gy²³⁸.

Posterior a mastectomía radical el campo de irradiación deberá incluir la pared torácica con empleo de bolus en piel, además de axila y regiones supraclavicular e infraclavicular con una dosis de 50 Gy en 25 fracciones. El beneficio de boost a 60-66 Gy parece ser mayor en pacientes que no logran respuesta patológica completa con neoadyuvancia, márgenes positivos, > 4 ganglios positivos y pacientes jóvenes²³⁹.

Indicaciones para el empleo de técnicas modernas

Las técnicas actuales de irradiación optimizan la dosis en el volumen objetivo y disminuyen la cantidad de radiación a tejidos sanos.

Conclusiones

El tratamiento neoadyuvante y el tratamiento locorregional, así como la evaluación de la axila con la RT y la cirugía en el cáncer de mama han experimentado avances significativos, impulsados por la comprensión cada vez más profunda de la biología tumoral, terapias dirigidas, biomarcadores, genética y genómica. Las siguientes conclusiones se derivan de la revisión exhaustiva de la literatura médica y las tendencias clínicas actuales en este campo altamente especializado.

Individualización del tratamiento

Basándose en el riesgo clínico, así como en el uso de biomarcadores, se deberá fortalecer y estimular el trabajo del grupo multidisciplinario; la práctica en la era de la medicina de precisión ha llegado al cáncer de mama. La estratificación de pacientes según biomarcadores como los RE, RP y HER2, junto con la incorporación de pruebas genómicas, permite la adaptación de regímenes neoadyuvantes específicos, optimizando la eficacia y reduciendo la toxicidad.

Respuesta patológica completa como indicador de pronóstico

La consecución de una respuesta patológica completa (pCR), definida como la ausencia de células tumorales viables en la mama y los ganglios linfáticos axilares tras el tratamiento neoadyuvante, se ha consolidado como un marcador pronóstico crucial. Las pacientes que alcanzan una pCR experimentan tasas de supervivencia mejoradas y tasas de recurrencia reducidas.

Enfoque en la disminución de tratamientos

El éxito del tratamiento multimodal y con cambios en la secuencia como lo es en la neoadyuvante ha permitido una expansión significativa de las cirugías conservadoras de mama, desescalar el abordaje en la evaluación axilar con disecciones más funcionales y con menor morbilidad. En combinación con expansión en indicaciones de pacientes para RT y promoviendo cada vez más el hipofraccionamiento y diferentes modalidades de aplicación, ha permitido reducción en los efectos secundarios en el tratamiento locorregional con gran impacto en la calidad de vida a largo plazo de las pacientes antes cuidadosamente seleccionadas y ahora con más evidencia para incluir más pacientes.

Desescalamiento axilar

El desescalamiento axilar ha ganado relevancia en la estrategia terapéutica del cáncer de mama. La identificación precisa de pacientes con compromiso ganglionar axilar y la aplicación de terapias selectivas, así como la selección ganglionar para obtener información pronóstica y la RT axilar, reduce la morbilidad asociada con la disección axilar completa, logrando mayor funcionalidad sin comprometer los objetivos oncológicos.

Técnicas quirúrgicas avanzadas y reconstrucción mamaria

La cirugía oncoplastica, junto con la reconstrucción mamaria inmediata, ha avanzado considerablemente, permitiendo la preservación de la estética mamaria y una recuperación más rápida. Las técnicas de preservación del CAP se han perfeccionado.

Evaluación intraoperatoria de márgenes

La incorporación de tecnologías intraoperatorias, como la radiografía de mama y el ultrasonido antes y durante la cirugía, mejora la precisión en la evaluación de los márgenes quirúrgicos. La garantía de márgenes negativos es fundamental para prevenir la recurrencia local.

Terapia adyuvante personalizada

Después de la cirugía, la terapia adyuvante se basa en una evaluación integral de factores individuales, incluyendo el subtipo tumoral, el estadio patológico y el riesgo de recurrencia. La terapia hormonal, la QT y las terapias dirigidas son parte integral de la estrategia de tratamiento.

