



**SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.**

# **MEXICAN JOURNAL OF ONCOLOGY**

*GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA*

Indexed in: SciELO, DOAJ, SCOPUS, ARTEMISA, LILACS, IMBIOMED, PERIODICA-UNAM, EMBASE/Excerpta Medica and Latindex 2.0

Volume 25. Issue. 1, January-March 2026

L-ISSN: 1665-9201

**Transarterial chemoembolization vs.  
bland embolization in hepatocellular carcinoma:  
real-world outcomes**

**Diagnóstico y tratamiento  
del cáncer de mama *HER2*-bajo**

**Consenso mexicano de cáncer mamario 2025.  
Manejo del cáncer de mama temprano**



**Permanyer México**

# **SMeO**

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

[www.smeo.org.mx](http://www.smeo.org.mx)

## En memoria del Dr. Paul E. Goss: un legado de ciencia, tutoría e impacto global

*In memory of Dr. Paul E Goss: a legacy of science, mentorship, and global impact*

Yanin Chavarri-Guerra

Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

La comunidad oncológica ha perdido recientemente a un destacado médico y científico cuyo trabajo y mentoría han marcado a generaciones de investigadores del cáncer de mama. Para muchos de nosotros, su influencia se extendió mucho más allá de sus contribuciones científicas. Fue un mentor que marcó profundamente nuestras trayectorias profesionales.

El Dr. Paul E. Goss nació en Sudáfrica. Se licenció en Medicina por la Universidad de Witwatersrand y obtuvo un doctorado en investigación oncológica por la Universidad de Londres. Más tarde fue profesor de Medicina en la Universidad de Toronto y director del Programa de Cáncer de Mama del Hospital Princess Margaret de Toronto, Canadá. Más recientemente, fue director de Investigación del Programa de Cáncer de Mama del Hospital General de Massachusetts (MGH), codirector del Programa de Cáncer de Mama del Centro Oncológico Dana-Farber/Harvard (DFHCC), profesor de Medicina en la Facultad de Medicina de Harvard y director del Centro de Excelencia Avon del MGH. El Dr. Goss fue un médico extraordinario y un investigador reconocido mundialmente por sus contribuciones a la investigación del cáncer de mama y la oncología global<sup>1</sup>.

El Dr. Goss fue pionero en el estudio de los inhibidores de la aromatasa. Durante su estancia en Londres, participó en algunos de los primeros ensayos clínicos que demostraron la eficacia de los inhibidores de la aromatasa de primera generación<sup>2</sup>, lo que contribuyó al desarrollo clínico de agentes de nueva generación

que más tarde se convertirían en el tratamiento estándar. A lo largo de su carrera, dirigió varios ensayos clínicos que cambiaron la práctica, incluidos estudios sobre la terapia endocrina prolongada<sup>3</sup>, la quimioprevención<sup>4</sup>, nuevos enfoques para el cáncer de mama HER2-positivo en fase inicial<sup>5</sup> y el metabolismo óseo en el cáncer de mama<sup>6</sup>. Su trabajo ayudó a definir los enfoques modernos de la terapia endocrina y la investigación traslacional del cáncer de mama, lo que en última instancia benefició a miles de mujeres en todo el mundo.

El Dr. Goss presentó su trabajo en importantes reuniones científicas internacionales y fue autor de más de 250 publicaciones en revistas de gran impacto, entre ellas *The Lancet*, *The New England Journal of Medicine*, *Journal of Clinical Oncology* y *The Lancet Oncology*, entre otras. También fue miembro activo de varias sociedades profesionales, entre ellas el Royal College of Physicians del Reino Unido, el Royal College of Physicians and Surgeons de Canadá y la American Society of Clinical Oncology.

Más allá de sus logros científicos, el Dr. Goss estaba profundamente comprometido con el avance de la atención oncológica a nivel mundial. En el Hospital General de Massachusetts, dirigió un programa internacional de becas de investigación para médicos en los inicios de su carrera procedentes de países de ingresos bajos y medios, centrado en la educación, la investigación y la formación clínica. Por medio de sus amplias colaboraciones y conferencias internacionales,

### Correspondencia:

Yanin Chavarri-Guerra  
E-mail: yaninchg@gmail.com

Fecha de recepción: 03-03-2026

Fecha de aceptación: 10-03-2026

DOI: 10.24875/j.gamo.M26000291

Disponible en internet: 24-04-2026

Gac Mex Oncol. 2026;25(1):1-3

www.gamo-smeo.com

2565-005X/© 2026 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/>).

fue testigo de las numerosas barreras a las que se enfrentan los médicos y los pacientes para acceder a una atención oncológica de alta calidad.

Motivado por estas disparidades, fundó la organización sin ánimo de lucro Global Cancer Institute (GCI), con el objetivo de mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con cáncer desfavorecidos en todo el mundo<sup>7</sup>. Entre las iniciativas más impactantes que concibió se encuentran los comités tumorales globales virtuales, diseñados para conectar a oncólogos de países de ingresos bajos y medios con expertos internacionales para debatir casos complejos de cáncer de mama y mejorar la toma de decisiones clínicas. También apoyó el desarrollo de programas de orientación para pacientes en América Latina y contribuyó a importantes iniciativas en materia de políticas sanitarias, como las comisiones de *The Lancet Oncology* que se ocupan del control del cáncer en América Latina, China, India y Rusia<sup>8-10</sup>, cuyo objetivo es involucrar a los responsables políticos y reforzar las estrategias nacionales de control del cáncer.

Para muchos de nosotros que tuvimos el privilegio de trabajar con él, el Dr. Goss era mucho más que un líder científico. Era un mentor que compartía generosamente su tiempo, sus ideas y sus oportunidades, animando siempre a los jóvenes investigadores a perseguir preguntas ambiciosas y a participar en colaboraciones internacionales. Personalmente, me invitó a participar en el Programa Internacional de Becas del Hospital General de Massachusetts en 2012. Mi carrera como médico e investigador se vio profundamente marcada por su tutoría, y continuamos colaborando en varias iniciativas a lo largo de los años, incluidos proyectos de apoyo a un programa de investigación sobre la orientación de pacientes dedicado a mejorar el acceso a la atención médica de los pacientes con cáncer avanzado<sup>11</sup>.

Me inspiraron profundamente no solo su liderazgo y su visión científica, sino también su amabilidad, humildad y humanidad. Valoré especialmente la oportunidad de asistir a su clínica, donde fui testigo de primera mano del respeto, la compasión y la dedicación que definían su relación con los pacientes.

El Dr. Goss también mantuvo una conexión profunda y duradera con México y América Latina. Apoyó activamente la colaboración con investigadores de toda la región y creó oportunidades para que muchos médicos jóvenes se formaran en investigación y oncología clínica. Su trabajo se centró en abordar las disparidades en la atención del cáncer, mejorar el acceso al tratamiento y



Figura 1. Dr. Paul E. Goss.

fortalecer la capacidad de investigación en los países de ingresos bajos y medios.

Estos esfuerzos incluyeron iniciativas de investigación colaborativa y revisiones exhaustivas que abordaban el panorama del cáncer de mama en países como Brasil, México y Colombia<sup>12,13</sup>. También promovió el desarrollo de programas de orientación para pacientes en Uruguay, Colombia y México<sup>14</sup>, así como iniciativas centradas en la atención de apoyo, el tratamiento del dolor y la carga económica del cáncer<sup>15</sup>. Mediante estas colaboraciones, el Dr. Goss ayudó a fomentar una red de investigadores comprometidos con la mejora de los resultados del cáncer en toda la región.

Su legado perdura no solo en los avances científicos que ayudó a lograr, sino también en los numerosos médicos e investigadores a los que asesoró en todo el mundo. Para aquellos de nosotros que tuvimos la suerte de aprender de él, su influencia seguirá guiando nuestro trabajo e inspirando a las generaciones futuras. Su compromiso con la excelencia científica, la colaboración global y la atención compasiva seguirá siendo un ejemplo duradero para la comunidad oncológica (Fig. 1).

## Referencias

1. Leader in global cancer care, Paul E. Goss, MD, PhD, FRCPC, FRCPC Dies at 70 [Internet]. The ASCO Post; 25 febr 2026 [acceso 8 mar 2026]. Disponible en: <https://ascopost.com/issues/february-25-2026/leader-in-global-cancer-care-paul-e-goss-md-phd-frcpc-frcpc-dies-at-70>
2. Coombes RC, Goss P, Dowsett M, Gazet JC, Brodie A. 4-Hydroxyandrostenedione in treatment of postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Lancet*. 1984;2(8414):1237-9.
3. Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, Robert NJ, Muss H, Gralow J, et al. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med*. 2016;375(3):209-19.
4. Goss PE, Ingle JN, Alés-Martínez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2381-91.
5. Goss PE, Smith IE, O'Shaughnessy, Ejlertsen B, Kaufmann M, Boyle F, et al. Adjuvant lapatinib for women with early-stage HER2-positive breast cancer: a randomized controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:88-96.

6. Goss PE, Hershman DL, Cheung AM, Ingle JN, Khosla S, Stearns V, et al. Effects of adjuvant exemestane versus anastrozole on bone mineral density for women with early breast cancer (MA.27B): a companion analysis of a randomized controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15:474-82.
7. From the Desk of Dr. Paul Goss: Welcome to GCI [Internet]. Global Cancer Institute; febr 2016 [acceso 9 mar 2026]. Disponible en: <https://www.globalcancerinstitute.org/blog/welcome-to-gci>
8. Goss PE, Strasser-Weippl K, Lee-Bychovsky BL, Fan L, Li J, Chavarri-Guerra Y, et al. Challenges to effective cancer control in China, India, and Russia. *Lancet Oncol.* 2014; 15:489-538.
9. Goss PE, Lee BL, Badovinac-Crnjevic T, Strasser-Weippl K, Chavarri-Guerra Y, St Louis J, et al. Planning cancer control in Latin America and the Caribbean. *Lancet Oncol.* 2013;14:391-436.
10. Strasser-Weippl K, Chavarri-Guerra Y, Villarreal-Garza C, Bychkovsky BL, Debiasi M, Liedke PE, et al. Progress and remaining challenges for cancer control in Latin America and the Caribbean. *Lancet Oncol.* 2015;16:1405-38.
11. Soto-Perez-de Celis E, Chavarri-Guerra Y, Ramos-Lopez WA, Alcalde-Castro J, Covarrubias-Gomez A, Navarro-Lara A, et al. Patient navigation to improve early access to supportive care for patients with advanced cancer in resource-limited settings: a randomized controlled trial. *Oncologist.* 2021;26(2):157-64.
12. Chavarri Guerra Y, Villarreal Garza C, Liedke PE, Knaut F, Mohar A, Finkelstein DM, et al. Breast cancer in Mexico: a growing challenge to health and the health system. *Lancet Oncol.* 2012;13:e335-43.
13. Liedke PE, Finkelstein DM, Szymonifka J, Barrios CH, Chavarri-Guerra Y, Bines J, et al. Outcomes of breast cancer in Brazil related to health care coverage: a retrospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23:126-33.
14. Bukowski A, Chavarri-Guerra Y, Goss PE. The potential role of patient navigation in low- and middle-income countries for patients with cancer. *JAMA Oncol.* 2016;2(8):994-5.
15. Lincoln SB, Soto-Perez-de-Celis E, Chavarri Guerra Y, Covarrubias-Gomez A, Navarro M, Goss PE. Cancer pain management in Mexico. *BMJ Support Palliat Care.* 2019;30:bmjpspcare-2019-001871.



## Transarterial chemoembolization vs. bland embolization in hepatocellular carcinoma: real-world outcomes

Allan Ramos-Esquivel<sup>1\*</sup>, Bruno Solís<sup>2</sup>, Wilberth Araya<sup>2</sup>, Esteban Garita-Rojas<sup>1</sup>, Ana Marenco-Flores<sup>1</sup>, and Carlos Umaña<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departament of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Costa Rica; <sup>2</sup>Department of Radiology, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social; <sup>3</sup>Department of Medical Oncology, Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica

### Abstract

**Background:** Transarterial chemoembolization (TACE) is the most frequently used treatment for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC); however, evidence supporting its superiority over bland transarterial embolization (TAE) is limited. **Objective:** To compare the effectiveness and liver-related complications of TACE and TAE using propensity score matching (PSM). **Method:** We retrospectively analyzed patients with HCC treated with first-line TACE or TAE at two referral centers between 2019 and 2021. Overall survival (OS) was the primary outcome. Predictors of OS were evaluated using a Cox proportional hazards model after PSM adjustment. **Results:** A total of 114 patients were included (73 TACE, 41 TAE). Most patients had advanced chronic liver disease, and 72.8% were Child-Pugh A. After a median follow-up of 17.9 months and PSM adjustment, no significant difference in OS was observed between TACE and TAE (HR 1.19; 95% CI 0.64–1.96;  $p = 0.69$ ). On multivariate analysis, only the Child-Pugh score was independently associated with OS. Liver-related complications were comparable between groups (OR TACE vs. TAE 3.7; 95% CI 0.90–14.62;  $p = 0.06$ ). **Conclusions:** After PSM, TACE and TAE show similar long-term survival and liver-related complication rates in patients with HCC.

**Keywords:** Chemoembolization. Hepatocellular carcinoma. Propensity score.

### Quimioembolización transarterial vs. embolización blanda en carcinoma hepatocelular: resultados en el mundo real

#### Resumen

**Antecedentes:** Aunque la quimioembolización transarterial (TACE) es el tratamiento más utilizado en el carcinoma hepatocelular (CHC) en estadio intermedio, existe evidencia limitada que demuestre su superioridad frente a la embolización transarterial blanda (TAE). **Objetivo:** Comparar la efectividad y las complicaciones hepáticas de TACE y TAE. **Método:** Se analizó retrospectivamente una cohorte de pacientes con CHC tratados con TACE o TAE como primera línea. El desenlace primario fue la supervivencia global (SG). Se empleó un modelo de riesgos proporcionales de Cox tras ajuste mediante emparejamiento por puntaje de propensión (PSM). **Resultados:** Se incluyeron 114 pacientes (73 TACE, 41 TAE). Todos presentaban hepatopatía crónica, con Child-Pugh A en el 72.8%. La mediana de seguimiento fue de 17.9 meses. Tras el ajuste por PSM, no se observaron diferencias significativas en la SG entre ambos procedimientos (HR 1.19; IC 95%: 0.64–1.96;

#### \*Correspondence:

Allan Ramos-Esquivel  
E-mail: allan.ramos@ucr.ac.cr  
2565-005X/© 2025 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Permyan. This is an open access article under the terms of the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Date of reception: 16-06-2025  
Date of acceptance: 24-10-2025  
DOI: 10.24875/j.gamo.25000073

Available online: 05-02-2026  
Gac Mex Oncol. 2026;25(1):4-10  
[www.gamo-smeo.com](http://www.gamo-smeo.com)

$p = 0.69$ ). En el análisis multivariante, solo la puntuación Child-Pugh se asoció de forma independiente con la SG. Las complicaciones hepáticas fueron similares entre grupos (OR TACE vs. TAE: 3.7; IC 95%: 0.90–14.62;  $p = 0.06$ ). **Conclusiones:** Tras el ajuste por PSM, TACE y TAE muestran resultados comparables en supervivencia y complicaciones hepáticas en pacientes con CHC.

**Palabras clave:** Quimioembolización. Carcinoma hepatocelular. Puntaje de propensión.

## Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) remains the most prevalent primary liver malignancy worldwide and continues to pose a significant global health burden due to its dismal prognosis<sup>1,2</sup>.

The treatment of HCC is usually a clinical challenge due to the complexity of its management and the concurrent diagnosis of chronic liver disease<sup>2</sup>. For patients with HCC who meet transplantation criteria, the preferred curative options are liver transplant or resection, with reported 5-year survival rates of 75-80%<sup>2,3</sup>. However, many patients receive their diagnosis at an advanced stage, precluding surgical or ablative options and leading to systemic therapies<sup>4</sup>. Although there is no standard treatment for unresectable HCC, patients presenting with an intermediate HCC, classified as Barcelona Clinic of Liver Cancer (BCLC) stage B, are considered good candidates for trans-arterial embolization techniques<sup>5</sup>.

One of the hallmarks of HCC is tumoral neoangiogenesis which confers its classic pattern of arterial hypervascular enhancement and venous washout on dynamic imaging<sup>3</sup>. Since these tumors receive most of their blood supply through the hepatic artery, intra-arterial therapies represent the mainstay of treatment for such patients<sup>6</sup>. Among the available therapies, transarterial embolization (TAE) and transarterial chemoembolization (TACE) are the two main locoregional treatment options<sup>3</sup>. Both procedures lead to tumor ischemia and inhibition of tumor growth through tumor blood flow shutdown<sup>7</sup>. TACE involves a dual process of intra-arterial chemotherapy infusion combined with embolization<sup>6,7</sup>, aimed at selectively targeting the tumor while minimizing damage to healthy liver tissue<sup>6</sup>. In contrast, TAE aims to achieve the occlusion of tumor-feeding vessels without the addition of chemotherapeutic agents<sup>5,7</sup>. Both TACE and TAE induce tumor necrosis at rates in the range of 16-60%<sup>8,9</sup>. Although TACE is the most common procedure for the treatment of intermediate-stage HCC<sup>3</sup>, scarce data from observational studies and randomized clinical trials (RCT) have

demonstrated any superiority of this approach over TAE<sup>9-16</sup>. Therefore, the most effective transcatheter embolization strategy for unresectable HCC is still uncertain, as confirmed by recent meta-analyses<sup>17-20</sup>. In this study, we sought to compare the effectiveness and liver-related complications of these two procedures in a real-world setting using a propensity score matching (PSM) analysis.

## Methods

### Patient selection

Patients with HCC diagnosed by histology or by non-invasive criteria at imaging based on European Association for the Study of the Liver guidelines, with a BCLC stage A or B, considered not resectable, not candidates for liver transplantation, and not amenable to ablation were retrospectively identified from electronic clinical records. We included all patients who underwent TACE or TAE as primary treatment for HCC, as indicated by a multidisciplinary tumor board (MTB) in two referral centers from January 2018 to December 2021. Patients were required to have a Child-Pugh score A or B and a performance status Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 or 1. Patients who had one of these procedures as a bridge to liver transplantation were also selected. We excluded patients with any prior trans-arterial or local procedure. Any additional TAE/TACE or systemic therapy was recommended to some patients depending on tumor response and liver function, after discussion in the MTB.

Clinical characteristics were collected from medical electronic records. Patients were followed up with post-operative imaging (liver magnetic resonance imaging or computed tomography scan) every 4-6 months or clinically indicated to assess tumor response. The primary outcome was overall survival (OS). The safety outcome was the frequency of hepatic decompensation, defined by an increase of at least one point in the Child-Pugh score 1 month after the

procedure. Per local protocols, patients with hepatic decompensation were not allowed to receive any further endovascular intervention.

### **Trans-arterial procedures**

Patients were treated with trans-arterial therapy following standard local protocols. TACE using epirubicin was the standard of care for trans-arterial treatment in two hospitals, whereas TAE using lipiodol was the standard of care for patients in other.

In the case of TACE, 20 mg of epirubicin were either loaded on 100  $\mu\text{m}$  drug-eluting beads (100  $\mu\text{m}$ ; Embosphere Tandem<sup>®</sup> microspheres, Celonova Biosciences, Ulm, Germany), or manually emulsified with 5-10 mL of ethiodized oil (Lipiodol<sup>®</sup> Ultra Fluide, Guerbet, France) as previously described<sup>16</sup>. In lipiodol TACE, drug administration was immediately followed by embolization using biocompatible, hydrophilic, non-absorbable, and acrylic polymer microspheres impregnated with porcine gelatin (Embosphere Merit Medical Systems, UT, USA) under fluoroscopic control.

In the case of TAE, 10-15 mL of pure ethiodized oil (Lipiodol<sup>®</sup> Ultra Fluide, Guerbet, was injected through the catheter as selective as possible. This procedure was followed by embolization with Embosphere<sup>®</sup> microspheres of 300-500  $\mu\text{m}$  (Merit Medical Systems, UT, USA) until complete stasis of the arterial flow.

### **Statistical analysis**

Descriptive categorical variables are presented as frequencies and percentages, or as means  $\pm$  standard deviations in case of continuous variables. Categorical variables were compared through the Chi-square test, or Fisher test when indicated. Comparisons among baseline characteristics were performed before and after the PSM.

Since TAE and TACE procedures were not randomly assigned in the studied population, a PSM was used to reduce the influence of potential confounding variables between both groups. Patients were matched to receive one of these therapies based on a propensity score estimated by a multivariable logistic regression model, in which the TACE procedure was the dependent variable and the following baseline characteristics were used as covariates: Child-Pugh score, sex, and ECOG performance status. The PSM was performed using a 1:1 matching without replacement (Greedy-matching algorithm).

The primary outcome was OS as measured from the date of first TACE/TAE until death according to the National Registry System. The association between endovascular therapies (TAE or TACE) and OS was examined using a Kaplan-Meier survival curve. The log-rank test was used to compare the distributions of OS among therapies after adjustment using a PSM (1:1 greedy nearest-neighbor matching). An univariate Cox proportional-hazard regression model was used to determine the hazard ratio (HR) and its corresponding 95% confidence interval (CI) for the association between OS and the endovascular treatment received. The model was also adjusted for ECOG, Child-Pugh score, and age as covariates. The odds ratio (OR) and its 95% CI was used to measure the association between liver decompensation and the trans-arterial procedure.  $p < 0.05$  was considered statistically significant. All the analyses were performed using the Statistical Analysis System (SAS)<sup>®</sup> software version 9.3 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA). The STROBE Guidelines were followed in reporting this observational study. The Institutional Review Board approved this protocol (R023-SABI-0337).

## **Results**

### **General characteristics**

During the study period, a total of 114 patients underwent TAE ( $n = 41$ ; 35.9%) or TACE ( $n = 73$ ; 64.1%). Clinical characteristics of the studied population before and after PSM are summarized in [table 1](#). Most patients were male ( $n = 74$ , 64.9%), with a mean age of  $68.5 \pm 8.7$  years, good performance status (ECOG 0-1:  $n = 102$ ; 89.5%), and a BCLC stage of B ( $n = 87$ , 76.3%). All patients had chronic liver disease and 42.5% ( $n = 31$ ) of them had clinical signs of portal hypertension. Most patients had metabolic-associated fatty liver disease as underlying hepatic disease ( $n = 72$ , 63.2%). After PSM, 76 patients were included in the analysis.

### **Efficacy and safety outcomes**

After a median follow-up of 17.9 months, a total of 72 patients died (63.2%). Median OS for the whole population was 19.9 months (95% CI: 15.8-26.2 months). The probability of survival at 3 years was 32%. As depicted in [figure 1](#), there was no significant difference between the probability of OS between patients who received TAE or TACE as endovascular treatment for

**Table 1.** General characteristics of the studied population before and after the propensity score matching

Variable	Before PSM		p	After PSM		p
	Trans-arterial procedure			Trans-arterial procedure		
	TAE, n = 41 (35.9)	TACE, n = 73 (64.1)		TAE, n = 38 (50)	TACE, n = 38 (50)	
Sex, n (%)			0.03 ( $\chi^2 = 8.95$ )			0.99 ( $\chi^2 = 0.12$ )
Male	32 (43.2)	42 (56.8)		29 (50)	29 (50)	
Female	9 (22.5)	31 (77.5)		9 (50)	9 (50)	
Age, n (%)			0.19 ( $\chi^2 = 6.125$ )			0.17 ( $\chi^2 = 6.42$ )
< 55 years	0	11 (100)		0	4 (100)	
55-70 years	19 (41.3)	27 (58.7)		16 (59.3)	11 (40.7)	
> 70 years	22 (38.6)	35 (61.4)		22 (28.2)	23 (71.8)	
ECOG (%)			0.001 ( $\chi^2 = 16.27$ )			0.04 ( $\chi^2 = 8.31$ )
0	28 (58.3)	20 (41.7)		26 (78.8)	7 (21.2)	
1	13 (19.7)	53 (80.3)		12 (27.9)	31 (72.1)	
Underlying liver disease, n (%)			0.44 ( $\chi^2 = 5.85$ )			0.45 ( $\chi^2 = 5.77$ )
Alcoholic liver disease	5 (23.8)	16 (76.2)		5 (38.5)	8 (61.4)	
MAFLD	28 (38.9)	44 (61.1)		27 (51.9)	25 (48.1)	
Autoimmune hepatitis	1 (50)	1 (50)		1 (100)	0	
Chronic HBV	2 (28.6)	5 (71.4)		2 (50)	2 (50)	
Chronic HCV	3 (75)	1 (25)		2 (100)	0	
Other	2 (28.6)	5 (71.4)		1 (25)	3 (75)	
Child-Pugh score, n (%)			0.11 ( $\chi^2 = 7.54$ )			0.99 ( $\chi^2 = 0.12$ )
A	33 (39.8)	50 (60.2)		31 (50)	31 (50)	
B	7 (23.2)	23 (76.7)		7 (50)	7 (50)	
C	1 (100)	0		0	0	
Barcelona clinic liver cancer stage, n (%)			0.55 ( $\chi^2 = 2.11$ )			0.99 ( $\chi^2 = 0.12$ )
A	11 (40.7)	16 (59.3)		10 (50)	28 (50)	
B	30 (34.5)	57 (65.5)		10 (50)	28 (50)	
Alpha-fetoprotein, n (%)			0.66 ( $\chi^2 = 1.59$ )			0.77 ( $\chi^2 = 1.13$ )
> 400 ng/dL	35 (36.8)	60 (63.2)		32 (50.8)	31 (49.2)	
< 400 ng/dL	6 (31.6)	13 (68.4)		6 (46.2)	7 (53.8)	
TAE/TACE as a bridge for liver transplantation (%)	1 (10)	9 (90)	0.09 ( $\chi^2 = 6.49$ )	1 (33)	2 (66)	0.56 ( $\chi^2 = 2.06$ )

PSM: propensity score matching; TAE: trans-arterial embolization; TACE: trans-arterial chemoembolization; ECOG: Eastern Cooperative Group; MAFLD: metabolic associated fatty liver disease; HBV: hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus.

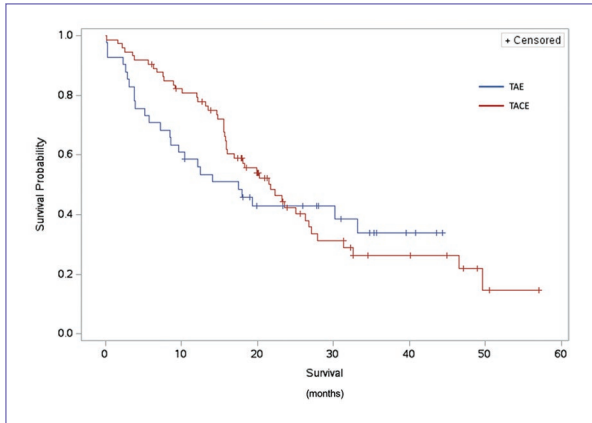
HCC (HR: 1.19; 95% CI: 0.64-1.96 p = 0.69). Table 2 shows the results of the multivariate analysis for OS. After adjusting for potential confounders, only the Child-Pugh score (B vs. A) was associated with poor OS (median OS 15.5 vs. 23.3 months, respectively).

Hepatic decompensation occurred in 9 (23.7%) and 3 (7.9%) patients who underwent TACE and TAE, respectively (OR TACE vs. TAE: 3.7; 95% CI: 0.90-14.62; p = 0.06). Among patients with hepatic decompensation, the most frequent event was grade I hepatic encephalopathy (n = 5), followed by worsening ascites (n = 4) and transient hyperbilirubinemia (n = 3). Similarly, infectious complications were numerically more common after TACE compared with TAE, although the difference was not statistically significant (13.2 vs.

5.3%; OR: 2.27; 95% CI, 0.49–15.01; p = 0.23). Infectious complications included nosocomial pneumonia (n = 5), urinary tract infection (n = 3), and spontaneous bacterial peritonitis (n = 2). Other uncommon adverse events included hepatorenal syndrome in one patient treated with TACE and variceal bleeding in one patient from each treatment group.

## Discussion

The findings of our study showed comparable OS and liver-related complications among patients receiving TAE or TACE for unresectable HCC. RCTs and observational studies comparing conventional TACE and TAE have shown conflicting results in determining



**Figure 1.** Overall survival for patients receiving trans-arterial chemoembolization or trans-arterial embolization according to the Kaplan-Meier method.

**Table 2.** Multivariate analysis for overall survival after propensity score matching analysis

Variable	Hazard ratio (95% CI)	p
Sex (female vs. male)	0.98 (0.50-1.92)	0.95
ECOG performance status (0 vs. 1)	0.52 (0.18-1.55)	0.235
Child-Pugh score (A vs. B)	0.32 (0.15-0.66)	0.002*
Type of treatment (TACE vs. TAE)	1.68 (0.84-3.33)	0.138

CI: confidence interval; ECOG: Eastern Cooperative Group; TAE: trans-arterial embolization; TACE: trans-arterial chemoembolization.

the superiority of one technique over the other<sup>10-16</sup>. For instance, one RCT comparing TACE, TAE, and best supportive care (BSC) was prematurely closed due to the superiority of TACE over BSC, and it was not powered enough to determine the efficacy of TACE over TAE<sup>11</sup>. On the other hand, another RCT concluded that the addition of cisplatin did not enhance the therapeutic effect of TAE for the treatment of patients with unresectable HCC<sup>16</sup>. Similarly, a recent trial also failed to show the superiority of TACE (using doxorubicin-eluting microspheres) over bland embolization<sup>14</sup>.

Although the heterogeneity of the included patients in each trial can explain the aforementioned differences among studies, our results are in line with the null effect of chemotherapy when added to selective arterial embolization. Indeed, four recent reviews and meta-analyses found no conclusive evidence to support TAE or TACE

for these patients<sup>17-20</sup>. Some authors have argued that available trials comparing bland embolization to TACE are inconclusive since they include populations that do not match the profile of patients for whom TACE would be recommended<sup>5</sup>. Besides, the selection criteria for these endovascular techniques are broad, from bridge or downstaging to liver transplantation to patients unsuitable for surgery. In contrast, our population was composed only by patients with a BCLC stage of A and B, for whom a MTB indicated TACE or TAE based on clinical judgment and current guidelines<sup>5</sup>. Hence, our results can adequately compare both procedures in a cohort of patients with a clear indication for the intra-vascular procedure, excluding subjects with vascular invasion, extrahepatic disease, or diffuse or extensive liver involvement.

Although the relatively small sample size of this analysis can affect the precision of our findings, and the retrospective design can arise some concerns regarding selection and informative bias, we were able to provide a fair comparison between both intra-arterial procedures in a cohort of patients from a “real-world” scenario, which frequently differs from the setting of a RCT. Indeed, previous studies have indicated that selection criteria of HCC patients for intra-arterial procedures are usually broader in real clinical practice in comparison to those criteria suggested by clinical guidelines<sup>21</sup>.

Although other cohort studies have reported similar results to ours regarding the inconclusive superiority of one of the intra-arterial procedures over the another<sup>13</sup>, the selection of a PSM in this research enhances the comparability between both comparison arms. Given these contradictory results and the absence of superiority of one technique over the other, many authors coincide that the effects of embolic therapies derive mainly from tumor ischemia produced by occlusion of the arterial vessels and that the addition of chemotherapy has little effect on tumor control<sup>3</sup>.

It has also been argued that TACE may incite more liver damage than bland embolization especially when conducted in a non-selective manner. Common side effects of liver embolization include fever, pain, and transient elevation of aminotransferases and bilirubin levels. More serious complications can also be present such as hepatic and kidney failure, sepsis, and death. Although our findings showed a higher percentage of patients with liver decompensation after TACE versus TAE, these differences were not statistically significant. Of note, all intra-arterial procedures were performed by well-trained interventional radiologists who prefer

ultra-selective embolization in all cases when feasible, which lower the probability of side effects. Besides, the assessment of hepatic decompensation was performed 1 month after the procedure, and previous studies have confirmed that hepatic impairment is usually transient and self-limited<sup>22</sup>.

The decision to use OS as a primary endpoint responds to the interobserver variation during the evaluation of response after TAE/TACE, which makes less reproducible the assessment of progression<sup>23</sup>. Besides, in real-world studies, OS is a more appropriate endpoint since it is less prone to information bias. In addition, some authors have argued against the use of progression-free survival as a valid surrogate efficacy outcome in patients with HCC due to its vulnerability to interpretation bias and low correlation with OS<sup>24</sup>.

Of note, the 3-year OS rate in this cohort was inferior to the reported by recent series (33 vs. 55 to 66%)<sup>3</sup>, probably due to low access to medical therapies after TAE/TACE failure.

In conclusion, our findings demonstrated comparable long-term outcomes and liver-related complications in patients treated with TAE or TACE for HCC.

In the absence of new RCTs comparing these two strategies, our results are useful to challenge the routine use of chemotherapy-eluting beads or lipiodol chemoembolization for the treatment of patients with BCLC-A or BCLC-B HCC.

## Conclusion

In this real-world retrospective analysis, TACE and TAE showed comparable efficacy after propensity score matching.

## Authors' contributions

C. Umaña and A. Ramos-Esquivel: conceptualization. All authors: data curation, formal analysis, investigation, methodology, and project administration. A. Ramos-Esquivel: supervision. All authors: writing-review and editing.

## Clarification note

The abstract of this study was presented at the 2023 Annual Congress of the European Society of Medical Oncology, Madrid, Spain (abstract No. 991P).

## Funding

This research has not received any specific grant from agencies in the public, commercial, or for-profit sectors.

## Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.

## Ethical considerations

**Protection of humans and animals.** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation and with the World Medical Association and the Declaration of Helsinki. The procedures were authorized by the Institutional Ethics Committee.

**Confidentiality, informed consent, and ethical approval.** The authors have followed their institution's confidentiality protocols, obtained informed consent from all patients, and secured approval from the Ethics Committee. SAGER guidelines have been followed as applicable to the nature of the study.

**Declaration on the use of artificial intelligence.** The authors declare that no generative artificial intelligence was used in the writing or creation of the content of this manuscript.

## References

- Oh JH, Jun DW. The latest global burden of liver cancer: a past and present threat. *Clin Mol Hepatol.* 2023;29:355-7.
- Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, Salem R, Saborowski A. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2022;400:1345-62.
- Sieghart W, Huckle F, Peck-Radosavljevic M. Transarterial chemoembolization: modalities, indication, and patient selection. *J Hepatol.* 2015;62:1187-95.
- Perfahl H, Jain HV, Joshi T, Horger M, Malek N, Bitzer M, et al. Hybrid modelling of transarterial chemoembolisation therapies (TACE) for hepatocellular carcinoma (HCC). *Sci Rep.* 2020;10:10571.
- Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fabrega J, Burrel M, Garcia-Criado A, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76:681-93.
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69:182-236.
- Lanza E, Donadon M, Poretti D, Pedicini V, Tramarin M, Roncalli M, et al. Transarterial therapies for hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer.* 2016;6:27-33.
- Burrel M, Reig M, Forner A, Barrufet M, De Lope CR, Tremosini S, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using drug eluting beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol.* 2012;56:1330-5.
- Roth GS, Benhamou M, Teyssier Y, Seigneurin A, Abousalihac M, Sengel C, et al. Comparison of trans-arterial chemoembolization and bland embolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: a propensity score analysis. *Cancers (Basel).* 2021;13:812.
- Kluger MD, Halazun KJ, Barroso RT, Fox AN, Olsen SK, Madoff DC, et al. Bland embolization versus chemoembolization of hepatocellular carcinoma before transplantation. *Liver Transpl.* 2014;20:536-43.
- Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;359:1734-9.

12. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, Pomoni A, Dourakis S, Spyridopoulos T, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33:541-51.
13. Facciorusso A, Mariani L, Sposito C, Spreafico C, Bongini M, Morosi C, et al. Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:645-53.
14. Brown KT, Do RK, Gonen M, Covey AM, Getrajdman GI, Sofocleous CT, et al. Randomized trial of hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma using doxorubicin-eluting microspheres compared with embolization with microspheres alone. *J Clin Oncol*. 2016;34:2046-53.
15. Meyer T, Kirkwood A, Roughton M, Beare S, Tsochatzis E, Yu D, et al. A randomised phase II/III trial of 3-weekly cisplatin-based sequential transarterial chemoembolisation vs embolisation alone for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2013;108:1252-9.
16. Chang JM, Tzeng WS, Pan HB, Yang CF, Lai KH. Transcatheter arterial embolization with or without cisplatin treatment of hepatocellular carcinoma. A randomized controlled study. *Cancer*. 1994;74:2449-53.
17. Lawson A, Kamarajah SK, Parente A, Pufal K, Sundareyan R, Pawlik TM, et al. Outcomes of transarterial embolisation (TAE) vs. Transarterial chemoembolisation (TACE) for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2023;15:3166.
18. Katsanos K, Kitrou P, Spiliopoulos S, Maroulis I, Petsas T, Kamabatidis D, et al. Comparative effectiveness of different transarterial embolization therapies alone or in combination with local ablative or adjuvant systemic treatments for unresectable hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2017;12:e0184597.
19. Oliveri RS, Wetterslev J, Gluud C. Transarterial (chemo) embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011:CD004787.
20. Facciorusso A, Bellanti F, Villani R, Salvatore V, Muscatiello N, Piscaglia F, et al. Transarterial chemoembolization vs bland embolization in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *United European Gastroenterol J*. 2017;5:511-8.
21. Leal JN, Gonen M, Covey AM, Erinjeri JP, Getrajdman G, Sofocleous CT, et al. Locoregional therapy for hepatocellular carcinoma with and without extrahepatic spread. *J Vasc Interv Radiol*. 2015;26:1112-21.
22. Guo J, Wang W, Zhang Y, Xu L, Kong J. Comparison of initial tumor responses to transarterial bland embolization and drug-eluting beads-transarterial chemoembolization in the management of hepatocellular carcinoma: a propensity-score matching analysis. *J Gastrointestinal Oncol*. 2021;12:1838-50.
23. Gregory J, Burgio MD, Corrias G, Vilgrain V, Ronot M. Evaluation of liver tumour response by imaging. *JHEP Rep*. 2020;2:100100.
24. Llovet JM, Montal R, Villanueva A. Randomized trials and endpoints in advanced HCC: role of PFS as a surrogate of survival. *J Hepatol*. 2019;70:1262-77.

