

Consenso Intersociedades: Neoadyuvancia en Cáncer de Mama

Sociedades Participantes

- Sociedad Argentina de Mastología (**SAM**)
- Asociación Argentina de Oncología Clínica (**AAOC**)
- Sociedad Argentina de Patología (**SAP**)
- Sociedad Argentina de Radiología (**SAR**)
- Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires (**SOGIBA**)
- Federación Argentina de Asociaciones de Radiología y Diagnóstico por Imágenes (**FAARDIT**)
- Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica (**SATRO**)
- Sociedad Argentina de Genética (**SAG**)

Índice

1. Introducción
2. Objetivos del tratamiento neoadyuvante (TNA)
3. Selección de pacientes
4. Evaluación previa al TNA
 - Evaluación clínica
 - Métodos por imágenes
 - Evaluación patológica
 - Otras prácticas sugeridas
 - Preservación de fertilidad
 - Estudios genéticos
5. Opciones de TNA
 - Pacientes con tumores luminales
 - Pacientes con tumores HER2+
 - Pacientes con tumores triple negativo (TN)
6. Imágenes post-TNA
7. Manejo quirúrgico post-TNA
8. Anatomía patológica post-TNA
9. Radioterapia
10. Actualizaciones

1. Introducción

El cáncer de mama constituye la neoplasia más frecuente en la mujer a nivel mundial, con más de 2.296.840 nuevos casos reportados en 2022 según datos de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la Organización Mundial de la Salud [1]. En Argentina específicamente, se registraron 21.631 casos durante el mismo período, según el Instituto Nacional del Cáncer [2].

El pronóstico luego del diagnóstico ha experimentado una mejora significativa en países de altos ingresos, donde se ha observado una disminución del 40% en la mortalidad entre 1980 y 2020. Esta mejora se debe principalmente a la implementación de programas de detección temprana y protocolos de tratamiento estandarizados [3]. Sin embargo, en países con recursos limitados como Argentina, la detección precoz y el acceso a tratamientos efectivos continúan representando un desafío.

La toma de decisiones en cáncer de mama, particularmente en el contexto de la neoadyuvancia, requiere un abordaje integral y colaborativo entre diferentes especialistas. Este equipo multidisciplinario incluye mastólogos, oncólogos, patólogos, radiólogos, radiooncólogos, genetistas y otros profesionales especializados. Este trabajo en equipo resulta fundamental para seleccionar adecuadamente a las pacientes, evaluar la respuesta al tratamiento y planificar las intervenciones más apropiadas.

La elaboración de consensos y el establecimiento de bases sólidas resulta fundamental para unificar criterios y optimizar el manejo de las pacientes. Este documento no pretende constituir un tratado sobre neoadyuvancia, sino establecer pautas que deberían seguirse para obtener los mejores resultados en el manejo de nuestras pacientes.

2. Objetivos del Tratamiento Neoadyuvante (TNA)

La neoadyuvancia en cáncer de mama se refiere al tratamiento sistémico que se administra antes de la cirugía. Este tratamiento puede incluir quimioterapia, terapia hormonal o terapias dirigidas, según las características específicas del tumor y la paciente.

En los últimos años se ha incrementado significativamente el número de pacientes sometidas a tratamiento neoadyuvante, debido a los múltiples beneficios que ofrece esta estrategia terapéutica:

Reducción del Tamaño Tumoral

El primer objetivo fundamental del tratamiento neoadyuvante consiste en la reducción del tamaño tumoral. Esta reducción facilita considerablemente la planificación quirúrgica y reconstructiva, permitiendo cirugías menos invasivas y, en algunos casos, convirtiendo tumores inicialmente inoperables en operables.

Además, la reducción tumoral permite desescalar los abordajes quirúrgicos, favoreciendo la conservación de la mama y disminuyendo también la agresividad quirúrgica en la axila. Este beneficio resulta especialmente importante para la calidad de vida de las pacientes y los resultados estéticos del tratamiento.