En resumen, el paradigma del tratamiento neoadyuvante y la cirugía en el cáncer de mama se ha transformado en un enfoque altamente personalizado y basado en biomarcadores. La obtención de una pCR y la preservación de la calidad de vida son objetivos esenciales en esta nueva era de la oncología mamaria. A medida que se avanza en la caracterización molecular del cáncer de mama, es imperativo que los profesionales médicos adapten estas conclusiones a la práctica clínica para mejorar los resultados y la calidad de vida de las pacientes.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Temple-Oberle C, Shea-Budgell MA, Tan M, Semple JL, Schrag C, Barreto M, et al. Consensus review of optimal perioperative care in breast reconstruction: Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Society Recommendations. *Plast Reconstr Surg.* 2017;139(5):1056e-1071e.
- Chiu C, Aleshi P, Esserman LJ, Inglis-Arkell C, Yap E, Whitlock EL, et al. Improved analgesia and reduced post-operative nausea and vomiting after implementation of an enhanced recovery after surgery (ERAS) pathway for total mastectomy. *BMC Anesthesiol.* 2018;18(1):41.
- Jacobs A, Lemoine A, Joshi GP, Van de Velde M, Bonnet F; PROSPECT Working Group collaborators. PROSPECT guideline for oncological breast surgery: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia.* 2020;75(5):664-73.
- Bashandy GM, Abbas DN. Pectoral nerves I and II blocks in multimodal analgesia for breast cancer surgery: a randomized clinical trial. *Reg Anesth Pain Med.* 2015;40(1):68-74.
- Versyck B, van Geffen GJ, Chin KJ. Analgesic efficacy of the Pecs II block: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia.* 2019;74(5):663-73.
- Fajardo Pérez M, García Miguel FJ, López Álvarez S, Diéguez García P, Alfaro de la Torre P. Bloqueo de las ramas laterales y anteriores de los nervios intercostales para analgesia de mama. *Cir May Amb.* 2012;17(3):95-104.
- Fajardo P, Alfaro A. Serratus-intercostal plane block. An encouraging approach for breast surgery. *J Assoc Anesth AAGBI.* 2013;2:1-3.
- Diéguez García P, Fajardo Pérez M, García M, López Álvarez S, Alfaro de la Torre P, Pensado Castiñeiras AP. Abordaje guiado por ultrasonidos de los nervios intercostales en la línea media axilar para cirugía de mama no reconstructiva y de la axila. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2013;60(7):365-70.
- Diéguez P, Fajardo M, López S, Alfaro P. BRILMA methylene blue in cadavers. Anatomical dissection. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2016;63(5):307-8.
- Syal K, Chandel A. Comparison of the post-operative analgesic effect of paravertebral block, pectoral nerve block and local infiltration in patients undergoing modified radical mastectomy: A randomised double-blind trial. *Indian J Anaesth.* 2017;61(8):643-8.
- de la Torre P. Will the new thoracic fascial blocks be as effective as paravertebral block? *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2016;63(10):553-5.
- Diéguez P, Casasa P, López S, Fajardo M. Bloqueos guiados por ultrasonidos para cirugía mamaria. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2016;63(3):159-67.
- Veronesi U. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med.* 1981;2:305(1):6-11.
- Veronesi U. Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy. *Ann Surg.* 1990;211(3):250-9.
- Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet.* 2005;366(9503):2087-106.
- Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Jeong JH, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(15):2466-73.
- Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Eur J Cancer.* 2010;46(18):3219-32.
- Almeida NR, Brenelli FP, Dos Santos CC, Torresan RZ, Shinzato JY, Cardoso-Filho C, et al. Comparative study of surgical and oncological outcomes in oncoplastic versus non oncoplastic breast-conserving surgery for breast cancer treatment. *JPRAS Open.* 2021;29:184-94.
- Cuttino LW, McCall L, Kubicky C, Ballman KV, Le-Petross H, Hunt KK, et al. Feasibility of radiation therapy after breast-conserving surgery for multiple ipsilateral breast cancer: An initial report from ACOSOG Z11102 (Alliance) Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;112(3):636-42.
- Ruvalcaba Limón E, Espejo Fonseca R, Bautista Piña, Madero Preciado L, Capurso García M, Serratos Garduño JE, et al. Control radiológico intraoperatorio de una pieza quirúrgica en lesiones mamarias no palpables. *Ginecol Obstet Mex.* 2009;77(9):407-18.
- Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology; American Society for Radiation Oncology. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(3):553-64.
- Heeg E, Jensen MB, Hölmich LR, Bodilsen A, Tollenaar RAEM, Laenkholm AV, et al. Rates of re-excision and conversion to mastectomy after breast-conserving surgery with or without oncoplastic surgery: a nationwide population-based study. *Br J Surg.* 2020;107(13):1762-72.
- Sherwell-Cabello S, Maffuz-Aziz A, Villegas-Carlos F, Domínguez-Reyes C, Labastida-Almendaro S, Rodríguez-Cuevas S. Factibilidad y resultado estético de la cirugía oncoplastica en el tratamiento de cáncer de mama. *Cir Cir.* 2015;83(3):199-205.
- Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg.* 1894;20(5):497-555.
- Fisher B, Montague E, Redmond C, Deutsch M, Brown GR, Zauber A, et al. Findings from NSABP Protocol No. B-04-comparison of radical mastectomy with alternative treatments for primary breast cancer. I. Radiation compliance and its relation to treatment outcome. *Cancer.* 1980;46(1):1-13.
- Chiesa F, Sacchini VS. Risk-reducing mastectomy. *Minerva Ginecol.* 2016;68(5):544-7.
- Gonzalez EG, Rancati AO. Skin-sparing mastectomy. *Gland Surg.* 2015;4(6):541-53.
- Rosenkranz KM, Ballman K, McCall L, McCarthy C, Kubicky CD, Cuttino L, et al. Cosmetic outcomes following breast-conservation surgery and radiation for multiple ipsilateral breast cancer: Data from the alliance Z11102 study. *Ann Surg Oncol.* 2020; 4650-61.
- de Boniface J, Szulkin R, Johansson ALV. Survival after breast conservation vs. mastectomy adjusted for comorbidity and socioeconomic status: A Swedish national 6-year follow-up of 48 986 women. *JAMA Surg.* 2021;156(7):628-37.
- Mohamedahmed AYY, Zaman S, Zafar S, Laroiya I, Iqbal J, Tan MLH, et al. Comparison of surgical and oncological outcomes between oncoplastic breast-conserving surgery versus conventional breast-conserving surgery for treatment of breast cancer: A systematic review and meta-analysis of 31 studies. *Surg Oncol.* 2022;42:101779.
- Cruz-Benitez L. Historia y estado actual sobre los tipos de procedimientos quirúrgicos realizados en cáncer de mama. *Gac Mex Oncol.* 2014; 13(2):124-33.
- Mariconde J. Manual de cirugía oncológica y oncoplastica de la mama. 1.ª ed. Córdoba, Argentina: Recfot, 2021.
- Acea-Nebril B. Cirugía oncoplastica conservadora en el cáncer de mama. Indicaciones y límites en su aplicación quirúrgica. *Cir Esp.* 2005;78(1):12-8.
- Clough KB, Cuminet J, Fitoussi A, Nos C, Mosseri V. Cosmetic sequelae after conservative treatment for breast cancer: classification and results of surgical correction. *Ann Plast Surg.* 1998;41:471-81.
- Masetti R, Di Leone A, Franceschini G, Magno S, Terribile D, Fabbri MC, et al. Oncoplastic techniques in the conservative surgical treatment of breast cancer. *Breast Cancer.* 2000;7:276-80.
- Acea Nebril B. Cirugía oncológica de la mama. Técnicas oncoplasticas y reconstructivas. *Oncoplastia extrema, cirugía de precisión, puerto único.* 4.ª edición. Elsevier España; 2019.
- Asociación Española de Cirujanos. Máster en cirugía de mama. Módulo 3. Cirugía conservadora oncoplastica de la mama. Asociación Española de Cirujanos; 2021.