## Analgesia postoperatoria con protocolo ERAS® en mastectomía total. Ensayo clínico aleatorizado

Arturo P. Miranda-Aguirre<sup>1\*</sup>, Ma. Fernanda Hernández-Castillo<sup>2</sup>, Aída M. Soto-Isita<sup>2</sup>, Norma A. Rebollar-Martínez<sup>3</sup>, Judith E. Estrada-Michel<sup>3</sup>, Daniel Garza-Arriaga<sup>4</sup>, Sara Cruz-Vergara<sup>5</sup>, Lorena Torres-Martínez<sup>6</sup>, Julio Ramírez-Bollas<sup>2</sup>, Daniel A. López-Vallejo<sup>2</sup>, Carlos F. Gómez-Cuevas<sup>2</sup>, Andrea Zorrilla-Villalobos<sup>5</sup>, Felipe Villegas-Carlos<sup>2</sup> y Juan A. Tenorio-Torres<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cirugía Oncológica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre; <sup>2</sup>Servicio de Cirugía Oncológica y Mastología, Fundación Contra el Cáncer de Mama A.C.; <sup>3</sup>Servicio de Anestesiología, Fundación Contra el Cáncer de Mama A.C.; <sup>4</sup>Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva, Fundación Contra el Cáncer de Mama A.C.; <sup>5</sup>Servicio Social, Fundación Contra el Cáncer de Mama A.C.; <sup>6</sup>Departamento de Enfermería, Fundación Contra el Cáncer de Mama A.C. Ciudad de México, México

### Resumen

**Antecedentes:** Hasta un 60% de las pacientes sometidas a mastectomía por cáncer de mama presentan dolor postoperatorio grave. El protocolo Enhanced Recovery after Surgery (ERAS®) ha demostrado su utilidad para el control del dolor postoperatorio. **Objetivo:** Comparar el dolor postoperatorio en pacientes sometidas a mastectomía por cáncer de mama cuando se aplica el protocolo ERAS®. **Método:** Mujeres mayores de 18 años con cáncer de mama, sometidas a mastectomía. Se aplicó el protocolo ERAS® en las fases preoperatorio, transoperatorio y postoperatorio, y se comparó la intensidad del dolor a los 0, 30, 60, y 120 minutos después del postoperatorio y al egreso. **Resultados:** Se incluyeron 80 pacientes, 43 pacientes (53.75%) del grupo ERAS® y 37 para el grupo control (46.25%). Se encontró disminución significativa para el grupo en el que se aplicó el protocolo ERAS® en la evaluación del dolor en el postoperatorio inmediato, a los 30, 60 y 90 minutos y al egreso ( $p < 0.001$ ). No se encontraron diferencias entre los grupos en el tiempo de cirugía y en sangrado transoperatorio. **Conclusiones:** La aplicación del protocolo ERAS® en pacientes con mastectomía se asoció a mejor control del dolor postoperatorio.

**Palabras clave:** ERAS®. Cáncer de mama. EVA. Mastectomía. Síndrome posmastectomía.

### Postoperative analgesia using the ERAS® protocol in total mastectomy. A randomized clinical trial

#### Abstract

**Background:** Up to 60% of patients undergoing mastectomy for breast cancer experience severe postoperative pain. The Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) protocol has demonstrated efficacy in managing postoperative pain. **Objective:** To compare postoperative pain in patients undergoing mastectomy for breast cancer with and without the application of the ERAS® protocol. **Method:** Women over 18 years of age with breast cancer undergoing mastectomy were included. The ERAS® protocol was implemented during the preoperative, intraoperative, and postoperative phases. Pain intensity was assessed at 0, 30, 60, and 120 minutes postoperatively, as well as at discharge. **Results:** A total of 80 patients were enrolled: 43 (53.75%) in the ERAS® group and 37 (46.25%) in the control group. A significant reduction in pain scores was observed in the ERAS®

#### \*Correspondencia:

Arturo P. Miranda-Aguirre  
E-mail: arturo.miranda@fucam.org.mx  
2565-005X/© 2026 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permayner. 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: 20-09-2025  
Fecha de aceptación: 27-01-2026  
DOI: 10.24875/j.gamo.26000111

Disponible en internet: 24-04-2026  
Gac Mex Oncol. 2026;25(1):11-18  
www.gamo-smeo.com

group during immediate postoperative assessment, at 30, 60, 90 minutes, and at discharge ( $p < 0.001$ ). No significant differences were found between groups regarding operative time or intraoperative bleeding. **Conclusions:** Implementation of the ERAS<sup>®</sup> protocol in patients undergoing mastectomy is associated with improved postoperative pain control.

**Keywords:** ERAS<sup>®</sup>. Breast cancer. VAS. Mastectomy. Postmastectomy chronic pain.

## Introducción

El cáncer de mama es la neoplasia más común en el mundo, con una tasa estandarizada por edad de 47.8 por cada 100,000 habitantes<sup>1</sup>. A lo largo de los años ha habido un incremento en la utilización de la cirugía conservadora de la mama, como el tratamiento quirúrgico en etapa temprana, esto gracias a las recomendaciones de la Society of Surgical Oncology (SSO) y la American Society for Radiation Oncology (ASTRO) del 2014 para considerar como margen quirúrgico suficiente a la ausencia de células tumorales en el borde entintado, lo que llevó también a una disminución en las tasas de reoperaciones<sup>2</sup>. No obstante, la mastectomía aún sigue siendo la cirugía de elección en un 30 a 40% de los casos de cáncer de mama en etapa temprana, especialmente en las mujeres menores de 40 años<sup>3,4</sup>. Incluso se ha demostrado un incremento en el uso de mastectomía contralateral profiláctica en los últimos años<sup>5</sup>. Desafortunadamente, hasta un 60% de las pacientes sometidas a mastectomía presenta dolor postoperatorio intenso y puede permanecer así hasta en el 22 y el 8% de ellas a los 6 y 12 meses, respectivamente<sup>6</sup>. Este tipo de dolor se ha descrito como quemante, ardoroso y sordo que se presenta en el tórax, la axila y la parte proximal de la extremidad superior, que generalmente se atribuye a una neuropatía secundaria al daño del nervio intercostobraquial durante la cirugía por lo que se le ha dado el término de síndrome de dolor posmastectomía (SDPM)<sup>7</sup>. No obstante, al considerar otras fuentes del dolor además de la neuropatía, como son el linfedema y el dolor musculoesquelético e incluso el uso de tratamientos adyuvantes como la radioterapia, el término que resulta más adecuado es síndrome de dolor posmastectomía persistente (SPMP), mismo que a su vez se asocia a un importante detrimento en la calidad de vida de la paciente<sup>8,9</sup>. La frecuencia reportada del SDPM va del 25 al 60% y existen múltiples factores de riesgo para el desarrollo de SPMP, sin embargo, uno de importancia relevante es la presencia de dolor postoperatorio agudo, del cual se ha demostrado que incrementa el riesgo de SPMP 1.16 veces (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.03-1.30)<sup>10,11</sup>.

El tratamiento del dolor es una de las piedras angulares en los momentos pre, trans y postoperatorios. Los planes de tratamiento del dolor que ahorran opioides se inician antes de la operación utilizando una combinación de medicamentos orales y anestesia regional. Los medicamentos orales incluyen acetaminofeno, gabapentina y celecoxib. La utilización de la analgesia multimodal ahorradora de opioides tiene como beneficio el control del dolor sin los efectos secundarios de los narcóticos, lo que acelera el regreso del paciente a la funcionalidad<sup>12</sup>. El protocolo *Enhanced Recovery after Surgery* (ERAS<sup>®</sup>) ha demostrado su utilidad en muchos tipos de cirugía para el control del dolor postoperatorio, la reducción en el consumo de opioides, el tiempo de estancia hospitalaria y el control de las náusea y los vómitos<sup>13</sup>. En un metaanálisis reciente se demostró que los protocolos ERAS<sup>®</sup> en cirugía mayor reducen el tiempo de recuperación y la duración de la estadía en 2-3 días y las complicaciones en un 30-50%<sup>14</sup>. Esta utilidad se ha demostrado en la cirugía de reconstrucción de mama y desde el 2017 se emiten recomendaciones de paneles de expertos internacionales hechas a partir de metaanálisis sobre cada elemento que debe tener este protocolo en la reconstrucción mamaria<sup>15</sup>. No obstante, pocos estudios han evaluado la aplicación del protocolo ERAS<sup>®</sup> en la mastectomía por cáncer de mama. En 2020, Cortina et al. demostraron que el protocolo ERAS<sup>®</sup> en pacientes sometidas a mastectomía por cáncer de mama, conduce a una rápida recuperación, disminución en el uso de analgésicos opioides y mayor satisfacción de la paciente, con la posibilidad de otorgar el egreso hospitalario el mismo día de la mastectomía. Sin embargo, hasta el momento no se ha evaluado objetivamente el uso del protocolo ERAS<sup>®</sup> en el dolor postoperatorio inmediato. El objetivo del presente estudio fue conocer los resultados en el dolor postoperatorio en pacientes sometidas a mastectomía por cáncer de mama cuando se aplicó protocolo ERAS<sup>®</sup> en comparación con quienes no se aplicó.

## Métodos

El presente reporte se apega a las guías CONSORT para el reporte de ensayos clínicos aleatorizados.

Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego en mujeres mayores de 18 años sometidas a mastectomía por cáncer de mama o por tumores de comportamiento agresivo (tumor phyllodes), o bien por cirugía reductora de riesgo en un centro de alta especialidad en cáncer de mama de enero del 2022 a enero de 2023. El objetivo primario de estudio fue conocer los resultados en analgesia postoperatoria en pacientes sometidas a mastectomía cuando se aplica protocolo ERAS® en comparación con quienes no se aplica. Los objetivos secundarios fueron: 1) comparar la necesidad del uso de analgésicos opioides en el periodo postoperatorio; 2) comparar el tiempo de estancia hospitalaria postoperatoria; 3) comparar la tasa de complicaciones postoperatorias: hematomas, seroma, infección, dehiscencia, necrosis del colgajo, y 4) comparar el reingreso hospitalario.

### Participantes

Se invitó a todas las mujeres a participar en el estudio y posterior a la firma del consentimiento informado se aleatorizaron 1:1 para ingresar al protocolo ERAS® vs. no recibir el protocolo. Se excluyeron del estudio aquellas pacientes con alergia conocida a anestésicos locales, a la pregabalina o gabapentina, y a analgésicos opioides y no opioides. También se excluyeron pacientes con antecedentes de enfermedades que alteran el umbral del dolor, como fibromialgia, neuropatía y enfermedades psiquiátricas. Se excluyeron pacientes con enfermedades neurológicas graves, insuficiencia renal, antecedente de uso crónico de opioides, pacientes con insuficiencia hepática o hepatopatía crónica con alteración importante en la función del hígado.

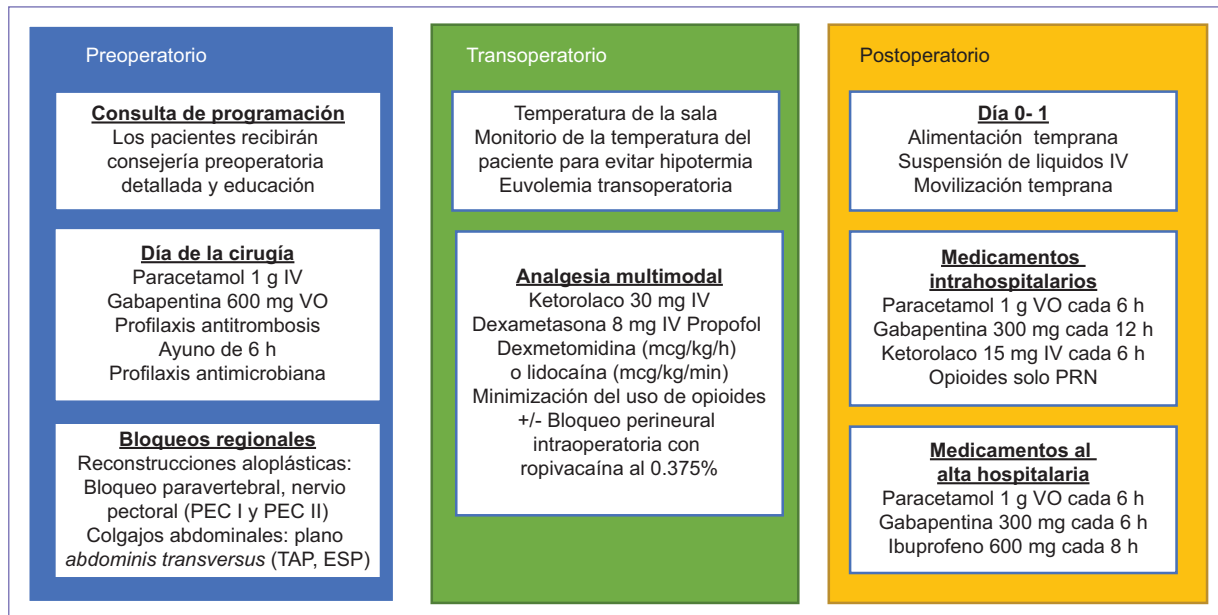
### Intervención

El protocolo de estudio se llevó en dos etapas. La primera consistió en un estudio piloto a cinco pacientes en quienes se aplicó el protocolo ERAS® y a cinco pacientes en quienes no se aplicó dicho protocolo. Se realizó una evaluación principal buscando efectos secundarios o complicaciones atribuibles o sospechosos al procedimiento. Después de no encontrarse ningún evento adverso relacionado con el uso del protocolo, se continuó con la etapa 2 del protocolo, en el que tras la firma del consentimiento informado, se realizó una aleatorización adaptativa o mediante minimización automatizada, que consistió en aleatorizar a las primeras 20 pacientes que cumplieron con los criterios

de inclusión de forma simple, posteriormente se ajustó la probabilidad de asignación a cada grupo con base en el desequilibrio que existía entre los dos grupos, considerando los factores de edad y la decisión de reconstrucción inmediata para poder equilibrar los grupos y evitar sesgos de selección.

La aplicación del protocolo ERAS® se apegó a las recomendaciones emitidas por la sociedad ERAS en 2017<sup>16</sup>, mismas que básicamente consistieron en las siguientes: 1) información y consejería antes de la admisión hospitalaria; 2) optimización antes de la admisión hospitalaria (esto consistió en recomendar la abstinencia de al menos un mes en el uso del cigarro para pacientes fumadoras, así como un mes de abstinencia en el abuso de alcohol); 3) ayuno preoperatorio no prolongado (se permitió a las pacientes la ingestión de líquidos claros hasta 2 horas antes de la cirugía); 4) carga de carbohidratos preoperatorios (se recomendó a las pacientes la ingestión de 600 ml de líquido rico en carbohidratos); 5) profilaxis para la tromboembolia venosa (en todas las pacientes se recomendó el uso de medias compresivas en el transoperatorio y en pacientes con alto riesgo de tromboembolia se recomendó el uso de medias neumáticas y la aplicación de heparina de bajo peso molecular a las 12 h después de la cirugía); 6) profilaxis antimicrobiana (todas las pacientes recibieron una dosis de cefalosporina de tercera generación 30 minutos antes de la incisión); 7) profilaxis para náuseas y vómitos; 8) analgesia pre e intraoperatoria (las pacientes recibieron paracetamol 1 g intravenoso al menos una hora antes de la cirugía, así como una dosis de 300 mg gabapentina); 9) anestesia multimodal, utilizando anestesia total intravenosa; 10) prevención de la hipotermia intraoperatoria, asegurando que el paciente tuviera una temperatura por encima de los 36 °C; 11) manejo de los fluidos intravenosos perioperatorios, evitando la sobrerresucitación o infrarresucitación, esto con el uso de soluciones cristaloides equilibradas, y 12) tratamiento del dolor postoperatorio con el uso de paracetamol, gabapentina y antiinflamatorios no esteroideos, el uso de opioides se recomendó solo por razón necesaria. La **figura 1** ejemplifica las recomendaciones del protocolo ERAS® en cada una de las fases.

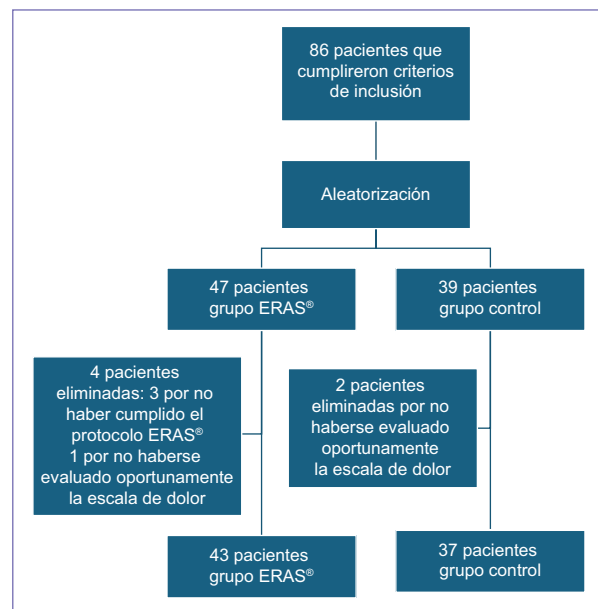
La evaluación del dolor se realizó cegada mediante la escala visual análoga, validada para países latinoamericanos, la cual consta de 10 puntos, en donde 0 representa sin dolor y 10 el dolor insoportable<sup>17</sup>. La evaluación se obtuvo a los 30, 60, 120 minutos posteriores al ingreso a la unidad de cuidados postoperatorios y previo al egreso hospitalario.



**Figura 1.** Protocolo ERAS® (*Enhanced Recovery after Surgery*) que se aplicó al grupo experimental en las fases pre, trans y postoperatoria.

### Análisis estadístico

Se realizó un cálculo de tamaño de muestra para comparación de medias independientes, con un poder estadístico del 80% y un nivel de confianza del 95%, con unas pérdidas del 15%, resultando al menos el reclutamiento de 21 pacientes por cada grupo. Sin embargo, al completar la muestra decidimos seguir incluyendo pacientes hasta completar un total de 80 pacientes. Para la estadística inferencial se utilizó la prueba de  $\chi^2$  para comparar las variables cualitativas, así como la U de Mann-Whitney y la t de Student para las variables cuantitativas, de acuerdo con su distribución. La comparación entre los grupos para el dolor en cada momento de la evaluación se realizó utilizando la U de Mann-Whitney. Para la variable «uso de opiáceos» se usó el cálculo del riesgo relativo (RR) con IC 95%. Se consideró significancia estadística cuando el grado de significación (p) fue < 0.05.

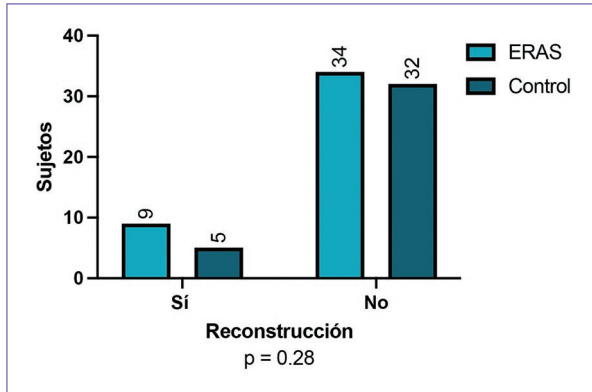


**Figura 2.** Diagrama de flujo de las pacientes incluidas para su análisis final.

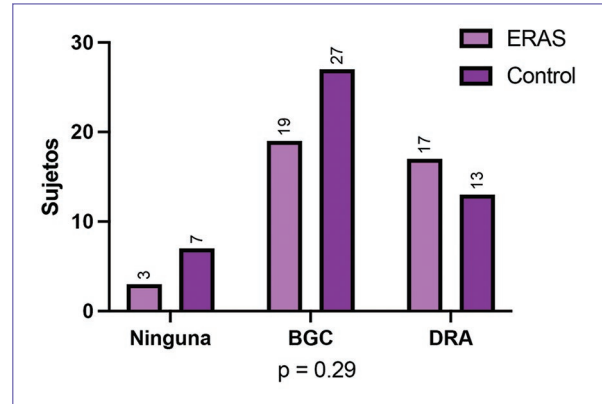
### Resultados

De agosto de 2021 a noviembre de 2022 se reclutaron un total de 86 pacientes que aceptaron participar en el estudio, de las cuales se eliminaron tres del grupo experimental después de la aleatorización por no haberse cumplido estrictamente los lineamientos del protocolo ERAS. Posterior a la intervención se

eliminaron tres pacientes más (una del grupo experimental y dos del grupo control) por no haberse completado la evaluación de analgesia postoperatoria; por lo cual, el total de pacientes en el estudio fue de 80, 43 para el grupo experimental y 37 para el grupo control (Fig. 2). La edad media de la población fue de



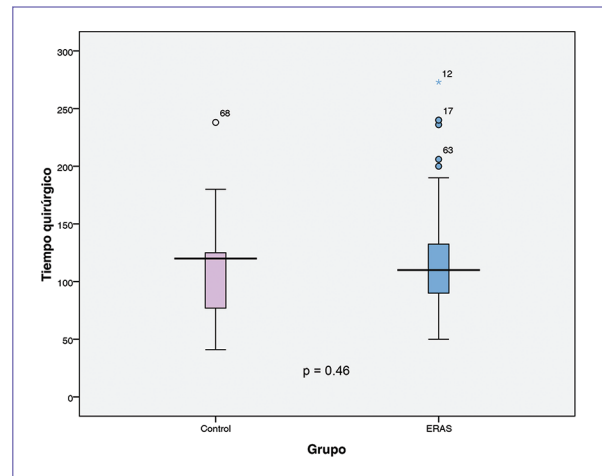
**Figura 3.** Comparación entre la frecuencia de reconstrucción entre el grupo ERAS® (*Enhaced Recovery after Surgery*) y el grupo control.



**Figura 4.** Comparación entre el tipo de estadificación axilar entre el grupo ERAS® (*Enhaced Recovery after Surgery*) y el grupo control. BGC: biopsia de ganglio centinela; DRA: disección radical de axila.

53.9 ± 10.9 años, la media para el índice de masa corporal fue de 27.7 kg/m<sup>2</sup>. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad (p = 0.08) ni el índice de masa corporal (p = 0.22). En relación con los antecedentes personales patológicos, el 32.5% (n = 26) de la población refirió al menos una comorbilidad. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las comorbilidades entre los grupos (p = 0.35), siendo las más frecuentes hipertensión y diabetes. Respecto al tratamiento, el 20% (n = 16) recibió tratamiento neoadyuvante, el 17.5% (n = 14) reconstrucción, el 57.5% (n = 46) biopsia de ganglio y el 37.5% (n = 30) disección radical de axila. La media para el tiempo quirúrgico fue de 120 minutos, la media para el sangrado fue 150 ml, sin encontrarse diferencia entre los grupos. No se encontraron diferencias significativas en el uso del tratamiento neoadyuvante (p = 0.012), la cirugía de reconstrucción (p = 0.28) (Fig. 3), la cirugía de estadificación axilar (p = 0.29) (Fig. 4), el tiempo quirúrgico (p = 0.49) (Fig. 5) o el sangrado transoperatorio (p = 0.64). Solo un paciente del grupo control (2.70%) requirió reintervención por sangrado mayor a 200 ml en el posquirúrgico. En el subtipo histológico, el 81.3% (n = 65) fueron carcinoma ductal infiltrante, el 7.5% (n = 6) carcinoma ductal *in situ*, el 3.8% (n = 3) carcinoma lobulillar infiltrante y el 2.5% (n = 2) atipia. No se encontraron diferencias en el subtipo histológico entre los grupos (p = 0.31) (Tabla 1). Tampoco se encontraron diferencias entre el tiempo de estancia hospitalaria y el ingreso hospitalario.

La evaluación del dolor posquirúrgico del dolor se realizó mediante la escala visual numérica en el posquirúrgico inmediato, 30 minutos, 1 y 2 horas, y al



**Figura 5.** Comparación entre el tiempo quirúrgico entre el grupo ERAS® (*Enhaced Recovery after Surgery*) y el grupo control.

egreso. En la comparación del dolor postoperatorio por grupo, medido con la escala numérica, se encontró diferencia significativa para el grupo en el que se aplicó el protocolo ERAS®, en la fase inmediata con una mediana de 0 (rango 0-5) comparado con el grupo control con una mediana de 5 (rango 0-10) (p < 0.001). A los 30 minutos, el grupo ERAS® con una mediana de 1 (rango 0-7) y el grupo control con una mediana de 5 (rango de 0 a 10) (p < 0.001). A la hora, el grupo ERAS® con una mediana de 2 (rango 0-8) y el grupo control con una mediana de 4 (rango de 0 a 10) (p = 0.002). A las 2 horas, el grupo ERAS® con una mediana de 2 (rango 0-7) y el grupo control con una

**Tabla 1.** Datos generales

Variable	Total (n = 80)	ERAS® (n = 43)	Control (n = 37)	p*
Edad, años $\bar{x}$ (DE)	53.9 (10.9)	55.9 (11.1)	51.6 (10.4)	0.08 <sup>‡</sup>
IMC, kg/m <sup>2</sup> $\bar{x}$ (DE)	27.7 (4.7)	28.3 (4.9)	27.1 (4.5)	0.22 <sup>‡</sup>
Comorbilidades, si n (%)	26 (32.5)	16 (37.2)	10 (27)	0.35
Cirugía axilar, n (%)				
Ninguna	4 (5)	3 (7)	1 (2.7)	0.29
BCG	46 (57.5)	27 (62.8)	19 (51.4)	
DRA	30 (37.5)	13 (30.2)	17 (45.9)	
Reconstrucción, si n (%)	14 (17.5)	9 (21)	5 (13.5)	0.28
Tratamiento neoadyuvante, si n (%)	16 (20)	4 (9.3)	12 (32.4)	0.012
Complicaciones, si n (%)	1 (1.3)	0 (0)	1 (2.7)	0.46
Tiempo quirúrgico, min Md (rango)	120 (41-273)	110 (50-273)	120 (41-238)	0.46 <sup>†</sup>
Sangrado transoperatorio, ml Md (rango)	150 (50-700)	200 (50-700)	150 (50-600)	0.64 <sup>†</sup>
Tipo histológico, n (%)				
Phyllodes	3 (3.8)	1 (2.3)	2 (5.4)	0.31
CDIs	6 (7.5)	5 (11.6)	1 (2.7)	
CLIs	1 (1.3)	0 (0)	1 (2.7)	
CDI	65 (81.3)	33 (76.7)	32 (86.5)	
CLI	3 (3.8)	2 (4.7)	1 (2.7)	
Otros	2 (2.5)	2 (4.7)	0 (0)	
Técnica de anestesia local, n (%)				
Bloqueo intraoperatorio	18 (41.9)	18 (41.9)	-	
Bloqueo preoperatorio	25 (58.1)	25 (58.1)	-	

\*Se utilizó  $\chi^2$ .

<sup>†</sup>Se utilizó U de Mann-Whitney.

<sup>‡</sup>Se utilizó t de Student.

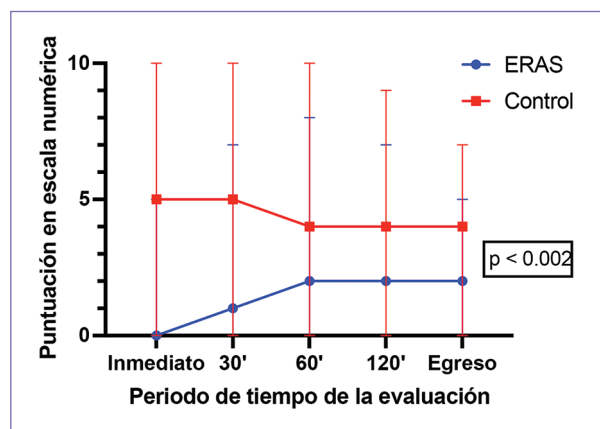
BGC: biopsia de ganglio centinela; CDI: carcinoma ductal infiltrante; CDIs: carcinoma ductal *in situ*; CLI: carcinoma lobulillar infiltrante; CLIs: carcinoma lobulillar *in situ*; DRA: disección radical de axila; ERAS®: *Enhanced Recovery after Surgery*; IMC: índice de masa corporal; Md: mediana.

mediana de 4 (rango de 0 a 9) ( $p = 0.001$ ). Al egreso, el grupo ERAS® con una mediana de 2 (rango 0-5) y el grupo control con una mediana de 4 (rango de 0 a 7) ( $p < 0.001$ ) (Fig. 6 y Tabla 2). También encontramos una tendencia a menor uso de opioides para el dolor posquirúrgico en el grupo ERAS® ( $n = 2$ ) vs. el grupo control ( $n = 4$ ), si bien esta diferencia no alcanzó la significación estadística (RR: 0.43; IC 95%: 0.08 - 2.21;  $p = 0.40$ ).

## Discusión

La mastectomía es la cirugía principal en cuanto a tratamiento quirúrgico de patología mamaria relacionada con cáncer de mama. Sin duda la mayoría de los estudios relacionados con complicaciones de este procedimiento van de la mano con el cáncer de mama, y estas tienen relevancia clínica, principalmente el dolor crónico posmastectomía.

La introducción de los protocolos de recuperación mejorada después de la cirugía (ERAS®) ha revolucionado la atención preoperatoria y postoperatoria.



**Figura 6.** Comparación entre los grupos para el puntaje del dolor evaluado por medio de la escala visual análoga en distintos periodos.

Arsalani-Zahed et al. realizaron una revisión de la aplicación de ERAS® en pacientes sometidas a cirugía de mama y describieron las 12 intervenciones principales que nosotros utilizamos. Su estudio sugiere que los

**Tabla 2.** Comparación\* del dolor postoperatorio por grupo, medido con la escala numérica

Dolor postoperatorio Md (rango)	Total	ERAS®	Control	p*
Inmediato	0 (0-10)	0 (0-5)	5 (0-10)	< 0.001
30 minutos	3 (0-10)	1 (0-7)	5 (0-10)	< 0.001
60 minutos	3 (0-10)	2 (0-8)	4 (0-10)	0.002
120 minutos	3 (0-9)	2 (0-7)	4 (0-9)	0.001
Al egreso	3 (0-7)	2 (0-5)	4 (0-7)	< 0.001

\*U de Mann-Whitney.

ERAS®: *Enhanced Recovery after Surgery*; Md: mediana.

principios de recuperación mejorada pueden adoptarse en la cirugía de mama<sup>18</sup>. En el estudio de Jogerst et al. se demostró que con la implementación del protocolo ERAS las pacientes pudieron ser egresadas el mismo día de la cirugía sin aumento en la morbilidad<sup>19</sup>. Por otro lado, existen múltiples estudios y un metaanálisis donde la aplicación de ERAS® disminuye significativamente el uso de analgésicos opioides, con una subsecuente recuperación más rápida y sin afectación de la morbilidad en pacientes sometidas a mastectomía con reconstrucción<sup>20-24</sup>. Similar a lo encontrado en estos estudios, nosotros no encontramos una diferencia significativa en el tiempo quirúrgico, por lo que podemos concluir que la aplicación de este protocolo no aumenta el tiempo de cirugía significativamente. Cuando comparamos el dolor en pacientes sometidas a mastectomía en quienes se les aplicó el protocolo ERAS® se obtuvieron resultados significativos en la disminución del dolor, con una mediana de 2, muy similar a lo reportado previamente, lo que nos sugiere que la aplicación del protocolo no solamente lleva a una recuperación más rápida, sino que incluso es más efectiva para la disminución del dolor que el tratamiento tradicional<sup>20,23,25</sup>. Si bien la mayor parte de las pacientes se sometió a bloqueo intraoperatorio, aquellas en quienes se realizó bloqueo también mostraron una disminución en el dolor al comparar con el bloqueo torácico. En nuestro estudio no se encontró diferencia significativa con la disminución en el uso de opioides como rescate en el dolor postoperatorio, aunque sí tendencia hacia su menor uso, como muestran otros estudios<sup>12,20</sup>. Esto probablemente se debió al tamaño de la muestra, ya que el estudio no se diseñó para este objetivo secundario. Finalmente, el presente estudio incluyó a pacientes que fueron sometidas a

reconstrucción inmediata, con una mayor frecuencia porcentual en el grupo ERAS® sin alcanzar una diferencia significativa; si bien no fue un estudio diseñado con este objetivo, los resultados apoyan el beneficio de aplicar el protocolo en pacientes sometidas a reconstrucción inmediata.

Limitaciones y alcances: dado que la mayor parte de las pacientes fueron sometidas a cirugía en turno vespertino, no se logró evaluar la seguridad de un egreso temprano (mismo día), no obstante, el diseño del estudio no incluía ese objetivo. La educación preoperatoria que se otorgó a las pacientes dependió de cada médico, así como el tiempo que se utilizó para este fin. Hubo un mayor número de pacientes en el grupo control que recibieron tratamiento neoadyuvante, siendo estadísticamente significativo, aunque hasta el momento no se ha demostrado que la quimioterapia neoadyuvante se asocie a mayor dolor postoperatorio. En México no se encuentra disponible la bupivacaína lisosomal, por lo que se utilizó ropivacaína, la cual tiene una vida media menor (6.8 horas). La perspectiva del presente estudio es dar seguimiento a estas pacientes y comparar la incidencia de dolor crónico posmastectomía en las pacientes en quienes se aplicó el protocolo ERAS® a largo plazo, dado que existe evidencia disponible de que la disminución en el dolor postoperatorio agudo disminuye el dolor crónico posmastectomía a los 3 y a los 6 meses<sup>26</sup>.

## Conclusiones

La aplicación del protocolo ERAS® en pacientes sometidas a mastectomía se asoció a mejor control del dolor postoperatorio en comparación con las pacientes a las que no se aplicó el protocolo ERAS®. La aplicación de este protocolo es segura, ya que no se asoció a mayor número de complicaciones. Nuestros resultados coinciden con los de estudios publicados previamente. Hasta donde sabemos, este es el primer estudio en México diseñado para evaluar la utilidad de la estrategia ERAS® en cirugía de mama. Ya que ERAS® está diseñado para la pronta recuperación, será importante evaluar la seguridad del egreso temprano (mismo día de la cirugía) en las mujeres mexicanas en las que se aplica.

## 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.

## Consideraciones éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable, de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki. Los procedimientos fueron autorizados por el Comité de Ética de la institución.

**Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética.** Los autores han seguido los protocolos de su centro sanitario/institución para acceder a los datos de las historias clínicas. Se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y se cuenta con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no se utilizó algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

## Referencias

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GloboCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Kantor O, Pesce C, Kopkash K, Barrera E, Winchester DJ, Kuchta K, et al. Impact of the society of surgical oncology-american society for radiation oncology margin guidelines on breast-conserving surgery and mastectomy trends. *J Am Coll Surg.* 2019;229(1):104-14.
3. Churilla TM, Donnelly PE, Leatherman ER, Adonizio CS, Peters CA. Total mastectomy or breast conservation therapy? How radiation oncologist accessibility determines treatment choice and quality: a SEER database analysis. *Breast J.* 2015;21(5):473-80.
4. Lazow SP, Riba L, Alapati A, James TA. Comparison of breast-conserving therapy vs mastectomy in women under age 40: national trends and potential survival implications. *Breast J.* 2019;25(4):578-84.
5. Carlson GW. The changing surgical treatment of breast cancer in the United States: the tipping point. *Breast J.* 2020;26(1):11-6.
6. Fecho K, Miller NR, Merritt SA, Klauber-Demore N, Hultman CS, Blau WS. Acute and persistent postoperative pain after breast surgery. *Pain Med.* 2009;10(4):708-15.
7. Granek I, Ashikari R, Foley K. The post-mastectomy pain syndrome: clinical and anatomical correlates. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1984;3(1):122.
8. Belfer I, Schreiber KL, Shaffer JR, Shnol H, Blaney K, Morando A, et al. Persistent postmastectomy pain in breast cancer survivors: analysis of clinical, demographic, and psychosocial factors. *J Pain.* 2013;14(10):1185-95.
9. Peuckmann V, Ekholm O, Rasmussen NK, Groenvold M, Christiansen P, Møller S, et al. Chronic pain and other sequelae in long-term breast cancer survivors: nationwide survey in Denmark. *Eur J Pain.* 2009;13(5):478-85.
10. Tait RC, Zoberi K, Ferguson M, Levenhagen K, Luebbert RA, Rowland K, et al. Persistent post-mastectomy pain: risk factors and current approaches to treatment. *J Pain.* 2018;19(12):1367.
11. Wang L, Guyatt GH, Kennedy SA, Romerosa B, Kwon HY, Kaushal A, et al. Predictors of persistent pain after breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *CMAJ.* 2016;188(14):E352-61.
12. Rojas KE, Manasseh DM, Flom PL, Agbroko S, Bilbro N, Andaz C, et al. A pilot study of a breast surgery enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol to eliminate narcotic prescription at discharge. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;171(3):621-6.
13. Jain SN, Lamture Y, Krishna M. Enhanced recovery after surgery: exploring the advances and strategies. *Cureus.* 2023;15(10):e47237.
14. Ljungqvist O, Mythen MG, Khan KA, editors. *Enhanced recovery after surgery: current research and new developments.* Cham: Springer; 2020.
15. 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-71e.
16. 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-71e.
17. Vicente-Herrero MT, Delgado-Bueno S, Bandrés-Moyá F, Ramírez-Iñiguez-de-la-Torre MV, Capdevilla-García L, Vicente-Herrero MT, et al. Valoración del dolor. Revisión comparativa de escalas y cuestionarios. *Rev Soc Esp Dolor.* 2018;25(4):228-36.
18. Arsalani-Zadeh R, ElFadl D, Yassin N, MacFie J. Evidence-based review of enhancing postoperative recovery after breast surgery. *Br J Surg.* 2011;98(2):181-96.
19. Jogerst K, Thomas O, Kosiorek HE, Gray R, Cronin P, Casey W, et al. Same-day discharge after mastectomy: breast cancer surgery in the era of ERAS®. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(9):3436-45.
20. Kennedy GT, Hill CM, Huang Y, So A, Fosnot J, Wu L, et al. Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol reduces perioperative narcotic requirement and length of stay in patients undergoing mastectomy with implant-based reconstruction. *Am J Surg.* 2020;220(1):147-52.
21. Stein MJ, Frank SG, Lui A, Zhang T, Zhang J. Ambulatory latissimus dorsi flap breast reconstruction: a prospective cohort study of an enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2019;72(12):1950-5.
22. Højvig JH, Kehlet H, Bonde CT. Enhanced recovery after breast reconstruction with a pedicled latissimus dorsi flap—a prospective clinical study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2021;74(8):1725-30.
23. Gort N, van Gaal BGI, Tielemans HJP, Ulrich DJO, Hummelink S. Positive effects of the enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in DIEP flap breast reconstruction. *Breast.* 2021;60:53-7.
24. Tan YY, Liaw F, Warner R, Myers S, Ghanem A. Enhanced recovery pathways for flap-based reconstruction: systematic review and meta-analysis. *Aesthetic Plast Surg.* 2021;45(5):2096-115.
25. Batdorf NJ, Lemaine V, Lovely JK, Ballman KV, Goede WJ, Martínez-Jorge J, et al. Enhanced recovery after surgery in microvascular breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2015;68(3):395-402.
26. Qian B, Fu S, Yao Y, Lin D, Huang L. Preoperative ultrasound-guided multilevel paravertebral blocks reduce the incidence of postmastectomy chronic pain: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Pain Res.* 2019;12:597-603.

## Diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama *HER2*-bajo

Alexandra Garcilazo-Reyes<sup>1</sup>, Claudia H. Arce-Salinas<sup>1</sup>, Alejandro Mohar-Betancourt<sup>2</sup>,  
Maricela García-Garcés<sup>3</sup> y Paula Cabrera-Galeana<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Oncología Médica de Mama, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México; <sup>2</sup>Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Ciudad de México; <sup>3</sup>Centro Oncológico Estatal Dr. José Luis Barrera Franco, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Toluca, Edo. de México. México

### Resumen

*HER2* actúa como biomarcador pronóstico y predictivo en cáncer de mama (CaMama) temprano metastásico. Un tumor *HER2*-positivo tiene IHQ de 3+ o 2+ con amplificación confirmada de *HER2* mediante hibridación in situ (ISH). El CaMama *HER2*-bajo tiene puntuación de 1+ o 2+ sin amplificación génica. En México, el 47.3% de los pacientes con CaMama metastásico es *HER2*-bajo. Los conjugados anticuerpo-fármaco han demostrado eficacia en pacientes con *HER2* positivo y *HER2* bajo.

**Palabras clave:** *HER2*-bajo. Cáncer de mama. Tratamiento. Diagnóstico. Revisión.

### Diagnosis and management of *HER2*-low breast cancer

### Abstract

*HER2* acts as a prognostic and predictive biomarker in early and metastatic breast cancer (BrCa). A *HER2*-positive tumor has an IHC score of 3+ or 2+ with confirmed *HER2* amplification by in situ hybridization (ISH). *HER2*-low breast cancer has a score of 1+ or 2+ without gene amplification. In Mexico, 47.3% of patients with metastatic breast cancer are *HER2*-low. Antibody-drug conjugates have demonstrated efficacy in patients with *HER2*-positive and *HER2*-low disease.

**Keywords:** *HER2*-low. Breast cancer. Treatment. Diagnosis. Review.

### \*Correspondencia:

Paula Cabrera-Galeana  
E-mail: drapaulacabrera@gmail.com

Fecha de recepción: 13-05-2025  
Fecha de aceptación: 26-01-2026  
DOI: 10.24875/j.gamo.26000054

Disponible en internet: 24-04-2026  
Gac Mex Oncol. 2026;25(1):19-28  
www.gamo-smeo.com

2565-005X/© 2026 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/>).

## Introducción

El gen del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (*HER2/neu* o *HER2*) está ubicado en el brazo largo del cromosoma 17 y codifica la proteína receptora transmembrana *HER2*, que posee actividad de tirosina cinasa<sup>1</sup>.

*HER2* pertenece a la familia de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), también conocida como la familia ErbB<sup>1</sup>. Esta familia incluye cuatro componentes (*HER1* a *HER4*) y está involucrada en la comunicación intercelular, así como entre células y estroma<sup>2</sup>. Por ello, los receptores que integran la familia *HER* muestran actividad de señalización anormal en una amplia variedad de tumores<sup>1</sup>.

La dimerización de *HER2* con otros receptores de la familia ErbB conduce a la autofosforilación de residuos de tirosina en su dominio citoplasmático. Esta fosforilación promueve diferentes vías de señalización intracelular y la proliferación celular.

*HER2* es un oncogén considerado un objetivo terapéutico debido a que las alteraciones del gen *HER2* inducen un fenotipo en cáncer de mama (CaMama) denominado *HER2*-positivo<sup>1,3</sup>, el cual representa del 15 al 25% de los casos de CaMama. Se encuentra asociado con un grado histológico y estadios avanzados al diagnóstico, mayor potencial metastásico y menor supervivencia global (SG)<sup>3-5</sup>.

*HER2* también es un biomarcador pronóstico y predictivo en el CaMama temprano o metastásico<sup>6,7</sup>. Los pacientes con CaMama invasor deben ser evaluados por inmunohistoquímica (IHQ) para detectar la expresión de *HER2*<sup>8</sup>.

La IHQ determina la expresión de *HER2* mediante puntuaciones de 0, 1+, 2+ o 3+. Un tumor es *HER2*-positivo si tiene IHQ 3+ o 2+ con amplificación génica por hibridación *in situ* (ISH, *in situ hybridization*). Los tumores con IHQ de 2+ sin evidencia de amplificación por ISH se consideran como *HER2*-negativo, al igual que aquellos con IHQ de 1+ o 0<sup>7</sup>.

El presente trabajo se adhiere a las guías PRISMA.

## Definición

Durante más de dos décadas, el CaMama y su expresión de la proteína *HER2* se han clasificado de manera binaria: positivo, si se detecta sobreexpresión de la proteína *HER2*, mediante IHQ o amplificación génica (ISH positiva) y negativo en ausencia de estas características<sup>7</sup>. Bajo este concepto, entre el 80 y el 85% de los casos de CaMama se han definido como

**Tabla 1.** Definición de *HER2*-bajo

Estado <i>HER2</i>	Criterios
<i>HER2</i> -negativo	IHQ 0
<i>HER2</i> -bajo	IHQ 1 + 0 IHQ 2 + (ISH negativo)
<i>HER2</i> -positivo	IHQ 2 + (ISH positivo) o IHQ 3+

IHQ: inmunohistoquímica; ISH: hibridación *in situ*.

*HER2*-negativos, a pesar de que hasta el 50% de ellos puede presentar concentraciones detectables de la proteína *HER2* mediante IHQ identificados como 1+ o 2+<sup>9</sup>.

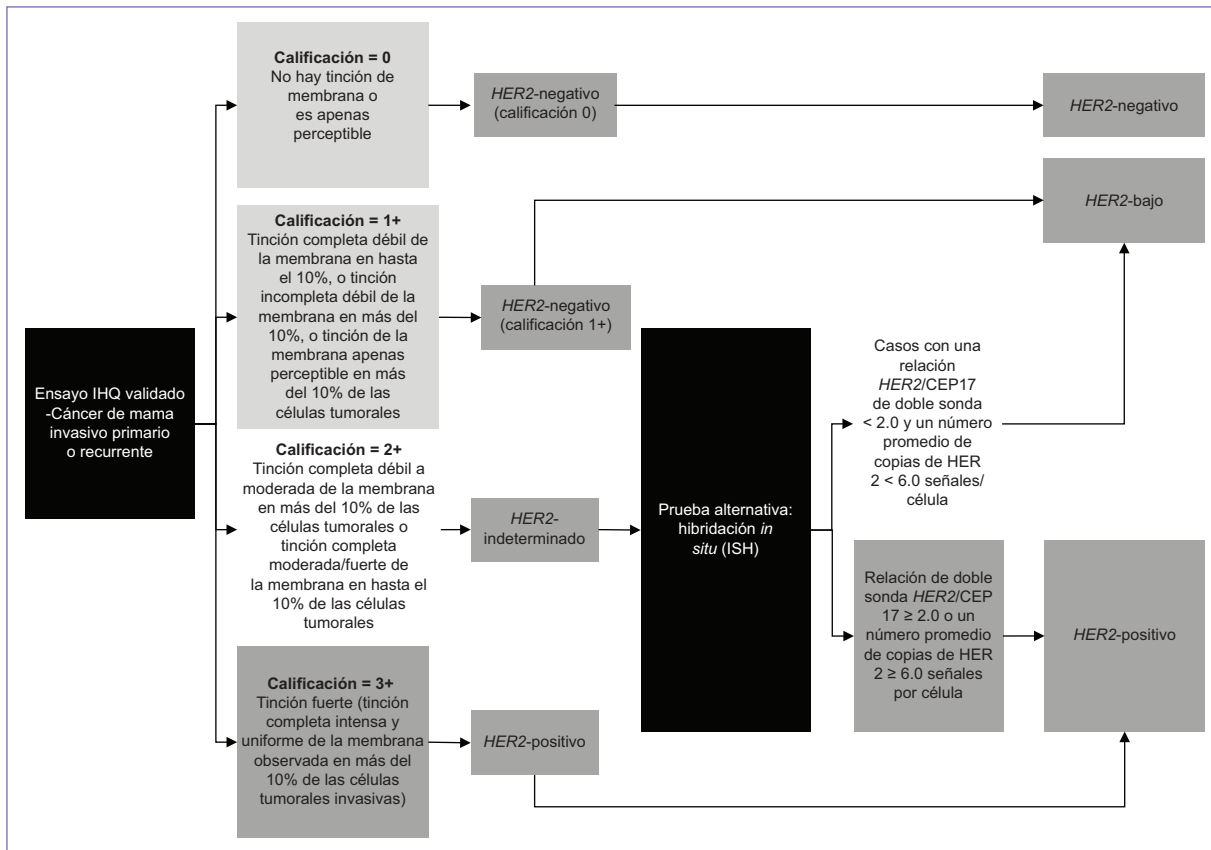
En la práctica clínica diaria, la IHQ se utiliza para determinar el nivel de expresión de la proteína *HER2*<sup>10-13</sup>. De acuerdo con el resultado de la IHQ, se asigna una puntuación de 0, 1+, 2+ o 3+ al nivel de expresión de la proteína *HER2*.

Con base en los criterios de las guías American Society of Clinical Oncology (ASCO)/College of American Pathologists (CAP) para la evaluación de *HER2*, un tumor se considera *HER2*-positivo si la puntuación IHQ es 3+ o si es 2+ y hay evidencia de amplificación del gen *HER2* mediante FISH (*fluorescence in situ hybridization*) o ISH<sup>11</sup>. Los tumores con puntuación IHQ de 2+ pero sin evidencia de amplificación del gen *HER2* se clasifican como *HER2*-negativo, junto con aquellos que tienen puntuaciones IHQ de 1+ o cero.

Recientemente se incluyó el término denominado *HER2*-bajo, que incluye los casos de CaMama que muestran puntuación de *HER2* de 1+ o 2+ por IHQ sin amplificación del gen *HER2* mediante ISH. Por lo tanto, hoy tenemos tumores que no tienen suficiente expresión de proteína para ser clasificados como *HER2*-positivos (*HER2*+), pero que no son completamente negativos para *HER2*<sup>14</sup> (Tabla 1).

La inclusión de este término proviene del alcance del desarrollo de conjugados anticuerpos-fármaco (ADC), los cuales representan un avance tecnológico en la aplicación de la terapia sistémica en este grupo de pacientes con una expresión menor de *HER2*<sup>9</sup>.

Asimismo, es importante mencionar otro concepto relevante para la comprensión del *HER2*: la microheterogeneidad de *HER2*. La microheterogeneidad de *HER2* se refiere a la variabilidad en la expresión de la proteína *HER2*, dentro de diferentes áreas de un mismo tumor o entre distintas células tumorales del mismo paciente. Ello significa que no todas las células



**Figura 1.** Proceso diagnóstico de *HER2*-bajo y *HER2*+. IHQ: inmunohistoquímica.

tumorales expresan *HER2* de manera uniforme. Esta variabilidad puede complicar la evaluación diagnóstica, ya que algunas células pueden responder a terapias dirigidas contra *HER2*, mientras que otras no<sup>12</sup>.

## Diagnóstico

La identificación precisa de la expresión de *HER2* es importante para desarrollar esquemas de tratamiento adecuados y formular el pronóstico en pacientes con CaMama<sup>15</sup>.

Las guías clínicas francesas (edición 2021) para la detección de *HER2* recomiendan que los resultados de la IHQ de *HER2* se comuniquen claramente en tres componentes utilizados para evaluar las puntuaciones de *HER2*. Ello incluye membranas celulares tumorales *HER2* intactas o incompletas, la intensidad de tinción (que requiere una observación cuidadosa a alta magnificación) y el porcentaje de células tumorales infiltradas positivas a la tinción<sup>16</sup>.

El proceso diagnóstico de CaMama *HER2*-bajo (Fig. 1) implica varias etapas críticas para determinar

el estatus *HER2* de las células neoplásicas y guiar el tratamiento adecuado.

## Biopsia de tejido

El diagnóstico comienza con una biopsia de tejido mamario, donde se extrae una muestra del tumor. Esta se analiza en un laboratorio de patología para determinar la presencia y el grado de expresión de *HER2*.

Se recomienda que el tiempo desde la toma del tejido hasta su fijación sea lo más corto posible, que las muestras sean fijadas en formalina tamponada neutra al 10% durante un periodo de 6 a 72 horas y que sean seccionadas en intervalos de 5 a 10 mm después de una inspección macroscópica adecuada y colocadas en un volumen suficiente de formalina tamponada neutra<sup>7</sup>.

Según las recomendaciones de la ASCO/CAP (2023), los oncólogos pueden considerar los resultados de la IHQ para *HER2* obtenidos en muestras primarias o simultáneas de otros sitios metastásicos. Esto se debe a que puede presentarse variabilidad en la expresión de *HER2* entre distintas muestras<sup>17</sup>.

**Tabla 2.** Definición de patrón de tinción IHQ para *HER2*, propuestas por la ASCO/CAP y ESMO

Descripción de la tinción	Denominación en las guías ASCO/CAP 2018	Conclusión en las guías ASCO/CAP 2018	Conclusión en las guías ESMO 2023
Sin tinción Tinción incompleta o débil en el 10% o menos de las células tumorales invasivas	<i>HER2</i> 0 <i>HER2</i> 0	<i>HER2</i> -negativo <i>HER2</i> -negativo	<i>HER2</i> -0 <i>HER2</i> -nulo <i>HER2</i> -ultra bajo
Tinción incompleta o débil en más del 10% de las células tumorales invasivas	<i>HER2</i> 1+	<i>HER2</i> -negativo	<i>HER2</i> -bajo
Tinción de membrana completa de débil a moderada en más del 10% de las células tumorales invasivas (ISH-negativo)	<i>HER2</i> 2 + no amplificado	<i>HER2</i> -negativo	<i>HER2</i> -bajo
Tinción de membrana completa de débil a moderada en más del 10% de las células tumorales invasivas (ISH-positivo)	<i>HER2</i> 2 + amplificado	<i>HER2</i> -positivo	<i>HER2</i> -positivo
Tinción intensa de membrana completa en más del 10% de las células tumorales invasivas	<i>HER2</i> 3 +	<i>HER2</i> -positivo	<i>HER2</i> -positivo

ASCO: American Society of Clinical Oncology; CAP: College of American Pathologist; ESMO: European Society For Medical Oncology; IHQ: inmunohistoquímica; ISH: hibridación *in situ*.

De acuerdo con las recomendaciones del consenso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, European Society For Medical Oncology) sobre *HER2*-bajo, en los casos en que se haya registrado *HER2*-0 en toda la historia de la enfermedad, se sugiere realizar una biopsia (de ser posible) para reevaluar el estatus *HER2* [I, B]<sup>18</sup>.

Los resultados de IHQ deben informarse según el sistema de puntuación: puntuación 0 (sin tinción o tinción de membrana incompleta y tenue/apenas perceptible en el 10% o menos de las células tumorales), puntuación 1 + (tinción de membrana incompleta y tenue/apenas perceptible en más del 10% de las células tumorales), puntuación 2 + (tinción de membrana completa débil/moderada en más del 10% de las células tumorales o tinción de membrana completa e intensa en el 10% o menos de las células tumorales) y puntuación 3 + (tinción de membrana completa e intensa en más del 10% de células tumorales)<sup>16</sup>.

En la [tabla 2](#) se resumen las conclusiones relativas a cada patrón de tinción IHQ para *HER2* propuestas por las guías de la ASCO y el CAP del 2018, y también por las recomendaciones del consenso de la ESMO del 2023<sup>7,14,19</sup>.

Es menester señalar que la evaluación de la expresión de *HER2* debe ser un proceso estandarizado, ya que con el paso del tiempo se ha observado una evolución en el método de medición, en busca de un equilibrio entre precisión y reproducibilidad.

El primer método comercial desarrollado fue la IHQ HercepTest, que mantuvo la puntuación del método

original utilizado durante las fases preclínicas del desarrollo de trastuzumab: 0, 1+, 2+, 3+. El HercepTest demostró concordancia del 79% con los métodos preclínicos y del 86% con la FISH<sup>20</sup>.

Posterior al uso de HercepTest, se desarrollaron otros ensayos para evaluación de *HER2*, entre ellos VENTANA 4B5, que es la prueba más utilizada en la actualidad.

Para la determinación de la expresión de *HER2*-bajo, las guías ASCO/CAP no han introducido cambios en las directrices oficiales para la evaluación de *HER2* y tampoco han establecido un método de evaluación superior para *HER2*-bajo<sup>17</sup>.

Entonces, HercepTest y VENTANA 4B5 son dos tipos de anticuerpos que han sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para la detección del estado de *HER2* en el IHQ. A pesar de ello, las investigaciones han revelado diferencias significativas en las bajas tasas de detección de *HER2* entre estas pruebas. HercepTest y VENTANA 4B5 difirieron en su detección de baja expresión de *HER2*. La FDA aprobó el anticuerpo el anticuerpo VENTANA PATHWAY anti-*HER2* (4B5) como diagnóstico complementario en 2022 para detectar la expresión de *HER2*-bajo<sup>21</sup>.

Entre las recomendaciones de ASCO/CAP para distinguir entre IHQ 0 y 1+ se encuentran<sup>7</sup>:

- Examinar portaobjetos de IHQ *HER2* con un aumento de 40X.
- Llevar a cabo una segunda revisión de patología cuando los resultados se acerquen al umbral de 0 a

1+ (más del 10% de células con tinción de membrana incompleta, tenue o apenas perceptible).

Se han propuesto métodos futuros más precisos para la medición de *HER2* mediante inmunofluorescencia cuantitativa y la evaluación de ARN mensajero<sup>19</sup>.

Si la puntuación de IHQ es 2+, se debe realizar una prueba de FISH o ISH. Esta prueba mide el número de copias del gen *HER2* en las células tumorales. Un resultado positivo en ISH confirma la amplificación del gen *HER2*.

Los resultados de un estudio retrospectivo sobre prevalencia y las características clinicopatológicas de *HER2*-bajo, sus tratamientos y resultados, indicaron que podría ser útil reconsiderar una nueva valoración de *HER2* en pacientes que obtuvieron puntuaciones de IHQ 0 en biopsias iniciales para mejorar la selección de tratamientos en líneas subsecuentes<sup>22</sup>.

Un reto diagnóstico relevante es la distinción entre IHQ 1+ (tinción de membrana incompleta que es tenue o apenas perceptible y dentro de menos del 10% de las células tumorales invasivas) e IHQ 0 (sin tinción o tinción de membrana incompleta y débil o apenas perceptible y dentro de menos del 10% de las células tumorales invasivas)<sup>23</sup>.

El término *HER2*-ultrabajo se utiliza para describir tumores de CaMama con expresión muy baja de la proteína *HER2*. Son tumores con puntuaciones de IHQ 0, pero con una expresión de *HER2* muy débil o apenas detectable en menos del 10% de las células tumorales. Este hallazgo los distingue de los cánceres *HER2*-negativos, que carecen por completo de esta proteína.

Reconocer el *HER2*-ultrabajo como una categoría separada es crucial, ya que podría incrementar el número de pacientes que pueden beneficiarse de terapias antes reservadas únicamente para tumores *HER2*-bajo<sup>24</sup>.

### Distribución de *HER2*-bajo según subtipos subrogados moleculares por inmunohistoquímica

La distribución de *HER2*-bajo en los diferentes subtipos de CaMama con base en la IHQ es la siguiente<sup>25</sup>:

- Aproximadamente el 60% de los tumores de mama con receptores hormonales positivos (RH+) y *HER2*-negativo presentan expresión de *HER2* clasificada como 1+ o 2+ sin amplificación génica.
- Alrededor del 40% de los CaMama clasificados como triple negativo (CMTN), es decir, sin expresión de receptor de estrógeno, progesterona o *HER2* por

IHQ, también exhibe esta expresión de *HER2* clasificada como 1+ o 2+ sin amplificación génica.

### Epidemiología

En estudios de cohorte con diseño retrospectivo, se analizaron las características clinicopatológicas y moleculares de pacientes con CaMama y *HER2*-bajo. Se identificó que entre el 55 y el 60% fueron clasificados como *HER2*-bajo. De ellos, alrededor del 80% fueron tumores asociados con la expresión de receptores hormonales y entre el 15 y el 20% fueron tumores triple negativo<sup>19</sup>.

La cohorte ESME (*Epidemiological Strategy and Medical Economics*) ofreció recientemente datos epidemiológicos sobre la incidencia y los resultados oncológicos en pacientes con CaMama metastásico (CMM) *HER2*-bajo comparado con los pacientes *HER2*-negativo y *HER2*-positivo<sup>26</sup>. El estudio mostró lo siguiente:

- De los 19,585 pacientes con CMM incluidos en el estudio, 6,118 (31.2%) eran *HER2*-bajo, el 50.8% *HER2*-negativo y el 18% *HER2*-positivo.
- La mediana de seguimiento fue de 48.6 meses.
- La incidencia acumulada de metástasis cerebrales y/o leptomeníngicas (MCLM) fue similar entre los pacientes con *HER2*-negativo y *HER2*-bajo, pero mayor en los pacientes con *HER2*-positivo.
- La prevalencia de MCLM al diagnóstico metastásico fue del 4.5% en *HER2*-bajo, el 5.4% en *HER2*-negativo y el 10.6% en *HER2*-positivo.
- La incidencia acumulada de MCLM a 5 años durante el curso de la enfermedad fue del 18.9% para *HER2*-bajo, el 21.0% para *HER2*-negativo y del 33.7% para *HER2*-positivo.
- La mediana de SG después del diagnóstico de MCLM fue de 6.6 meses para *HER2*-bajo (*hazard ratio* [HR]: 0.39 *HER2*-positivo vs. *HER2*-bajo;  $p < 0.001$ ), 5.5 meses para *HER2*-negativo (HR: 1.08 *HER2*-negativo vs. *HER2*-bajo;  $p = 0.06$ ) y 24.4 meses para *HER2*-positivo.

Un estudio retrospectivo analizó datos de 3,547 mujeres de 40 años o menores con CaMama *HER2*-negativo y variantes patogénicas en *BRCA1* y *BRCA2*<sup>27</sup>. Los resultados mostraron que el 32.3% de todos los casos fue *HER2*-bajo; en estas pacientes, las variantes patogénicas fueron más comunes en el gen *BRCA2* que con *BRCA1* ( $p = 0.001$ ). Los pacientes con *HER2*-bajo tuvieron una mayor supervivencia libre de enfermedad que los pacientes *HER2* cero (HR: 0.86; IC 95%: 0.76-0.97).

Respecto a las características genómicas de la enfermedad *HER2*-bajo, se ha demostrado mayor

expresión de genes relacionados con la subfamilia luminal, entre ellos *BCL2*, *BAG1*, *FOXA1* y *ESR1*, mientras que los genes asociados con la proliferación (*CCNE1*, *CCNB1*, *MYBL2*, *MKI67* y *MELK*) y los receptores de tirosina cinasa (*EGFR*, *FGFR4*) presentaron menor expresión<sup>28</sup>.

En una revisión sistemática de prevalencia de *HER2*-bajo en mujeres hispanas o latinas, se reportó prevalencia de *HER2*-bajo del 32% y una prevalencia de *HER2*-bajo entre las pacientes reportadas inicialmente como negativas (0, 1+ y 2+ con FISH negativo) del 53 y 47% respectivamente<sup>29</sup>.

### Datos epidemiológicos de *HER2*-bajo en México

Los datos epidemiológicos sobre *HER2*-bajo en pacientes mexicanos con CMM son limitados. Una cohorte tratada entre 2017 y 2020 evaluó la frecuencia y el pronóstico de *HER2*-bajo<sup>30</sup>.

- De los 55 pacientes con CMM incluidos en el estudio, 26 (47.3%) tuvieron tumores *HER2*-bajo.
- La mediana de edad al diagnóstico fue de 51 años.
- La prevalencia de *HER2*-bajo fue mayor en pacientes con expresión de RH+ (51.3%) que en aquellos con receptores hormonales negativos (RH-) (31.3%). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.11$ ).
- En el subgrupo de pacientes con *HER2*-bajo y RH+, la mediana de SG fue de 36.6 meses, mientras que en aquellos con *HER2*-bajo y RH- fue de 15.8 meses ( $p = 0.009$ ).

En otro estudio realizado en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI se analizaron 213 pacientes diagnosticadas con CaMama avanzado entre 2018 y 2022, con una mediana de edad de 57 años. El 44.6% tenía tumores *HER2*-bajo, mientras que el 55.4% presentaba *HER2*-negativo. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la SG a 48 meses de seguimiento entre los grupos *HER2*-bajo y *HER2*-negativo, 87.1 y 70% respectivamente. Sin embargo, entre las pacientes con tumores *HER2*-bajo, aquellas con RH+ tuvieron una tasa de supervivencia significativamente mayor (98.31%), en comparación con la de RH- (49.17%)<sup>31</sup>.

En México, la identificación precisa del subtipo *HER2*-bajo enfrenta múltiples barreras técnicas y estructurales:

- La variabilidad de las pruebas de IHQ dificulta diferenciar entre IHQ 0, 1+ y 2+ y requiere alta

estandarización, controles de calidad y experiencia del patólogo.

- Muchos laboratorios aún no adoptan protocolos uniformes o actualizados conforme a las guías internacionales (ASCO/CAP) y existen diferencias significativas en la calidad de reactivos, equipos y criterios de interpretación entre instituciones públicas y privadas.
- Limitaciones en la infraestructura diagnóstica y la distribución desigual de servicios especializados.
- En varios estados, la carencia de laboratorios acreditados o de personal entrenado en técnicas de *HER2* reduce la fiabilidad de los resultados y retrasa la confirmación diagnóstica.
- La ausencia de programas nacionales de aseguramiento de la calidad y de control externo impide garantizar la consistencia entre centros.
- El costo elevado y el acceso restringido a terapias dirigidas, como los ADC, desincentivan, en algunos entornos, la implementación de pruebas más finas o la categorización *HER2*-low en la rutina clínica.
- La falta de uniformidad diagnóstica también limita la generación de datos locales acerca de la prevalencia y la respuesta terapéutica, lo cual obstaculiza la toma de decisiones informadas de política pública y estrategias de acceso.

Por lo tanto, la trascendencia de superar estos obstáculos es fundamental. Mejorar la identificación de *HER2*-bajo permitiría optimizar el tratamiento oncológico, ya que facilitaría la selección más precisa de los pacientes candidatos a ADC, prolongaría la supervivencia y mejoraría la calidad de vida.

Para lograrlo, México requiere fortalecer los programas de control de calidad y los procesos de reacreditación de laboratorios, garantizar una capacitación continua y sistemática para patólogos y técnicos en la evaluación de *HER2*, así como establecer rutas de referencia centralizadas que aseguren diagnósticos consistentes en todo el país.

Asimismo, es necesario impulsar la generación de datos locales y registros clínicos sobre la prevalencia del *HER2*-bajo y la respuesta a los ADC con el fin de orientar decisiones clínicas, optimizar recursos y respaldar la incorporación de terapias innovadoras en el sistema de salud.

### Tratamiento de *HER2*-bajo

El término conocido como *HER2*-bajo, representa entre el 45 y el 64% de los CaMama<sup>32</sup> y su identificación es fundamental para reconocer a pacientes candidatas a ADC<sup>9</sup>.

En pacientes con CMM y progresión a múltiples líneas de tratamiento, la asociación trastuzumab-deruxtecán (T-Dxd) puede ser una opción de tratamiento, porque es un ADC dirigido a *HER2* que une un anticuerpo humanizado anti-*HER2* a un inhibidor de topoisomerasa I mediante un enlazador peptídico escindible. Tras la unión a *HER2* y la internalización, el enlazador se escinde en lisosomas y libera Dxd, que induce daño en el ADN. Su alta relación fármaco-anticuerpo (~8) y la lipofilia del Dxd permiten un *bystander effect* (difusión a células vecinas), lo que explica su actividad en tumores con expresión *HER2*-bajo<sup>33</sup>.

En un estudio fase III, donde participaron pacientes con CMM y *HER2*-bajo, que habían recibido al menos una línea de quimioterapia previa, los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 2:1 para recibir T-Dxd a dosis de 5.4 mg/kg cada 3 semanas o bien recibir capecitabina, eribulina, gemcitabina, paclitaxel o nab-paclitaxel, a elección del médico<sup>32</sup>.

El 88.7% tenía enfermedad con RH+, el 11.3% presentaba RH- y el 70% de las pacientes había recibido un inhibidor de ciclinas CDK 4/6<sup>32</sup>.

Los pacientes de ambos grupos tenían una mediana de tres líneas de tratamiento para la enfermedad metastásica. En el grupo control, los pacientes recibieron eribulina (51.1%), capecitabina (20.1%), nab-paclitaxel (10.3%), gemcitabina (10.3%) o paclitaxel (8.2%)<sup>32</sup>.

En la cohorte con RH+ se reportó una mediana de SG de 23.9 meses en el grupo de T-Dxd y de 17.5 meses en el grupo elegido por el médico, con disminución del riesgo de muerte del 46% (HR: 0.64;  $p = 0.003$ ). La SLP fue de 10.1 meses para las pacientes que utilizaron T-Dxd vs. 5.4 meses del brazo control (HR: 0.50;  $p \leq 0.0001$ ), motivo por el cual el tratamiento con T-Dxd se considera una opción para pacientes con *HER2*-bajo con progresión a una o dos líneas de tratamiento con quimioterapia<sup>34</sup>.

Con relación a los eventos adversos (EA) con T-Dxd, los más comunes y particularmente de interés se muestran en la [tabla 3](#)<sup>33</sup>.

Diversos ensayos clínicos han mostrado que los pacientes pueden experimentar emesis sostenida durante varios días del ciclo de tratamiento<sup>32,35,36</sup>. Por lo tanto, es necesario el uso de un esquema antiemético triple, que incluya un antagonista del receptor 5-HT<sub>3</sub> (preferiblemente palonosetrón), dexametasona y un antagonista del receptor de neuroquinina-1, combinación que es necesaria para el manejo efectivo<sup>37</sup>. Pacientes con persistencia de náuseas o vómitos a pesar del esquema triple pueden ser candidatos a olanzapina.

**Tabla 3.** Eventos adversos de trastuzumab-deruxtecán

Evento adverso	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)
Neutropenia	33.2	13.7
Trombocitopenia	23.7	5.1
Náuseas	73.0	4.6
Vómitos	34.0	1.9
Diarrea	22.4	1.1
Fatiga	47.7	7.5
Alopecia	37.7	0
Neumonitis/ILD	12.1	0.5

ILD: *interstitial lung disease*.  
Adaptada de Modi<sup>34</sup>.

El EA más grave es la neumonitis/enfermedad neumonitis intersticial. La incidencia en pacientes con CaMama tratados con el ADC fue del 11.7% en todos los grados, de los cuales el 80.2% (174/217) fueron grado 1/2.

Cuando los pacientes presentan EPI (enfermedad pulmonar intersticial)/neumonitis sintomática (grado 2 o mayor) se debe suspender permanentemente el tratamiento con T-Dxd, iniciar rápidamente el tratamiento con corticosteroides y continuar durante al menos 14 días o hasta la resolución completa de los hallazgos clínicos y de la tomografía de tórax. Después, se debe reducir gradualmente la dosis durante al menos 4 semanas<sup>38,39</sup>.

Es esencial que el personal de salud (enfermería, médicos de primer contacto, oncólogos) tenga en consideración los síntomas y signos sugerentes de neumonitis en pacientes que reciben T-Dxd. De igual forma, es necesaria la educación del paciente respecto a los datos de alarma, tales como tos, disnea y desaturación, con la finalidad de detectar oportunamente del EA.

Diversos ensayos clínicos han mostrado que los pacientes pueden experimentar emesis sostenida durante varios días del ciclo de tratamiento<sup>34-36</sup>. Por lo tanto, es necesario el uso de un esquema antiemético triple, que incluya un antagonista del receptor 5-HT<sub>3</sub> (preferiblemente palonosetrón), dexametasona y un antagonista del receptor de neuroquinina-1, combinación que es necesaria para el manejo efectivo<sup>37</sup>. Pacientes con persistencia de náuseas o vómitos a pesar del esquema triple pueden ser candidatos a olanzapina.

Para disminuir las complicaciones por neumonitis asociadas al uso de T-Dxd se han establecido recomendaciones fundamentales<sup>40</sup>:

- Educar al paciente para que conozca los signos y síntomas iniciales de neumonitis (tos, disnea, fiebre y disminución de la saturación de oxígeno capilar).
- Pedir que informen al médico acerca de cualquier aparición de los signos y síntomas mencionados.
- Proporcionar formación a las enfermeras para brindar cuidados y educación del paciente.
- Llevar a cabo evaluaciones periódicas con tomografía de tórax simple o de alta resolución cada 9 a 12 semanas.
- Evaluar la saturación de oxígeno capilar en cada visita e interrogar sobre síntomas respiratorios.

Un equipo multidisciplinario debe llevar a cabo el abordaje de pacientes con neumonitis y se debe incluir a un especialista en neumología<sup>40</sup>.

El T-Dxd se ha convertido en un importante agente terapéutico no solo en el tratamiento del CMM *HER2*-positivo, sino también en tumores con *HER2*-bajo<sup>34,41</sup>.

El conocimiento de los mecanismos de resistencia es crucial para mejorar las estrategias terapéuticas y los resultados posteriores de los pacientes.

Los mecanismos de resistencia a T-Dxd pueden ser modificaciones por mutaciones del receptor *HER2*; estas pueden ser amplificación de genes o alteraciones estructurales, que reducen la afinidad del receptor por T-Dxd<sup>34,42,43</sup>.

Asimismo, la activación de vías de señalización alternativas, como la vía *PI3K/AKT/mTOR*, puede contribuir a perpetuar la proliferación de células malignas, lo que socava la eficacia del T-Dxd, aunque se espera la introducción de nuevos ADC en los próximos años y se están investigando enfoques innovadores para superar la resistencia y mejorar la eficacia de los tratamientos<sup>18,44</sup>.

Actualmente se encuentran en desarrollo ensayos clínicos para evaluar la secuenciación de ADC en pacientes con *HER2*-bajo, por ejemplo, el uso de datopotamab-deruxtecán o sacituzumab-deruxtecán, posterior a la progresión de T-Dxd.

Otros ADC dirigidos a dos epítomos distintos del dominio extracelular *HER2* se encuentran en desarrollo, tal es el caso del conjugado TQB2102 para pacientes con *HER2*-positivo y *HER2*-bajo<sup>45</sup>.