Evaluación de la Respuesta al Tratamiento

El segundo objetivo del tratamiento neoadyuvante radica en proporcionar información pronóstica y predictiva valiosa mediante la evaluación de la respuesta al tratamiento. La respuesta patológica completa (pCR, por sus siglas en inglés *pathologic complete response*) definida como la ausencia de tumor invasor residual en la mama y axila después del tratamiento, se correlaciona con una mayor supervivencia libre de enfermedad y mayor supervivencia global.

Las pacientes que alcanzan una pCR presentan un riesgo sustancialmente menor de recurrencia, especialmente en los subtipos triple negativo y HER2 positivo. Esta información pronóstica resulta fundamental para la planificación del tratamiento adyuvante posterior.

Adaptación del Tratamiento Posterior

El tercer objetivo consiste en la posibilidad de añadir terapias específicas en caso de respuestas insuficientes. El tratamiento neoadyuvante permite ajustar el tratamiento adyuvante según la respuesta observada, optimizando así el manejo individualizado de cada paciente.

Adaptación de Campos de Radiación

El tratamiento neoadyuvante también permite adaptar los campos de radiación según la respuesta obtenida, optimizando la planificación radioterápica posterior.

Tiempo para Estudios Adicionales

Finalmente, el tratamiento neoadyuvante brinda la oportunidad de realizar estudios de la herencia del cáncer, lo que puede influir significativamente en el manejo terapéutico y en la toma de decisiones quirúrgicas.

3. Selección de Pacientes

La selección apropiada de pacientes para neoadyuvancia debe basarse en criterios clínicos, patológicos y de imágenes, requiriendo siempre una evaluación multidisciplinaria exhaustiva.

Indicaciones de Neoadyuvancia

Las indicaciones establecidas para el tratamiento neoadyuvante incluyen diversas situaciones clínicas específicas [4,5,6]:

Cáncer de mama inoperable: Constituye una indicación absoluta para neoadyuvancia, ya que permite convertir tumores inicialmente irresecables en operables.

Cáncer de mama localmente avanzado: Esta categoría incluye tumores T3/T4 y/o compromiso axilar N2-N3, donde la neoadyuvancia puede facilitar significativamente el abordaje quirúrgico posterior.

Cáncer de mama inflamatorio: Independientemente del subtipo molecular, el carcinoma inflamatorio requiere tratamiento neoadyuvante como parte del manejo estándar.

Tumores triple negativos (TN) y HER2 positivos: La neoadyuvancia **es el estándar de cuidado** en tumores HER2+ y TN >2 cm o con compromiso axilar clínico. En tumores menores a 2 cm y axila negativa, la neoadyuvancia puede considerarse caso por caso, especialmente en pacientes con factores de alto riesgo.

Pacientes seleccionadas con cáncer operable: Pacientes inicialmente candidatas a mastectomía, pero con fuerte deseo de conservación mamaria, pueden beneficiarse de quimioterapia neoadyuvante para lograr reducción tumoral que permita cirugía conservadora segura.

Pacientes con indicación de adyuvancia: En pacientes con indicación establecida de quimioterapia adyuvante, se deberá valorar el eventual beneficio de la neoadyuvancia.

Contraindicaciones de Neoadyuvancia

Existen situaciones específicas donde la neoadyuvancia está contraindicada:

Tumores con carcinoma in situ extenso: Cuando no puede determinarse con certeza la presencia o extensión del componente infiltrante, la indicación de neoadyuvancia debe ser considerada con precaución, ya que puede dificultar la evaluación de respuesta al tratamiento.

Pacientes con tumores no palpables o clínicamente no evaluables: La imposibilidad de seguimiento clínico adecuado contraindica el uso de neoadyuvancia.

Pacientes con comorbilidades significativas: Aquellas con tumores operables, pero con comorbilidades que dificulten la adherencia o realización de los tratamientos no son candidatas apropiadas.

Situaciones Especiales

Ciertas situaciones requieren consideración individualizada del riesgo-beneficio:

Pacientes de edad avanzada: En adultas mayores con fragilidad funcional y tumores operables, la indicación de tratamiento neoadyuvante debe evaluarse cuidadosamente, ponderando el riesgo y el beneficio en cada caso. [7].