38. Salmon R. Paradigms for treating breast cancers have changed: The one-size-fits-all is no longer true. *Arch Breast Cancer*. 2019; 6(4):144-6.
39. Ho W, Stallard S, Doughty J, Mallon E, Romics L. Oncological outcomes and complications after volume replacement oncoplastic breast conservations - the Glasgow experience. *Breast Cancer (Auckl)*. 2016;10:223-8.
40. Martellani L, Manara M, Renzi N, Papa G, Ramella V, Arnez Z. Use of LICAP and LTAP flaps for breast reconstruction. *Acta Chir Plast*. 2019;60(1):4-8.
41. Hamdi M, Van Landuyt K, de Frene B, Roche N, Blondeel P, Monstrey S. The versatility of the inter-costal artery perforator (ICAP) flaps. *J Plast Reconstr Aesth Surg*. 2006;59:644-52.
42. Quinn EM, Burrah R, O'Ceallaigh S, Highton L, Murphy J. Six-year experience of oncoplastic volume replacement using local perforator flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2021;74(9):2184-93.
43. Holmstrom H, Lössing C. The lateral thoracodorsal flap in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 1986;77:933-43.
44. Yang JD, Ryu DW, Lee JW, Choi KY, Chung HY, Cho BC. Usefulness of a lateral thoracodorsal flap after breast conserving surgery in laterally located breast cancer. *Arch Plast Surg*. 2013;40:367-73.
45. Mangialardi ML, Baldelli I, Salgarello M, Raposio E. Breast reconstruction using the lateral thoracic, thoracodorsal, and intercostal arteries perforator flaps. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2021;9(1):e3334.
46. O'Connell R, Yildirim NG, Heeney A, St John E, Muktar S, Krupa K, et al. The use of pedicled perforator flaps in oncoplastic breast surgery. The Royal Marsden experience. En: *Official Proceedings of the 2022 Annual Meeting; Vol. XXIII. Scientific Session Abstracts*. 2022. p. 1143646.
47. Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G, Dimopoulos N, Al Mufti R, Hadjiminis DJ. Comparison of skin-sparing mastectomy versus non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Surg*. 2010;251(4):632-9.
48. Li M, Chen K, Liu F, Su F, Li S, Zhu L. Nipple sparing mastectomy in breast cancer patients and long-term survival outcomes: An analysis of the SEER database. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183448.
49. Fu M, Chen Q, Zeng L, Hong T, Zou Q, Yuan Y, et al. Prognosis comparison between nipple-sparing mastectomy and total mastectomy in breast cancer: a case-control study after propensity score matching. *Ann Surg Oncol*. 2022;29:2221-30.
50. Weber WP, Haug M, Kurzeder C, Bjelic-Radicic V, Koller R, Reitsamer R, et al. Oncoplastic Breast Consortium consensus conference on nipple-sparing mastectomy. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;172(3):523-7.
51. Kaidar-Person O, Boersma LJ, Poortmans P, Sklair-Levy M, Offersen BV. Residual glandular breast tissue after mastectomy: a systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(7):2288-96.
52. Bromham N, Schmidt-Hansen M, Astin M, Hasler E, Reed MW. Axillary treatment for operable primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):CD004561.
53. Amin MB, Edge SB. *AJCC cancer staging manual*. New York: Springer; 2017.
54. Corso G, Galimberti V, Veronesi P. De-escalation treatment of axilla in breast cancer. *Clin Transl Oncol*. 2020;22(3):445-6.
55. Di Paola V, Mazzotta G, Pignatelli V, Bui E, D'Angelo A, Conti M, et al. Beyond N staging in breast cancer: importance of MRI and ultrasound-based imaging. *Cancers (Basel)*. 2022;14(17):4270.
56. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(6):546-53.
57. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP-B3 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):927-33.
58. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrada S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph-node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg*. 2010;251(4):595-600.
59. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(10):1385-93.
60. Solá M, Alberro JA, Fraile M, Santesteban P, Ramos M, Fabregas R, et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients with sentinel node micrometastasis: final results from the multicenter clinical trial AATRM 048/13/2000. *Ann Surg Oncol*. 2023;20(1):120-7.
61. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of axillary dissection vs. no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318:918-26.
62. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:1303-10.
63. Sávolt Á, Péley G, Polgár C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovács 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):672-9.
64. Simons JM, Koppert LB, Luiten EJT, van der Pol CC, Samiei S, de Wilt JHW, et al. De-escalation of axillary surgery in breast cancer patients treated in the neoadjuvant setting: a Dutch population-based study. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;180:725-33.