## Discusión

Así, el reconocimiento de la categoría *HER2*-bajo ha modificado la visión tradicional binaria de la clasificación del CaMama y ha permitido identificar un

subgrupo de pacientes con características biológicas y clínicas intermedias entre los tumores *HER2*-positivos y los *HER2*-negativos<sup>19</sup>.

Los hallazgos de los estudios ESME y de cohortes nacionales coinciden en que en la mayor parte de los casos *HER2*-bajo se asocia con RH+ positivos y perfiles luminales<sup>26</sup>.

La heterogeneidad en la expresión de *HER2*, así como la falta de estandarización entre anticuerpos y plataformas diagnósticas, continúa siendo un desafío para la reproducibilidad y para la correcta selección terapéutica<sup>21</sup>.

El desarrollo de ADC, especialmente T-Dxd, ha transformado el tratamiento de esta población al demostrar beneficios significativos en la supervivencia libre de progresión y la SG en pacientes pretratadas<sup>34</sup>. No obstante, la toxicidad pulmonar intersticial y la emesis persistente constituyen EA relevantes que requieren vigilancia y protocolos estandarizados de tratamiento<sup>35</sup>.

En el futuro inmediato, la incorporación de nuevos ADC, la evaluación de mecanismos de resistencia y el estudio de la heterogeneidad podrían optimizar aún más los resultados clínicos<sup>18</sup>.

## Conclusiones

El *HER2*-bajo ha sido identificado como una definición en la clasificación del CaMama, que representa hasta el 50% de los casos de CMM. Su identificación como biomarcador predictivo ha permitido el beneficio con ADC. Este tratamiento ha demostrado mejoras significativas en los desenlaces clínicos, incluida una mayor SG y libre de progresión en pacientes con cáncer metastásico que han experimentado progresión tras quimioterapia y/o terapia endocrina previa<sup>32,43</sup>.

Sin embargo, el diagnóstico de *HER2*-bajo presenta retos, especialmente en la estandarización y la reproducibilidad de las pruebas diagnósticas, como la IHQ y las FISH e ISH. La necesidad de definir con precisión los límites entre *HER2*-bajo, negativo y ultrabajo subraya la importancia de implementar criterios diagnósticos robustos y consistentes a nivel global para optimizar la selección de pacientes y maximizar los beneficios de las terapias disponibles.

Se requieren esfuerzos adicionales para el control adecuado de los EA asociados a T-Dxd. Además, las investigaciones futuras deben centrarse en la comprensión de la biología subyacente del *HER2*-bajo, incluidos su microheterogeneidad y el impacto del estado hormonal, lo que podría abrir nuevas oportunidades terapéuticas para esta población de pacientes.

En conclusión, el estatus de *HER2*-bajo representa un avance significativo en la personalización del tratamiento del CaMama. Sin embargo, su integración efectiva en la práctica clínica requiere un enfoque multidisciplinario que combine la investigación básica, el abordaje clínico y una estandarización diagnóstica. Este enfoque permitirá ampliar el acceso a terapias dirigidas y seguir mejorando la calidad de vida de los pacientes con CaMama *HER2*-bajo.

El *HER2*-bajo representa una categoría biológica y clínica con consecuencias terapéuticas definidas. Su adecuada caracterización diagnóstica y la identificación precisa mediante IHQ e ISH son esenciales para seleccionar a las pacientes candidatas a terapias dirigidas como T-DXd<sup>43</sup>.

Los avances recientes respaldan la eficacia de los ADC en este subgrupo, con mejoras significativas en supervivencia, pero también resaltan la necesidad de un monitoreo estrecho de los EA y de estrategias para mitigar la resistencia al tratamiento<sup>18</sup>. Consolidar criterios diagnósticos globales y promover investigaciones traslacionales permitirán aprovechar plenamente el potencial de la terapéutica dirigida en CaMama *HER2*-bajo.

## 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.

## Consideraciones 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, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no se utilizó algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

## Referencias

- Iqbal N, Iqbal N. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) in cancers: overexpression and therapeutic implications. *Mol Biol Int*. 2014;2014:852748.
- Drago JZ, Ferraro E, Abuhadra N, Modi S. Beyond HER2: targeting the ErbB receptor family in breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2022;109:102436.
- Jorgensen JT, Winther H, Askaa J, Andresen L, Olsen D, Mollerup J. A companion diagnostic with significant clinical impact in treatment of breast and gastric cancer. *Front Oncol*. 2021;11:676939.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177-82.
- Löb S, Linsmeier E, Herbert SL, Schlaif T, Kiesel M, Wischhusen J, et al. Prognostic effect of HER2 evolution from primary breast cancer to breast cancer metastases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(8):5417-28.
- Canda T, Yavuz E, Ozdemir N, Ilvan S, Dizbay SS, Durak MG, et al. Immunohistochemical HER2 status evaluation in breast cancer pathology samples: a multicenter, parallel-design concordance study. *Eur J Breast Health*. 2018;14:160-5.
- Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, Hammond MEH, Hayes DF, McShane LM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: ASCO-College of American Pathologists guideline update. *J Clin Oncol*. 2023;41(22):3867-72.
- Thambamroong T. The concordance between IHC and ISH for HER-2 testing in breast cancer in Nakhon Pathom Hospital, Thailand, based on the ASCO/CAP 2018 guidelines: a retrospective study. *Ecancermedicalscience*. 2022;16:1370.
- Tarantino P, Gupta H, Hughes ME, Files J, Strauss S, Kirkner G, et al. Comprehensive genomic characterization of HER2-low and HER2-0 breast cancer. *Nat Commun*. 2023;14(1):7496.
- Rakha EA, Tan PH, Quinn C, Provenzano E, Shaaban AM, Deb R, et al. UK recommendations for HER2 assessment in breast cancer: an update. *J Clin Pathol*. 2023;76:217-27.
- Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol*. 2018;36:2105-22.
- Liu Y. HER2-low breast cancer: insights on pathological testing. *Transl Breast Cancer Res*. 2023;4:15.
- Marchiò C, Criscitiello C, Scatena C, Santinelli A, Graziano P, Malapelle U, et al. Think "HER2" different: integrative diagnostic approaches for HER2-low breast cancer. *Pathologica*. 2023;115(6):292-301.
- Bornstein-Quevedo L, de Anda-González J, Lara-Torres CO, Flores-Gutiérrez JP, Dorantes-Heredia R, Bautista-Piña V, et al. Navigating HER2-low testing in invasive breast cancer: update recommendations for pathologists. *J Pers Med*. 2024;14(467).
- Li Z, Guo S, Xue H, Li L, Guo Y, Duan S, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in the treatment of HER2-low/positive advanced breast cancer: a single-arm meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023;14:1183514.
- Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, Hammond MEH, Hayes DF, McShane LM, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*. 2023;147(9):993-1000.
- Tarantino P, Viale G, Press MF, Hu X, Penault-Llorca F, Bardia A, et al. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. *Ann Oncol*. 2023;34(8):645-59.
- Franchet C, Djerroudi L, Maran-Gonzalez A, Abramovici O, Antoine M, Becette V, et al. 2021 update of the GEPFICS' recommendations for HER2 status assessment in invasive breast cancer in France. *Ann Pathol*. 2021;41:507-20.
- Robbins CJ, Bates KM, Rimm DL. HER2 testing: evolution and update for a companion diagnostic assay. *Nat Rev Clin Oncol*. 2025;22(6):408-23.
- Baez-Navarro X, van Bockstal MR, Andrinopoulou ER, van Deurzen CHM. HER2-low breast cancer: incidence, clinicopathologic features, and survival outcomes from real-world data of a large nationwide cohort. *Mod Pathol*. 2023;36:100087.
- Wu Q, Xu L. Challenges in HER2-low breast cancer identification, detection, and treatment. *Transl Breast Cancer Res*. 2024;5:3.
- Viale G, Basik M, Niikura N, Tokunaga E, Brucker S, Penault-Llorca F, et al. Retrospective study to estimate the prevalence and describe the clinicopathological characteristics, treatments received, and outcomes of HER2-low breast cancer. *ESMO Open*. 2023;8(4):101615.
- Garrido C, Manoogian M, Ghambire D, Lucas S, Karnoub M, Olson MT, et al. Analytical and clinical validation of PATHWAY Anti-HER-2/neu (4B5) antibody to assess HER2-low status for trastuzumab deruxtecan treatment in breast cancer. *Virchows Arch*. 2024;484(6):1005-14.

24. Franchina M, Pizzimenti C, Fiorentino V, Martini M, Ricciardi GRR, Silvestris N, et al. Low and ultra-low HER2 in human breast cancer: an effort to define new neoplastic subtypes. *Int J Mol Sci.* 2023;24(16):12795.
25. Ivanova M, Porta FM, D'Ercole M, Pescia C, Sajjadi E, Cursano G, et al. Standardized pathology report for HER2 testing in compliance with 2023 ASCO/CAP updates and 2023 ESMO consensus statements on HER2-low breast cancer. *Virchows Arch.* 2024;484:3-14.
26. Epailard N, Lusque A, Jacot W, Mailliez A, Bachelot T, Arnedos M, et al. Incidence and outcome of brain and/or leptomeningeal metastases in HER2-low metastatic breast cancer in the French ESME cohort. *ESMO Open.* 2024;9(5):103447.
27. Schettini F, Blondeaux E, Molinelli C, Bas R, Kim HJ, Di Meglio A, et al. Characterization of HER2-low breast cancer in young women with germline BRCA1/2 pathogenetic variants: Results of a large international retrospective cohort study. *Cancer.* 2024;130(16):2746-62.
28. Mendivelso-González DF, Clavijo Cabezas D, Montoya L, Plazas Vargas M, López-Correa P, Colón E, et al. HER2-low prevalence among Hispanic/Latino women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2024;19(12):e0315287.
29. El Haddad G, Diab E, Hajja, M, Aoun M, Mallat F, Zalaquet Z, et al. Insights into the emerging entity of HER2-low breast cancer. *Int J Breast Cancer.* 2024;2024:2853007.
30. Martínez-Cannon BA, Verduzco-Aguirre HC. Abstract P3-05-58: Frequency and prognosis of HER2-low status in Mexican patients with metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2023;83(5 Suppl):P3-05-58. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS22-P3-05-58>
31. Rubio-Anguiano BL, Valencia-Cedillo R, Grajales R. Overall survival in patients with HER2-low breast cancer at a reference hospital in Mexico. *J Clin Oncol.* 2024;42:e12578-e12578.
32. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9-20.
33. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, et al. HER2-low breast cancer: pathological and clinical landscape. *J Clin Oncol.* 2020;38:1951-62.
34. Schettini F, Nucera S, Pascual T, Martínez-Sáez O, Sánchez-Bayona R, Conte B, et al. Efficacy and safety of antibody-drug conjugates in pre-treated HER2-low metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2025;132:102865.
35. Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(12):1143-54. doi: 10.1056/NEJMoa2115022
36. Ciruelos E, García-Sáenz JA, Gavilá J, Martín M, Rodríguez CA, Rodríguez-Lescure A. Safety profile of trastuzumab deruxtecan in advanced breast cancer: expert opinion on adverse event management. *Clin Transl Oncol.* 2024;26:1539-48.
37. Swain SM, Nishino M, Lancaster LH, Li BT, Nicholson AG, Bartholmai BJ, et al. Multidisciplinary clinical guidance on trastuzumab deruxtecan (T-DXd)-related interstitial lung disease/pneumonitis-Focus on proactive monitoring, diagnosis, and management. *Cancer Treat Rev.* 2022;106:102378.
38. Soares LR, Vilbert M, Rosa VDL, Oliveira JL, Deus MM, Freitas-Junior R. Incidence of interstitial lung disease and cardiotoxicity with trastuzumab deruxtecan in breast cancer patients: a systematic review and single-arm meta-analysis. *ESMO Open.* 2023;8(4):101613.
39. Abuhelwa Z, Alloghbi A, Alqahtani A, Nagasaka M. Trastuzumab deruxtecan-induced interstitial lung disease/pneumonitis in ERBB2-positive advanced solid malignancies: a systematic review. *Drugs.* 2022;82(9):979-87.
40. Rugo HS, Bianchini G, Cortes J, Henning JW, Untch M. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practice of breast cancer. *ESMO Open.* 2022;7(4):100553.
41. Fehm T, Cottone F, Dunton K, André F, Krop I, Park YH, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): patient-reported outcomes from a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2024;25:614-25.
42. Zimmerman BS, Esteva FJ. Next-generation HER2-targeted antibody-drug conjugates in breast cancer. *Cancers (Basel).* 2024;16(4):800.
43. Dong C, Wu J, Chen Y, Nie J, Chen C. Activation of PI3K/AKT/mTOR pathway causes drug resistance in breast cancer. *Front Pharmacol.* 2021;12:628690.
44. Valle I, Grinda T, Antonuzzo L, Pistilli B. Antibody-drug conjugates in breast cancer: mechanisms of resistance and future therapeutic perspectives. *NPJ Breast Cancer.* 2025;11(1):102.
45. Swain SM, Shastry M, Hamilton E. Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions. *Nat Rev Drug Discov.* 2023;22(2):101-26.

## Consenso mexicano de cáncer mamario 2025. Manejo del cáncer de mama temprano

Juan E. Bargalló-Rocha<sup>1</sup>, Fernando Aldaco-Sarvide<sup>2</sup>, Claudia H. Arce-Salinas<sup>1</sup>, Verónica Bautista-Piña<sup>3</sup>, Guadalupe Cervantes-Sánchez<sup>2</sup>, Mariana Chávez-MacGregor<sup>4</sup>, Nereida Esparza-Arias<sup>1</sup>, Christian H. Flores-Balcázar<sup>5</sup>, Gabriela S. Gómez-Macías<sup>6,7</sup>, M. Carmen Lara-Tamburrino<sup>8</sup>, Ana Lluch-Hernández<sup>9</sup>, Antonio Maffuz-Aziz<sup>10</sup>, Víctor M. Pérez-Sánchez<sup>11</sup>, Adela Poitevín-Chacón<sup>12</sup>, Efraín Salas-González<sup>13</sup>, Enrique Soto-Pérez-de-Celis<sup>14</sup>, Laura Torrecillas-Torres<sup>2</sup>, Vicente Valero-Castillo<sup>15</sup>, Yolanda Villaseñor-Navarro<sup>16</sup> y Jesús Cárdenas-Sánchez<sup>17\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Tumores Mamarios, Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México; <sup>2</sup>Servicio de Oncología Médica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México; <sup>3</sup>Departamento de Patología, Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM, Ciudad de México, México; <sup>4</sup>Departamento de Investigación de Servicios de Salud, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, EE.UU.; <sup>5</sup>Departamento de Radio-Oncología y Física Médica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México; <sup>6</sup>Departamento de Patología Clínica, Hospital Zambrano-Hellión, San Pedro Garza García, Monterrey, N.L., México; <sup>7</sup>Facultad de Medicina, Hospital Universitario, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L., México; <sup>8</sup>Radiología, Grupo CT Scanner de México, Ciudad de México, México; <sup>9</sup>Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Clínico, Valencia, España; <sup>10</sup>Cirugía Oncológica, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México; <sup>11</sup>Departamento de Patología Quirúrgica, Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México; <sup>12</sup>Radio-oncología, Médica Sur, Ciudad de México, México; <sup>13</sup>Departamento de Oncología Médica, Centro Médico de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jal., México; <sup>14</sup>Global Oncology, University of Colorado Cancer Center, Aurora, Colorado, EE.UU.; <sup>15</sup>Medical Oncology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, EE.UU.; <sup>16</sup>Servicios Auxiliares de Diagnóstico y Tratamiento, Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud, Ciudad de México, México; <sup>17</sup>Departamento de Oncología, Centro Médico de Colima, 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 undécima actualización del Consenso Mexicano de Cáncer Mamario abordó el manejo de los estadios tempranos. La difusión de este consenso contribuye a la actualización y la 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.

### Breast cancer Mexican consensus 2025. Early breast cancer management

#### 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 eleventh 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](mailto:jesuscardenass@gmail.com)

2565-005X/© 2025 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: 27-08-2025

Fecha de aceptación: 11-10-2025

DOI: 10.24875/j.gamo.25000100

Disponible en internet: 05-02-2026

Gac Mex Oncol. 2026;25(1):29-65

[www.gamo-smeo.com](http://www.gamo-smeo.com)

## Manejo quirúrgico del cáncer de mama en etapas tempranas

La cirugía es el eje del tratamiento del cáncer de mama y su objetivo es la resección del tumor con un margen patológico negativo y la evaluación ganglionar, ya sea de forma selectiva (ganglio centinela) o con linfadenectomía, para etapificación o radical como parte del control local.

El tratamiento quirúrgico puede ser tras el diagnóstico (cirugía primaria o de entrada) o posterior al tratamiento neoadyuvante. Las respuestas clínica y radiológica pueden modificar la magnitud de la cirugía (mastectomía frente a cirugía conservadora de mama, disección radical de axila frente a ganglio centinela).

El manejo quirúrgico primario o de entrada está indicado para las pacientes con cáncer de mama temprano y en subtipos moleculares favorables, en los cuales no existe beneficio del tratamiento neoadyuvante. Dependerá de múltiples factores, como el tamaño de la lesión y su relación con la mama de la paciente, el subtipo molecular, la permeación linfovascular, el grado del tumor y el deseo de preservación de la mama. Por esta razón, la estrategia de realizar biopsia escisional con estudio transoperatorio de una lesión mamaria sospechosa por clínica e imagen, y en caso de malignidad realizar una mastectomía radical modificada, debe ser abandonada.

Se recomienda evaluar cada caso en equipos multidisciplinarios, para determinar el mejor tratamiento en cada paciente. El manejo quirúrgico de la mama es independiente del manejo de la axila. Las opciones quirúrgicas para el manejo primario del cáncer de mama son:

- Cirugía conservadora con o sin patrón oncoplástico.
- Mastectomía simple.
- Mastectomía preservadora de la piel.
- Mastectomía preservadora de la piel y del complejo areola-pezones.

En las pacientes con RH positivos, el manejo quirúrgico primario está indicado en tumores T1 o T2 (hasta 5 cm), con ganglios clínicamente negativos (N0). Se puede optar por el tratamiento sistémico neoadyuvante con el objetivo de reducir la extensión de la cirugía<sup>1</sup>. En escenario de N1, la tendencia deberá ser enfocada en desescalar la radicalidad de la cirugía axilar. Por esta razón, todas las pacientes con ganglios positivos deberán ser consideradas para tratamiento sistémico neoadyuvante.

En el caso de tumores Her2 positivos o triple negativos se recomienda el manejo quirúrgico primario en tumores hasta T1c. En caso de tumores mayores de

2 cm se recomienda manejo neoadyuvante con el objetivo de lograr una respuesta patológica completa, con lo cual se obtiene información pronóstica y predictiva. No obstante, esta recomendación no es categórica; puede considerarse incluso como tendencia en los T1c, específicamente triple negativos, si se consideran para neoadyuvancia, pero no es el caso para los Her2 positivos en los que se pretende el protocolo paclitaxel semanal con trastuzumab (ATP) (véase el apartado «Tratamiento sistémico adyuvante»)<sup>2,3</sup>.

## Manejo del dolor perioperatorio y del dolor posoperatorio crónico

En la actualidad es precisa la implementación de bloqueos regionales de la pared torácica, guiados por ultrasonido, como parte del manejo multimodal del dolor posoperatorio<sup>1</sup>. El conocimiento de estos abordajes, así como de la anatomía de la región, es crucial para los anestesiólogos, 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<sup>1,2</sup>. Esto es así por múltiples motivos, entre los que destacan la mejora en el tratamiento del dolor agudo posoperatorio, 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, su asociación con menor recidiva o recurrencia en cirugía oncológica<sup>2,3</sup>.

Para su aplicación se debe tener en cuenta que es imprescindible conocer el dolor posoperatorio esperable según la intervención programada (región de resección para el tumor primario, así como el tipo de procedimiento en la región axilar), los 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<sup>1-3</sup>.

En caso de una intervención quirúrgica de la mama que involucre los músculos pectorales está indicado realizar el bloqueo pectoral (PEC) I. Cuando se involucra la región axilar, se dispone de evidencia satisfactoria con el empleo de PEC II<sup>4,5</sup>. Para una cirugía en los cuadrantes externos, se emplea el bloqueo serrato-intercostal. Para los cuadrantes internos, la opción más adecuada es el bloqueo pecto-intercostal<sup>6,7</sup>. En caso de que el abordaje quirúrgico comprenda el complejo areola-pezones, con o sin ganglio centinela, puede realizarse el bloqueo de los ramos intercostales en la línea media axilar

**Tabla 1.** Estrategias perioperatorias para la prevención del síndrome de dolor posmastectomía

Preoperatorio	Intraoperatorio	Posoperatorio
Psicoterapia <sup>13-15</sup> Sueño <sup>17</sup> Adecuado descanso previo a la cirugía Farmacoterapia <sup>13-15</sup> : Paracetamol* 1 g VO Gabapentina* 300-600 mg VO o Pregabalina* 75-150 mg VO o Duloxetina* 60 mg VO Dexametasona 8 mg IV, dosis única, 1 h antes del inicio de la cirugía o durante la inducción anestésica	Fármacos coadyuvantes <sup>14,15</sup> : Paracetamol 1 g IV c/8-6 h AINE/COX2 IV previo a incisión Lidocaína 3 mg/kg+sulfato de Mg 50 mg/kg IV Dexmedetomidina 0.5-1 µg/kg/h IV o ketamina 0.5-0.25 mg/kg/h IV Bloqueos regionales <sup>15,17</sup> : Epidural torácico en mastectomía bilateral Paravertebral torácico en mastectomía radical unilateral Interfasciales en mastectomía o cuadrantectomía Junto a anestesia general (TIVA de preferencia) o sedación, según sea el caso Evitar el daño nervioso <sup>13</sup> : posicionamiento y retracción cuidadosos, técnicas quirúrgicas meticulosas	Fisioterapia <sup>13-16</sup> Psicoterapia <sup>13-15</sup> Farmacoterapia <sup>2-4,7,8</sup> : Paracetamol 1g VO c/8-6 h AINE/COX2 VO, con horario según condiciones de la paciente Gabapentina <sup>†</sup> 600-1200 mg/d, VO o Pregabalina <sup>†</sup> 150-300 mg/d, VO o Duloxetina <sup>†</sup> 60 mg/día, VO Bloqueos regionales <sup>15,17</sup> : uso de catéteres para analgesia por 24 a 48 h Evitar el daño nervioso <sup>13</sup> : tratamiento adecuado y oportuno de seromas y hematomas

\*Iniciar la noche previa a la cirugía o al menos 2 horas antes de la cirugía.

<sup>†</sup>Por 2 semanas.

AINÉ/COX2: antiinflamatorios no esteroideos/ciclooxigenasa 2; IV: intravenoso; TIVA: anestesia total intravenosa; VO: vía oral.

(BRILMA)<sup>8,9</sup>. Lo anterior, como parte complementaria a la anestesia general, disminuyendo el uso de opiáceos 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 la mastectomía radical, ya sea como técnica anestésica única o en combinación con anestesia general<sup>10,11</sup>.

La mayoría de los bloqueos mencionados son interfasciales, guiados por ultrasonido y de fácil aprendizaje; sin embargo, no se debe obviar el conocimiento anatómico para lograr la identificación de las estructuras mediante ultrasonografía, ni la adquisición de habilidades en el manejo del binomio aguja-transductor para una correcta visualización de la aguja y la dispersión del anestésico local en todo momento<sup>9,12</sup>.

Las posibles complicaciones derivadas de los bloqueos guiados por ultrasonido para cirugía mamaria se dividen en dos tipos: las comunes a la realización de un bloqueo nervioso y las particulares de la región torácica. Dentro de las primeras, 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 de las segundas hay que tener en cuenta el neumotórax, debido a la proximidad con la pleura<sup>12</sup>.

**Tabla 2.** Manejo de las pacientes con síndrome de dolor posmastectomía establecido

Manejo	Descripción
Fisioterapia	Masaje de cicatrices, parches de silicona, prendas de compresión con mangas y guantes, drenaje linfático manual y ejercicios <sup>13,14</sup>
Farmacológico	Amitriptilina 25-150 mg/día Duloxetina 60-90 mg/día Gabapentina 600-1200 mg/día Pregabalina 150-300 mg/día <sup>14,16</sup>
Tópico	Capsaicina crema 0,075% 4 veces al día o parche cutáneo al 8% durante 30-60 minutos <sup>14</sup> Lidocaína al 5% <sup>14-16</sup>
Psicoterapia	Terapia cognitivo-conductual, terapia grupal, técnicas de relajación e hipnoterapia <sup>14,16</sup>
Intervencionista	Inyecciones de puntos gatillo miofasciales, bloqueos nerviosos (intercostobraquial, intercostales, ganglio estrellado), crioablación y radiofrecuencia pulsada <sup>16</sup>
Quirúrgico	Injerto de grasa autóloga en cicatrices, reinervación muscular dirigida, interfaces nerviosas periféricas regenerativas y aloinjerto <sup>13,14</sup>

Después de los procedimientos quirúrgicos relacionados con el cáncer de mama se estima que un 25-60% de las pacientes sufren dolor crónico, lo que a menudo se denomina síndrome de dolor posmastectomía (Tablas 1 y 2). La definición actual utilizada por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor

es «dolor crónico en la cara anterior del tórax, la axila o la mitad superior del brazo, que comienza después de la mastectomía o la cuadrantectomía y que persiste durante más de 3 meses después de la cirugía»<sup>13,14</sup>.

Los tratamientos incluyen analgésicos orales y tópicos, fisioterapia, psicoterapia e injerto de grasa, entre muchos otros. Sin embargo, la eficacia de estos tratamientos varía y muchas siguen sufriendo dolor crónico, por lo que la prevención es el mejor óptimo<sup>15-17</sup>.

Es imprescindible que el cirujano oncólogo de mama, el cirujano plástico (si fuera el caso) y el anestesiólogo coordinen un plan analgésico multimodal para la paciente con cáncer de mama en el posoperatorio agudo y de largo plazo. Con el aumento de las cirugías relacionadas con el cáncer de mama y la mayor supervivencia de las pacientes, se deben realizar esfuerzos para prevenir el dolor crónico y mejorar la calidad de vida de estas mujeres después de la cirugía.

## Cirugía conservadora

La cirugía conservadora de mama (mastectomía parcial), antes llamada cuadrantectomía, tumorectomía o lumpectomía, es la escisión completa del tumor primario con margen patológico negativo. Dentro de ella se incluyen las técnicas oncoplásticas, en las cuales se permite la movilización de mayor proporción de tejido (y por lo tanto, lesiones de mayor tamaño) sin modificar el resultado estético<sup>18-20</sup>.

Si bien todos los casos deben complementarse con radioterapia (RT) adyuvante, y es el tratamiento estándar en etapas tempranas<sup>21</sup>, se han ampliado los criterios para omitirla (pacientes > 65 años, lesiones tempranas y RH positivas con terapia endocrina por 5 años), lo que convierte a más pacientes sin acceso a RT en candidatas para cirugía conservadora.

La literatura demuestra que las tasas de supervivencia a largo plazo no solo son equivalentes a las de la mastectomía, sino que incluso podrían ser superiores<sup>22-27</sup>. Además, las pacientes llevadas a cirugía conservadora de la mama tienen una mejor calidad de vida y menores tasas de complicaciones en comparación con las tratadas con mastectomía<sup>28</sup>.

Los criterios de selección y las indicaciones son:

- Relación mama-tumor favorable, que permita anticipar un buen resultado estético.
- Deseo de la paciente.

Las contraindicaciones absolutas son:

- Microcalcificaciones extensas y difusas o que por su localización no permitan una adecuada preservación de la glándula.

– Márgenes positivos en forma difusa.

- Imposibilidad de obtener márgenes negativos, en presencia de lesión única o multicéntrica.
- Relación mama-tumor desfavorable, aun con el uso de técnicas oncoplásticas.
- Imposibilidad de recibir RT adyuvante (falta de acceso, embarazo).

Las contraindicaciones relativas son:

- Enfermedad de la colágena activa que afecte a la piel (esclerodermia, lupus).
- Antecedente de RT en la pared torácica o la mama.
- Síndrome de Li-Fraumeni.
- Mutación genética conocida *BRCA1/BRCA2*<sup>29</sup>.

Si bien la multicentricidad se consideraba una contraindicación para realizar cirugía conservadora, el uso de técnicas oncoplásticas permite la escisión de lesiones en diferentes cuadrantes, y existe evidencia reciente de su seguridad en cuanto a la recurrencia local<sup>30</sup>. Por ello, 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 ni el resultado estético. Se recomienda utilizar la resonancia magnética como estudio de imagen preoperatorio.

Las pacientes candidatas a este manejo son aquellas que cumplen ciertas características: manejo quirúrgico primario, máximo de tres focos en la misma mama y una separación  $\leq 2$  cm entre ellas, de 40 años o más de edad, y con enfermedad cN0 o cN1. Es indispensable contar con estudio histopatológico e inmunohistoquímico de todos los tumores. Será necesario el marcaje radioopaco del lecho quirúrgico de todas las lesiones escindidas. En el proyecto ACOSOG Z11102 (Alliance) se documentó buena tolerancia de la glándula al irradiar, con *boost*, más de un lecho quirúrgico<sup>31</sup>.

El objetivo es obtener márgenes negativos en la 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 china<sup>32</sup>, o marcar cada uno de ellos 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 se define como la ausencia de células neoplásicas en el margen entintado<sup>33</sup>. En caso de márgenes positivos, se debe realizar una ampliación de estos (se considera no ampliar cuando la positividad es focal < 2 mm). La persistencia de estos márgenes o de márgenes positivos en la totalidad de la pieza es indicación para mastectomía.

El lecho quirúrgico debe ser marcado con clips radioopacos para la localización futura (RT y vigilancia).

Existen diversas estrategias para disminuir la tasa de márgenes positivos, como el marcaje de la pieza, el estudio transoperatorio por radiología y transoperatorio por patología, la ampliación de los márgenes o el rasurado de la cavidad de forma sistemática. Ninguno ha demostrado un mayor rendimiento de márgenes negativo que el resto, por lo que el empleo de cada estrategia dependerá de la experiencia del centro y la disponibilidad de recursos.

Las técnicas oncoplásticas actuales permiten la movilización de una mayor proporción de tejido mamario, obteniendo mejor resultado estético y sin condicionar un mayor riesgo de conversión a mastectomía en caso de ameritar reescisiones<sup>34,35</sup>.

En las lesiones retroareolares, la retracción de la piel del complejo areola-pezones puede indicar involucro directo y es cuando amerita resección del complejo areola-pezones. Sin embargo, en aquellas lesiones en las que no exista dicha infiltración directa se podría preservar tomando un rodete de tejido retroareolar para patología, en el transoperatorio, con el fin de garantizar un margen negativo.

## Mastectomía

La mastectomía, que implica la extirpación completa del tejido mamario, se recomienda para pacientes que no son candidatas para la cirugía conservadora de la mama, ya sea por tamaño del tumor, multicentricidad o contraindicaciones para la RT. También es una opción para aquellas que prefieren este procedimiento por razones personales.

Los tipos de mastectomía son:

- Simple o total: resección de todo el tejido mamario, sacrificando piel y complejo areola-pezones, sin disección ganglionar axilar.
- Preservadora de piel.
- Preservadora del complejo areola-pezones.
- Radical modificada: resección de todo el tejido mamario, sacrificando piel y complejo areola-pezones, con disección ganglionar axilar.
- Radical: resección de todo el tejido mamario, sacrificando piel y complejo areola-pezones, disección ganglionar axilar y resección de músculos pectorales menor o mayor, o ambos.

Las tres primeras permiten la reconstrucción inmediata. El tipo de reconstrucción (colocación de implantes, tejido autólogo, técnicas combinadas) dependerá de factores como la anatomía de la paciente, la comorbilidad,

**Tabla 3.** Tipos de deformidades tras la cirugía conservadora de mama<sup>21</sup>

Tipo	Descripción
I	Existe una asimetría en el volumen o el aspecto respecto a la mama contralateral
II	Deformidad que puede ser corregida por una reconstrucción parcial a partir de su propio tejido
III	Deformidad importante o fibrosis difusa dolorosa que debe ser corregida mediante mastectomía

la necesidad de RT adyuvante y la preferencia de la paciente, que deberá de ser valorada por cirugía plástica e informada de las diferentes posibilidades previo a la cirugía. Las dos últimas raras veces se realizan en la actualidad; se reservan para lesiones avanzadas con invasión de dichos músculos.

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. Siempre que se pueda, se deberá considerar la preservación de la piel y del complejo areola-pezones para una reconstrucción inmediata.

Las indicaciones de la mastectomía son:

- 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 adecuado<sup>36-39</sup>.

## Cirugía oncoplástica

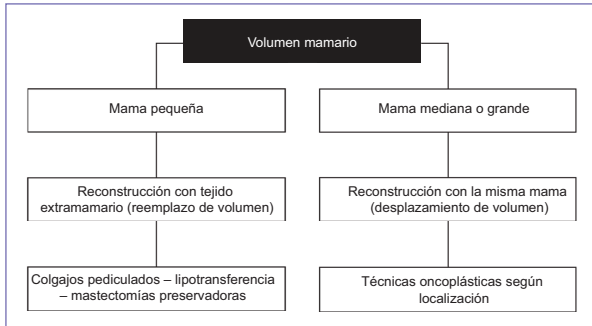
Existen factores de riesgo que incrementan el deterioro estético en la cirugía conservadora de mama<sup>18-20</sup>:

- Extirpación > 20% del volumen mamario en los cuadrantes laterales o centrales.
- Resección > 10% en los cuadrantes inferiores y mediales.
- Efectos de la RT posoperatoria.

Lo anterior puede ser causa de deformidades (Tabla 3).

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

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



**Figura 1.** Opciones quirúrgicas según el volumen mamario.

patrones oncoplásticos, así como la resolución de posibles complicaciones. Conlleva una curva de aprendizaje y manejo de altos volúmenes de pacientes<sup>19-27</sup>.

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

Los procedimientos oncoplásticos se clasifican por el tamaño de la extirpación<sup>20</sup>:

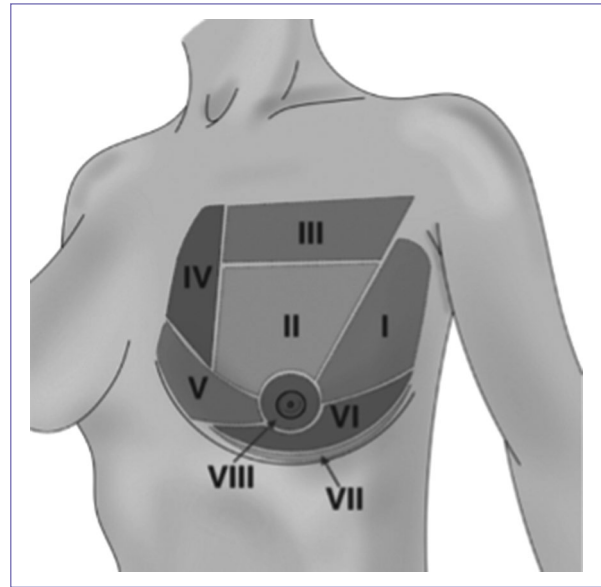
- Nivel I: se extirpa < 20% del volumen mamario. Pueden ser realizados por cirujanos oncólogos sin formación oncoplástica.
- Nivel II: se extirpa un 20-50% del volumen mamario. En estos casos suele ser necesaria la escisión del exceso de piel para remodelar la mama. Se basan en técnicas reductivas y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

Debido a que la mama no es un órgano homogéneo y cada zona de la misma reacciona de manera distinta a la resección del tejido que la compone, se han propuesto ocho segmentos (Fig. 2)<sup>28-38</sup> y diferentes patrones oncoplásticos, según su complejidad (Figs. 3 y 4, y Tabla 4)<sup>34,39,40</sup>.

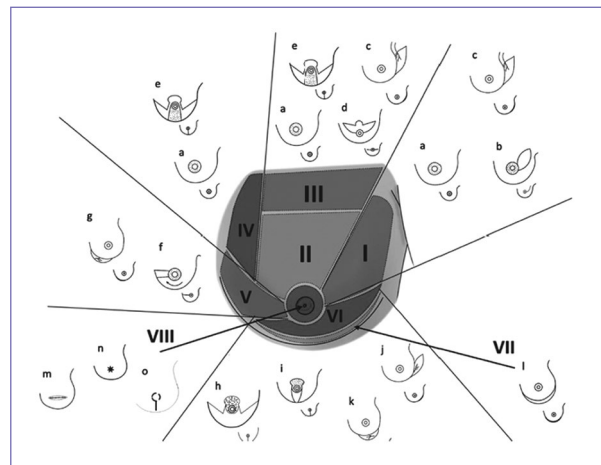
Como en toda cirugía conservadora, la pieza quirúrgica debe ser siempre orientada y marcada para el reconocimiento del patólogo. Se recomienda la estandarización en los centros hospitalarios para la referencia de la pieza quirúrgica.

En caso de márgenes positivos, se debe realizar una ampliación de los mismos; en algunos centros, la conducta es ampliar los márgenes de manera sistemática (rasurado de la cavidad quirúrgica) para evitar una reintervención por márgenes comprometidos.

El lecho quirúrgico debe ser marcado con clips radioopacos después de la resección y antes del reposicionamiento del tejido, para la localización futura (RT y vigilancia).