Tumores lobulillares: Estos casos deben discutirse individualmente. Los tumores lobulillares son generalmente luminales con muy baja respuesta a la quimioterapia, y presentan pocas posibilidades de conservación post neoadyuvancia en caso de estar indicada la mastectomía de inicio [8].

4. Evaluación Previa al TNA

Evaluación Clínica Previa al Tratamiento

La evaluación clínica previa al tratamiento neoadyuvante debe ser exhaustiva y sistemática, abarcando tanto la evaluación mamaria como ganglionar.

Evaluación Mamaria

Examen físico: Se debe realizar un examen exhaustivo de la mama y áreas ganglionares, detallando las características del tumor y adenopatías. La medición clínica del tamaño tumoral debe realizarse cuidadosamente durante el examen físico, utilizando una regla o compás de medición (*caliper* en inglés) si está disponible, documentando detalladamente las características y dimensiones del tumor.

Estudios por imágenes: La evaluación imagenológica debe incluir:

- **Mamografía con o sin tomosíntesis:** Constituye el estudio inicial tanto en tamizaje como diagnóstico en pacientes con sospecha de cáncer de mama.
- **Ecografía mamaria:** Se utiliza como complemento de la mamografía y como método de inicio en pacientes menores de 40 años con signos de sospecha.
- **Resonancia magnética mamaria con contraste:** Altamente recomendada para la evaluación previa al tratamiento neoadyuvante.
- **Punción biopsia con aguja gruesa:** De lesiones sospechosas y colocación de clip para marcación.
- **Biopsia histológica y panel inmunohistoquímico (ER, PR, HER2, Ki67):** Solicitar de inicio para caracterización completa del tumor.

Evaluación de Ganglios Regionales

Examen físico: Evaluación sistemática de todas las áreas ganglionares.

Estudio por imágenes:

- **Ecografía de áreas ganglionares:** Para identificar ganglios sospechosos.
- **Biopsia y marcación:** Si los ganglios se encuentran alterados, se debe realizar punción biopsia y marcación correspondiente.

Métodos por Imágenes Previos al Inicio del Tratamiento Neoadyuvante

En pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, los estudios por imágenes previos al tratamiento neoadyuvante tienen como principal objetivo definir con precisión la extensión locorregional de la enfermedad y valorar la existencia de enfermedad a distancia. En esta etapa, resulta fundamental estimar:

- Tamaño de la lesión principal,
- Identificar la presencia de multifocalidad, multicentricidad o bilateralidad,
- Evaluar el compromiso de los ganglios axilares y de la cadena mamaria interna.

Antes de iniciar el tratamiento, se recomienda marcar el tumor principal con un clip metálico, así como realizar biopsia y marcación de lesiones adicionales sospechosas o de ganglios comprometidos si los hubiera.

Para lograr estos objetivos, se emplean de forma complementaria la mamografía, la ecografía mamaria y la resonancia magnética mamaria (RMM), que permiten caracterizar de forma precisa la extensión tumoral. (9-10).

Mamografía

La mamografía constituye el estudio inicial tanto para el tamizaje como para el diagnóstico de pacientes con sospecha de cáncer de mama. Su precisión es mayor en neoplasias ductales de bajo grado, pero puede disminuir en carcinomas lobulillares o algunas lesiones con patrón de crecimiento infiltrativo difuso. Su sensibilidad se reduce hasta en un 50% en mamas densas, lo que limita su utilidad como único método de evaluación. (9-10)

Ecografía Mamaria

La ecografía mamaria se utiliza como complemento de la mamografía y es el método inicial de elección en mujeres menores de 40 años con signos clínicos sospechosos. Su aporte radica en mejorar la sensibilidad y especificidad diagnóstica, especialmente en mamas densas, aunque es una técnica operador-dependiente con alta variabilidad interobservador. La ecografía es una herramienta clave en la evaluación axilar, en la guía de procedimientos intervencionistas como biopsias o marcaciones y su utilidad como estudio de 'second look' frente a hallazgos de la RMM es ampliamente reconocida, permitiendo la caracterización y biopsia de lesiones adicionales. Su tasa de detección frente a hallazgos de RMM oscila entre el 23% y el 71%, con un valor predictivo positivo de entre 15% y 56%. (9,10,11,12)

Resonancia Magnética Mamaria con Contraste (RMM)

La RMM es el método de mayor sensibilidad para determinar la extensión tumoral, con valores que varían entre el 77% y 100%, y una especificidad de entre 70% y 90%.