65. Morrow M. Management of the node-positive axilla in breast cancer in 2017: selecting the right option. *JAMA Oncol*. 2018;4:250-1.
66. Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, McCall LM, Mittendorf EA, Ahrendt GM, et al. Identification and resection of clipped node decreases the false-negative rate of sentinel lymph node surgery in patients presenting with node-positive breast cancer (T0-T4, N1-N2) who receive neoadjuvant chemotherapy: results from ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg*. 2016;263:802-7.
67. Lim M, Teo M, Gudi M, Ping N, Pang J, Seam T, et al. Initial results of a novel technique of clipped node localization in breast cancer patients postneoadjuvant chemotherapy: Skin Mark clipped Axillary nodes Removal Technique (SMART trial). *Cancer Med*. 2020;9:1978-85.
68. Tee SR, Devane LA, Evoy D, Rothwell J, Geraghty J, Pritchard RS, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer. *Br J Surg*. 2018;105:15411552.
69. Classe JM, Loaec C, Gimbergues P, Alran S, de Lara CT, Dupre PF, et al. Sentinel lymph node biopsy without axillary lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy is accurate and safe for selected patients: the GANEA 2 study. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;173:343-52.
70. 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):609-18.
71. Caudel AS. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1072-8.
72. Tinterri C. SINODAR-ONE Collaborative Group. 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(9):5732-44.
73. Reimer T, Engel J, Schmidt M, Offersen BV, Smidt ML, Gentilini OD. Is axillary sentinel lymph node biopsy required in patients who undergo primary breast surgery? *Breast Care (Basel)*. 2018;13(5):324-30.
74. Morigi C, Peradze N, Galimberti V, Leonardi MC, Radice D, Santomauro GI, et al. Feasibility and surgical impact of Z0011 trial criteria in a single-institution practice. *Breast J*. 2020;26(7):1330-6.
75. Berg JW. The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. *Cancer*. 1955;8(4):776-8.
76. Cirocchi R, Amabile MI, De Luca A, Frusone F, Tripodi D, Gentile P, et al. New classifications of axillary lymph nodes and their anatomical-clinical correlations in breast surgery. *World J Surg Oncol*. 2021;19(1):93.
77. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR+ HER2-, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020;38(34):3987-98.
78. Caparica R, Lambertini M, Pondé N, Fumagalli D, de Azambuja E, Piccart M. Post-neoadjuvant treatment and the management of residual disease in breast cancer: state of the art and perspectives. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919827714.
79. Wijaya WA. Clinical application of axillary reverse mapping in patients with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2020;53:189-200.
80. Boneti C. Axillary reverse mapping: mapping and preserving arm lymphatics may be important in preventing lymphedema during sentinel lymph node biopsy. *J Am Coll Surg*. 2008;206(5):1038-42; discussion 1042-4.
81. Pusic AL, Klassen AF, Snell L, Cano SJ, McCarthy C, Scott A, et al. Measuring and managing patient expectations for breast reconstruction: impact on quality of life and patient satisfaction. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2012;12(2):149-58.
82. Kronowitz SJ, Kuerer HM, Buchholz TA, Valero V, Hunt KK. A management algorithm and practical oncoplastic surgical techniques for repairing partial mastectomy defects. *Plast Reconstr Surg*. 2008;122:1631-47.
83. Borm KJ, Schönknecht C, Nestler A, Oechsner M, Waschulzik B, Combs SE, et al. Outcomes of immediate oncoplastic surgery and adjuvant radiotherapy in breast cancer patients. *BMC Cancer*. 2019;19(1):907.
84. Losken A, Hamdi M. Partial breast reconstruction: Current perspectives. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124:722-36.
85. Spear SL, Rottman SJ, Seiboth LA, Hannan CM. Breast reconstruction using a staged nipple sparing mastectomy following mastopexy or reduction. *Plast Reconstr Surg*. 2012;129:572-81.
86. Chu CK, Hanson SE, Hwang RF, Wu LC. Oncoplastic partial breast reconstruction: concepts and techniques. *Gland Surg*. 2021;10(1):398-410.
87. Gilmour A, Cutress R, Gandhi A, Harcourt D, Little K, Mansell J. Oncoplastic breast surgery: A guide to good practice. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(9):2272-85.
88. Losken A, Styblo TM, Carlson GW, Jones GE, Amerson BJ. Management algorithm and outcome evaluation of partial mastectomy defects treated using reduction or mastopexy techniques. *Ann Plast Surg*. 2007;59:235-42.