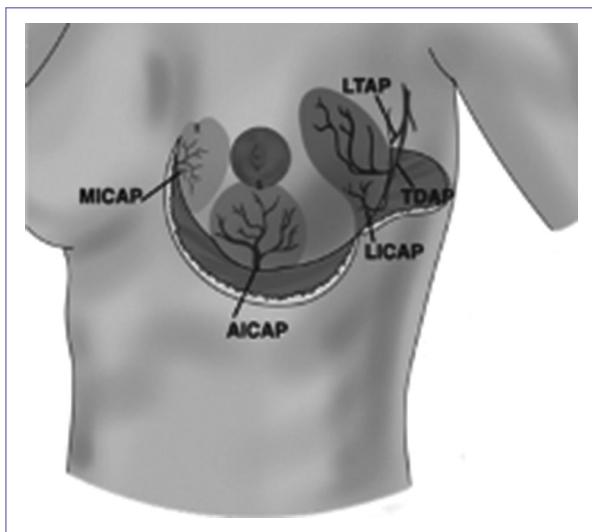
**Figura 2.** Segmentación mamaria. Segmento I o lateral, segmento II o superior, segmento III o infraclavicular, segmento IV o medial superior, segmento V o medial inferior, segmento VI o polo inferior, segmento VII o surco inframamario, segmento VIII o central.



**Figura 3.** Patrones oncoplásticos. a: mamoplastia circular (*round block*); b: mamoplastia lateral; c: colgajos pediculados LTAP (arteria perforante torácica lateral) y 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; o: técnica de Grisotti.

**Tabla 4.** Patrones oncoplásticos según su complejidad<sup>34,39,40</sup>

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 los cuadrantes internos
	Acceso de puerto único Tunelización	Posterior a neoadyuvancia con mala respuesta
		Oncoplastia extrema
		Colgajos pediculados Mastectomías preservadoras



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

### Mastectomías preservadoras

La evidencia científica avala la seguridad oncológica de las mastectomías preservadoras, comparadas con la mastectomía convencional, ya que no incrementan la recurrencia local y se utilizan los mismos criterios para indicar RT posmastectomía<sup>33-37</sup>. Las mastectomías preservadoras tienen la ventaja de facilitar la reconstrucción mamaria inmediata.

Los tipos de mastectomías preservadoras son:

- Mastectomía preservadora de piel.
- Mastectomía preservadora de piel y pezón o preservadora de piel total.
- Mastectomía reductora de piel.

Las indicaciones de las mastectomías preservadoras son:

- Contraindicación de tratamiento conservador.
  - Cuando está indicada una mastectomía reductora de riesgo.
  - Por preferencia de la paciente.
- Sus contraindicaciones absolutas son:
- Carcinoma inflamatorio.
  - Afectación cutánea amplia.

Tanto en los patrones oncoplásticos como en las mastectomías preservadoras pueden ocurrir complicaciones, como necrosis parcial o total de los colgajos cutáneos 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 las pacientes con volumen mamario grande, ptosis mamaria, obesidad, seniles, con comorbilidad y fumadoras, y en las mastectomías con RT concomitante<sup>41</sup>.

La paciente debe tener claro, al ser sometida a una cirugía oncoplástica, que no es una cirugía estética, sino una cirugía oncológica que busca lograr el mejor resultado estético. Asimismo, es deber del equipo tratante informarla de los resultados y las posibles complicaciones derivadas de la intervención. En casos de cirugías con extirpación de amplios volúmenes, es posible que ello derive en asimetría con respecto a la mama contralateral. En tal caso es necesario informar a la paciente de la factibilidad de una simetrización en el mismo acto o en otra etapa.

### Tratamiento quirúrgico de la axila

La enfermedad ganglionar en el cáncer de mama es un factor pronóstico clave que influye significativamente en el tratamiento y la evolución de la enfermedad. A lo

largo de los años, la cirugía axilar ha pasado de ser un procedimiento terapéutico fundamental para convertirse en una herramienta principalmente informativa en la actualidad. En el siglo xx, la disección axilar era un estándar en el tratamiento quirúrgico, pero en el siglo xxi su papel ha cambiado drásticamente, permitiendo la omisión del procedimiento en pacientes seleccionadas sin evidencia clínica de enfermedad axilar<sup>42-46</sup>.

En la actualidad, la evaluación ganglionar es esencialmente pronóstica y permite definir estrategias de tratamiento adyuvante. Otro objetivo importante es que, posterior a la administración de un tratamiento sistémico neoadyuvante, la respuesta patológica ganglionar (ypN) junto con la respuesta patológica tumoral (ypT) ayudan a identificar qué pacientes se beneficiarán de recibir un tratamiento adyuvante para mejorar la supervivencia libre de enfermedad o la supervivencia global en caso de presentar enfermedad residual (yp+)<sup>47</sup>.

La evaluación axilar inicia con una exploración física minuciosa. En caso de identificar un ganglio palpable, se deben tomar en cuenta su tamaño, consistencia (suave o pétreo) y movilidad (si se encuentra libre o adherido a planos profundos), y si se identifica más de uno hay que buscar si esos ganglios clínicamente sospechosos están conglomerados (cN2). Posteriormente se realizará una evaluación radiológica, e idealmente, si existe disponibilidad, una biopsia con aguja de corte o una biopsia por aspiración con aguja fina<sup>48</sup>.

A continuación se exponen las indicaciones y el tipo de etapificación axilar dependiendo de los distintos escenarios en el cáncer invasor de mama.

### **Ganglio centinela en el carcinoma ductal *in situ***

La indicación para realizar ganglio centinela en pacientes con carcinoma ductal *in situ* es cada vez más limitada. Un metaanálisis de 16 estudios prospectivos identificó la proporción de enfermedad ganglionar en este escenario y encontró que solo el 5% de las pacientes tenía este evento; de este porcentaje, el 58% presentaba micrometástasis. Se calculó también la probabilidad de tener un ganglio positivo en este escenario, y fue < 1%. Los factores asociados a la presencia de metástasis ganglionares fueron la necrosis y que la paciente fuera llevada a mastectomía, por lo que en la actualidad prácticamente las indicaciones para realizar la biopsia por ganglio centinela son las antes mencionadas<sup>49</sup>.

### **Ganglio centinela en el carcinoma ductal *in situ* microinvasor**

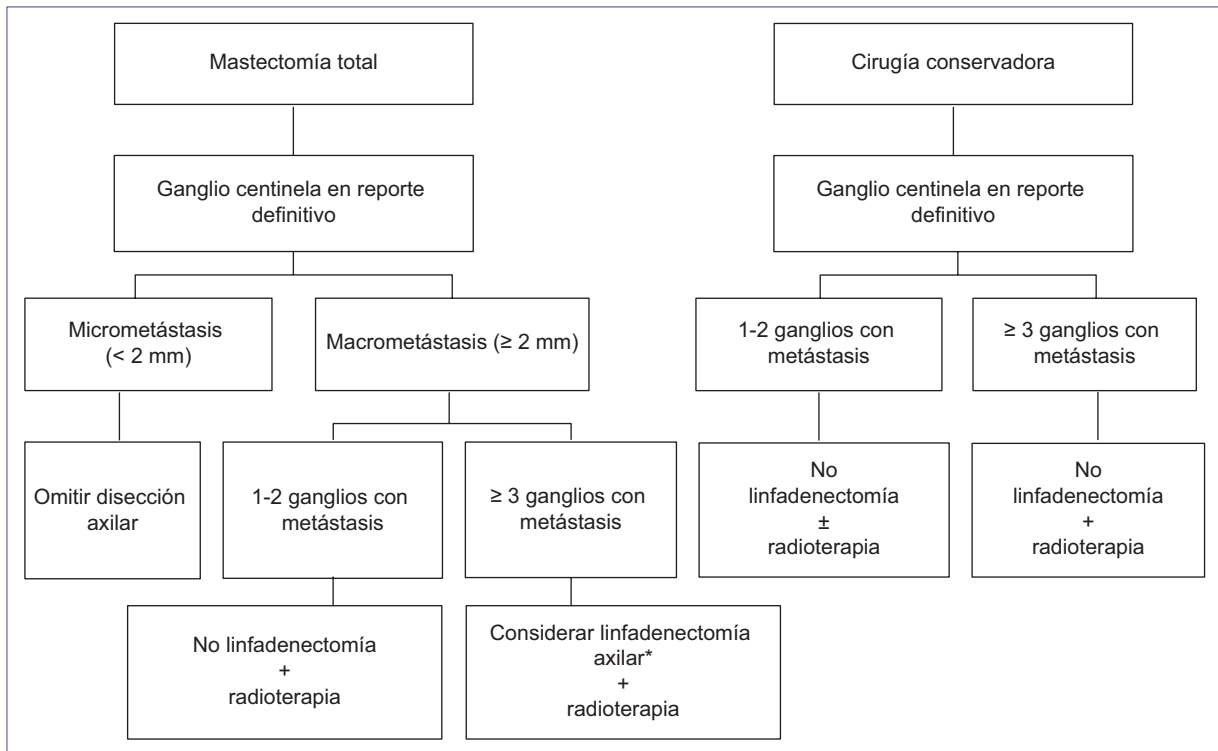
Dado que las metástasis ganglionares ocurren en el 4.9-7.7% de las pacientes con uno o dos focos de microinvasión, en la actualidad no está recomendado realizar ganglio centinela en este subgrupo de pacientes<sup>50</sup>. En caso de presentarse tres focos o más, se considerarán otros factores asociados con metástasis ganglionares propios del carcinoma *in situ* que pueden aumentar el riesgo de enfermedad ganglionar, como la presencia de necrosis y si la paciente será llevada a mastectomía<sup>49</sup>.

### **Ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama invasor cN0**

Actualmente no hay ninguna indicación para realizar una linfadenectomía radical de axila en las pacientes que se presentan con enfermedad cN0. La biopsia de ganglio centinela es el estándar en la actualidad, ya que los ensayos clínicos recientes han obtenido resultados con desenlaces similares a NSABP-32, ACOSOG Z011, AMAROS y ALMANAC<sup>43,45,51,52</sup> (Fig. 5).

En 2022 se publicó el ensayo clínico de fase III de no inferioridad SINODAR-ONE, en pacientes con tumores cT1c-cT2, cN0 y no más de dos ganglios linfáticos con macrometástasis, en el que se aleatorizaron para recibir linfadenectomía axilar ( $\geq 10$  ganglios) o biopsia de ganglio centinela (mediana de 2 ganglios obtenidos). Tras una mediana de seguimiento de 34 meses no se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en los desenlaces de supervivencia global y recurrencias. El 24% de las pacientes fueron llevadas a mastectomía, por lo que ya tampoco está indicado enviar el ganglio centinela a estudio transoperatorio durante la mastectomía en pacientes cN0<sup>53</sup>.

Esta no diferencia en los desenlaces de los grupos comparados se corroboró en el ensayo clínico SENOMAC, así como en otro estudio de fase III, de no inferioridad, publicado en 2024, cuya muestra de pacientes con mastectomía fue del 34% y en el cual se incluyeron pacientes con extensión extracapsular ganglionar y tumores T3<sup>54</sup>. Dado que la adyuvancia con RT fue distinta en estos dos estudios, lo recomendado es que, si en el reporte de patología se presenta extensión extracapsular o la paciente tiene un tumor T3, se realice RT en la región ganglionar. También es de suma importancia contar con una buena comunicación para asesorar el beneficio de este tratamiento con radiooncología.



**Figura 5.** Etapificación ganglionar en cN0.

\*Considerar si es necesaria ponderando morbilidad y beneficio (p. ej., si obtener un mayor número de ganglios guiará la decisión del tratamiento adyuvante).

En el escenario de presentar más de tres ganglios con enfermedad, si bien lo recomendado es realizar una linfadenectomía axilar, se debe tomar en cuenta que en las pacientes con receptores hormonales positivos, HER2 negativo, la probabilidad de tener alta carga ganglionar (pN2-pN3) es del 13%<sup>55</sup>. Por este motivo se deben tener en cuenta otros factores para determinar si la linfadenectomía axilar complementaria es estrictamente necesaria para cambiar el pronóstico, considerando principalmente el subtipo molecular, así como el hecho de que haya RT y todos los recursos adyuvantes disponibles.

### Omisión de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama invasor cN0

Hoy en día es posible considerar la omisión de la biopsia de ganglio centinela en dos grupos muy seleccionados de pacientes. En el estudio INSEMA, un ensayo clínico prospectivo de no inferioridad, se evaluó la supervivencia libre de enfermedad invasora en pacientes llevadas a biopsia por ganglio centinela en comparación con vigilancia, y no se encontraron diferencias en este desenlace entre los dos grupos. Es importante considerar que el 100% de las pacientes fueron llevadas a cirugía

conservadora, solo el 10% eran menores de 50 años (mediana de 62 años), el 90% de los tumores eran  $\leq 2$  cm en la valoración prequirúrgica, el 95% tenía tumores RH positivos y Her2 negativos, únicamente el 8.7% eran pacientes con tumores de alto grado y el 87% tenían  $Ki67 \leq 20\%$ . También era obligatorio que en toda paciente con sospecha ganglionar por imagen (iN+), definida como un engrosamiento cortical  $> 2.5$  mm, se tomara biopsia por aguja fina o con aguja de corte<sup>56</sup>. El estudio SOUND, publicado por Gentilini et al.<sup>46</sup> en 2023, tuvo un diseño y unos resultados muy similares. A diferencia del INSEMA, hubo una mayor proporción de pacientes con tumores de alto grado (18%), el 64% tenía  $Ki67 \leq 20\%$  y el 21% eran premenopáusicas.

Es importante considerar estos aspectos (Tabla 5) siempre que se piense en la omisión de la biopsia de ganglio centinela y principalmente en iN+, por lo que, si existe engrosamiento cortical a partir de este punto de corte y no se cuenta con una toma de biopsia, lo recomendable es realizar ganglio centinela dada la tasa de falsos negativos que puede haber en el estudio ultrasonográfico, y siempre tomar una decisión por un equipo multidisciplinario considerando los factores previamente mencionados.

**Tabla 5.** Consideraciones para la omisión de la biopsia de ganglio centinela en el carcinoma invasor (deberá cumplir todos los criterios)

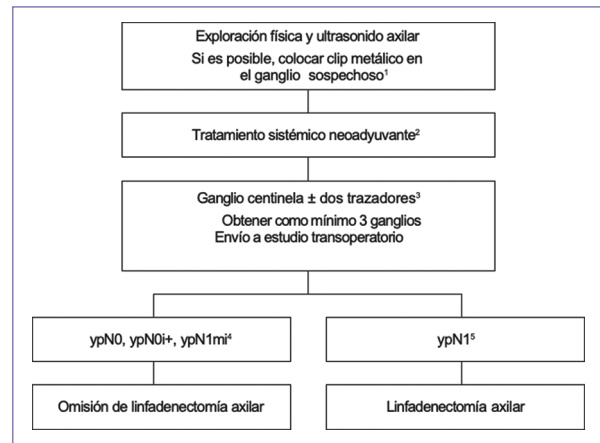
Edad > 60 años
Receptores hormonales positivos, HER2 negativo
cN0 y cN0i42
cT1a-cT1c
Grado bajo/intermedio
Ki-67 < 20%

### Ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama invasor cN1

Es de suma relevancia aclarar que toda paciente con enfermedad cN1 debe recibir tratamiento sistémico neoadyuvante y posteriormente biopsia de ganglio centinela (Fig. 6). El ganglio centinela tras la neoadyuvancia se ha podido realizar con seguridad oncológica desde su origen, y esto se ha demostrado en los estudios más recientes. En el ensayo NEOSENTURK MF18-02/18-03 se buscó identificar la tasa de recurrencia axilar, junto con la supervivencia libre de enfermedad invasora del procedimiento de ganglio centinela, en pacientes con tumores cT1-cT4 y cN-1-cN3 que presentaban cN- posterior a la neoadyuvancia (exploración física más otra modalidad, como ultrasonido, tomografía por emisión de positrones o resonancia magnética). El 67% de los ganglios centinela fueron realizados únicamente con colorante azul y la mediana de ganglios obtenidos fue de 4, con un rango por intercuartiles de 3 a 5. La recurrencia locorregional fue del 0.79% y la axilar homolateral fue del 0.37%, independientemente de tener ypN+. Todas las pacientes recibieron RT con campos extendidos. En la muestra prospectiva de dicho estudio, en la que se compararon estos desenlaces con mujeres llevadas a linfadenectomía axilar, tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas. Hay también por lo menos dos antecedentes retrospectivos<sup>57</sup>.

En una cohorte surcoreana de 676 pacientes que presentaron ypN1 se comparó si la linfadenectomía axilar ofrecía alguna ventaja en cuanto a supervivencia o menor recurrencia local, comparada con la biopsia de ganglio centinela, y tampoco se hallaron diferencias entre el tipo de procedimientos<sup>58</sup>.

La utilidad del ganglio centinela parece ser entonces más que suficiente en términos de seguridad oncológica; sin embargo, también se usa para valorar el



**Figura 6.** Etapificación ganglionar en CN1/cN1(f).

<sup>1</sup>No es obligatorio el uso de clip metálico. En caso de usarlo y no ser retirado, esto no es indicación para realizar una linfadenectomía axilar, siempre y cuando se obtengan al menos tres ganglios linfáticos.

<sup>2</sup>El único grupo de pacientes con enfermedad ganglionar cN1 confirmada clínicamente o patológicamente que pueden ir a cirugía inicial son aquellas luminal-like, en quienes se planea desescalar la terapia sistémica utilizando una prueba genómica, y esto se debe discutir en el equipo multidisciplinario.

<sup>3</sup>Se puede realizar la biopsia de ganglio centinela con un solo trazador si, y solo si, se obtienen tres ganglios linfáticos. Para esto se recomienda solicitar el número de ganglios identificados en el estudio transoperatorio

<sup>4</sup>ypN0i+ y ypN1mi usualmente se reportan en el estudio definitivo, por lo que ante estos hallazgos no es necesaria la linfadenectomía axilar complementaria.

<sup>5</sup>A partir de la presencia de una macrometástasis ganglionar (≥ 2 mm) en el estudio transoperatorio.

tratamiento sistémico adyuvante<sup>47,59-62</sup> en pacientes llevadas a quimioterapia (QT) inicial.

En el escenario cN1 se requiere una tasa de falsos negativos < 10% para realizar el procedimiento de manera efectiva. Si bien el doble trazador y el clip dan una tasa de falsos negativos < 10%, el número de ganglios obtenidos *per se* también tiene una tasa de falsos negativos < 10% siempre y cuando se obtengan por lo menos tres, como indica la literatura<sup>44,63-65</sup>. Igualmente se sabe que el tratamiento sistémico adyuvante no se compromete, dado que la respuesta patológica global (ypT ypN), incluyendo todos los subtipos, comprende desde el 19 hasta el 22%. La no respuesta (que determina si un tratamiento adyuvante es de beneficio) viene dada principalmente por el tumor primario residual (ypT)<sup>66</sup>.

Existe un escenario en el que podría considerarse una linfadenectomía axilar complementaria para identificar pacientes que se beneficiarán de adyuvancia con

cáncer de mama luminal-*like* de alto riesgo. El abemaciclib, un inhibidor de las cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6, demostró beneficio en la supervivencia libre de enfermedad invasora en adyuvancia, en caso de presentar cuatro o más ganglios positivos, por lo que se planteó la duda razonable de si completar la linfadenectomía axilar en este grupo de pacientes para evitar recurrencias<sup>60</sup>. Este cuestionamiento se resolvió en un análisis *post hoc* del estudio SENOMAC, el cual midió el número de pacientes a tratar y el número de pacientes a perjudicar (alteración grave o muy grave en la calidad de vida de las pacientes llevadas a linfadenectomía axilar), para evitar una recurrencia utilizando abemaciclib. Se encontró que se necesitan 108 disecciones axilares para evitar una recurrencia, y que cada 11 disecciones se produce morbilidad grave o muy grave en una paciente<sup>67</sup>.

Asimismo, en 2023 se publicó el ensayo clínico NATALEE, en el cual se utilizó ribociclib también en pacientes con tumores luminales-*like* en etapas II y III. Se determinó si esta adyuvancia mostraba una supervivencia libre de enfermedad mayor, en comparación con solo terapia endocrina. Se observó beneficio desde la etapa IIB y sin la condición de obtener un número de ganglios en particular<sup>59</sup>. Entonces, la necesidad de realizar una linfadenectomía axilar complementaria en este grupo de pacientes debe ponderarse tomando en cuenta los recursos, los riesgos y el verdadero beneficio de una segunda cirugía; todo esto de manera multidisciplinaria.

Con estos antecedentes, se recomienda biopsia de ganglio centinela en todas las pacientes cN1 que son clínicamente negativas en la evaluación prequirúrgica después de la QT neoadyuvante. Es muy importante tener claro que el procedimiento se puede realizar con un solo trazador si, y solo si, se retiran como mínimo tres ganglios linfáticos y se cuenta con los recursos para que la paciente reciba una adyuvancia completa.

### **Linfadenectomía axilar en pacientes con cáncer de mama invasor cN2-cN3**

Toda paciente con enfermedad localmente avanzada debe recibir de manera inicial QT neoadyuvante, y en la actualidad, la cirugía axilar estándar es la linfadenectomía axilar, con independencia de la respuesta patológica ganglionar. Sin embargo, esto está fundamentado en estudios realizados hace ya algunas décadas, cuando el control local tenía relevancia dado que no se contaba con tratamientos sistémicos tan efectivos, y la adyuvancia con RT no se encontraba por completo estandarizada<sup>68,69</sup>.

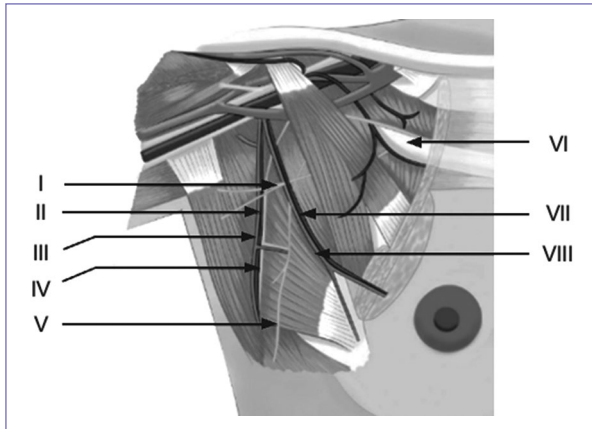
En la actualidad se dispone de diversas terapias sistémicas que logran ypN0 en mucha mayor proporción, y la verdadera utilidad de realizar una linfadenectomía con la extensión clásica, así como de obtener un mínimo de 10 ganglios linfáticos, comienza a ser cuestionada<sup>70-74</sup>, dadas las excepcionales tasas de respuesta axilar<sup>75</sup>, independientemente de la etapa inicial en algunos subtipos, y del hecho que esta respuesta no suele ser fundamental para tomar una decisión en el tipo de adyuvancia<sup>20,76,77</sup>. Asimismo, toda paciente con enfermedad localmente avanzada recibirá RT con campos extendidos, por lo que existe un segundo control local que, desde los albores del desescalamiento en el cáncer de mama, ha demostrado tener excelentes resultados<sup>74,76,78</sup>.

A pesar de lo referido previamente, el estándar en pacientes con cáncer de mama invasor cN2-cN3 sigue siendo la linfadenectomía axilar de como mínimo 10 ganglios. Las recomendaciones para disminuir la morbilidad en este procedimiento se exponen a continuación.

### **Consideraciones anatómicas para la cirugía axilar**

El cirujano es fundamental para una adecuada etapificación axilar y una buena tasa de falsos negativos<sup>79</sup>. El conocimiento anatómico es indispensable para realizar una óptima cirugía. El drenaje linfático de la mama tiene su primer relevo ganglionar en una región descrita inicialmente por Clough et al.<sup>80</sup> en el año 2010. En su estudio, comprobaron que el 98% del trazador se localiza en los ganglios linfáticos adyacentes al borde medial de la vena torácica lateral, desde el borde inferior de la axila hasta por encima del nervio segundo intercostobraquial (Fig. 7). Diez años después se buscó identificar los ganglios centinela del brazo utilizando mapeo reverso con radioisótopo, y se halló que, lateral a la vena torácica lateral, se encontraba el 97% de los ganglios que drenan la extremidad superior<sup>81</sup>. Esto quiere decir que una etapificación axilar, ya sea por biopsia de ganglio centinela o por linfadenectomía axilar, no debe extenderse más allá de la vena torácica lateral, de manera lateral, si lo que se busca es evitar el linfedema; asimismo, se deben respetar todas las estructuras que no sean ganglionares para disminuir la probabilidad de secuelas en el posoperatorio.

Otra opción para disminuir la probabilidad de linfedema es el uso de mapeo reverso, en el que se inyectan 2 ml de colorante en el surco bicipital medial para posteriormente evitar realizar cualquier corte de los conductos o escisión de los ganglios teñidos y realizar



**Figura 7.** Esquema de los puntos anatómicos para la localización de la mayor zona de ganglios de trazado o afección según la clasificación de Clough y Li. I: segundo 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.

una disección únicamente de los ganglios linfáticos de la mama (Fig. 7)<sup>82</sup>.

Considerar si la linfadenectomía axilar es necesaria, ponderando la potencial morbilidad y el beneficio (p. ej., si obtener un mayor número de ganglios guiará la decisión del tratamiento adyuvante), debe basarse en los siguientes puntos:

- No es obligatorio el uso de clip metálico. En caso de usarlo y no ser retirado, esto no es indicación para realizar una linfadenectomía axilar, siempre y cuando se obtengan al menos tres ganglios linfáticos.
- El único grupo de pacientes con enfermedad ganglionar cN1, confirmada por la clínica o patológicamente, que pueden ir a cirugía inicial son aquellas luminal-*like*, en quienes se planea desescalar la terapia sistémica utilizando una prueba genómica, y esto se debe discutir en el equipo multidisciplinario.
- Se puede realizar la biopsia de ganglio centinela con un solo trazador solo si se obtienen tres ganglios linfáticos. Para esto se recomienda solicitar el número de ganglios identificados en el estudio transoperatorio.
- Usualmente ypN0i+ y ypN1mi se reportan en el estudio definitivo, por lo que ante estos hallazgos no es necesaria la linfadenectomía axilar complementaria.
- Puede ser necesaria ante la presencia de una macrometástasis ganglionar ( $\geq 2$  mm) en el estudio transoperatorio.

– Se define cN0i como la ausencia de características sospechosas de enfermedad ganglionar (pérdida del hilio graso, engrosamiento cortical). En caso de engrosamiento cortical, enfatizar con el equipo de radiología si este es focal y  $> 2$  mm.

Se recomienda por este consenso la disección medial a la vena torácica lateral y en relación al segundo nervio intercostobraquial.

## Reconstrucción mamaria

Las opciones para la reconstrucción mamaria incluyen técnicas oncoplasticas, materiales aloplásticos (expansores e implantes) y colgajos de tejido autólogo (pediculados o libres). También se usan adyuvantes, como matrices dérmicas acelulares y lipotransferencia.

La elección del método depende de las características de la paciente, la enfermedad, el tratamiento oncológico, los deseos de reconstrucción y los recursos disponibles. La planificación preoperatoria del equipo oncológico-reconstrutivo es esencial para optimizar los resultados estéticos y garantizar la seguridad oncológica<sup>83</sup>. La reconstrucción se aborda según el tipo de mastectomía: parcial o total, con o sin conservación de piel y pezón<sup>84</sup>. Herramientas como el verde de indocianina y la termografía optimizan la reconstrucción tras la mastectomía al evaluar la viabilidad de los colgajos y mejorar los resultados<sup>84,85</sup>.

### Abordaje reconstructivo tras la mastectomía total

Las técnicas modernas de reconstrucción tienen pocas contraindicaciones, generalmente relacionadas con la comorbilidad, la edad o las etapas tumorales avanzadas. Usualmente se requieren dos procedimientos quirúrgicos, incluso con reconstrucción inmediata, y pueden ser necesarias cirugías menores para optimizar los resultados<sup>86,87</sup>.

La reconstrucción mamaria tras la mastectomía mejora la calidad de vida sin interferir con el manejo oncológico. Con frecuencia se requiere una reconstrucción por etapas y con múltiples procedimientos quirúrgicos.

### Reconstrucción prepectoral inmediata con implante directo

Se realiza en mastectomías preservadoras de piel o de piel y pezón, y en mastectomías reductoras del riesgo. Si los colgajos cutáneos tienen al menos 2 cm de grosor y el volumen a reconstruir es pequeño o

moderado, puede colocarse un implante directo prepectoral. Si no se logra este grosor, se requiere tejido intermedio, siendo las matrices dérmicas acelulares una excelente opción. Estas proveen una interfaz integrándose, ya sea envolviendo por completo el implante en posición prepectoral o como extensión caudal del músculo pectoral en reconstrucciones parciales, reduciendo el fenómeno de mama animada<sup>86-92</sup>.

### **Reconstrucción retropectoral inmediata con expansor o implante, o con ambos**

La técnica retropectoral en reconstrucción mamaria implica crear un bolsillo detrás de los músculos pectoral mayor, pectoral menor y serrato, liberando la hoja del recto para definir el surco inframamario. Se puede utilizar una matriz dérmica como extensión caudal para ampliar el bolsillo. En caso de utilizar un expansor tisular, tras la expansión se realiza un segundo procedimiento para reemplazar el expansor por un implante definitivo y ajustar la simetría<sup>93</sup>.

### **Transferencia grasa como adyuvante a la reconstrucción**

En los últimos años, la transferencia de tejido graso autólogo (lipotransferencia) ha demostrado ser una herramienta útil, eficaz y segura para la reconstrucción mamaria<sup>11</sup>. Se utiliza para aumentar el volumen y dar forma a la mama, sola o combinado con colgajos. Su riqueza en factores de crecimiento y células madre potencia la regeneración, especialmente en pacientes con radiodermatitis crónica, y además mejora la calidad y la elasticidad de la piel, siendo útil en reconstrucciones tardías tras RT, optimizando los resultados estéticos y funcionales<sup>94-96</sup>.

### **Reconstrucción con tejido autólogo (colgajos)**

La reconstrucción con tejido autólogo, inmediata o tardía, es ideal para pacientes que recibirán RT, en especial en caso de tumores avanzados con pérdida de piel. La RT no contraindica la reconstrucción inmediata y no se han reportado diferencias en cuanto a satisfacción, textura o necrosis grasa del colgajo. Las reconstrucciones tardías, recomendadas 12 meses después de la RT, mejoran la calidad del tejido irradiado al transferir tejido sano. Aunque los colgajos autólogos son una excelente opción, requieren personal capacitado en microcirugía y una infraestructura

adecuada, lo que no siempre está disponible en todos los hospitales del país<sup>97</sup>.

### **COLGAJOS PEDICULADOS**

El músculo dorsal ancho y el colgajo perforante de la arteria toracodorsal siguen desempeñando un papel importante en la reconstrucción tras la mastectomía. Estos colgajos son buenas opciones para las pacientes con sobrepeso u obesas, para las cuales no siempre es seguro realizar una reconstrucción con implantes, en particular cuando no se requieren grandes volúmenes<sup>98-100</sup>.

### **COLGAJO LIBRE ABDOMINAL**

La reconstrucción mamaria con colgajo libre de tejido abdominal es ideal para pacientes con o sin piel preservada. Permite reconstrucciones inmediatas y tardías, agregando piel según necesidad. El colgajo de músculo recto abdominal transverso pediculado es obsoleto por su mayor morbilidad y resultados inferiores, y solo se usa en centros sin acceso a microcirugía<sup>97-101</sup>.

### **COLGAJO LIBRE NO ABDOMINAL**

Para pacientes con tejido abdominal no viable, las opciones incluyen colgajos libres de músculo *gracilis* (oblicuo, transverso, vertical), perforantes de arteria glútea superior o inferior, perforante profunda femoral y perforante lumbar. La elección depende de las características de la paciente y de la disponibilidad de vasos receptores, siendo factores clave para el éxito una selección y una planeación adecuadas<sup>102,103</sup>.

### **Reconstrucción y radioterapia**

La RT reduce la recurrencia del cáncer de mama y mejora la supervivencia, pero afecta la cicatrización por fibrosis. Es segura tras la reconstrucción con expansores o implantes, aunque presenta retos técnicos, como disminuir parcialmente el volumen de los expansores para evitar irradiar tejidos críticos. Las tasas de infección tras la RT son del 0-27%, las de contractura capsular del 2-57.8% y las de fracaso reconstructivo del 4.8-40%, más común con expansores irradiados. Se recomienda esperar 4-6 meses tras la RT para colocar el implante definitivo y reducir las complicaciones. Los estudios muestran buenos

resultados en reconstrucciones en dos etapas, con mayor satisfacción y bienestar en pacientes no irradiadas según BREAST-Q<sup>104-107</sup>.

## 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 patogénicas de alto riesgo, como *PALB2*, y de riesgo moderado, como *ATM* y *CHEK2*<sup>108</sup>. La decisión para realizar una mastectomía reductora del riesgo se ve influenciada por una variedad de factores, que incluyen el riesgo de cáncer de mama percibido por la paciente, la ansiedad que genera el tamizaje, los procedimientos diagnósticos y las expectativas que tiene de los resultados cosméticos de la cirugía<sup>109</sup>.

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 biopsicosocial (Tabla 6).

Existen herramientas para calcular el riesgo a 5 años y de por vida, que se basan en diversos modelos matemáticos para calcularlo. Entre los más utilizados están los modelos Claus, Gail y Tyrer-Cuzik, sin que actualmente exista alguno que incluya todos los factores de riesgo<sup>110</sup>.

Las pruebas genéticas para identificar a las personas portadoras de mutaciones patogénicas 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 esté claramente indicada la mastectomía reductora del riesgo, y es importante que el cirujano y el equipo multidisciplinario 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, durante el asesoramiento deben considerarse los antecedentes familiares y el riesgo residual de cáncer de mama con la edad y la esperanza de vida<sup>108</sup>.

La mastectomía reductora del riesgo es la forma más efectiva de disminuir la incidencia de cáncer de mama. Se ha demostrado que reduce hasta un 90% el riesgo en mujeres portadoras de mutaciones en los genes

**Tabla 6.** Factores de riesgo y su riesgo relativo<sup>3</sup>

Factores de riesgo genético	
Sexo femenino	114
Edad	4-158
Mutación en el gen de alta penetrancia ( <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>p53</i> , <i>STK11</i> )	26-36
Mutación en el gen de penetrancia moderada ( <i>PTEN</i> , <i>p16</i> , <i>PALB2</i> , <i>CDHI</i> , <i>NFI</i> , <i>CHEK2</i> , <i>ATM</i> , <i>BRIP1</i> )	2.0-2.7
Antecedentes de cáncer de mama en madre, hermana o hija	1.55-1.8
Factores no genéticos	
Radiación del manto (tratamiento del linfoma)	5.6
Factores histológicos/genéticos relacionados con el tejido	
Número de alveolos por lobulillo en tejido mamario benigno 11 a 20 (mama involutiva)	2.8
21-40	3.23
41	1.85
Densidad mamográfica	
25-50% (densidades dispersas)	2.4
20-75% (heterogéneamente densa)	3.4
51-75% (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 <sup>2</sup> )	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

*BRCA* 1 y 2, y un 95% si se acompaña de una salpingooforectomía bilateral reductora de riesgo<sup>109</sup>.

Los estudios han demostrado esta protección cercana al 95% cuando se utiliza una técnica quirúrgica meticulosa para extirpar la mayor cantidad de tejido mamario. La incidencia de cáncer después de una mastectomía reductora del riesgo se atribuye a tejido mamario residual<sup>111</sup>.

Los datos disponibles también indican una ventaja de supervivencia para 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 supervivencia global, por lo que las pacientes deben saber que la evidencia confiere el mayor beneficio de la mastectomía reductora del riesgo 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 salpingooforectomía bilateral reductora del riesgo (a partir de los 35 años).

La consideración concreta para seleccionar pacientes candidatas a mastectomía reductora del riesgo es que sean mujeres con una mutación genética de alto riesgo, para quienes existen tres opciones quirúrgicas: mastectomía total (simple), mastectomía preservadora de piel o mastectomía preservadora del pezón. 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 mastectomía preservadora del pezón, que gracias a la preservación de la envoltura cutánea y del complejo areola-pezón permite 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 mastectomía preservadora del pezón 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 complejo areola-pezón. Es necesario realizar una cuidadosa disección y una meticolosa preparación de los colgajos de piel y del complejo areola-pezón, que debe ser razonablemente delgado, sin por ello comprometer su vitalidad<sup>112</sup>.

En ningún procedimiento está indicada la biopsia de ganglio centinela<sup>113,114</sup>.

Siempre se debe hacer un estudio radiológico preoperatorio preciso con mamografía, ecografía y, en ocasiones, resonancia magnética, 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 reducir el impacto negativo físico y psicológico de la mastectomía.

La reconstrucción mamaria deben realizarla cirujanos plásticos, mediante prótesis permanentes o tejidos autólogos. La elección de la técnica reconstructiva más

adecuada depende de varios factores, como la estructura física y anatómica de la paciente, la morfología y el grado de ptosis mamaria, la comorbilidad y también los deseos y las preferencias de la paciente<sup>115,116</sup>.