La RM emplea gadolinio como medio de contraste para detectar áreas de neoangiogénesis tumoral y permite una evaluación detallada de la multicentricidad, multifocalidad, bilateralidad y del componente ductal extensivo. Además, aporta información sobre la relación del tumor con

el complejo areola-pezón (CAP), el músculo pectoral y el plano cutáneo. En caso de hallazgos adicionales, se recomienda una reevaluación con ecografía dirigida (second look). La RMM presenta una mejor correlación con el tamaño tumoral que los métodos convencionales. (9,10,11,12)

Mamografía con Contraste

La mamografía con contraste es una técnica funcional que utiliza contraste yodado para visualizar la angiogénesis tumoral, con principios similares a la RMM. Es una alternativa válida cuando esta última está contraindicada o no disponible. Tiene una sensibilidad levemente inferior para detectar lesiones adicionales, aunque con una especificidad ligeramente superior. No permite una evaluación adecuada de la axila ni de la cadena mamaria interna, y su rendimiento es limitado en lesiones profundas o localizadas en cuadrantes internos. (14,15)

Biopsia y Marcación Previa al Tratamiento

El tumor principal debe ser marcado con clip metálico antes del inicio del tratamiento neoadyuvante. Asimismo, lesiones adicionales alejadas del foco primario o ubicadas en un cuadrante distinto deben ser biopsiadas y marcadas si se confirma su malignidad. (9-10)

Evaluación de la Axila

La ecografía axilar representa el método más confiable para evaluar el compromiso ganglionar regional antes del inicio de la terapia neoadyuvante. Permite una visualización directa y de alta especificidad, evaluando los tres niveles axilares y los huecos supraclaviculares.

Los criterios de sospecha de compromiso ganglionar incluyen engrosamiento cortical difuso mayor a 3 mm, engrosamiento focal, alteración morfológica o asimetría respecto a la axila contralateral. En pacientes candidatas a tratamiento neoadyuvante, se debe documentar la cantidad y distribución de ganglios sospechosos, realizar biopsia core (14G o 16G) del ganglio más representativo y marcarlo adecuadamente. (9,10,16)

Técnicas de Marcación del Ganglio Biopsiado

La marcación del ganglio biopsiado puede realizarse con clip metálico, carbón activado u otros sistemas (hidrogel, radioactivos, magnéticos, metálicos).

El clip, colocado al momento de la biopsia, es visible por mamografía y, en algunos casos, por ecografía, aunque puede migrar, lo que obliga a realizar marcaciones intraoperatorias adicionales. El carbón activado, inyectado pericapsularmente (0.2–0.3 cc al 4%), persiste por más de 180 días, permitiendo su identificación visual durante la cirugía sin interferir con la técnica del ganglio centinela. Además, facilita la correlación con los hallazgos anatomopatológicos de la biopsia inicial. (9,10,17)

Evaluación de Enfermedad a Distancia

Son estudios dirigidos a evaluar los sitios más frecuentes de diseminación metastásica del cáncer de mama:

- Tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis con y sin contraste endovenoso
- Centellograma óseo
- Se sugiere evaluación de encéfalo con resonancia magnética con contraste en tumores triple negativos y HER2+.
- Si está disponible, evaluar PET-CT con FDG.