89. Akay CL, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Grubbs EG, Bedrosian I, Tucker SL, et al. Evaluation of the MD Anderson Prognostic Index for local-regional recurrence after breast conserving therapy in patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:901-7.
90. Khouri RK, Eisenmann-Klein M, Cardoso E, Cooley BC, Kacher D, Gombos E, et al. Brava® and autologous fat transfer is a safe and effective breast augmentation alternative: Results of a 6-year, 81-patient, prospective multicenter study. *Plast Reconstr Surg*. 2012;129:1173-87.
91. Regan JP, Casaubon JT. Breast reconstruction [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; ene 2023. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262104>
92. Kronowitz SJ. Delayed-immediate breast reconstruction: Technical and timing considerations. *Plast Reconstr Surg*. 2010;125:463-74.
93. de Alcantara Filho P, Capko D, Barry JM, Morrow M, Pusic A, et al. Sacchini vs. nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk-reducing surgery: The Memorial SloanKettering Cancer Center experience. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:311722.
94. Acea Nebriil B, García Novoa A, García Jiménez L, Díaz Carballada C, Bouzón Alejandro A, Conde Iglesias C. Reconstrucción mamaria mediante implante prepectoral de poliuretano. Resultados preliminares del estudio prospectivo PreQ-20. *Cir Esp*. 2022;101(3):187-97.
95. Rancati A. Direct to implant reconstruction in nipple sparing mastectomy: patient selection by preoperative digital mammogram. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017;5(6):e1369.
96. Urban C, González E. Prepectoral direct-to-implant breast reconstruction without placement of acellular dermal matrix or mesh after nipple-sparing mastectomy. *Plast Reconstr Surg*. 2022;150(5):973983.
97. Cordeiro PG, Jazayeri L. Two-stage implant-based breast reconstruction: an evolution of the conceptual and technical approach over a two-decade period. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138(1):1-11.
98. Hanson S, Kapur S, Garvey PB, et al. Oncologic safety and surveillance of autologous fat grafting following breast conservation therapy. *Plast Reconstr Surg*. 2020;146(2):215-25.
99. Chen Y, Li G. Safety and effectiveness of autologous fat grafting after breast radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2021;147(1):1-10.
100. Shamoun F, Asaad M, Hanson SE. Oncologic safety of autologous fat grafting in breast reconstruction. *Clin Breast Cancer*. 2021;21(4):271-7.
101. Kronowitz SJ. Redesigned gluteal artery perforator flap for breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2008;121:728-34.
102. Parra L, Marcelli S. Immediate breast reconstruction with abdominal free flap and adjuvant radiotherapy: Evaluation of quality of life and outcomes. *Plast Reconstr Surg*. 2017;140:681.
103. Ho AY, Hu ZI, Mehrara BJ, et al. Radiotherapy in the setting of breast reconstruction: types, techniques and timing. *Lancet Oncol*. 2017;18:e742-e753.
104. Jung SM, Jeon BJ, Woo J, et al. Does chemotherapy or radiotherapy affect the postoperative complication in breast cancer patients who underwent immediate breast reconstruction with tissue expander? *BMC Cancer*. 2021;21(1):88.
105. Woo KJ, Paik JM, Bang SI, et al. The impact of expander inflation/deflation status during adjuvant radiotherapy on the complications of immediate two-stage breast reconstruction. *Aesthetic Plast Surg*. 2017;41(3):551-9.
106. Shumway DA, Momoh AO, Sabel MS, et al. Integration of breast reconstruction and postmastectomy radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2020;38(20):2329-40.
107. Kaidar-Person O, Vrou Ofersens B, Hol S. ESTRO ACROP consensus guideline for target volume delineation in the setting of postmastectomy radiation therapy after implant-based immediate reconstruction for early stage breast cancer. *Radiother Oncol*. 2019;137:159-66.
108. Naoum GE, Salama L, Niemiorko A, et al. Single stage direct-to-implant breast reconstruction has lower complication rates than tissue expander and implant and comparable rates to autologous reconstruction in patients receiving post-mastectomy radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;106(3):514-24.
109. Daly MB, Pal T, Berry MP, et al. Genetic/familial high-risk assessment: Breast and ovarian, 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(1):77-102.
110. The breast cancer risk assessment tool: online calculator (The Gail model) [Internet]. National Cancer Institute AQ1 [consultado el 2 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://bcrisktool.cancer.gov/>
111. Hunt KK, Euhus DM, Boughey JC, et al. SSO Breast disease working group statement on prophylactic. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:375-97.
112. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*. 2001;345(3):159-64.
113. Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(11):CD002748.
114. Ramaswami R. Contralateral prophylactic mastectomy. *N Engl J Med*. 2017;377:13.
115. ESMO Clinical Practice Guidelines: Breast Cancer Guidelines [Internet]. European Society for Medical Oncology AQ2 [consultado el 2 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-breast-cancer>
116. Amor Pan JR, Barón Duarte FJ, Regueiro García A, et al. Bioética y oncología. Una puerta abierta a la oportunidad. *Sociedad Oncológica de Galicia*; 2017.
117. Carbine N, Lostumbo L, Wallace J. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4:CD002748.
118. Franceschini G, Di Leone A, Terribile D, et al. Bilateral prophylactic mastectomy in BRCA mutation carriers: what surgeons need to know. *Ann Ital Chir*. 2019;90:1-2.
119. Srethbhakdi A, Brennan ME, Hamid G, et al. Contralateral prophylactic mastectomy for unilateral breast cancer in women at average risk: Systematic review of patient reported outcomes. *Psychooncology*. 2020;29(6):960-73.
120. Lopez CD, Bluebond-Langner R, Houssouf CA, et al. Plastic and reconstructive surgeons' knowledge and comfort of contralateral prophylactic mastectomy: A survey of the American Society of Plastic Surgeons. *Front Oncol*. 2019;8:647.
121. Nagaraja V, Edirimanne S, Eslick GD. Is sentinel lymph node biopsy necessary in patients undergoing prophylactic mastectomy? A systematic review and meta-analysis. *Breast J*. 2016;22(2):158-65.
122. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet*. 2005;365:1687-717.
123. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21 gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(2):111-21.
124. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); R Peto, C Davies, J Godwin, R Gray, H C Pan, M Clarke, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomized trials. *Lancet*. 2012;379:432-44.
125. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Breast cancer, version 4.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(3):310-20.
126. Aebi S, Davidson T, Gruber G, et al. Primary breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011;22(suppl 6):vi12-24.
127. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22:1736-47.
128. Chavez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY, et al. Delayed initiation of adjuvant chemotherapy among patients with breast cancer. *JAMA Oncol*. 2016;2(3):322-9.
129. Morante Z, Ruiz R, Araujo JM, et al. Impact of the delayed initiation of adjuvant chemotherapy in the outcomes of triple negative breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2021;21(3):239-46.e4.
130. Ferguson T, Wilcken N, Vagg R, Ghersi D, Nowak AK. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;4:CD004421.
131. Willson ML, Burke L, Ferguson T, Ghersi D, Nowak AK, Wilcken N. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2008;26:44-53.
132. Sparano JA, Zhao F, Martino S, et al. Long-term follow-up of the E1199 phase III trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(21):2353-60.
133. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 2008;358:1663-71.
134. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR200 study of the German Breast Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2676-85.
135. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 2.2023. National Comprehensive Cancer Network; February 7, 2023.
136. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017;376:2147-59.
137. Geyer CE Jr, Bandos H, Rastogi P, et al. Definitive results of a phase III adjuvant trial comparing six cycles of FEC-100 to four cycles of AC in women with operable node-negative breast cancer: the NSABP B-36 trial (NRG Oncology). *Breast Cancer Res Treat*. 2022;193(3):555-64.
138. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient level meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2011;378:771-84.
139. Metzger Filho O, Giobbie-Hurder A, Mallon E, et al. Relative effectiveness of letrozole compared with tamoxifen for patients with lobular carcinoma in the BIG 1-98 trial. *J Clin Oncol*. 2015;33:2772-9.
140. Forbes JF, Sestak I, Howell A, et al. IBIS-II investigators. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional and contralateral breast cancer in postmenopausal women with locally excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10021):866-73.
141. Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: long-term results from the UK/ANZ DCIS trial. *Lancet Oncol*. 2011;12:21-9.

142. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, et al. Long term-outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-27 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103:478-88.
143. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:1652-62.
144. Margolese RG. Anastrozole versus tamoxifen in postmenopausal women in ductal carcinoma in situ undergoing lumpectomy plus radiotherapy (NSAB B-35): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet.* 2016;387:845.
145. Sella T, Ruddy KJ, Carey LA, et al. Optimal endocrine therapy in premenopausal women: a pragmatic approach to unanswered questions. *JCO Oncol Pract.* 2022;18(3):211-6.
146. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray, et al. Adjuvant tamoxifen: longer Against Shorter (ATLAS) Collaborative Group. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet.* 2013;381(9869):805-16.
147. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:122-37.
148. Pagani O, Francis PA, Fleming GF, et al. Absolute improvement in freedom from distant recurrence to tailor adjuvant endocrine therapies for premenopausal women: results from TEXT and SOFT. *J Clin Oncol.* 2020;38:1293-303.
149. Andre F, Ismaila N, Allison KH, et al. Biomarkers for adjuvant endocrine and chemotherapy in early-stage breast cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2022;40(16):1816-37.
150. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(1):77-90.
151. Giordano SH, Freedman RA, Somerfield MR. Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy Guideline Expert Panel. Abemaciclib with endocrine therapy in the treatment of high-risk early breast cancer: ASCO Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol.* 2022;40(3):307-9.
152. Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, et al. Endocrine treatment and targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: ASCO Guideline update. *J Clin Oncol.* 2021;39(35):3959-77.
153. Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K, et al. Breast cancer index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the adjuvant tamoxifen-to offer more? (aTTom) trial. *Ann Oncol.* 2019;30(11):1776-83.
154. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med.* 2016;375:209-19.
155. Blok EJ, Kroep JR, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: Results of the IDEAL trial (BOOG 2006 05). *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(1).
156. Tjan-Heijnen VCG, van Hellemond IEG, Peer PGM, et al. Extended adjuvant aromatase inhibition after sequential endocrine therapy (DATA): A randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1502-11.
157. Colleoni M, Luo W, Karlsson P, et al. Extended adjuvant intermittent letrozole versus continuous letrozole in postmenopausal women with breast cancer (SOLE): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19:127-38.
158. Zardavas D, Tryfonidis K, Goulioti T M, et al. Targeted adjuvant therapy in breast cancer. *Exp Rev Anticancer Ther.* 2016;16(12):1263-75.
159. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, et al. Trastuzumab in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist.* 2008;13:620-30.
160. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, et al. Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:236-44.
161. Pérez EA, Romond E, Suman VJ, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol.* 2014;32(33):3744-52.
162. Lambertini M, Pondé NF, Solinas C, et al. Adjuvant trastuzumab: a 10 year overview of its benefit. *Exp Rev Anticancer Ther.* 2017;17(1):61-74.
163. Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ, et al. Ten year follow-up of the BCIRG-006 trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer patients. *Cancer Res.* 2018;76(4 Suppl):abstr S5-04.
164. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:4491-7.
165. Jackisch C, Piccart MJ, Gelber RD, et al. HERA trial: 10 years follow up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive early breast cancer Final analysis. *Cancer Res.* 2016;76(4 Suppl):abstr PD5-01.
166. Pivot X, Romieu G, Debléd M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(8):741-8.
167. Tolane SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(2):134-41.
168. Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(2):122-31.
169. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, et al. Interim overall survival analysis of APHINITY (BIG 4-11): A randomized multicenter, double-blind, placebo controlled trial comparing chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab versus chemotherapy plus trastuzumab plus placebo as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive early breast cancer. *Cancer Res.* 2020;80(4 Suppl):abstr GS1-04
170. Loibl S, German Breast Group (GBG). Updated results of APHINITY at 8.4 years median follow-up. ESMO Virtual Plenary, July 14, 2022. Abstract VP6-2022I.
171. Chan A, Delaloge S, Holmes FA, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:367-77.
172. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1688-700.
173. Chan A, Moy B, Mansi J, et al. Final efficacy results of neratinib in HER2-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer from the phase III ExteNET trial. *Clin Breast Cancer.* 2021;21(1):80-91.
174. Tutt A, Garber J, Kaufman B, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1 or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;384:2394-405.
175. Geyer C, Garber J, Gelber J, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol.* 2022;33(12):1250-68.
176. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Trial Assigning Individualized Options for Treatment (TAILORx): An Update Including 12-year event rates. *San Antonio Breast Cancer Symposium*, Dec 6, 2022.
177. Piccart M, van't Veer LJ, Poncet C, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol.* 2021;22:476-88.
178. Sestak I, Martin M, Dubsy P, et al. Prediction of chemotherapy benefit by EndoPredict in patients with breast cancer who received adjuvant endocrine therapy plus chemotherapy or endocrine therapy alone. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;176:377-86.
179. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, et al. A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res.* 2011;17:6012-20.
180. Laenkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, et al. PAM50 risk of recurrence score predicts 10-year distant recurrence in a comprehensive Danish cohort of postmenopausal women allocated to 5 years of endocrine therapy for hormone receptor-positive early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36:735-40.
181. De la Cruz K, Karamchandani M, Chambergo-Michiliot D, et al. Does breast-conserving surgery with radiotherapy have a better survival than mastectomy? A meta-analysis of more than 1,500,000 patients. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(19):6163-88.
182. Wang M, Huang J, Chagpar A. Factors associated with a delay in post-mastectomy radiation therapy. *Am Surg.* 2021;87(9):1484-7.
183. Bleicher R, Moran M, Ruth K, et al. The impact of radiotherapy delay in breast conservation patients not receiving chemotherapy and the rationale for dichotomizing the radiation oncology time-dependent standard into two quality measures. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(1):469-81.
184. Jobsen J, Struikmans H, van der Palen J, et al. Clinical relevance of the timing of radiotherapy after breast-conserving surgery: Results of a large, single-centre, population-based cohort study. *Strahlenther Onkol.* 2022;198(3):268-81.
185. Meattini I, Becherini C, Boersma L, et al. European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):e21-e31.
186. Hickey B, Lehmann M. Partial breast irradiation versus whole breast radiotherapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;8(8):CD007077.
187. Anderson B, Arthur D, Hannoun-Levi JM, et al. Partial breast irradiation: An updated consensus statement from the American brachytherapy society. *Brachytherapy.* 2022;21(6):726-47.
188. Burstein H, Curigliano G, Thürlimann B, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021;32(10):1216-35.
189. Hennequin C, Belkacémi Y, Bourcier C, et al. Radiotherapy of breast cancer. *Cancer Radiother.* 2022;26(1-2):221-30.
190. Beddok A, Kirova Y, Laki F, et al. The place of the boost in the breast cancer treatment: State of art. *Radiother Oncol.* 2022;170:55-63.

191. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 1.2023 [Internet]. National Comprehensive Cancer Network. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
192. Perera F, Baldassarre F, Eisen A, et al. A systematic review of axillary nodal irradiation for the management of the axilla in patients with early-stage breast cancer. *Surg Oncol*. 2022;42:101754.
193. Brackstone M, Baldassarre F, Perera F, et al. Management of the axilla in early-stage breast cancer: Ontario Health (Cancer Care Ontario) and ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2021;39(27):3056-82.
194. Allen S, Speers C, Jaggi R. Tailoring the omission of radiotherapy for early-stage breast cancer based on tumor biology. *Semin Radiat Oncol*. 2022;32(3):198-206.
195. Overgaard M, Nielsen H, Tramm T, et al. Postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer patients given adjuvant systemic therapy. A 30-year long-term report from the Danish breast cancer cooperative group DBCG 82bc trial. *Radiation Oncol*. 2022;170:4-13.
196. Fodor A, Brombin C, Mangili P, et al. Impact of molecular subtype on 1325 early-stage breast cancer patients homogeneously treated with hypofractionated radiotherapy without boost: Should the indications for radiotherapy be more personalized? *Breast*. 2021;55:45-54.
197. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge A, et al. ESO-ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Ann Oncol*. 2022;33(11):1097-118.
198. Sibilio A, Curcio A, Toesca A, et al. Local treatment in patients with hereditary breast cancer: decision-making process in low-, moderate-, high-penetrance pathogenic germline mutation carriers. *Curr Opin Oncol*. 2022;34(6):614-22.
199. Chapman BV, Liu D, Shen Y, et al. Breast radiation therapy-related treatment outcomes in patients with or without germline mutations on multi-gene panel testing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022;112(2):437-44.
200. Lazzari G, Buono G, Zannino B, et al. Breast cancer adjuvant radiotherapy in BRCA1/2, TP53, ATM genes mutations: are there solved issues? *Breast Cancer (Dove Medical Press)*. 2021;13:299-310.
201. Trombetta MG, Dragun A, Mayr NA, et al. ASTRO radiation therapy summary of the ASCO-ASTRO-SSO guideline on management of hereditary breast cancer. *Pract Radiat Oncol*. 2020;10(4):235-42.
202. Yip CH, Newman LA. American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline for Management of Hereditary Breast Cancer. *JAMA Surg*. 2021;156(3):284-5.
203. Goel V, Sharma D, Sharma A, et al. A systematic review exploring the role of modern radiation for the treatment of hereditary or familial breast cancer. *Radiation Oncol*. 2022;176:59-67.
204. Thariat J, Chevalier F, Orbach D, et al. Avoidance or adaptation of radiotherapy in patients with cancer with Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. *Lancet Oncol*. 2021;22(12):e562-e574.
205. Beddok A, Cottu P, Fourquet A, et al. Combination of modern radiotherapy and new targeted treatments for breast cancer management. *Cancers (Basel)*. 2021;13(24):6358.
206. Jungles KM, Holcomb EA, Pearson AN, et al. Updates in combined approaches of radiotherapy and immune checkpoint inhibitors for the treatment of breast cancer. *Front Oncol*. 2022;12:1022542.
207. Zhang Z, Liu X, Chen D, et al. Radiotherapy combined with immunotherapy: the dawn of cancer treatment. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):258.
208. Santa-Maria CA, Dunn SA, Ho AY. Immunotherapy combined with radiation therapy in breast cancer: a rapidly evolving landscape. *Semin Radiat Oncol*. 2022;32(3):291-7.
209. Montero A, Ciérvidé R. Preoperative radio(chemo)therapy in breast cancer: time to switch the perspective? *Curr Oncol*. 2022;29(12):9767-87.
210. Ciérvidé R, Montero A, García-Rico E, et al. Primary chemoradiotherapy treatment (PCRT) for HER2+ and triple negative breast cancer patients: a feasible combination. *Cancers (Basel)*. 2022;14(18):4531.
211. Pan Z, Yao Z, Huang M, et al. Long-term outcomes of preoperative radiotherapy in locally advanced breast cancer: Analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. *J Clin Oncol*. 2020;38(15(suppl)):e12600.
212. Pedersen R, Esen B, Mellemkjær L, et al. The incidence of breast cancer recurrence 10-32 years after primary diagnosis. *J Natl Cancer Inst*. 2022;114(3):391-9.
213. Hardy-Abelous C, Xiao J, Oh C, et al. Early effectiveness and toxicity outcomes of reirradiation after breast conserving surgery for recurrent or new primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2023;198(1):43-51.
214. Michalet M, Dejean C, Schick U, et al. Radiotherapy and pregnancy. *Cancer Radiother*. 2022;26(1-2):417-23.
215. Loibl S, Denkert C, von Minckwitz G. Neoadjuvant treatment of breast cancer-Clinical and research perspective. *Breast*. 2015;24(Suppl 2):S73-7.
216. Kodali A, Gadi VK. Preoperative systemic therapy for breast cancer. *Surg Clin North Am*. 2023;103(1):201-17.
217. Caudle AS, Bedrosian I, Milton DR, et al. Use of sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer at diagnosis: practice patterns of American Society of Breast Surgeons Members. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(10):2925-34.