En la mastectomía preservadora del pezón pueden ocurrir complicaciones, como necrosis parcial o total de los colgajos cutáneos y del pezón, o 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 las mujeres con volumen mamario grande, ptosis mamaria, seniles y fumadoras.

### **Mastectomía reductora del 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 es difícil de evaluar, ya que los datos disponibles proceden en gran parte de estudios retrospectivos. Una revisión Cochrane sobre la eficacia de este procedimiento concluye que reduce el riesgo de cáncer de mama contralateral un 90-100%; sin embargo, no parece tener impacto en la supervivencia global<sup>110</sup>. Está claro que el uso de terapia endocrina y de QT sistémica tiene 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 mastectomía reductora de riesgo contralateral y su utilidad real<sup>117</sup>.

La práctica de este procedimiento va en aumento, en 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 mastectomía reductora de riesgo contralateral se asocia a mayor supervivencia.

En las pacientes sin riesgo elevado de cáncer de mama contralateral, una discusión del riesgo asociado con el procedimiento y de la falta de beneficio en cuanto a supervivencia, con una recomendación por parte del cirujano contra el procedimiento (cuando no otorga beneficio), son efectivas para reducir el uso innecesario<sup>110</sup>.

La mastectomía reductora de riesgo contralateral 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 total<sup>118</sup>.

La ansiedad asociada a la cancerofobia puede propiciar la realización de procedimientos sin beneficio

clínico, de modo que el esfuerzo en la educación y el consejo adecuado debe ser amplio<sup>115</sup>. Otro factor que debe considerarse es la realización de una mastectomía contralateral como proceso de simetrización en ciertas pacientes, lo que puede llevar a la paciente o al equipo de cirugía plástica a solicitarla.

A medida que se avanza hacia un enfoque de atención cada vez más personalizado y centrado en la paciente, hay que considerar cuidadosamente el respeto a sus preferencias y autonomía<sup>108,119,120</sup>.

En este escenario, recomendamos utilizar una herramienta adicional, como CBCRisk (<https://cbc-predictor-utd.shinyapps.io/CBCRisk/>), para la evaluación del riesgo con el propósito de corroborar que existe un riesgo clínico individual que pueda ser modificado mediante una intervención efectiva.

## Accesos venosos vasculares para la aplicación de tratamiento sistémico

Desde la descripción del sistema circulatorio en 1616, las venas se han utilizado para la administración de diferentes medicamentos<sup>120</sup>. En la actualidad, más del 75% de las pacientes con cáncer de mama necesitarán algún tratamiento sistémico intravenoso (QT, inmunoterapia, bisfosfonatos)<sup>121</sup>.

Para su aplicación existe una amplia variedad de catéteres, con poca evidencia prospectiva de la superioridad de uno sobre otro<sup>121-123</sup>.

Hay que considerar que los pacientes oncológicos tienen factores de riesgo adicionales (desnutrición, neutropenia) que los hacen más susceptibles a presentar complicaciones asociadas al uso de catéteres (trombosis, infección), por lo que su indicación debe ser analizada con cautela<sup>120,124,125</sup>.

## Tipos de catéteres

La elección del catéter generalmente depende de la recomendación médica, basada solo en el tiempo esperado de uso y el tipo de medicamento administrado<sup>122</sup>. Sin embargo, se debe buscar un balance entre la seguridad, la elección del paciente y los costos derivados de la colocación, el mantenimiento y el retiro<sup>121,122</sup>.

### CATÉTER VENOSO PERIFÉRICO

Es de fácil instalación y no requiere equipo ni entrenamiento especiales, pero es necesaria una nueva instalación para cada uso, lo que significa múltiples punciones para un solo tratamiento<sup>120,125,126</sup>.

Está asociado a complicaciones graves, como trauma psicológico, dolor, sangrado, extravasación, necrosis de tejidos circundantes y lesión del endotelio vascular<sup>122,123,126,127</sup>, por lo que la administración de agentes quimioterápicos por vía periférica debe limitarse a menos de tres ocasiones<sup>126</sup>.

### CATÉTER VENOSO CENTRAL CORTO

Se coloca en la vena yugular o subclavia, idealmente por punción guiada por ultrasonido. El acceso femoral no se recomienda para la administración de tratamiento oncológico.

Tiene una duración limitada (< 30 días) y se asocia a la mayor tasa de infecciones en comparación con el resto de las opciones<sup>124</sup>.

### CATÉTER VENOSO CENTRAL DE INSERCIÓN PERIFÉRICA

Se inserta en la vena basílica, braquial o cefálica, mediante punción. Requiere un entrenamiento especial para su adecuada colocación, aunque no necesariamente un equipo quirúrgico<sup>4</sup>. Tiene una vida media de meses, pero presenta mayores riesgos de trombosis venosa profunda, oclusión e infección<sup>121-123</sup>.

Pese a que el costo generado por la colocación es menor que el del puerto, su mantenimiento y las complicaciones asociadas lo hacen más costoso a largo plazo<sup>121,124,128,129</sup>.

### CATÉTER CON PUERTO IMPLANTABLE

Requiere una sala de quirófano o de hemodinamia para su colocación, y esta debe estar a cargo de un cirujano o un radiólogo intervencionista<sup>123</sup>. Puede ser insertado a través de la vena yugular, subclavia o cefálica a nivel del surco deltopectoral, mediante punción o venodisección con anestesia local, aunque lo ideal es la sedación para disminuir las molestias del paciente<sup>126</sup>.

Tiene un menor riesgo de infección, mínimas molestias durante la administración de los medicamentos y no interfiere con las actividades de la vida diaria, por lo que el índice de satisfacción es alto<sup>122,126,128</sup>.

En términos de costo, es el que tiene mejor relación costo-beneficio, considerando la colocación y el mantenimiento<sup>123,128-130</sup>.

Se sugiere su heparinización cada 2-4 meses si no está en uso, aunque no hay evidencia para recomendar mantener el catéter más allá de la duración del tratamiento. Su retiro oportuno impacta de forma

**Tabla 7.** Características de los principales tipos de catéter para administración de tratamiento oncológico sistémico

Variable	CVP	CVC corto	CVC inserción periférica	Puerto
Duración	7 días	< 30 días	6-9 meses	5 años
Oclusión mecánica	-	10-14%	3.8-14.4%	0.9-7.9%
Trombosis asociada a catéter	3.9%	12-21%	3.6-11.5%	0.8-8.2%
Infección	2%	10-15%	7.6%	2.1%

CVC: catéter venoso central; CVP: catéter venoso periférico.

**Tabla 8.** Complicaciones asociadas a la técnica de inserción

Variable	Punción anatómica	Punción guiada por ultrasonido	Venodisección
Tiempo quirúrgico	-	33 (23-82) min	48 (28-68) min
Complicaciones			
Neumotórax	0-6.6%	1.5%	0%
Hemotórax	0.4-0.6%	0.1%	0%
Lesión arterial	6.3-9.4%	0.1-0.6%	0%
Colocación inadecuada*	10%	0.3%-7%	1.7%

\*Rotación, pinzamiento o punta fuera de la vena cava superior.

positiva en el estado psicológico de la paciente y reduce la posibilidad de infección y de trombosis<sup>126</sup>.

Las características descritas se resumen en la [tabla 7](#).

### TÉCNICAS DE INSERCIÓN

Posterior a elegir el catéter adecuado, se debe buscar la mejor técnica de inserción. La paciente ideal debe tener un conteo de plaquetas > 50,000 y un tiempo de protrombina > 18. Los antiangiogénicos deben suspenderse 2 semanas antes y después en caso de instalar un puerto. La profilaxis antibiótica previa a la colocación es debatible y no resulta estrictamente necesaria<sup>131</sup>.

Aunque no hay una contraindicación estricta para colocar el catéter homolateral al tumor primario, ya que no hay mayor riesgo de linfedema, sí se ha visto un riesgo más alto de trombosis<sup>122,131</sup>.

Para la instalación se debe contar con un área estéril que tenga fluoroscopia intraoperatoria, o al menos radiografía de tórax, con la intención de detectar complicaciones de la colocación de forma oportuna<sup>124,130</sup>. Las complicaciones asociadas se resumen en la [tabla 8](#).

La ubicación deseada de la punta del catéter es en la unión entre la aurícula derecha y la vena cava superior<sup>124</sup>.

Las técnicas descritas para la inserción son:

- Punción (técnica de Seldinger).
- Anatómica: guiada solo por referencias anatómicas se accede a la vena subclavia o yugular interna. Está asociada a mayores complicaciones inmediatas (neumotórax, hemotórax, lesión arterial)<sup>125</sup>.
- Guiada por ultrasonido: incrementa el éxito en la colocación y disminuye la posibilidad de complicaciones, pero no es fácil sin el entrenamiento adecuado<sup>121,132</sup>.
- Venodisección: es un procedimiento quirúrgico que implica el control de la vena, yugular externa o cefálica desde el surco delto-pectoral; se prefiere esta última por la menor probabilidad de lesión arterial y porque con la misma incisión se puede colocar el reservorio del puerto<sup>132,133</sup>. Esta técnica está asociada a menos de un 0.5% de complicaciones inmediatas<sup>132</sup>. Al evaluar su reproducibilidad en manos no expertas, resultó ser una técnica más segura en comparación con la punción guiada por ultrasonido, aunque a expensas de un mayor tiempo quirúrgico<sup>133</sup>.

Se sugiere que el reservorio, si se ha elegido un puerto, debe fijarse a la fascia del pectoral con puntos de sutura, para evitar la rotación<sup>131</sup>.

Si bien la administración del tratamiento oncológico por vía intravenosa no es un concepto nuevo, cada día se cuenta con más elementos para estandarizar la instalación de accesos venosos con este fin, por lo que resulta obligatorio para el equipo oncológico conocer y poder transmitir a la paciente las ventajas y desventajas de cada catéter, así como las diferencias entre las técnicas de inserción.

### Tratamiento sistémico adyuvante

Con el objeto de determinar la terapia sistémica adyuvante óptima, el oncólogo médico deberá contar con una información completa de las características biológicas del tumor. En particular, la expresión o no de RH, HER2 neu (potenciales blancos terapéuticos), Ki 67 y, cuando esté indicado y disponible, el estudio de la firma genómica, dado que tienen importancia trascendental para diseñar el mejor tratamiento individualizado<sup>134,135</sup>.

## Definición, objetivos e indicaciones

Se denomina adyuvancia a todo tratamiento antineoplásico administrado después de un manejo quirúrgico, cuyos objetivos son prolongar el periodo libre de enfermedad, reducir las recurrencias locales y sistémicas, y aumentar la supervivencia global<sup>134,136,137</sup>. El tratamiento sistémico adyuvante (hormonoterapia [HT] ± QT, ± terapia biológica, ± inmunoterapia) 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.

Todas las pacientes con ganglios positivos, a causa del alto riesgo de recaída, deberán recibir alguna modalidad de tratamiento sistémico adyuvante (QT ± HT ± trastuzumab), sin importar el número de ganglios afectados (véase el apartado «Perfiles genómicos y terapia sistémica»).

En las pacientes con ganglios negativos se recomienda la administración de tratamiento adyuvante sistémico (QT ± HT ± trastuzumab) cuando exista alguna de las siguientes condiciones<sup>138,139</sup>:

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

Se considerará también tratamiento sistémico (QT ± HT ± trastuzumab) si está presente alguna de las siguientes características:

- Tumor de alto grado.
- Presencia de invasión linfovascular.
- Oncotype DX con puntuación > 25 o < 50 años de edad 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 6 semanas tras la realización de la cirugía. 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 indican QT y 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 hasta la recurrencia. Diversos estudios han demostrado que el tiempo para iniciar la QT adyuvante después de la cirugía definitiva debe ser menor de 60 días; a mayor tiempo de inicio de tratamiento, mayor probabilidad de recurrencia y de muerte (*hazard ratio* [HR]: 1.20 y 1.36, respectivamente)<sup>140</sup>.

Cabe señalar que, en diversos estudios, los retrasos en la administración de QT adyuvante son más frecuentes en las pacientes de mayor edad, con más comorbilidad y con desventajas sociodemográficas<sup>140</sup>. 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)<sup>140</sup>.

En fecha reciente se dieron a conocer los resultados de un estudio de cohorte de pacientes con tumores triple negativos, en las que se describe que el inicio de la QT adyuvante debe ser antes de 30 días, pues así se asocia a unas mejores supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, y que, por el contrario, iniciar la QT después de transcurrido este tiempo, se asocia con un 10% de menor supervivencia global a 10 años<sup>141</sup>.

## Tratamiento adyuvante con quimioterapia

La QT deberá ser indicada y debidamente vigilada por un oncólogo médico, en un área adecuada (unidad de infusión ambulatoria u hospital) y con el auxilio de personal de enfermería especializado en oncología y la aplicación de agentes 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 cuanto a supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global al compararlos con los esquemas de primera generación como el CMF (ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo)<sup>134-136</sup>.

Asimismo, la administración de taxanos ha demostrado un beneficio clínico moderado, independientemente de la expresión de RH, del número de ganglios axilares afectados y de la función ovárica<sup>137,142-146</sup>.

**Tabla 9.** Regímenes de terapia sistémica adyuvante en el cáncer de mama temprano

Regímenes en HER2 negativo	
AC dosis densas seguido de paclitaxel cada 2 semanas AC dosis densas seguido de paclitaxel semanal EC dosis densas seguido de docetaxel bisemanal, 75 mg/m <sup>2</sup> TC Olaparib en caso de mutaciones germinales de <i>BRCA 1</i> o <i>BRCA 2</i> Capecitabina en subtipo triple negativo con enfermedad residual después de neoadyuvancia	
Regímenes en circunstancias especiales	Otros regímenes
AC dosis densas EC dosis densas AC cada 3 semanas AC seguido de paclitaxel semanal CMF	AC seguido de docetaxel trisemanal EC TAC
Regímenes en HER2 positivo	
Paclitaxel + trastuzumab AC dosis densas seguido de paclitaxel semanal EC dosis densas seguido de docetaxel bisemanal, 75 mg/m <sup>2</sup> TCH Trastuzumab ± pertuzumab por 1 año, si no hay enfermedad residual después de neoadyuvancia, o si no recibió terapia neoadyuvante TDM-1 si hay enfermedad residual después de terapia neoadyuvante o trastuzumab ± pertuzumab si hay intolerancia por toxicidad de TDM-1 Trastuzumab + pertuzumab si hay ganglios positivos en etapificación inicial	
Regímenes en circunstancias especiales	Otros regímenes
TC + trastuzumab AC seguido de (paclitaxel) + trastuzumab AC seguido de (paclitaxel) + trastuzumab + pertuzumab Paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab TDM-1 Neratinib como terapia extendida	AC seguido de docetaxel + trastuzumab AC seguido de docetaxel + trastuzumab + pertuzumab

AC: doxorubicina + ciclofosfamida; EC: epirubicina + ciclofosfamida; TC: docetaxel + ciclofosfamida; CMF: ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo; TAC: docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamida; TCH: docetaxel, carboplatino y trastuzumab; TDM-1: trastuzumab emtansina.

Las recomendaciones para indicar QT y terapia blanco dependen del subtipo biológico. Los esquemas recomendados se detallan en la [tabla 9](#)<sup>147</sup>.

Los esquemas de QT de dosis densas con doxorubicina + ciclofosfamida (AC) bisemanal, seguido de paclitaxel semanal o bisemanal más filgrastim, logran una reducción del 26% en el riesgo de recurrencia y de 31% en la posibilidad de muerte<sup>147,148</sup>. El estudio PHANTER, en seguimiento a 10.3 años, mostró también beneficio con el uso del esquema EC de dosis densas seguido de docetaxel bisemanal a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup>, al mejorar la sobrevida libre de recurrencia y la sobrevida libre de enfermedad, sin mejoría estadística en la sobrevida global<sup>148,149</sup>. 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 las

respuestas patológicas en algunos ensayos clínicos de fase III también apoyan dicha sugerencia.

La capecitabina adyuvante debe considerarse en pacientes con enfermedad triple negativa que no alcanzan una respuesta patológica completa a la neoadyuvancia<sup>150</sup>. La inclusión en adyuvancia de otros fármacos como la gemcitabina o las sales platinadas a los esquemas con antraciclinas y taxanos no se recomienda de manera 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 [fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida] y FEC [fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida]) como parte del tratamiento adyuvante. Al comparar los esquemas FAC o FEC100 por 6 ciclos contra AC por 4 ciclos, no demuestran beneficio en cuanto al tiempo libre de enfermedad ni en la sobrevida global<sup>151</sup>.

**Tabla 10.** Terapia hormonal adyuvante en el 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 de IA a completar 10 años Tamoxifeno 5 a 10 años en caso de intolerancia a IA

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

IA: inhibidor de la aromatasa.

### Tratamiento adyuvante con hormonoterapia

La HT adyuvante debe indicarse al menos por 5 años en todos los casos con RH positivos, para prevenir enfermedad metastásica, recurrencia locorregional y tumores contralaterales. Con ello se reducen las tasas de recurrencia del 10 al 30% en tumores con expresión moderada y del 40 al 50% en tumores con elevada expresión (Tabla 10)<sup>152</sup>.

Los inhibidores de la aromatasa (IA) brindan mayor beneficio en el tratamiento adyuvante. Es aceptable utilizar tamoxifeno en quienes no toleren los IA.

Se puede combinar HT e inhibidores de ciclinas (abemaciclib o ribociclib) en cáncer con alto riesgo de recurrencia, de acuerdo con el alto grado, el tamaño tumoral T3/T4, los ganglios positivos N2/N3, el porcentaje de expresión de RH < 10%, la enfermedad residual después de tratamiento, una plataforma genómica con categoría de alto riesgo o el *Breast Cancer Index*, que combina factores pronósticos clínicos y el riesgo predictivo, medido por las pruebas que determinan los perfiles genómicos<sup>153</sup>.

### CARCINOMA DUCTAL IN SITU

Para el carcinoma ductal *in situ* se recomienda tamoxifeno (20 mg/día) por 5 años, como terapia reductora del riesgo de recaída, en pacientes con cirugía conservadora de mama y RH positivos<sup>154</sup>. En las mujeres posmenopáusicas se puede considerar el tratamiento con IA por 5 años<sup>155,156</sup>.

### CARCINOMA INVASOR

#### Pacientes premenopáusicas en el momento del diagnóstico

Se define como menopáusicas a las pacientes con ooforectomía bilateral, edad  $\geq$  60 años, edad  $\leq$  60 años

y amenorrea por 12 o más meses en ausencia de QT, tamoxifeno o supresión ovárica, y niveles de hormona estimulante del foliculo y de estradiol en rangos de posmenopausia. En caso de estar bajo tratamiento con tamoxifeno y edad  $\leq$  60 años, son necesarios niveles de hormona estimulante del foliculo y de estradiol sérico en valores de posmenopausia. En las 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 previamente a la indicación de IA.

Se recomienda tamoxifeno (20 mg/día), con o sin análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, por 5 años en las mujeres premenopáusicas o perimenopáusicas con RH positivos o desconocidos<sup>157</sup>. En pacientes de alto riesgo, la adyuvancia puede extenderse a 10 años<sup>157,158</sup>.

En las mujeres que permanecen premenopáusicas después de haber recibido QT (o que hayan recuperado la función ovárica en los primeros 8 meses posteriores al término de la QT) y con algún factor de alto riesgo, se recomienda IA más ablación ovárica (estudios SOFT y TEXT)<sup>159,160</sup>.

La frecuencia de eventos adversos fue mayor en los dos grupos que recibieron supresión ovárica que en el grupo de tamoxifeno solo<sup>159,160</sup>. La supresión ovárica más IA resulta de mayor eficacia, pero 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 RT<sup>157-160</sup>.

#### Pacientes posmenopáusicas en el momento del diagnóstico

Se recomienda IA por 5 años o terapia secuencial con tamoxifeno por 2 a 3 años y continuar con un IA hasta completar 7 a 10 años<sup>161</sup>.

#### Pacientes con cáncer de mama temprano y alto riesgo

Para las pacientes pre- y posmenopáusicas con cáncer de mama temprano HER2 negativo, con alto riesgo de recaída, se sugiere abemaciclib por los primeros 2 años más terapia endocrina, de acuerdo con el estudio MonarchE<sup>162,163</sup>, o ribociclib por 3 años a dosis de 400 mg/día por 3 semanas, y 1 semana de descanso, más terapia endocrina, según los resultados del estudio NATALEE<sup>59,164</sup>.

### Hormonoterapia adyuvante extendida

La HT extendida se recomienda en pacientes con alto riesgo para recurrencia tardía, considerando antes la comorbilidad de la paciente y los efectos colaterales<sup>165</sup>.

Los resultados de los estudios de tamoxifeno ATLAS, aTTom<sup>166,167</sup> y de más de 5 años de adyuvancia con IA<sup>167</sup>, y la última guía de la American Society of Clinical Oncology (ASCO)<sup>168</sup>, justifican la HT adyuvante extendida por 7 a 10 años en pacientes con ganglios positivos. En las pacientes premenopáusicas, el tamoxifeno ha incrementado la tasa de supervivencia global; en las posmenopáusicas, un IA se asocia a menor riesgo de recurrencia del cáncer de mama y de cáncer de mama contralateral, en comparación con placebo.

### Tratamiento adyuvante con terapias blanco

En tumores que presentan sobreexpresión de HER2 neu triple positivo por inmunohistoquímica o hibridación fluorescente *in situ* positiva, el uso del anticuerpo monoclonal trastuzumab, en combinación con la QT adyuvante, ha otorgado beneficio tanto en la supervivencia libre de recaída (HR: 0.62) como en la supervivencia global (HR: 0.66)<sup>169-171</sup>.

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 segura<sup>172</sup>. No se aconseja la administración simultánea de trastuzumab con antraciclinas, dado que aumenta 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)<sup>173,174</sup>.

Actualmente se aconseja que la duración del tratamiento adyuvante con trastuzumab sea de 1 año, ya que aplicaciones por menos o más tiempo no han demostrado, hasta el momento, mejores resultados<sup>175-177</sup>.

En casos seleccionados con ganglios negativos y tumores pequeños (< 3 cm), el esquema con paclitaxel semanal más trastuzumab por 12 semanas, seguido de trastuzumab cada 3 semanas, hasta completar 1 año, puede ser una opción<sup>178</sup>.

Las pacientes que reciban trastuzumab o cualquier terapia anti-HER2 deberán ser valoradas cuidadosamente debido al riesgo de cardiotoxicidad, en especial

**Tabla 11.** Dosis de restricción a órganos sanos

Característica	Baja absoluta en FEVI		
	< 10%	10-15%	> 15%
FEVI normal	Continuar	Continuar	Suspender
1-5% 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.

si se identifica el antecedente personal de enfermedad cardíaca o de alto riesgo. Deberá evaluarse la fracción de eyección del ventrículo izquierdo antes de comenzar este agente, cada 12 semanas y al finalizar el tratamiento. Todas las pacientes que reciban este fármaco deberán ser vigiladas mediante ecocardiografía o gammagrama nuclear, para detectar de forma temprana una disminución de la función ventricular (Tabla 11).

Debido al aumento en la supervivencia libre de recurrencia en pacientes con ganglios positivos, en la actualidad se recomienda la utilización de doble bloqueo anti-HER2 adyuvante (trastuzumab más pertuzumab)<sup>177-181</sup>.

En casos de alto riesgo en pacientes HER2 positivo y RE positivos, se puede utilizar terapia extendida con neratinib oral por 1 año al término del trastuzumab adyuvante (pueden haber recibido pertuzumab en neoadyuvancia). Esta estrategia supone un beneficio en la supervivencia libre de recurrencia y en la supervivencia global<sup>182-184</sup>.

Debido a las mayores supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global en pacientes con mutación germinal de *BRCA* (variante patogénica) y HER2 negativo consideradas de alto riesgo, según el estudio OlympiA se puede utilizar olaparib oral por 1 año posterior al tratamiento convencional<sup>158</sup>.

### Perfiles genómicos y terapia sistémica

Las pruebas de perfiles genómicos se pueden realizar como apoyo para conocer el pronóstico y en la toma de decisiones para administrar tratamiento sistémico en pacientes con cáncer de mama temprano RE/RP (receptor de estrógenos/receptor de progesterona) positivos y HER2 negativo. No deben utilizarse en pacientes con tumores triple negativos ni 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

Es una 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 mujeres posmenopáusicas con tumores T1b/c o T2, N0, o T1-3, N1 (1 a 3 ganglios)<sup>185,186</sup>, y en mujeres premenopáusicas con tumores T1b/c o T2, N0, RH positivos, HER2 negativo<sup>185,186</sup>.

## MammaPrint

Es una prueba de 70 genes, con utilidad pronóstica, en la que se genera un resultado como bajo o alto riesgo genómico. Se recomienda en pacientes posmenopáusicas con tumores N0 y riesgo clínico alto (> 3 cm, > 2 cm moderadamente o pobremente diferenciados, o > 1 cm pobremente diferenciados), o con 1 a 3 ganglios positivos y riesgo clínico alto (> 2 cm o moderadamente o pobremente diferenciados)<sup>187</sup>.

## EndoPredict

Es una prueba de 12 genes que se puede utilizar en pacientes con tumores T1-2 y ganglios negativos. Los casos con baja puntuación de riesgo (< 3.3287) tienen un pronóstico similar a los T1a-T1b N0 M0, con una recurrencia a distancia del 4% a 10 años. Las pacientes con 1 o 2 ganglios positivos y baja puntuación de riesgo tienen una posibilidad de recurrencia a distancia del 5.6% a 10 años<sup>188-190</sup>.

## PAM50 (Prosigna)

Se puede utilizar en pacientes con tumores T1 o T2, con ganglios negativos. Las pacientes con baja puntuación (0-40) de recurrencia tienen un pronóstico similar a las T1a-T1b N0 M0. Las pacientes con 1 a 3 ganglios positivos y baja puntuación de recurrencia tienen un riesgo de recurrencia a distancia menor del 3.5% a 10 años, si son tratadas únicamente con terapia endocrina<sup>186,190,191</sup>.

## Radioterapia posoperatoria en el cáncer de mama temprano

### Cirugía conservadora y radioterapia

La cirugía conservadora con RT posoperatoria es superior a la mastectomía en cuanto al control local y la supervivencia global. Aun cuando los nuevos tratamientos sistémicos permiten una disminución efectiva

**Tabla 12.** Tiempo ideal para adyuvancia con radioterapia

Evento	Tiempo ideal*
Cirugía sin quimioterapia adyuvante	Hasta 8 semanas
Quimioterapia neoadyuvante y cirugía	30 días a 8 semanas
Cirugía y quimioterapia adyuvante	En los primeros 30 días tras terminar la quimioterapia y menos de 7 meses desde la cirugía

\*El beneficio de la radioterapia se mantiene a lo largo del tiempo, por lo que esta debe ofrecerse siempre que esté disponible, aun cuando haya pasado el tiempo mencionado en la tabla<sup>192</sup>.

**Tabla 13.** Esquemas de radioterapia total a la mama tras cirugía conservadora<sup>197</sup>

Esquema	Fraccionamiento
50 Gy en 25 sesiones	Convencional
42.5 Gy en 16 sesiones	Hipofraccionamiento moderado
40 Gy en 15 sesiones	Hipofraccionamiento moderado
26 Gy en 5 sesiones	Ultrahipofraccionamiento

de las recurrencias locales y a distancia, la RT posoperatoria debería ofrecerse tan pronto como la cicatrización lo permita (Tabla 12)<sup>192</sup>.

En caso de cirugía conservadora, el procedimiento es la irradiación de la glándula en su totalidad, utilizando preferentemente un hipofraccionamiento moderado, que implica un menor número de sesiones con dosis > 2 Gy. El ultrahipofraccionamiento con 26 Gy en cinco fracciones también es una opción siempre y cuando se utilice al menos RT 3D con estricta adherencia a la dosimetría y verificación por imagen diaria. Debe darse prioridad a la cobertura del lecho quirúrgico y a las restricciones dosimétricas de los órganos circundantes. Algunas contraindicaciones relativas de este tratamiento son las enfermedades activas del tejido conectivo y variantes patogénicas de alta penetrancia (véase el apartado «Radioterapia en pacientes con variantes patogénicas») (Tabla 13)<sup>193-197</sup>.

### Irradiación parcial acelerada de la mama

Consiste en la irradiación exclusiva del sitio del lecho quirúrgico y los tejidos inmediatamente adyacentes, con resultados oncológicos similares a la irradiación total de la mama<sup>195</sup>. Las técnicas de irradiación parcial incluyen

**Tabla 14.** Indicaciones y contraindicaciones de la irradiación parcial acelerada de la mama

Indicaciones	Contraindicaciones
> 40 años en el momento del diagnóstico	Edad < 40 años en el momento del diagnóstico
Enfermedad unifocal	Márgenes positivos
Tumor < 2 cm	Tumor multifocal
Receptores de estrógenos positivos y Her2 negativo	Tumor > 3 cm
Grado 1 o 2	≥ 1 ganglios con tumor
Ausencia de invasión linfovascular	Invasión linfovascular extensa (25%)
Márgenes negativos	Mutación <i>BRCA</i> 1/2
	Her2 positivo

RT intraoperatoria, braquiterapia y RT externa conformacional o de intensidad modulada (Tabla 14)<sup>196</sup>.

### **Firmas genómicas y radioterapia**

Los paneles genéticos influyen las decisiones de tratamiento sistémico y local en las pacientes con cáncer de mama. En México se encuentra disponible el DCISion RT<sup>197</sup>.

### **Boost al lecho quirúrgico**

Consiste en una dosis adicional de radiación en el sitio de la cirugía conservadora. Esta dosis mejora el control local en pacientes con alto riesgo de recurrencia, aunque las series modernas no han reportado beneficio en la supervivencia global. Por lo tanto, es imperativo, ya sea de forma simultánea o secuencial, en los siguientes escenarios: edad < 50 años, componente intraductal extenso, subtipo triple negativo o HER2 positivo, grado histológico 3 y márgenes quirúrgicos positivos o entintados, posterior a QT neoadyuvante independientemente de la respuesta patológica<sup>198</sup>. En caso de cirugía conservadora con resección múltiple (hasta tres tumores), se deberá irradiar cada lecho quirúrgico<sup>199</sup>.

### **Irradiación ganglionar tras la linfadenectomía axilar en cirugía conservadora**

A las pacientes que hayan sido sometidas a linfadenectomía axilar y a aquellas en las que el reporte de

patología evidencie tres o más ganglios positivos se les debe ofrecer RT ganglionar regional (axila, supra- e infraclavicular, considerando la cadena mamaria interna)<sup>200</sup>.

Independientemente de la respuesta a la QT neoadyuvante, los tumores T1-3 N2 deben recibir RT ganglionar regional. Las pacientes con tumores T1-3 N1 posterior a la cirugía, sin QT neoadyuvante y con factores de riesgo como edad < 45 años, tumores de alto grado, histologías agresivas, invasión linfovascular, receptores de estrógeno negativos, triple negativos, deben recibir RT ganglionar regional<sup>201</sup>. Los tumores T1-3 N1 con respuesta patológica completa a la QT neoadyuvante pueden recibir RT a la mama sin someterse a RT ganglionar regional, como evidencia el estudio NSABP B51/RTOG 1304<sup>202</sup>.

### **Irradiación ganglionar en pacientes con cirugía conservadora y ganglio centinela positivo**

En las pacientes con ganglio centinela positivo con micro- o macrometástasis no se recomienda la linfadenectomía axilar complementaria; en lugar de ello, se ofrece RT ganglionar regional, con el mismo control local y menor incidencia de linfedema, según la evidencia de los estudios AMAROS y SENOMAC<sup>54,203</sup>. Sin embargo, en personas con más de tres ganglios centinela positivos deberá considerarse la realización de linfadenectomía axilar<sup>204</sup>.

### **Radioterapia tras la mastectomía en etapas tempranas**

El estudio BIG 2-04 MRC SUPREMO evaluó la RT tras la mastectomía en pacientes con tumores pN0, sin detectar mejoría en la supervivencia a 10 años, el control local ni la supervivencia libre de enfermedad o de metástasis, por lo que esta debe realizarse basándose en una discusión multidisciplinaria<sup>205,206</sup>.

### **Radioterapia en pacientes jóvenes con cáncer de mama**

En pacientes menores de 40 años, la RT con hipofraccionamiento moderado o ultrahipofraccionamiento es una opción, además de administrar un *boost* concomitante o secuencial. Debido a que las personas jóvenes tienen mayor riesgo de recurrencia local, el empleo de irradiación parcial acelerada de la mama no se recomienda en este grupo<sup>207</sup>.

**Tabla 15.** Variantes patogénicas y su implicación en radioterapia

Genes de penetrancia alta		
Gen	Frecuencia	Implicación en radioterapia
<i>TP53</i>	0.005%	Minimizar exposición a radiación ionizante Se prefiere la mastectomía radical para evitar la radioterapia Cuando el riesgo de progresión o recurrencia tumoral amerita radioterapia deben utilizarse esquemas convencionales y no hipofraccionados, emplear radioterapia 3D y no técnicas de intensidad modulada o estereotaxia No se recomiendan la reirradiación ni la irradiación parcial de la mama Alto riesgo de segundas neoplasias
<i>BRCA 1/2</i> <i>PTEN, STK11, CDH1</i>	0.2-0.3% (Askenazi hasta 3%)	Sin contraindicación para radioterapia No se recomienda la irradiación parcial de la mama
Genes de penetrancia moderada		
<i>ATM</i>	0.4-1%	Contraindicada la radioterapia si son homocigotos Riesgo aumentado de toxicidad Variantes más habituales sin contraindicación para radioterapia No se recomienda la irradiación parcial de la mama Posible mayor riesgo de cáncer contralateral
<i>PALB2</i>	0.12%	Sin contraindicación para radioterapia No se recomienda la irradiación parcial de la mama
<i>CHECK2</i>	0.5-1% (europeos del norte)	Sin contraindicación para radioterapia Posible mayor riesgo de cáncer contralateral

### Radioterapia en pacientes con variantes patogénicas

El tamizaje genético de las personas con cáncer ha permitido tomar en cuenta las posibles implicaciones de la RT en el control local. Se recomienda la discusión de los potenciales riesgos y beneficios con quienes sean portadoras de cualquiera de las mutaciones mencionadas en la [tabla 15](#)<sup>208</sup>.

### Manejo neoadyuvante

Si bien en un principio la neoadyuvancia se empleó en el tratamiento de tumores en estadios localmente avanzados, actualmente esta modalidad terapéutica también se emplea en pacientes con tumores considerados operables, > 2 cm o con ganglios positivos, por lo que este apartado incluye el tratamiento de los carcinomas mamarios en estadio III y ciertos casos de tumores en etapas IIA/IIB o T2-3 N0 M0, y T1-2, N1 M0<sup>209</sup>, especialmente los subtipos HER2 positivo y triple negativo<sup>210</sup>.

El abordaje inicial de estas pacientes debe incluir:

- Evaluación clínica.
- Mastografía bilateral y ultrasonido mamario y axilar, o resonancia magnética 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 receptores hormonales, HER2 neu y Ki67.
- Estudios de imagen de los sitios potencialmente metastásicos mediante tomografía computarizada de tórax, ultrasonido o tomografía computarizada de abdomen, o rastreo óseo (para pacientes con tumores en etapa III). La tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa es una alternativa para el estadiaje.

Además, se sugiere:

- Colocación de un clip radioopaco en el lecho tumoral o los ganglios axilares, o en ambas localizaciones, en las pacientes candidatas a cirugía conservadora o ganglio centinela<sup>211</sup>. En caso de enfermedad multicéntrica (hasta tres lesiones con una separación  $\geq 2$  cm), se recomienda colocar un clip en todos los tumores.
- Determinación de un panel monogénico (*BRCA*) o multigénico en pacientes con tumores HER2 negativo o con sospecha de cáncer hereditario<sup>212</sup>.
- En mujeres premenopáusicas, ofrecer el uso de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina para preservar la fertilidad o la función ovárica, y la referencia oportuna a biología de la reproducción en caso de deseo de embarazo<sup>213</sup>.

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.

Aunque la paciente tenga un tumor en estadio clínico localmente avanzado, se puede recomendar cirugía inicial cuando se reúnan las siguientes circunstancias: cáncer técnicamente resecable, tumores con histologías favorables (p. ej., bien diferenciados, histología mucinosa, neuroendocrina, metaplásica o tubular, receptores hormonales positivos con títulos altos asociados con expresión de Ki67 < 10% y HER2 negativo) o baja probabilidad de respuesta a la QT con alto riesgo de toxicidad<sup>209</sup>, o bien cuando la opción de cirugía conservadora no sea deseada por la paciente.

### Beneficios de la quimioterapia neoadyuvante

- Permite desescalar el manejo quirúrgico locorregional de mama y axila<sup>214</sup>.
- Permite evaluar la quimiosensibilidad *in vivo*.
- Permite valorar nuevos esquemas (desescalamiento) de tratamiento o la incorporación de nuevos medicamentos.
- Permite determinar la respuesta patológica.

La respuesta patológica completa se define como ypT0/is, ypN0. Este desenlace se asocia con mejor pronóstico (HR para supervivencia libre de enfermedad: 0.48, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.43-0.54; HR para supervivencia global: 0.36, IC 95%: 0.30-0.44)<sup>215-217</sup>.

La presencia de enfermedad residual después de la QT neoadyuvante requiere individualizar el tratamiento adyuvante.