Otras Recomendaciones

- Laboratorio general que incluya creatinina, recuento de plaquetas y serología
- Evaluación cardiológica basal con determinación de fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI): previo al uso de antraciclinas y tratamiento anti-HER2, ya sea mediante ecocardiograma o cámara gamma
- Consultas con asesoramiento genético, oncofertilidad y psicooncología si aplican

Los controles clínicos con oncología se realizarán en cada ciclo y cada dos meses con mastología. Ante progresión: considerar cirugía de ser posible. Los estudios de imágenes intratratamiento serán solicitados solo ante la sospecha de progresión, ya que en algunos casos la necrosis tumoral puede simular un crecimiento de la lesión.

Las pacientes deberán ser evaluadas por mastología 45 días antes de la finalización de la quimioterapia, a fin de analizar conductas quirúrgicas, pedido de estudios y eventuales materiales requeridos para la cirugía.

Evaluación Patológica del Tumor Primario Pre Neoadyuvancia

La correcta obtención y procesamiento de los materiales antes y después del tratamiento neoadyuvante (TNA) es fundamental para el diagnóstico, la planificación terapéutica y la evaluación de la respuesta a dicho tratamiento.

La biopsia por punción percutánea constituye el estándar de cuidado para la evaluación inicial de las lesiones mamarias. Este método permite:

1. Confirmar el diagnóstico histológico del tumor y evaluar factores histopronósticos
2. Evaluar biomarcadores pronóstico-predictivos (RE, RP, HER2, Ki67)
3. Colocar clip marcador para localización posterior, en caso de considerarse necesario

La punción se realiza con guía ecográfica o estereotáxica y es conveniente obtener como mínimo 5 cilindros representativos del tumor.

Debido a que el material obtenido por punción se utiliza para la determinación de biomarcadores, las condiciones de fijación del mismo son:

- Fijación rápida, ideal dentro de la primera hora post-obtención
- Fijación en formol buffer al 10%

- Tiempo de fijación mínimo 6 h, máximo 72 h

Posteriormente el material se debe procesar en forma estándar en tacos de parafina.

La punción de ganglios axilares para la evaluación prequirúrgica del estado ganglionar permite confirmar la presencia de compromiso ganglionar y marcar el ganglio positivo (clip o marcador), para facilitar su localización post-TNA.

Esta punción se realiza con guía ecográfica, preferentemente con aguja gruesa ya que permite evaluación posterior de biomarcadores. Es conveniente obtener como mínimo 3 cilindros representativos del ganglio. En caso de no ser posible la punción con aguja gruesa, podría realizarse punción aspiración con aguja fina (PAAF), sólo para diagnóstico sin posibilidad de evaluación de biomarcadores.

En caso de contarse con punción histológica del tumor primario y del ganglio metastásico es conveniente realizar la determinación de biomarcadores en ambos materiales para una mayor precisión en la decisión terapéutica de la neoadyuvancia.

Otras Prácticas Sugeridas

Preservación de Fertilidad en Mujeres con Cáncer de Mama bajo Tratamiento Neoadyuvante

El cáncer de mama afecta hasta al 12% de las mujeres en edad fértil, muchas de las cuales no han cumplido su deseo reproductivo. Los tratamientos neoadyuvantes pueden comprometer la función ovárica endocrina y reproductiva. La consulta temprana con medicina reproductiva y oncología es clave para preservar no solo la vida, sino también la calidad de vida y las expectativas reproductivas [22,23].

Evaluación integral pretratamiento: Se debe evaluar el pronóstico oncológico, gonadotoxicidad esperada, deseo reproductivo, técnicas disponibles, tiempo, costo y accesibilidad. Es fundamental la derivación temprana a una unidad de fertilidad o a un especialista en medicina reproductiva.

Técnicas de preservación:

- Criopreservación de ovocitos: Constituye la técnica de elección para la preservación de fertilidad.
- Criopreservación de embriones: Presenta mayor tasa de éxito, pero requiere consentimiento de ambas partes.
- Criopreservación de tejido ovárico: Está indicada si no hay tiempo para estimulación; aún se encuentra en evaluación.

Consideraciones técnicas:

La edad ideal para estos procedimientos es menor de 35 años (hasta 37 años con buena reserva ovárica). La estimulación ovárica controlada (EOC) se realiza con esquema de gonadotrofinas más letrozol.