218. Chiba A, Hoskin TL, Hallberg EJ, et al. Impact that timing of genetic mutation diagnosis has on surgical decision making and outcome for BRCA1/BRCA2 mutation carriers with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(10):3232-8.
219. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy for preservation of ovarian function and fertility in premenopausal patients with early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient-level data. *J Clin Oncol*. 2018;36(19):1981-90.
220. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2021;39(13):1485-505.
221. von Minckwitz G, Untch M, Nüesch E, et al. Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;125(1):145-56.
222. Thompson J, Wright G. Contemporary approaches to the axilla in breast cancer. *Am J Surg*. 2023;225(3):583-7.
223. Cain H, Macpherson IR, Beresford M, et al. Neoadjuvant therapy in early breast cancer: treatment considerations and common debates in practice. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2017;29(10):642-52.
224. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810-21.
225. Allevi G, Strina C, Andreis D, et al. Increased pathological complete response rate after a long-term neoadjuvant letrozole treatment in postmenopausal oestrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer. *Br J Cancer*. 2013;108(8):1587-92.
226. Montagna G, Sevilimedu V, Fornier M, et al. How effective is Neoadjuvant Endocrine Therapy (NET) in downstaging the axilla and achieving breast-conserving surgery? *Ann Surg Oncol*. 2020;27(12):4702-10.
227. Stafford A, Williams A, Edmiston K, et al. Axillary response in patients undergoing neoadjuvant endocrine treatment for node-positive breast cancer: systematic literature review and NCDB analysis. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(12):4669-77.
228. Barchiesi G, Mazzotta M, Krasniqi E, et al. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: Current knowledge and future perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3528.
229. Goorts B, Dreuning KMA, Houwers JB, et al. MRI-based response patterns during neoadjuvant chemotherapy can predict pathological (complete) response in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2018;20(1):34.
230. Scheel JR, Kim E, Partridge SC, et al. MRI, clinical examination, and mammography for preoperative assessment of residual disease and pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: ACRIN 6657 trial. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;210(6):13761385.
231. Law W, Cao X, Wright FC, et al. Adequacy of invasive and in situ breast carcinoma margins in radioactive seed and wire-guided localization lumpectomies. *Breast J*. 2021;27(2):134-40.
232. Petruolo O, Sevilimedu V, Montagna G, et al. How often does modern neoadjuvant chemotherapy downstage patients to breast-conserving surgery? *Ann Surg Oncol*. 2021;28(1):287-94.
233. Caudle A. Impact of progression during neoadjuvant chemotherapy on surgical management of breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(4):932-8.
234. Huang Z, Zhu L, Huang XB, Tang Y, Rong QL, Shi M, et al. Postmastectomy radiation therapy based on pathologic nodal status in clinical node-positive stage II to III breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;108(4):1030-9.
235. Krug D, Lederer B, Seither F, et al. Post-mastectomy radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a pooled retrospective analysis of three prospective randomized trials. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(12):3892-901.
236. Marino L, Lancellotta V, Franco P, et al. Loco-regional adjuvant radiation therapy in breast cancer patients with positive axillary lymph-nodes at diagnosis (CN2) undergoing preoperative chemotherapy and with complete pathological lymph-nodes response. Development of GRADE (Grades of recommendation, assessment, Development and Evaluation) recommendation by the Italian Association of radiation therapy and Clinical Oncology (AIRO). *Breast*. 2021;55:119-27.
237. Belkacemi Y, Debbi K, Loganadane G, et al. Radiothérapie adjuvante et néoadjuvante des cancers du sein: mise au point sur les données de littérature disponibles en 2020. *Cancer Radiother*. 2020;24(6):482-92.
238. U.S. National Library of Medicine, ClinicalTrials.gov. National Cancer Institute, Radiation Therapy Oncology Group. Standard for comprehensive radiation therapy in treating patients with early-stage breast cancer previously treated with chemotherapy and surgery. Identifier NCT01872975 [Internet]. U.S. National Library of Medicine, Clinical-Trials.gov. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01872975>
239. U.S. National Library of Medicine, ClinicalTrials.gov. National Cancer Institute, Canadian Cancer Trials Group. Comparison of axillary lymph node dissection with axillary radiation for patients with node-positive breast cancer related with chemotherapy. Identifier: NCT01901094 [Internet]. U.S. National Library of Medicine, Clinical-Trials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01901094>