### Desventajas de la quimioterapia neoadyuvante

- Pérdida de la información del estadiaje 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 < 2% de los casos.

Es importante destacar que, previo al tratamiento neoadyuvante, deben documentarse y registrarse el

**Tabla 16.** Esquemas de quimioterapia neoadyuvante recomendados de acuerdo con el subtipo de tumor

Tumores sensibles a hormonas
ddAC × 3-4 ciclos seguido de taxanos × 3-4 ciclos <sup>219,220</sup> * AC × 3-4 ciclos seguido de taxanos × 3-4 ciclos
Tumores HER2 positivos
TCHP × 6 <sup>221</sup> * AC × 4 – taxano+trastuzumab + pertuzumab × 4 AC × 4 – paclitaxel/trastuzumab × 4
Tumores triple negativos
Paclitaxel/carboplatino × 12 + pembrolizumab seguido de ddAC o AC × 4 + pembrolizumab <sup>222</sup> * ddAC × 4 – ddPaclitaxel × 4 ddAC × 4 – paclitaxel semanal × 12 + carboplatino AC × 3-4 – docetaxel × 3-4 + carboplatino

\*Esquemas preferidos.

AC: doxorubicina y ciclofosfamida; ddAC: dosis densas doxorubicina y ciclofosfamida; TCHP: docetaxel, carboplatino, trastuzumab y pertuzumab.

número de lesiones, su localización, la distancia a la piel y a la pared torácica, y la extensión hacia el pezón.

### Quimioterapia neoadyuvante y terapias dirigidas

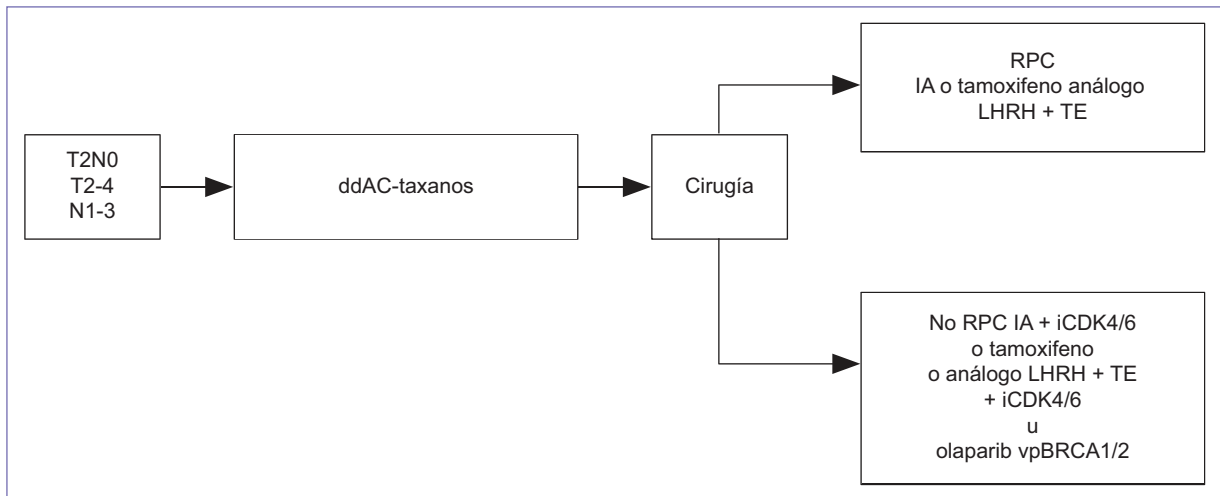
El tratamiento neoadyuvante recomendado se basa en 6-8 ciclos de QT, ya que se asocia con mayores posibilidades de respuesta patológica completa<sup>215,218</sup>. Los principales esquemas recomendados se especifican en la [tabla 16](#) y se deben ajustar al fenotipo de tumor<sup>219-222</sup>.

### CÁNCER DE MAMA RH POSITIVO Y HER2 NEGATIVO

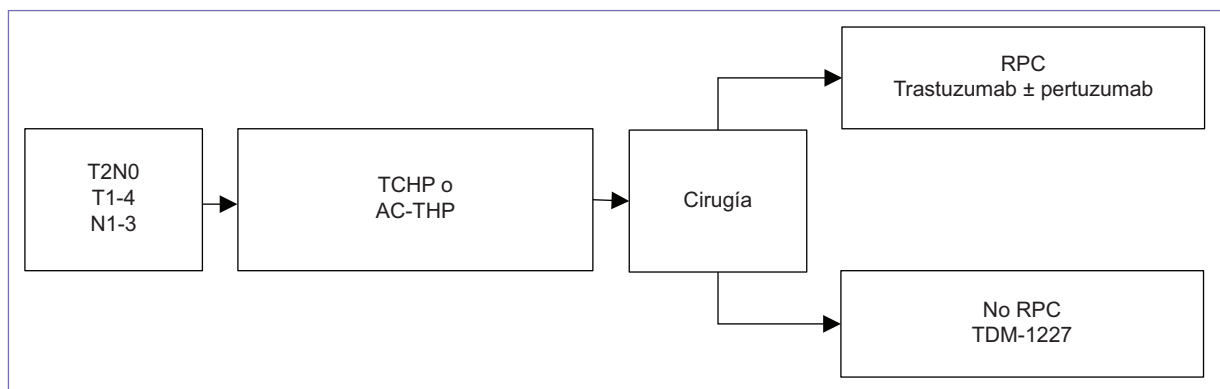
El manejo estándar se describe en la [figura 8](#). La decisión de indicar tratamiento adyuvante se debe individualizar basándose en el estado menopáusico, la etapa clínica inicial y la respuesta al tratamiento.

### Hormonoterapia neoadyuvante

Hoy día no existen biomarcadores de utilidad clínica sobre el beneficio clínico de la HT neoadyuvante, lo que conlleva un uso heterogéneo en la práctica clínica<sup>223</sup>. Se considera que podría ser apropiada en mujeres posmenopáusicas de edad avanzada o con múltiple comorbilidad que presentan cáncer de mama con receptores hormonales altos y se requiera la reducción del tamaño del tumor<sup>224</sup>.



**Figura 8.** Algoritmo de manejo neoadyuvante del cáncer de RH positivo y HER2 negativo localmente avanzado. ddAC: dosis densas doxorubicina y ciclofosfamida; IA: inhibidor de la aromatasa; iCDK 4/6: inhibidor de las cinasas dependientes de ciclinas 4 y 6; LHRH: hormona liberadora de gonadotropina; RPC: respuesta patológica completa; TE: terapia endocrina.



**Figura 9.** Algoritmo de manejo neoadyuvante del cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado. AC-THP: doxorubicina, ciclofosfamida seguida de paclitaxel, trastuzumab y pertuzumab; RPC: respuesta patológica completa; TCHP: docetaxel, carboplatino, trastuzumab y pertuzumab; TDM-1: trastuzumab-emtansina.

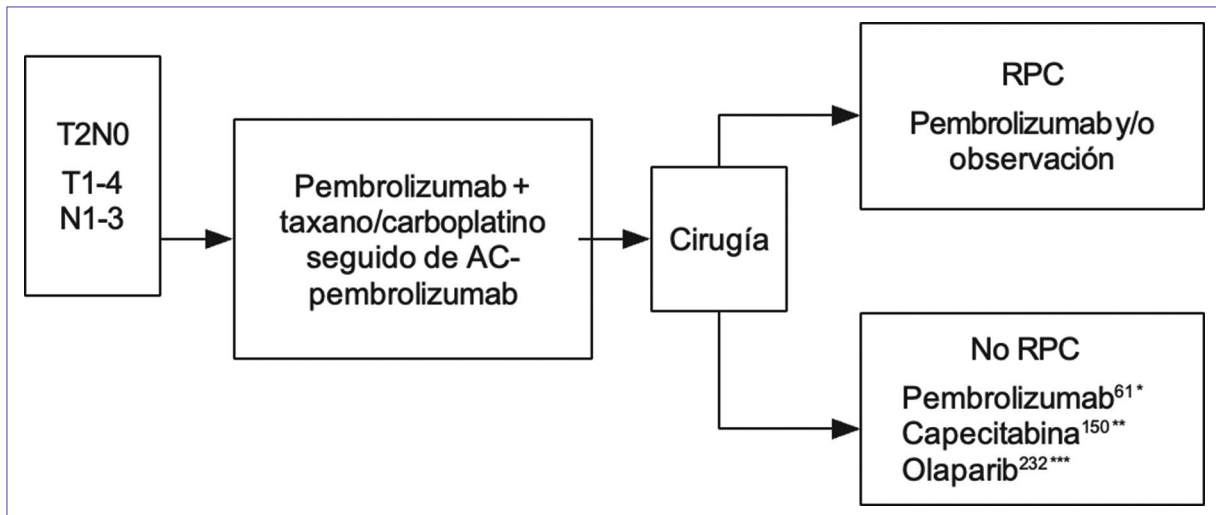
El objetivo es incrementar la posibilidad de resección del tumor o de cirugía conservadora de la mama<sup>225</sup>. Tras iniciar la HT, si se obtiene respuesta, se recomienda continuarla por al menos 6-8 meses y valorar el tratamiento quirúrgico local posterior a tiempo<sup>226</sup>. Se valorará continuar con HT o QT adyuvante, conforme a la respuesta patológica y las condiciones de la paciente<sup>227</sup>.

No existen datos de eficacia en la mujer premenopáusicas, por lo que no se recomienda esta intervención a menos que exista contraindicación para el uso de QT adyuvante<sup>214</sup>. Los inhibidores de CDK4/6 en combinación con IA en neoadyuvancia no están indicados<sup>228</sup>.

Se puede utilizar una firma genómica, específicamente *Recurrence Score*, para omitir el uso de QT<sup>229</sup>.

### CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO

La recomendación actual para el manejo del cáncer de mama HER2 positivo temprano o localmente avanzado (Figs. 9 y 10) es el tratamiento sistémico neoadyuvante para tumores T2N0 y T1-4 N1-3. Como se muestra en la tabla 16, el estándar de tratamiento en este contexto consiste en doble bloqueo anti-HER2 con trastuzumab y pertuzumab más QT, ya que esta



**Figura 10.** Algoritmo de manejo neoadyuvante del cáncer de mama triple negativo localmente avanzado. AC: doxorubicina y ciclofosfamida; RPC: respuesta patológica completa.

\*Indicado solo en pacientes que recibieron pembrolizumab con quimioterapia neoadyuvante.

\*\*Indicada en pacientes con enfermedad residual; no se recomienda su uso concomitante con olaparib.

\*\*\*Indicada solo en pacientes portadoras de variantes patogénicas *BRCA*. No hay evidencia del beneficio clínico de la combinación de olaparib con pembrolizumab; sin embargo, sí hay evidencia de que la combinación es segura de administrar.

estrategia se ha asociado a tasas de respuesta patológica completa de hasta un 68%. No se recomienda la terapia con doble bloqueo HER2 basada en combinaciones con lapatinib, neratinib o TDM-1 (trastuzumab-emtansina).

En pacientes con enfermedad residual invasiva, posterior al tratamiento neoadyuvante combinado con agentes anti-HER2 se recomienda el uso adyuvante de TDM-1 por 14 ciclos, ya que esta estrategia mejora la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global<sup>230</sup>.

### CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

La adición de pembrolizumab a la QT neoadyuvante ha mejorado la supervivencia global a 5 años y la supervivencia libre de enfermedad (86.6 vs. 81.7%;  $p < 0.002$ ), por lo que es el estándar de tratamiento<sup>231</sup>.

En ausencia de inmunoterapia, se recomiendan los esquemas adicionados con carboplatino.

### CÁNCER DE MAMA INFLAMATORIO

El cáncer de mama inflamatorio debe tratarse con QT neoadyuvante (más trastuzumab/pertuzumab en tumores con sobreexpresión de HER2 neu). Según la respuesta al tratamiento sistémico, deberá evaluarse el manejo

locorregional con mastectomía radical modificada y RT posoperatoria. Si la respuesta a la QT neoadyuvante es escasa y el tumor no es resecable, podrá valorarse administrar RT y luego efectuar cirugía radical<sup>232</sup>.

### Evaluación de la respuesta durante el tratamiento neoadyuvante

Después de cada ciclo de QT deberá valorarse la respuesta clínica. En los casos con enfermedad estable o con progresión se sugiere correlación radiológica; los métodos recomendados son el ultrasonido mamario y la mastografía con o sin tomosíntesis<sup>233</sup>. En caso de confirmarse la progresión de la enfermedad, se recomienda cambiar el esquema de tratamiento sistémico y considerar el control local con cirugía o RT, o ambas. Si hay respuesta clínica parcial o completa, se debe continuar el tratamiento neoadyuvante hasta completarlo.

Si bien se ha demostrado que la resonancia magnética y la tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa ayudan a evaluar la respuesta clínica y su correlación con la respuesta patológica, hasta ahora no es mandatorio realizarlas<sup>234,235</sup>.

La respuesta fragmentada es de particular dificultad, ya que solo en el 65% de los casos se observa una reducción  $> 50\%$  en el tamaño de la lesión; esto debe ser evaluado de forma individual y probablemente

considerar la realización de cirugía oncoplástica para asegurar un margen negativo<sup>236</sup>.

## Tratamiento posterior al manejo sistémico neoadyuvante

### Tratamiento quirúrgico

La tendencia actual en cirugía es lograr un buen resultado oncológico, reduciendo la extensión y la morbilidad; la realización de cirugía conservadora de la mama y ganglio centinela, en lugar de mastectomía y disecciones axilares electivas, es un ejemplo de esta<sup>237</sup>.

El tratamiento neoadyuvante aumenta la posibilidad de cirugía conservadora; sin embargo, esto solo sucede con una adecuada planeación del procedimiento a realizar. Las pacientes consideradas para neoadyuvancia deben ser evaluadas por el equipo multidisciplinario previo al inicio del tratamiento.

Las estrategias más importantes en la planeación de la cirugía son el marcaje previo a la neoadyuvancia utilizando clips radioopacos, de la lesión primaria e idealmente de los ganglios axilares afectados, y la decisión del tipo de estudio que se realizará para evaluar la respuesta al tratamiento sistémico. La cirugía conservadora de la mama posterior a neoadyuvancia ha mostrado el mismo resultado que la mastectomía total en cuanto a supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad<sup>238</sup>.

El proceso a seguir en la planeación de la cirugía es similar al caso del tratamiento quirúrgico primario. Las lesiones no palpables deben localizarse de forma preoperatoria, ya sea con arpón o con material radiactivo.

Tras una respuesta clínica o radiológica completa, el área con el clip se debe reseca con una porción de tejido circundante, sin necesidad de ampliar el área donde se localizaba la lesión inicialmente. Se realizará un estudio de imagen del tejido reseca para confirmar la presencia de lesión residual o del marcaje pretratamiento (clip)<sup>239</sup>.

El tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama ha demostrado aumentar la posibilidad (hasta un 75% de las pacientes) de ser elegible para cirugía conservadora en pacientes inicialmente consideradas no candidatas debido al tamaño tumoral relativo al volumen mamario. En caso de no reunir los requisitos para cirugía conservadora, se procederá a realizar mastectomía total. El manejo de la axila es independiente del manejo de la mama<sup>225</sup>.

El manejo oncológico inicial en el cáncer de mama localmente avanzado es mediante tratamiento sistémico

neoadyuvante, pero en histologías con respuesta nula, muy baja o incierta se puede considerar iniciar con tratamiento quirúrgico, siempre y cuando la enfermedad sea resecable y se logre una cirugía R0. Tal es el caso en el carcinoma metaplásico, el carcinoma lobulillar y estirpes histopatológicas poco frecuentes como carcinomas mucinoso, tubular, papilar, adenoideo quístico, secretor y neuroendocrino.

En cuanto a la influencia de la progresión sobre el tratamiento quirúrgico, no se ha reportado que esta condición genere cambios significativos en el tipo de cirugía<sup>240</sup>. Por las condiciones de nuestro medio, en caso de no contar con el tratamiento sistémico adecuado habrá 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.

## Radioterapia

### Radioterapia preoperatoria

Se utiliza en pacientes con subtipos moleculares agresivos, como Her2 positivo/triple negativo, y en combinación con QT en caso de progresión local o cuando la resecabilidad es poco probable<sup>241</sup>. Se utiliza fraccionamiento convencional o hipofraccionamiento moderado. Las series modernas reportan beneficios oncológicos equiparables a los de la RT posoperatoria. La secuencia ideal consiste en la administración de QT neoadyuvante seguida de RT preoperatoria y posteriormente cirugía en las primeras 6 semanas tras la RT. Sin embargo, debe emplearse con cautela por el riesgo de fibrosis tisular y vascular excesivas<sup>241</sup>.

### Indicaciones de la radioterapia posoperatoria

La RT a la mama o la pared torácica y las regiones ganglionares (axilares, supra- e infraclavicular, y cadena mamaria interna) es un estándar en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. Debe ofrecerse considerando la etapa clínica en el momento del diagnóstico utilizando RT convencional o hipofraccionamiento moderado. En la actualidad, la recomendación absoluta de RT posoperatoria es para pacientes con riesgo alto de recurrencia locoregional, como  $\geq 4$  ganglios positivos (N2), enfermedad T4N0, 1-3 ganglios positivos con tumor medial y biología tumoral desfavorable, etapa clínica III (tumor  $> 5$  cm y  $\geq 1$  ganglios positivos) y márgenes positivos<sup>242</sup>. Según los resultados del

estudio BIG 2-04 MRC SUPREMO, la RT a la pared torácica en pacientes de riesgo intermedio (pT2N0 grado 3 o con invasión linfovascular) no ofrece beneficio en cuanto a supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, recurrencia local o metástasis a distancia, por lo que, en este caso, la RT debe ofrecerse bajo valoración multidisciplinaria. Las pacientes con pT2N1, pT3N0 deberán recibir tratamiento local de acuerdo con sus factores de riesgo<sup>206</sup>.

La irradiación de la cadena mamaria interna debe ofrecerse de forma electiva en caso de tumor primario central > 5 cm, pT4, actividad ganglionar voluminosa, edad < 40 años, tumor en los cuadrantes internos, invasión linfovascular,  $\geq 6$  ganglios positivos en nivel I axilar o ganglios positivos con linfadenectomía axilar insuficiente (< 10 ganglios). La inclusión de la cadena mamaria interna en el campo de irradiación mejora la supervivencia global, la supervivencia libre de metástasis a distancia y la mortalidad por cáncer de mama<sup>243</sup>. La RT es imperativa en pacientes N2-N3 aun cuando se logre una respuesta patológica completa en la axila<sup>202,244</sup>.

### **Radioterapia en el cáncer de mama inflamatorio**

Podría utilizarse como modalidad definitiva en combinación con QT cuando después de la neoadyuvancia no es factible la resección con márgenes negativos<sup>245</sup>. Posterior a la mastectomía radical, el campo de irradiación deberá incluir la pared torácica con empleo de *bolus* en la piel, además de la región ganglionar axilar, las regiones supra- e infraclavicular, y la cadena mamaria interna<sup>246</sup>. Posterior a la cirugía conservadora, el campo de irradiación deberá incluir la mama con empleo de *bolus* en la piel, además de la axila, las regiones supra- e infraclavicular, y la cadena mamaria interna, con dosis de 50 Gy en 25 fracciones. El beneficio de un *boost* adicional para alcanzar 60 Gy o el hiperfraccionamiento con 66 Gy (1.5 Gy por fracción, dos veces al día) parece ser mejor en pacientes que no logran una respuesta patológica completa con neoadyuvancia, márgenes cercanos o positivos,  $\geq 4$  ganglios positivos y edad joven<sup>247</sup>.

### **Interacciones de la radioterapia y el tratamiento sistémico**

La terapia multimodal es fundamental para mantener el control locorregional y la supervivencia de las personas con cáncer de mama; su interacción puede ser

determinante de respuesta tumoral y de toxicidad aguda o crónica (Tabla 17)<sup>248-254</sup>.

### **Reirradiación en pacientes con recurrencia local como único sitio de enfermedad**

Aproximadamente el 8% de las supervivientes de cáncer de mama desarrolla una recaída homolateral. Posterior a cirugía conservadora y RT, la probabilidad de recurrencia es del 4-6% a 10 años y del 10-15% a 20 años. La decisión de ofrecer una nueva irradiación debe tomarla el equipo multidisciplinario considerando la extensión de la enfermedad y el manejo previo de la zona. La tolerancia del tratamiento previo y la preferencia de la paciente son pilares de la decisión de tratamiento. En estos casos, existe información de que favorece la realización de una segunda cirugía conservadora, siempre que sea posible.

La braquiterapia es la técnica más estudiada, aunque pueden usarse otras modalidades de RT, como conformacional 3D, de intensidad modulada, protones a toda la mama o irradiación parcial además de hipertermia<sup>255-257</sup>. En pacientes mastectomizadas con recurrencia local, la reirradiación es una opción terapéutica considerando la dosimetría, la técnica de irradiación y el intervalo de recurrencia de la enfermedad<sup>258</sup>.

### **Radioterapia y embarazo**

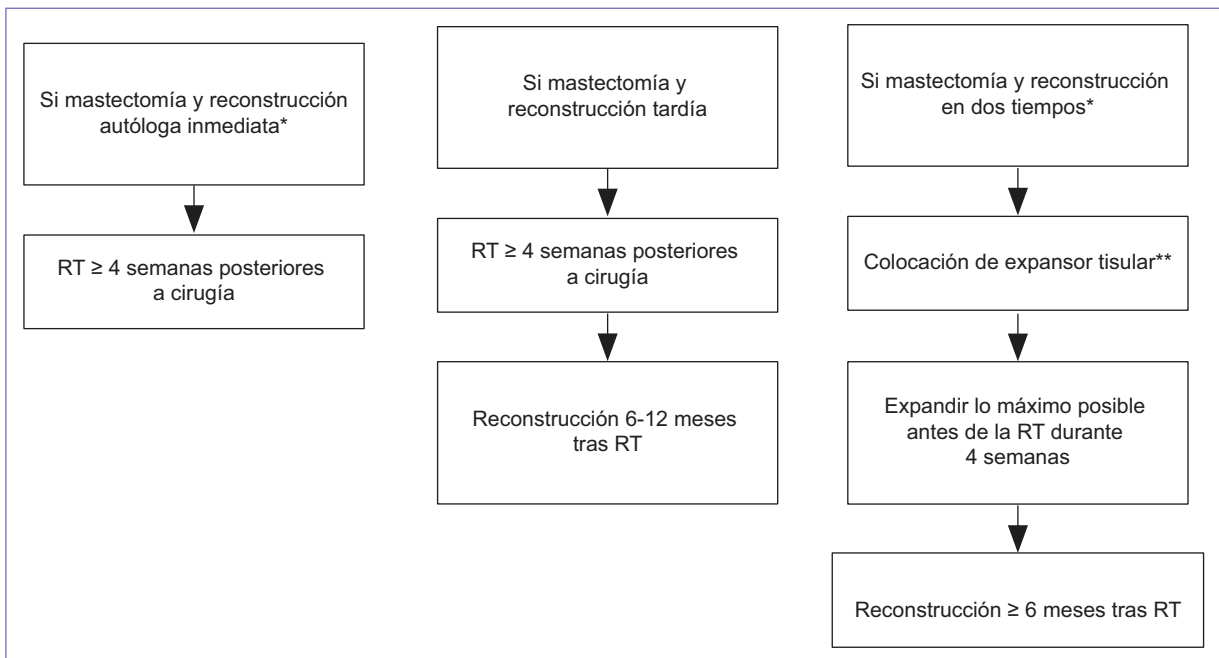
La RT está contraindicada en cualquier fase del embarazo. En el puerperio, la lactancia es factible por la mama contralateral<sup>259</sup>.

### **Radioterapia en pacientes con reconstrucción mamaria**

Se recomienda la reconstrucción autóloga inmediata o la reconstrucción en dos tiempos con expansor temporal y posteriormente reconstrucción autóloga. Las pacientes que recibieron RT preoperatoria deben ser sometidas a una mastectomía con reconstrucción mamaria definitiva al menos 6 meses después de la RT<sup>260</sup>. Por otro lado, en caso de RT posmastectomía se insertará un expansor tisular inmediatamente después de la cirugía y se insuflará al máximo con solución salina. El expansor tisular se mantendrá durante la RT sin modificar su volumen y 6 meses después se realizará una técnica reconstructiva definitiva<sup>261</sup>. Cabe mencionar que, de acuerdo con resultados recientes,

**Tabla 17.** Interacción de fármacos y radioterapia

Fármacos	Consideraciones
Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos	Es posible la administración concomitante de tamoxifeno con radioterapia, no aumenta la toxicidad. La práctica habitual es la prescripción posterior a la radioterapia para facilitar la adherencia a ambos tratamientos
Inhibidores de la aromatasasa	Es posible la administración concomitante con radioterapia
Degradadores selectivos de los receptores de estrógenos	Sin información que apoye el empleo concomitante de fulvestrant con radioterapia, no se recomienda
Antraciclinas	Aumento de la toxicidad cutánea aguda y riesgo de toxicidad cardiaca con el empleo de radioterapia concomitante a la mama izquierda
Taxanos	Aumento de la toxicidad aguda cutánea y pulmonar con el empleo de radioterapia concomitante
Platinos y capecitabina	Es posible la administración concomitante con radioterapia Seguimiento estrecho por efecto radiosensibilizador significativo
Terapias anti-Her2	El trastuzumab y el pertuzumab pueden emplearse en conjunto con radioterapia Diversos ensayos han validado el uso de TDM-1 concomitante con radioterapia, reportando toxicidades aceptables, como neumonitis inducida por radiación y enfermedad pulmonar intersticial
Inhibidores CDK4/6	El tratamiento concomitante es considerado seguro, pero requiere un seguimiento hematológico más estrecho, en especial al inicio del tratamiento
Inhibidores de la tirosina cinasa	Es posible la administración concomitante de lapatinib con radioterapia
Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular	Es posible la administración concomitante de bevacizumab con radioterapia
Anticuerpos anti-CTLA-4 y agentes anti-PD-1/PD-L1	Es posible la administración concomitante con radioterapia, aunque se ha observado un efecto inmunogénico mayor con radioterapia estereotáctica y mejores respuestas si se administra 3-5 semanas antes de la inmunoterapia
Inhibidores de la poli ADP ribosa polimerasa	El estudio de fase I RADIOPARP, que evaluó la seguridad y la tolerabilidad de la combinación de olaparib con radioterapia en pacientes con cáncer de mama, no reportó toxicidad de grado 3 o mayor
Inhibidores PI3K/AKT/mTOR	Contraindicados con cualquier técnica de radioterapia por toxicidad grave



**Figura 11.** Temporalidad de la reconstrucción y la radioterapia (RT).

\*Requiere comunicación constante entre cirugía, radioterapia y oncología médica para un resultado óptimo.

\*\*No modificar el volumen del expansor durante la radioterapia.

**Tabla 18.** Técnicas modernas de radioterapia en el cáncer de mama localmente avanzado

Técnica	Especificaciones
Inspiración profunda sostenida	En cáncer de mama izquierda disminuye los siguientes parámetros: Dosis máxima y media al corazón V30 Gy, V10 Gy y V5 Gy cardiacos (fraccionamiento convencional) Dosis máxima y media a arteria descendente anterior izquierda Dosis media al pulmón homolateral V20 Gy, V10 Gy V5 Gy pulmonar
Técnicas de intensidad modulada	Justificada en las siguientes situaciones: Mama voluminosa con heterogeneidad $\geq 110\%$ <i>Pectus excavatum</i> o <i>carinatum</i> , tórax en tonel Cáncer de mama contralateral Cobertura inapropiada de volumen blanco clínico o volúmen blanco de planificación (CTV/PTV) con técnica 3D Restricción en órganos de riesgo no cumplida Pared torácica delgada después de la mastectomía
Técnicas híbridas 3D y VMAT/IMRT (combinación de la radioterapia de intensidad modulada [IMRT] con la terapia de arco volumétrica modulada [VMAT])	Menor radiación dispersa a órganos sanos Distribución de dosis y homogeneidad superiores Disminución de las dosis cardiacas
Radioterapia guiada por superficie	Mejora el posicionamiento de volúmenes cercanos a la superficie Monitorea en tiempo real los movimientos de la paciente Permite el rastreo intrafracción en técnicas de alta precisión, como en inspiración profunda sostenida
<i>Bolus</i>	Debe emplearse únicamente en: Tras mastectomía en tumores con afección de la piel (T4b, c, d o cualquier ypT4) Masas inoperables cercanas a la piel o fungantes Márgenes superficiales involucrados por carcinoma ductal <i>in situ</i> o cáncer invasor Recurrencias locales en la piel

el hipofraccionamiento moderado es equivalente al convencional en las pacientes con reconstrucción de la mama<sup>262</sup> (Fig. 11).

### Indicaciones de las técnicas modernas de radioterapia

En la actualidad, las diversas técnicas de irradiación permiten optimizar la dosis en el volumen objetivo y disminuir la cantidad de radiación a los tejidos sanos (Tabla 18)<sup>263</sup>.

### Financiamiento

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

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Consideraciones 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, consentimiento informado y aprobación ética.** El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

**Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.** Los autores declaran que no se utilizó algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

### Referencias

1. 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;139:1056e-71e.
2. 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;18:41.

3. 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;75:664-73.
4. Bashandy GMN, Abbas DN. Pectoral nerves I and II blocks in multimodal analgesia for breast cancer surgery: a randomized clinical trial. *Reg Anesth Pain Med*. 2015;40:68-74.
5. Versyck B, van Geffen GJ, Chin KJ. Analgesic efficacy of the PECS II block: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2019;74:663-73.
6. 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;17:95-104.
7. Fajardo Pérez M, Alfaro de la Torre P. Serratus-intercostal plane block. An encouraging approach for breast surgery. *Anesthesia*. 2013;2:1-3.
8. Diéguez García P, Fajardo Pérez 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;60:365-70.
9. Diéguez P, Fajardo M, López S, Alfaro P. BRILMA methylene blue in cadavers. Anatomical dissection. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2015;63:307-8.
10. Syal K, Chandel A. Comparison of the postoperative 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;61:643-8.
11. Alfaro de la Torre P. Will the new thoracic fascial blocks be as effective as paravertebral block? *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2016;63:553-5.
12. Diéguez P, Casas P, López S, Fajardo M. Bloqueos guiados por ultrasonidos para cirugía mamaria. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2016;63:159-67.
13. Chappell AG, Bai J, Yuksel S, Ellis MF. Post-mastectomy pain syndrome: defining perioperative etiologies to guide new methods of prevention for plastic surgeons. *World J Plast Surg*. 2020;9:247-53.
14. Tan PY, Anand SP, Hui Chan DX. Post-mastectomy pain syndrome: a timely review of its predisposing factors and current approaches to treatment. *PoSH*. 2021;13:1-9.
15. Yuksel SS, Chappell AG, Jackson BT, Wescott AB, Ellis MF. Post mastectomy pain syndrome: a systematic review of prevention modalities. *JPRAS Open*. 2021;31:32-49.
16. Chang P, Wu S, Ramos Emos M. Identification, evaluation, and management of postbreast surgery pain syndrome. *Curr Phys Med Rehabil Rep*. 2024;12:161-9.
17. Tageza Ilala T, Teku Ayano G, Ahmed Kedir Y, Tamiru Mamo S. Evidence-Based Guideline on the Prevention and Management of Perioperative Pain for Breast Cancer Peoples in a Low-Resource Setting: A Systematic Review Article. *Anesthesiol Res Pract*. 2023;2023:5668399.
18. Cruz-Benítez L, Morales Hernández E. Historia y estado actual sobre los tipos de procedimientos quirúrgicos realizados en cáncer de mama. *GAMO*. 2014;13:124-33.
19. Mariconde JA, Mariconde JM, Castellani E. Manual de cirugía oncológica y oncológica de la mama. Córdoba, Argentina: Recfo; 2021. Disponible en: <https://www.recfo.com.ar/assets/files/Mariconde-JM-CirugiaOncologica-yOncoplastica.pdf>.
20. Acea-Nebriil B. Cirugía oncológica conservadora en el cáncer de mama. Indicaciones y límites en su aplicación quirúrgica. *Cir Esp*. 2005;78:12-8.
21. 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.
22. Masetti R, Pirulli PG, Magno S, Franceschini G, Chiesa F, Antinori A. Oncoplastic techniques in the conservative surgical treatment of breast cancer. *Breast Cancer*. 2000;7:276-80.
23. Acea Nebriil B. Cirugía oncológica de la mama. Técnicas oncológicas y reconstructivas. *Oncoplastia extrema, cirugía de precisión, puerto único*. 4.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2018.
24. Rajan KK, Fairhurst K, Birkbeck B, Novintan S, Wilson R, Savovi J, et al. Overall survival after mastectomy versus breast-conserving surgery with adjuvant radiotherapy for early-stage breast cancer: Meta-analysis. *BJSO*. 2024;8:zrae040.
25. Salmon R. Paradigms for treating breast cancers have changed: the one-size-fits-all is no longer true. *Arch Breast Cancer*. 2019;6:144-6.
26. 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.
27. Cavalcante FP, Pereira Zerwes F, Alcantara R, Camargo Millen E, Mattar A, Antonini M, et al. Oncological outcomes of breast-conserving surgery versus mastectomy following neoadjuvant chemotherapy in a contemporary multicenter cohort. *Sci Rep*. 2025;15:9032.
28. Hamdi M, Van Landuyt KV, 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.
29. Jordan RM, Oxenberg J. Breast cancer conservation therapy. En: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547708/>.
30. Holmstrom H, Lossing C. The lateral thoracodorsal flap in breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 1986;77:933-43.
31. Yang JD, Ryu DW, Lee JW, Choi KY, Chung HY, Cho BC, et al. Usefulness of a lateral thoracodorsal flap after breast conserving surgery in laterally located breast cancer. *Arch Plast Surg*. 2013;40:367-73.
32. 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:e3334.
33. Si M, Jiao Y, Xu L, Lin R, Zhong X, Lv Q. Long-term outcomes of skin-sparing mastectomy and nipple-sparing mastectomy versus traditional mastectomy in breast cancer: a case-control study based on preoperative ultrasound and clinical indicators. *World J Surg Oncol*. 2025;23:52.
34. Flores-Moreno SM, Gómez-Quíñonez OA, Gómez V, Martínez-Nieto IW, Oncoplastia extrema. Serie de casos y revisión de la literatura. XIX Congreso Nacional de Mastología. Cancún, México; 2022. Abstract TO-03.
35. Lanitis S, Tekkis PP, Sgourakis G, Dimopoulos N, Mufti RA, Hadjiminias DJ. Comparison of skin-sparing mastectomy vs non-skin-sparing mastectomy for breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Surg*. 2010;251:632-9.
36. 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:e0183448.
37. 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.
38. 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;172:523-37.
39. Kaidar-Person O, Boersma LJ, Poortmans P, Sklair-Levy M, Vrou Offer- sen B, Cardoso MJ, et al. Residual glandular breast tissue after mastectomy: a systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2020;27:2288-96.
40. Cavalcante FP, Pereira Zerwes F, Camargo Millen E, Mattar A, Antonini M, Palermo Brenelli F, et al. Oncoplastic surgery in the treatment of breast cancer: a review of evolution and surgical training. *Chin Clin Oncol*. 2025;14:20.
41. Gilmour A, Cutress R, Gandhi A, Harcourt D, Little K, Mansell J, et al. Oncoplastic breast surgery: a guide to good practice. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47:2272-85.
42. Halsted WS. The results of radical operations for the cure of carcinoma of the Breast. *Ann Surg*. 1907;46:1-19.
43. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemian 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.
44. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013;310:1455-61.
45. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy vs standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:599-609.
46. Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C, Galimberti V, Porpiglia M, Agresti R, et al. Sentinel lymph node biopsy vs no axillary surgery in patients with small breast cancer and negative results on ultrasonography of axillary lymph nodes: the SOUND randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2023;9:1557-64.
47. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384:164-72.
48. Stachs A, Thi ATH, Dieterich M, Stubert J, Hartmann S, Glass A, et al. Assessment of ultrasound features predicting axillary nodal metastasis in breast cancer: The impact of cortical thickness. *Ultrasound Int Open*. 2015;1:E19-24.
49. Davey MG, O'Flaherty C, Cleere EF, Nohilly A, Phelan J, Ronane E, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma in situ: systematic review and meta-analysis. *BJSO*. 2022;6:zrac022.
50. Matsen CB, Hirsch A, Eaton A, Stempel M, Heerdt A, Van Zee KJ, et al. Extent of microinvasion in ductal carcinoma in situ is not associated with sentinel lymph node metastases. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:3330-5.
51. 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 B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:927-33.

52. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJH, 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.
53. Tinterri C, Gentile D, Gatzemeier W, Sagona A, Barbieri E, Testori A, et al. Preservation of axillary lymph nodes compared with complete dissection in T1–2 breast cancer patients presenting one or two metastatic sentinel lymph nodes: the SINODAR-ONE multicenter randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol.* 2022;29:5732-44.
54. de Boniface J, Filtenborg Tvedskov T, Rydén L, Szulkin R, Reimer T, Kühn T, et al. Omitting axillary dissection in breast cancer with sentinel-node metastases. *N Engl J Med.* 2024;390:1163-75.
55. Skarping I, Bendahl P-O, Szulkin R, Alkner S, Andersson Y, Bergkvist L, et al. Prediction of high nodal burden in patients with sentinel node-positive luminal ERBB2-negative breast cancer. *JAMA Surg.* 2024;159:1393-03.
56. Reimer T, Stachs A, Veselinovic K, Kühn T, Heil J, Polata S, et al. Axillary surgery in breast cancer — primary results of the INSEMA trial. *N Engl J Med.* 2025;392:1051-64.
57. Cocco D, Shah C, Wei W, Wilkerson A, Grobmyer SR, Al-Hilli Z. Axillary lymph node dissection can be omitted in patients with limited clinically node-positive breast cancer: a National Cancer Database analysis. *Br J Surg.* 2022;109:1293-9.
58. Chun JW, Kim J, Chung IY, Ko BS, Kim HJ, Lee JW, et al. Comparison of survival outcomes for axillary surgery extent based on intraoperative sentinel lymph node biopsy result after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;187:647-55.
59. Hortobagyi GN, Lacko A, Sohn J, Cruz F, Ruiz Borrego M, Manikhas A, et al. A phase III trial of adjuvant ribociclib plus endocrine therapy vs endocrine therapy alone in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: final invasive disease-free survival results from the NATALEE trial. *Ann Oncol.* 2025;36:149-57.
60. 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;38:3987-98.
61. Schmid P, Cortes J, Dent R, McArthur H, Pusztai L, Kümmel S, et al. Overall survival with pembrolizumab in early-stage triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2024;391:1981-91.
62. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380:617-28.
63. 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;14:609-18.
64. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CMB, Gaboury L, Sideris L, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol.* 2015;33:258-64.
65. Kuemmel S, Heil J, Rueland A, Seiberling C, Harrach H, Schindowski D, et al. A prospective, multicenter registry study to evaluate the clinical feasibility of targeted axillary dissection (TAD) in node-positive breast cancer patients. *Ann Surg.* 2022;276:e553-62.
66. Spring LM, Fell G, Arfe A, Sharma C, Greenup R, Reynolds KL, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2020;26:2838-48.
67. de Boniface J, Appelgren M, Szulkin R, Alkner S, Andersson Y, Bergkvist L, et al. Completion axillary lymph node dissection for the identification of pN2–3 status as an indication for adjuvant CDK4/6 inhibitor treatment: a post-hoc analysis of the randomised, phase 3 SENOMAC trial. *Lancet Oncol.* 2024;25:1222-30.
68. Sosa JA, Diener-West M, Gusev Y, Choti MA, Lange JR, Dooley WC, et al. Association between extent of axillary lymph node dissection and survival in patients with stage I breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 1998;5:140-9.
69. Axelsson CK, Mouridsen HT, Zedeler K. Axillary dissection of level I and II lymph nodes is important in breast cancer classification. *Eur J Cancer.* 1992;28:1415-8.
70. Heidinger M, Knauer M, Tausch C, Weber WP. Tailored axillary surgery — a novel concept for clinically node positive breast cancer. *Breast.* 2023;69:281-9.
71. Guo X, Zhang J, Gong X, Wang J, Dai H, Jiao D, et al. Axillary lymph node dissection in triple-negative or HER2-positive breast cancer patients with clinical N2 achieving pathological complete response after neoadjuvant therapy: is it necessary? *Breast.* 2024;73:103671.
72. Roach EA, Weil CR, Cannon G, Grant J, Van Meter M, Boothe D. The role of axillary lymph node dissection vs sentinel lymph node dissection in breast cancer patients with clinical N2b–N3c disease who receive adjuvant radiotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2024;31:4527-39.
73. Schipper RJ, de Bruijn A, van der Sangen MJC, Bloemen JG, van den Hoven I, Scheepers EEM, et al. Oncologic outcomes of de-escalating axillary treatment in clinically node-positive breast cancer patients treated with neoadjuvant systemic therapy — a two center cohort study. *Eur J Surg Oncol.* 2024;50:108472.
74. Cabioğlu N, Karanlık H, Iğci A, Muslumanoglu M, Gulcelik MA, Uras C, et al. Breast cancer recurrence in initially clinically node-positive patients undergoing sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in the NEOSENTITURK-Trials MF18-02/18-03. *Ann Surg Oncol.* 2025;32:952-66.
75. Samiei S, Simons JM, Engelen SME, Beets-Tan RGH, Classe JM, Smidt ML. Axillary pathologic complete response after neoadjuvant systemic therapy by breast cancer subtype in patients with initially clinically node-positive disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg.* 2021;156:e210891.
76. 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.
77. Esgueva A, Siso C, Espinosa-Bravo M, Sobrido C, Miranda I, Salazar JP, et al. Leveraging the increased rates of pathologic complete response after neoadjuvant treatment in breast cancer to de-escalate surgical treatments. *J Surg Oncol.* 2021;123:71-9.
78. Bruce E, Elsberger B. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. En: Wyld L, Cutress RI, Morgan J, editores. *50 Landmark Papers Every Breast Surgeon Should Know.* Boca Raton: CRC Press; 2024. p. 67-71.
79. Dixon JM, Grewar J, Twelves D, Graham A, Martínez-Pérez C, Turnbull A. Factors affecting the number of sentinel lymph nodes removed in patients having surgery for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;184:335-43.
80. Clough KB, Nasr R, Nos C, Vieira M, Inguenault C, Poulet B. New anatomical classification of the axilla with implications for sentinel node biopsy. *Br J Surg.* 2010;97:1659-65.
81. Coroneos CJ, Woodward WA, Wong FC, Caudle AS, Shaitelman SF, Kuerer HM, et al. Anatomy and physiology of the sentinel lymph nodes of the upper extremity: implications for axillary reverse mapping in breast cancer. *J Surg Oncol.* 2021;123:846-53.
82. Wijaya WA, Peng J, He Y, Chen J, Cen Y. Clinical application of axillary reverse mapping in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2020;53:189-200.
83. 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;19:93.
84. Luze H, Nischwitz SP, Wurzer P, Winter R, Spindel S, Kamolz LP, et al. Assessment of mastectomy skin flaps for immediate reconstruction with implants via thermal imaging — a suitable, personalized approach? *J Pers Med.* 2022;12:740.
85. Pruimboom T, Schols RM, Van Kuijk SMJ, Van der Hulst RRWJ, Qiu SS. Indocyanine green angiography for preventing postoperative mastectomy skin flap necrosis in immediate breast reconstruction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(4):CD013280.
86. 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.
87. Regan JP, Casaubon JT. Breast reconstruction. 2023 Jul 23. En: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470317/>.
88. Kronowitz SJ. Delayed-immediate breast reconstruction: technical and timing considerations. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125:463-74.
89. De Alcantara Filho P, Capko D, Barry JM, Morrow M, Pusic A, Sacchini VS. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk-reducing surgery: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:3117-22.
90. Acea Nebril B, García Novoa A, García Jiménez L, Díaz Carballeda C, Bouzón Alejandro A, Conde Iglesias C. Reconstrucción mamaria inmediata mediante implante prepectoral de poliuretano. Resultados preliminares del estudio prospectivo PreQ-20. *Cir Esp.* 2023;101:187-97.
91. Rancati AO, Angrigiani CH, Hammond DC, Nava MB, González EG, Dorr JC, et al. Direct to implant reconstruction in nipple sparing mastectomy: patient selection by preoperative digital mammogram. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2017;5:e1369.
92. DeGeorge BR, Ning B, Salopek LS, Pinos-Fernández A, Rodeheaver GT, Peirce-Cottler S, et al. Advanced imaging techniques for investigation of acellular dermal matrix biointegration. *Plast Reconstr Surg.* 2017;139:395-405.
93. Urban C, González E, Fornazari A, Berman G, Spautz C, Kuroda F, et al. Prepectoral direct-to-implant breast reconstruction without placement of acellular dermal matrix or mesh after nipple-sparing mastectomy. *Plast Reconstr Surg.* 2022;150:973-83.
94. Shamoun F, Asaad M, Hanson SE. Oncologic safety of autologous fat grafting in breast reconstruction. *Clin Breast Cancer.* 2021;21:271-7.

95. Kronowitz SJ, Mandujano CC, Liu J, Kuerer HM, Smith B, Garvey P, et al. Lipofilling of the breast does not increase the risk of recurrence of breast cancer: a matched controlled study. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137:385-93.
96. Rigotti G, Marchi A, Galiè M, Baroni G, Benati D, Krampera M, et al. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119:1409-22.
97. Patel NG, Ramakrishnan V. Microsurgical tissue transfer in breast reconstruction. *Clin Plast Surg*. 2017;44:345-59.
98. 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.
99. Gilmour A, Cutress R, Gandhi A, Harcourt D, Little K, Mansell J, et al. Oncoplastic breast surgery: a guide to good practice. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47:2272-85.
100. 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.
101. Pont LP, Marcelli S, Robustillo M, Song D, Grandes D, Martin M, et al. Immediate breast reconstruction with abdominal free flap and adjuvant radiotherapy: evaluation of quality of life and outcomes. *Plast Reconstr Surg*. 2017;140:681-90.
102. Bartlett E, Spiegel AJ. Breast reconstruction with non-abdominal-based free tissue flaps. En: *Operative Plastic Surgery*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Oxford Academic; 2019. p. 245-275.
103. Kronowitz SJ. Redesigned gluteal artery perforator flap for breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2008;121:728-34.
104. Mericli AF, Sharabi SE. Breast implants and radiation. *Semin Plast Surg*. 2019;33:240-6.
105. Jaggi R, Jiang J, Momoh AO, Alderman A, Giordano SH, Buchholz TA, et al. Complications after mastectomy and immediate breast reconstruction for breast cancer: a claims-based analysis. *Ann Surg*. 2016;263:219-27.
106. Escandón JM, Butterfield JA, Christiano JG, Gooch JC, Olzinski AT, Prieto PA, et al. Wise pattern versus transverse pattern mastectomy in two-stage implant-based breast reconstruction: a propensity score-matched analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2023;152(4S):69S-80S.
107. Parmeshwar N, Knox JA, Piper ML. Evaluation of pre-pectoral direct-to-implant breast reconstruction with post-mastectomy radiation: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2025;14:5004.
108. Naoum GE, Salama L, Niemierko A, Lavajo Viera B, Belkacemi Y, Colwell AS, 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;106:514-24.
109. Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast, ovarian and pancreatic, version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19:77-102.
110. National Cancer Institute. Breast cancer risk assessment tool: Online calculator (the Gail Model). Disponible en: <https://bcrisktool.cancer.gov/>.
111. Hunt KK, Euhus DM, Boughey JC, Chaggar AB, Feldman SM, Hansen NM, et al. Society of Surgical Oncology Breast Disease Working Group statement on prophylactic (risk-reducing) mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:375-97.
112. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*. 2001;345:159-64.
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, Morrow M, Jaggi R. Contralateral prophylactic mastectomy. *N Engl J Med*. 2017;377:1288-91.
115. Malekpour M, Malekpour F, Wang HT. Breast reconstruction: review of current autologous and implant-based techniques and long-term oncologic outcome. *World J Clin Cases*. 2023;11:2201-12.
116. Amor Pan JR, Barón Duarte FJ, Regueiro García A, Vázquez Rivera F. 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, Sánchez MA, Masetti R. 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, Flitcroft K. Contralateral prophylactic mastectomy for unilateral breast cancer in women at average risk: systematic review of patient reported outcomes. *Psychooncology*. 2020;29:960-73.
120. Taxbro K. Vascular access cancer patients — Clinical implications. *Linköping Universitet*; 2019.
121. Duggan C, Hernon O, Dunne R, McInerney V, Walsh SR, Lowery A, et al. Vascular access device type for systemic anti-cancer therapies in cancer patients: a scoping review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2024;196:104277.
122. Robinson A, Souied O, Bota AB, Levasseur N, Stober C, Hilton J, et al. Optimal vascular access strategies for patients receiving chemotherapy for early-stage breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;171:607-60.
123. Chen N, Yang Q, Li YF, Guo Q, Huang DY, Peng JL. Cost-utility analysis of different venous access devices in breast cancer patients: a decision-based analysis model. *BMC Health Serv Res*. 2023;23:497.
124. Sousa B, Furlanetto J, Hutka M, Gouveia P, Wuerstlein R, Mariz JM, et al. Central venous access in oncology: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl 5):152-68.
125. Akhtar N, Lee L. Utilization and complications of central venous access devices in oncology patients. *Curr Oncol*. 2021;28:367-77.
126. Janatolmakan M, Awys L, Khatony A. Cancer patients' experience with implanted venous ports: a qualitative descriptive study. *J Vas Nurs*. 2024;42:74-9.
127. de Sousa Custódio C, Ciol MA, de Sousa SLN, Resende Simino GP, dos Reis PED, Vasques CI. Evaluation of a peripheral vein for intravenous chemotherapy: a prospective observational study. *Enferm Glob*. 2022;21:37-45.
128. Heggie R, Jaiswal N, McCartney E, Moss J, Menne T, Jones B, et al. Central venous access devices for the delivery of systemic anticancer therapy: an economic evaluation. *Value Health*. 2024;27:7-14.
129. Wu O, McCartney E, Heggie R, Germeri E, Paul J, Souliis E, et al. Venous access devices for the delivery of long-term chemotherapy: the CAVA three-arm RCT. *Health Technol Assess*. 2021;25:1-126.
130. Machat S, Eisenhuber E, Pfarl G, Stübler J, Koelblinger C, Zacherl J, et al. Complications of central venous port systems: a pictorial review. *Insights Imaging*. 2019;10:86.
131. Walser EM. Venous access ports: indications, implantation technique, follow-up, and complications. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012;35:751-64.
132. Vélez AB. Cephalic vein cut down for total implantable venous access ports: a retrospective review of a single institution series. *EJVES Vasc Forum*. 2023;59:2-7.
133. Otsubo R, Yano H, Matsumoto M, Tanaka A, Nonaka T, Hidaka S, et al. Comparison of central venous port procedures between puncture vs. cut-down and residents vs. senior surgeons. *In Vivo*. 2021;35:1197-204.
134. 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.
135. 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;379:111-21.
136. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, 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.
137. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. Breast Cancer, Version 4.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16:310-20.
138. Aebi S, Davidson T, Gruber G, Cardoso F; ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011;22 (Suppl 6):vi12-24.
139. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ; Panel Members. 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.
140. Chávez-MacGregor M, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Giordano SH. Delayed initiation of adjuvant chemotherapy among patients with breast cancer. *JAMA Oncol*. 2016;2:322-9.
141. Morante Z, Ruiz R, Araujo JM, Pinto JA, de la Cruz-Ku G, Urrunaga-Pastor D, et al. Impact of the delayed initiation of adjuvant chemotherapy in the outcome of triple-negative breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2021;21:239-46.e4.
142. 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.
143. De Laurentis M, Cancellato G, D'Agostino D, Giuliano M, Giordano A, Montagna E, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2008;26:44-53.
144. Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, 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;33:2353-60.
145. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 2008;358:1663-71.
146. von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, Schütte M, Hilfrich J, Blohmer JU, 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 GEPAR DUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol*. 2005;23:2676-85.

147. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol.* 2003;21:1431-9.
148. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group EBCTCG. Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet.* 2019;393:1440-52.
149. Matikas A, Möbus V, Greil R, Andersson A, Steger GG, Untch M, et al. Tailored dose-dense vs standard adjuvant chemotherapy for high-risk early breast cancer: end-of-study results of the randomized PANTHER Trial. *J Clin Oncol.* 2024;42:3077-82.
150. 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.
151. Geyer CE Jr, Bandos H, Rastogi P, Jacobs SA, Robidoux A, Fehrenbacher L, 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;193:555-64.
152. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group; Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. 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.
153. Garutti M, Grigoletto G, Botticelli A, Buzzatti G, De Angelis C, Gerrata L, et al. Definition of high-risk early hormone-positive HER2-negative breast cancer: a consensus review. *Cancers (Basel).* 2022;14:1898.
154. Nguyen TT, Hoskin TL, Day CN, Habermann EB, Goetz MP, Boughey JC. Factors influencing use of hormone therapy for ductal carcinoma in situ: a national cancer database study. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:2989-98.
155. Margolese RG, Cecchini RS, Julian TB, Ganz PA, Costantino JP, Vallow LA, et al. Anastrozole vs 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;387:849-56.
156. Bowles EJA, Ramin C, Vo JB, Feigelson HS, Gander JC, Veiga LHS, et al. Endocrine therapy initiation among women diagnosed with ductal carcinoma in situ from 2001 to 2018. *Breast Cancer Res Treat.* 2024;208:577-87.
157. Müller V, Fasching PA, Nabieva N, Fehm TN, Thill M, Schmidt M, et al. Systemic therapy of premenopausal patients with early stage hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer — controversies and standards in healthcare. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2023;83:673-85.
158. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. 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;381:805-16.
159. Francis PA, Fleming GF, Lång I, Ciruelos EM, Bonnefoi HR, Bellet M, et al. Adjuvant endocrine therapy in premenopausal breast cancer: 12-year results from SOFT. *J Clin Oncol.* 2023;41:1370-5. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2023;41:4187.
160. Pagani O, Francis PA, Fleming GF, Walley BA, Viale G, Colleoni M, et al. Absolute improvements 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.
161. He P, Li J, Chen M, Huang M, Qiu Y, Cai Q, et al. Comparative efficacy and safety of extended adjuvant endocrine therapy for hormone receptor-positive early breast cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2024;203:13-28.
162. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campono M, Neven P, 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;24:77-90.
163. Goetz MP, Cicin I, Testa L, Tolanev SM, Huober J, Guarneri V, et al. Impact of dose reductions on adjuvant abemaciclib efficacy for patients with high-risk early breast cancer: analyses from the monarchE study. *NPJ Breast Cancer.* 2024;10:34.
164. Slamon D, Lipatov O, Nowecki Z, McAndrew N, Kukielka-Budny B, Stroyakovskiy D, et al. Ribociclib plus endocrine therapy in early breast cancer. *N Engl J Med.* 2024;390:1080-91.
165. Andre F, Ismaila N, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, Damodaran S, et al. Biomarkers for adjuvant endocrine and chemotherapy in early-stage breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2022;40:1816-37.
166. Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K, Zhang Y, Ahmed I, Piper T, 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;30:1776-83.
167. Corona SP, Roviello G, Strina C, Milani M, Madaro S, Zanoni D, et al. Efficacy of extended aromatase inhibitors for hormone-receptor-positive breast cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials. *Breast.* 2019;46:19-24.
168. Freedman RA, Caswell-Jin JL, Hassett M, Somerfield MR, Giordano SH; Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer Guideline Expert Panel. Optimal adjuvant chemotherapy and targeted therapy for early breast cancer-cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol.* 2024;42:2233-5.
169. Zardavas D, Tryfonidis K, Goulioti TM, Sotiriou C, Piccart M. Targeted adjuvant therapy in breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016;16:1263-75.
170. Dahabreh IJ, Linardou H, Siannis F, Fountzilias G, Murray S. 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.
171. Gianni L, Dafni U, Gelber RD, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, 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 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12:236-44.
172. Pérez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol.* 2014;32:3744-52.
173. Lambertini M, Pondé NF, Solinas C, de Azambuja E. Adjuvant trastuzumab: a 10-year overview of its benefit. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17:61-74.
174. Slamon DJ, Eiermann W, Robert NJ, Giermek J, Martin M, Jasiowka M, et al. Ten year follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer. *Cancer Res.* 2016;76(4 Suppl):Abstract S5-04.
175. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Gralow JR, Kaufman PA, Visscher DW, et al. Sequential versus concurrent trastuzumab in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:4491-7.
176. Jackisch C, Piccart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, 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):Abstract PD5-01.
177. Pivot X, Romieu G, Debléd M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, et al. 6 Months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:741-8.
178. Tolanev SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2015;372:134-41.
179. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2017;377:122-31.
180. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, de Azambuja E, Clark E, Eidmann H, 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 vs chemotherapy plus trastuzumab plus placebo as adjuvant therapy in patients with operable HER2-positive early breast cancer. *Cancer Res.* 2020;80(4 Suppl):Abstract GS1-04.
181. Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A, Viale G, Bines J, Piccart M, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer in the APHINITY trial: third interim overall survival analysis with efficacy update. *J Clin Oncol.* 2024;42:3643-51.
182. Chan A, Delaloge S, Holmes FA, Moy B, Iwata H, Harvey VJ, 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.
183. Martin M, Holmes FA, Ejlersten B, Delaloge S, Moy B, Iwata H, 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;18:1688-700.
184. Chan A, Moy B, Mansi J, Iwata H, Chia SKL, Holmes FA, 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;21:80-91.e7.
185. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Abstract GS1-05: Trial Assigning Individualized Options for Treatment (TAILORx): an update including 12-year event rates. San Antonio Breast Cancer Symposium; 2022 Dec 6; San Antonio, TX. *Cancer Res.* 2023;83(5 Suppl):GS1-05.
186. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, et al. 21-gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;385:2336-47.
187. Piccart M, van't Veer LJ, Poncet C, Lopes Cardozo J, Delaloge S, Pierga JY, 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.

188. Sestak I, Martín M, Dubsy P, Kronenwett R, Rojo F, Cuzick J, 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.
189. Filipits M, Rudas M, Jakesz R, Dubsy P, Fitzal F, Singer CF, 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.
190. Penault-Llorca F, Dalenc F, Chabaud S, Ferrero JM, Mouret-Reynier MA, Lortholary A, et al. Prognostic value of EndoPredict test in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative primary breast cancer screened for the randomized, double-blind, phase III UNIRAD trial. *ESMO Open.* 2024;9:1003443.
191. Laenkholm AV, Jensen MB, Eriksen JO, Rasmussen BB, Knoop AS, Buckingham W, 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.
192. Rajan KK, Fairhurst K, Birkbeck B, Novintan S, Wilson R, Savović J, et al. Overall survival after mastectomy vs breast-conserving surgery with adjuvant radiotherapy for early-stage breast cancer: Meta-analysis. *BJs Open.* 2024;8:zrae040.
193. De Rose F, De Santis MC, Lucidi S, Colciago RR, Marino L, Cucciarelli F, et al. Dose constraints in breast cancer radiotherapy: a critical review. *Radiother Oncol.* 2025;202:110591.
194. Puckett LL, Kodali D, Solanki AA, Park JH, Katsoulakis E, Kudner R, et al. Consensus quality measures and dose constraints for breast cancer from the Veterans Affairs Radiation Oncology Quality Surveillance Program and American Society for Radiation Oncology Expert Panel. *Pract Radiat Oncol.* 2023;13:217-30.
195. Shaitelman SF, Anderson BM, Arthur DW, Bazan JG, Bellon JR, Bradfield L, et al. Partial breast irradiation for patients with early-stage invasive breast cancer or ductal carcinoma in situ: an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2024;14:112-32. Erratum in: *Pract Radiat Oncol.* 2024;14:613.
196. De la Mata D, Santiago-Concha BG, Bargalló-Rocha JE, Robles-Vidal CD, Gómez-Pue D, Castorena-Rojí G, et al. Outcomes from real-world data on intraoperative electronic radiotherapy for the treatment of early-stage breast cancer: long-term recurrence and survival outcomes from a single center. *Int J Breast Cancer.* 2024;2024:6207762.
197. Rubini D, Gagliardi F, Menditti VS, D'Ambrosio L, Gallo P, D'Onofrio I, et al. Genetic profiling in radiotherapy: a comprehensive review. *Front Oncol.* 2024;14:1337815.
198. Arenas M, Bölükbaşı Y, Boersma LJ, Offersen B, Kouloulis V, Palumbo I, et al. The 2024 Assisi think tank on breast cancer: focus on the use of a tumour bed boost after breast conserving therapy. *Breast.* 2025;80:10388.
199. Boughey JC, Rosenkranz KM, Ballman KV, McCall L, Haffty BG, Cuttino LW, et al. Local recurrence after breast-conserving therapy in patients with multiple ipsilateral breast cancer: results from ACOSOG Z11102 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2023;41:3184-93.
200. Weber WP, Hanson SE, Wong DE, Heidinger M, Montagna G, Cafferty FH, et al. Personalizing locoregional therapy in patients with breast cancer in 2024: tailoring axillary surgery, escalating lymphatic surgery, and implementing evidence-based hypofractionated radiotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2024;44:e438776.
201. Weber WP, Gentilini OD, Morrow M, Montagna G, de Boniface J, Fitzal F, et al. Uncertainties and controversies in axillary management of patients with breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2023;117:102556.
202. Mamounas E, Bandos H, White J, Julian T, Khan A, Shaitelman S, et al. Abstract GS02-07: Loco-regional irradiation in patients with biopsy-proven axillary node involvement at presentation who become pathologically node-negative after neoadjuvant chemotherapy: primary outcomes of NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304. 2023 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 5-9, 2023; San Antonio, Texas. *Cancer Res.* 2024;84(9 Suppl):GS02-07.
203. Bartels SAL, Donker M, Poncet C, Sauvé N, Straver ME, van de Velde CJH, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer: 10-year results of the randomized controlled EORTC 10981-22023 AMAROS trial. *J Clin Oncol.* 2023;41:2159-65.
204. Anderson S, Peters AL, Lumsden G, Alhasso A, Cartwright D, O'Brien O, et al. Clinical experience of axillary radiotherapy for node-positive breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2024;36:98-106.
205. Kaidar Person O, Tramm T, Kuehn T, Gentilini O, Prat A, Montay Gruel P, et al. Optimising of axillary therapy in breast cancer: lessons from the past to plan for a better future. *Radiol Med.* 2024;129:315-27.
206. Kunkler I, Russell N, Anderson N, Muturi F, van Tienhoven G, Cameron D, et al. Abstract GS2-03: Does postmastectomy radiotherapy in 'intermediate-risk' breast cancer impact overall survival? 10-year results of the BIG 2-04 MRC SUPREMO randomised trial: on behalf of the SUPREMO trial investigators. 2024 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10-13, 2024; San Antonio, TX. *Clin Cancer Res.* 2025;31(12 Suppl):GS2-03.
207. Vuong B, Jacinto AI, Chang SB, Kuehner GE, Savitz AC. Contemporary review of the management and treatment of young breast cancer patients. *Clin Breast Cancer.* 2024;24:663-75.
208. Chapman BV, Liu D, Shen Y, Olamigoke OO, Lakomy DS, Barrera AMG, et al. Breast radiation therapy-related treatment outcomes in patients with or without germline mutations on multigene panel testing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022;112:437-44.
209. Loibl S, Denkert C, von Minckwitz G. Neoadjuvant treatment of breast cancer — clinical and research perspective. *Breast.* 2015;24(Suppl 2):S73-7.
210. Kodali A, Gadi VK. Preoperative systemic therapy for breast cancer. *Surg Clin North Am.* 2023;103:201-17.
211. Caudle AS, Bedrosian I, Milton DR, DeSnyder SM, Kuerer HM, Hunt KK, 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;24:2925-34.
212. Chiba A, Hoskin TL, Hallberg EJ, Cogswell JA, Heins CN, Couch FJ, 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;23:3232-8.
213. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, Loibl S, Munster P, Bruzzone M, 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;36:1981-90.
214. Korde LA, Somerfield MR, Carey LA, Crews JR, Denduluri N, Hwang ES, et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol.* 2021;39:1485-505.
215. Minckwitz G, Untch M, Nüesch E, Loibl S, Kaufmann M, Kümel S, 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;125:145-56.
216. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* 2018;19:27-39.
217. Simons JM, Jacobs JG, Roijers JP, Beek MA, Boonman-de Winter LJM, Rijken AM, et al. Disease-free and overall survival after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: breast-conserving surgery compared to mastectomy in a large single-centre cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;185:441-51.
218. Cain H, Macpherson IR, Beresford M, Pinder SE, Pong J, Dixon JM. Neoadjuvant therapy in early breast cancer: treatment considerations and common debates in practice. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2017;29:642-52.
219. Blondeaux E, Poggio F, Del Mastro L. Role of dose-dense chemotherapy in high-risk early breast cancer. *Curr Opin Oncol.* 2019;31:480-5.
220. Su D, Zhang T, Huang H, Su X, Li Y, Wei X, et al. Selection of breast cancer subtypes to improve benefits of intensive dose-dense chemotherapy: a systematic meta-analysis. *Oncol Lett.* 2023;27:4.
221. Le D, Vargo C, Collins S, Williams N, Palettas M, Berger M. Impact of dose intensity on pathologic complete response rate in HER2-positive breast cancer patients receiving neoadjuvant docetaxel, carboplatin, trastuzumab and pertuzumab (TCHP). *Target Oncol.* 2022;17:167-75.
222. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382:810-21.
223. Burstein HJ, Curigliano G, Thürlimann B, Weber WP, Poortmans P, Regan MM, 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;32:1216-35.
224. Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S, Pluchinotta A, De Matteis A, Maiorino L, et al. Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. *Ann Oncol.* 2003;14:414-20.
225. Montagna G, Sevilimedu V, Fornier M, El-Tamer M, Morrow M, Barrio AV. How effective is neoadjuvant endocrine therapy (NET) in downstaging the axilla and achieving breast-conserving surgery? *Ann Surg Oncol.* 2020;27:4702-10.
226. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Zamanova SA, Stepanshin YG, Popova RT, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer.* 2007;110:244-54.
227. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol.* 2005;23:5108-16.
228. Llombart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, Dalenc F, Gil-Gil M, Ruiz-Borrego M, et al. Fulvestrant-palbociclib vs letrozole-palbociclib as initial therapy for endocrine-sensitive, hormone receptor-positive, ERBB2-negative advanced breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2021;7:1791-9.
229. Harbeck N. Neoadjuvant and adjuvant treatment of patients with HER2-positive early breast cancer. *Breast.* 2022;62(Suppl 1):S12-6.

230. Geyer CE Jr, Untch M, Huang CS, Mano MS, Mamounas EP, Wolmark N, et al. Survival with trastuzumab emtansine in residual HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2025;392:249-57.
231. Pusztai L, Denkert C, O'Shaughnessy J, Cortes J, Dent R, McArthur H, et al. Event-free survival by residual cancer burden with pembrolizumab in early-stage TNBC: exploratory analysis from KEYNOTE-522. *Ann Oncol.* 2024;35:429-36.
232. Giordano SH, Franzoi MAB, Temin S, Anders CK, Chandarlapaty S, Crews JR, et al. Systemic Therapy for Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2022;40(23):2612-2635.
233. Barchiesi G, Mazzotta M, Krasniqi E, Pizzuti L, Marinelli D, Capomolla E, et al. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer: current knowledge and future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2020;21:3528.
234. Reig B, Heacock L, Lewin A, Cho N, Moy L. Role of MRI to assess response to neoadjuvant therapy for breast cancer. *J Magn Reson Imaging.* 2020;52(6).
235. Goorts B, Dreuning KMA, Houwers JB, Kooreman LFS, Boerma EG, Mann RM, et al. MRI-based response patterns during neoadjuvant chemotherapy can predict pathological (complete) response in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2018;20:34.
236. Scheel JR, Kim E, Partridge SC, Lehman CD, Rosen MA, Bernreuter WK, et al. MRI, clinical examination, and mammography for preoperative assessment of residual disease and pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: ACRIN 6657 Trial. *AJR Am J Roentgenol.* 2018;210:1376-85.
237. Park KU, Somerfield MR, Anne N, Brackstone M, Conlin AK, Couto HL, et al. Sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2025;43:1720-41.
238. Chen W, Pang L, Jin X, Chen H, Huang J. Targeted axillary dissection using carbon marking for patients with node-positive breast cancer following neoadjuvant therapy (TADCOM): study protocol for a prospective, multicenter, randomized controlled trial. *BMC Cancer.* 2024;24:1276.
239. Mango VL, Wynn RT, Feldman S, Friedlander L, Desperito E, Patel SN, et al. Beyond wires and seeds: reflector-guided breast lesion localization and excision. *Radiology.* 2017;284:365-71.
240. Caudle AS, González-Angulo AM, Hunt KK, Pusztai L, Kuerer HM, Mitendorf EA, et al. Impact of progression during neoadjuvant chemotherapy on surgical management of breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:932-8.
241. Maire M, Debled M, Petit A, Fournier M, Macgrogan G, Quenel-Thueux N, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for locally advanced breast cancer: safety and efficacy of reverse sequence compared to standard technique? *Eur J Surg Oncol.* 2022;48:1699-705.
242. Grace CA, McKay MJ. Contemporary issues in postmastectomy radiotherapy: a brief review. *J Clin Med.* 2024;13:7545.
243. Nielsen AWM, Thorsen LBJ, Özcan D, Matthiessen LW, Maae E, Milo MLH, et al. Internal mammary node irradiation in 4541 node-positive breast cancer patients treated with newer systemic therapies and 3D-based radiotherapy (DBCG IMN2): a prospective, nationwide, population-based cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2024;49:101160.
244. Refsgaard L, Buhl ES, Nielsen AWM, Thomsen MS, Andersen K, Jensen I, et al. Quality assurance of internal mammary node irradiation in the DBCG IMN2 study. *Radiother Oncol.* 2025;202:110600.
245. Malhotra S, Tadros AB. New strategies for locally advanced breast cancer: a review of inflammatory breast cancer and nonresponders. *Clin Breast Cancer.* 2024;24:301-9.
246. Rogé M, Kirova Y, Lévêque E, Guigo M, Johnson A, Nebbache R, et al. Impact of radiation therapy modalities on loco-regional control in inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2024;120:496-507.
247. Stauder MC. Radiation for inflammatory breast cancer: Updates. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2024;384:25-46.
248. Verma S, Young S, Boldt G, Blanchette P, Lock M, Helou J, et al. Immunotherapy and radiation therapy sequencing in breast cancer: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2024;118:1422-34.
249. Meattini I, Becherini C, Caini S, Coles CE, Cortes J, Curigliano G, et al. International multidisciplinary consensus on the integration of radiotherapy with new systemic treatments for breast cancer: European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO)-endorsed recommendations. *Lancet Oncol.* 2024;25:e73-e83.
250. Mangesius J, Minasch D, Fink K, Nevinny-Stickel M, Lukas P, Ganswindt U, et al. Systematic risk analysis of radiation pneumonitis in breast cancer: role of cotreatment with chemo-, endocrine, and targeted therapy. *Strahlenther Onkol.* 2023;199:67-77.
251. Debbi K, Grellier N, Loganadane G, Boukhobza C, Mahé M, Cherif MA, et al. Interaction between radiation therapy and targeted therapies in HER2-positive breast cancer: literature review, levels of evidence for safety and recommendations for optimal treatment sequence. *Cancers (Basel).* 2023;15:2278.
252. Kubeczko M, Gabry D, Gawkowska M, Polakiewicz-Gilowska A, Cortez AJ, Krzywon A, et al. Safety and feasibility of radiation therapy combined with CDK4/6 inhibitors in the management of advanced breast cancer. *Cancers (Basel).* 2023;15:690.
253. Low JM, Rodríguez-Berriguete G, Higgins GS. Repurposing radiosensitizing medicines for radiotherapy: an overview. *BMJ Oncol.* 2024;3:e000192.
254. Bouziane J, Loap P, Cao K, Allali S, Gounane Y, Loganadane G, et al. Concurrent use of trastuzumab deruxtecan and radiation therapy in HER2-positive and HER2-low metastatic breast cancer: a single-center experience and review of the literature. *Am J Clin Oncol.* 2024;47:580-4.
255. Baude J, Dendale R, Cao K, Fourquet A, Kirova Y. Tolerance and oncological outcomes of in-field reirradiation for locally recurrent breast cancer: a long-term single-center experience. *Cancers (Basel).* 2023;15:4515.
256. Leonardi MC, Arculeo S, Frassoni S, Zerella MA, Gerardi MA, Fodor C, et al. Hypofractionated partial breast reirradiation in the conservative retreatment of breast cancer local recurrence. *Pract Radiat Oncol.* 2025;15:31-47.
257. Rakotosamimanana M, Hannoun-Lévi JM, Rivera S. Réirradiation des récidives de carcinomes mammaires. *Cancer Radiother.* 2024;28:586-90.
258. Abeloos CH, Purswani JM, Galavis P, McCarthy A, Hitchen C, Choi JI, et al. Different re-irradiation techniques after breast-conserving surgery for recurrent or new primary breast cancer. *Curr Oncol.* 2023;30:1151-63.
259. Wong YM, Koh CWY, Lew KS, Chua CGA, Nei W, Tan HQ, et al. A review on fetal dose in radiotherapy: a historical to contemporary perspective. *Phys Med.* 2023;105:102513.
260. Maita KC, Torres-Guzmán RA, Ávila FR, García JP, Rinker BD, Ho OA, et al. Technical consideration for breast reconstruction in patients requiring neoadjuvant or adjuvant radiotherapy: a narrative review. *Ann Transl Med.* 2023;11:417.
261. Wong JS, Uno H, Tramontano AC, Fisher L, Pellegrini CV, Abel GA, et al. Hypofractionated vs conventionally fractionated postmastectomy radiation after implant-based reconstruction: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2024;10:1370-8.
262. Fozza A, De Rose F, De Santis MC, Meattini I, Meduri B, D'Angelo E, et al. Technological advancements and future perspectives in breast cancer radiation therapy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2023;23:407-19.
263. Alsaihaty Z, Abdul Manan H, Sabarudin A, Yahya N. Hybrid treatment planning for chest wall irradiation utilizing three-dimensional conformal radiotherapy (3DCRT), intensity-modulated radiation therapy (IMRT), and volumetric modulated arc therapy (VMAT): a systematic review. *Cureus.* 2024;16:e59583.