El letrozol se utiliza como medida de seguridad para mantener valores de estradiol bajos en el contexto de un tumor hormono dependiente, sin que se haya objetivado con este protocolo un empeoramiento en el pronóstico de la enfermedad [22].

El inicio puede ser en fase folicular o lútea, con una duración aproximada de 14 días. La evaluación de reserva ovárica se realiza mediante recuento de folículos antrales (RFA) y hormona antimülleriana (HAM).

Es de utilidad estimar la reserva ovárica con el propósito de indicar la dosis de gonadotrofinas adecuada, que se realiza a través de marcadores específicos, como el recuento de folículos antrales (RFA) por ecografía y los niveles de hormona antimülleriana (HAM).

No se ha demostrado impacto negativo de la EOC ni del embarazo en el pronóstico del cáncer de mama. En Argentina, la Ley 26.862 garantiza la cobertura de estas técnicas [24,25].

Pacientes con mutación BRCA

Existen controversias respecto a la reserva ovárica, ya que algunos estudios reportan depleción acelerada de ovocitos. La técnica preferida es la criopreservación de ovocitos. Si se criopreserva tejido ovárico, considerar extracción postembarazo para reducir el riesgo de cáncer de ovario [26].

Hombres con cáncer de mama:

Se debe indicar criopreservación de semen previa al tratamiento oncológico.

Algoritmo clínico sugerido:

Las pacientes candidatas son mujeres menores de 35 años (hasta 37 con buena reserva ovárica) con cáncer de mama y deseo gestacional. Las acciones recomendadas incluyen derivar precozmente a un centro de fertilidad, utilizar como técnica sugerida la criopreservación de ovocitos, realizar antes del inicio del tratamiento neoadyuvante, usar esquema de gonadotrofinas más letrozol, y realizar evaluación multidisciplinaria individualizada.

Estudios Genéticos en el Contexto de Tratamiento Neoadyuvante

El asesoramiento y testeo genético debe formar parte del estándar de cuidado en pacientes con cáncer de mama (CM). La solicitud de un estudio genético germinal tiene como objetivos: determinar si el caso de CM se debe a una mutación hereditaria identificable; evaluar la posibilidad de tratamientos dirigidos; impactar en las decisiones quirúrgicas; prevenir nuevos tumores; y brindar asesoramiento familiar [27,28].

El tratamiento neoadyuvante ofrece una ventana de oportunidad única para realizar estos estudios, obtener resultados e integrar esa información en la planificación terapéutica. Es por esto que la sospecha de mutación hereditaria debe evaluarse desde la primera consulta.

Criterios de testeo genético generales [29]:

- Cáncer de mama menor de 50 años
- Cáncer de mama triple negativo a cualquier edad
- Cáncer de mama y otro primario (mamario o no mamario)
- Cáncer de mama con antecedentes familiares de cáncer de mama, cáncer de ovario, páncreas o próstata agresivo
- Cáncer de mama y etnia askenazí

Se recomienda que los estudios genéticos germinales se realicen con un asesoramiento genético oncológico (AGO) previo y posterior al testeo. El AGO puede ser realizado inicialmente por el médico tratante, con derivación a asesoría genética especializada en casos de resultados positivos, variantes de significado incierto o familias de alto riesgo.

Uno de los objetivos del testeo es identificar pacientes que puedan beneficiarse de terapias dirigidas, particularmente inhibidores de PARP (iPARP). Por este motivo, se recomienda realizar estudio genético en todos los pacientes con CM triple negativo y en aquellos con tumores RH+/HER2- de alto riesgo, aun sin historia familiar o diagnóstico a edad joven. Es importante destacar que el impacto de los iPARP se ha demostrado principalmente en el contexto adyuvante, por lo tanto, la indicación de estudios genéticos no debe retrasar el inicio del tratamiento neoadyuvante.

Otro objetivo es valorar la necesidad de mastectomía bilateral, intervención que podría considerarse en pacientes jóvenes, portadoras de mutaciones en genes de alta penetrancia y con buena respuesta a la neoadyuvancia. Es fundamental recordar que el objetivo primario es tratar el CM actual; la prevención de segundos primarios debe evaluarse en un momento clínico adecuado.

Ante indicación de estudio genético, se recomienda solicitar un panel multigénico para CM hereditario. En la orden médica deben especificarse los genes a analizar. El test limitado a BRCA1 y BRCA2 se considerará solo en pacientes jóvenes, con necesidad de tratamiento dirigido y sin antecedentes personales o familiares de sospecha.

Texto sugerido en la orden médica:

"Solicito panel de genes para cáncer de mama hereditario. Secuenciación completa y CNV de los genes: BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, PTEN, ATM, CHEK2, CDH1, STK11, BARD1, RAD51C, RAD51D."

Se podrá considerar la inclusión de otros genes según el contexto clínico. Enfatizamos que los resultados deben ser evaluados por un equipo multidisciplinario que incluya especialistas en AGO.

Integrar los estudios genéticos en el tratamiento neoadyuvante del CM permite una medicina más personalizada y efectiva, optimiza el tratamiento sistémico y la toma de decisiones quirúrgicas, y brinda asesoramiento familiar adecuado. Esta estrategia es un componente esencial del manejo integral en el escenario actual de oncología de precisión.

5. Opciones Terapéuticas según Subtipo

Pacientes con Tumores Luminales

La terapia neoadyuvante (TNA) es considerada un tratamiento estándar para el cáncer de mama localmente avanzado o inflamatorio. En tumores luminales (RH+/HER2-) la indicación debe ser individualizada, especialmente porque, a diferencia de otros subtipos, la persistencia de enfermedad residual no condiciona un cambio en la estrategia adyuvante. En estos casos la selección de pacientes para el uso de terapias dirigidas se realiza con la estadificación inicial excepto en mutaciones BRCA.

En pacientes con cáncer de mama luminales, la TNA se plantea como opción en tumores de gran tamaño o con compromiso axilar evidente, en particular donde la indicación de quimioterapia no cambiaría tras una potencial cirugía. El porcentaje de pCR en general es bajo, menos del 10% en tumores de bajo grado y menos del 20% en tumores de alto grado [30].

La evaluación de la enfermedad residual, no se asocia a pronóstico unidireccionalmente como en otros subtipos. El estudio POETIC muestra el rol pronóstico del descenso del KI 67, luego de TNA con letrozol y puede sumarse como un criterio biológico de respuesta al tratamiento [34].

Selección de Pacientes con Tumores Luminales para TNA

Las pacientes con tumores mayores a 5 cm o con cuatro o más ganglios positivos; las premenopáusicas con compromiso axilar, independientemente del número de ganglios afectados pueden ser candidatas a tratamiento neoadyuvante ya que en ellas la indicación de terapia sistémica es actualmente un estándar de tratamiento [31,32].

Además de los datos anatómicos, las pacientes con tumores luminales con alto índice de proliferación podrían ser elegibles para terapia neoadyuvante: Ki-67% elevado, grado histológico III, o baja expresión de receptor de estrógeno y receptor de progesterona ausente [33,36]. También la posibilidad de conservación de la mama en aquellos casos de indicación de mastectomía de inicio o en los casos donde se presente la necesidad de diferir cirugía.

Uso de Plataformas Genómicas

El uso de firmas genómicas como guía para la indicación de TNA en cáncer de mama luminal es un área activa de investigación. Es factible utilizar la biopsia para la realización del test, ya que hay concordancia con la muestra quirúrgica. Por otro lado, los estudios muestran asociación entre los resultados del score y la probabilidad de pCR [35,37,38,39,40].

Considerando la capacidad de firmas genómicas para mejorar la elección del tratamiento adyuvante y el uso creciente del enfoque neoadyuvante en etapas tempranas del cáncer de mama, parece prometedor explorar el potencial de esta tecnología para seleccionar el tratamiento neoadyuvante. Actualmente el uso de plataformas genómicas para seleccionar pacientes para neoadyuvancia no es una práctica estándar.

Esquemas de Quimioterapia con o sin Antraciclinas

Un metaanálisis de datos individuales de 100,000 mujeres en 86 ensayos clínicos evaluó el uso combinado de antraciclinas más taxanos versus taxanos sin antraciclinas mostrando disminución en la recurrencia y en la mortalidad para los esquemas que incorporaron antraciclinas con taxanos en forma secuencial. La diferencia se observó en todos los subgrupos independientemente del compromiso axilar y la expresión de receptores hormonales, pero fue mayor en las pacientes de alto riesgo de recaída [41].

El uso de dosis densas en esquemas secuenciales también mostró menor riesgo de recaídas y muertes por cáncer de mama [42]. Por otro lado, otros ensayos evaluaron el uso de esquemas sin antraciclinas demostrando que no son inferiores en pacientes de riesgo bajo o intermedio y podrían ser una opción [43].

Se sugiere el uso combinado de antraciclinas y taxanos en densidad de dosis. En pacientes de menor riesgo o donde no es posible usar antraciclinas preferir docetaxel más ciclofosfamida por 6 ciclos.

Neoadyuvancia en Tumores RH Bajos (ER low < 10%)

Se los posiciona dentro del comportamiento y pronóstico típico de un cáncer de mama triple negativo [44]. Hay ensayos clínicos donde la combinación de quimioterapia e inmunoterapia en tumores luminales de alto riesgo ha mostrado mayor porcentaje de pCR especialmente en aquellos tumores con baja expresión de RH [45,46]. Sin embargo, en la actualidad no es una combinación aprobada para su uso en este contexto por ninguna entidad regulatoria, dado además que este subgrupo de tumores luminales, fueron excluidos en estudios de inmunoterapia neoadyuvante en triple negativos.

Neoadyuvancia con Hormonoterapia

El tratamiento endocrino neoadyuvante (NET, por sus siglas en inglés *neoadjuvant endocrine therapy*) ha demostrado ser una estrategia eficaz y segura para los tumores luminales, en mujeres posmenopáusicas, con resultados clínicos en términos de respuesta y tasas de cirugía conservadora, comparables a quimioterapia neoadyuvante. Es razonable considerar esta

opción en aquellas pacientes con tumores luminales donde por comorbilidades, performance status, edad o entorno social, el uso de quimioterapia esté contraindicado [48], y/o en tumores de baja proliferación.

Un metaanálisis demuestra que no hay diferencias significativas en la tasa de respuesta clínica entre el uso de hormonoterapia y quimioterapia neoadyuvante en este subgrupo de pacientes. Además, demostró beneficio a favor del uso de los inhibidores de aromatasa sobre tamoxifeno [49].

La duración del tratamiento neoadyuvante con terapia endocrina no está definida, la sugerencia es entre 6-8 meses de tratamiento con monitoreo de respuesta durante el mismo. Varios ensayos en curso combinan la terapia endocrina con inhibidores selectivos de PI3K/AKT/mTOR/i-ciclina-CDK4/6 pero no es un estándar.

De ser posible considerar medición de Ki67 en biopsia basal y a las dos semanas para evaluar respuesta precozmente.

Manejo Post-Neoadyuvante en Luminales:

La decisión sobre el tratamiento hormonal adyuvante en las pacientes que hayan realizado TNA debe ser considerada según el estatus hormonal:

- En mujeres posmenopáusicas, se recomienda un inhibidor de aromatasa (anastrozol o letrozol) como primera opción, reservando tamoxifeno para casos de contraindicación o intolerancia a inhibidores de aromatasa.
- En mujeres premenopáusicas, debemos realizar evaluación del riesgo, en base al compromiso axilar, GH, tamaño tumoral y edad de la paciente de igual manera que en adyuvancia sin TNA. Debemos evaluar si la paciente mantiene su status premenopáusico post TNA. En este caso debemos agregar supresión ovárica al tratamiento hormonal + un inhibidor de aromatasa o tamoxifeno.

Inhibidores de CDK4/6

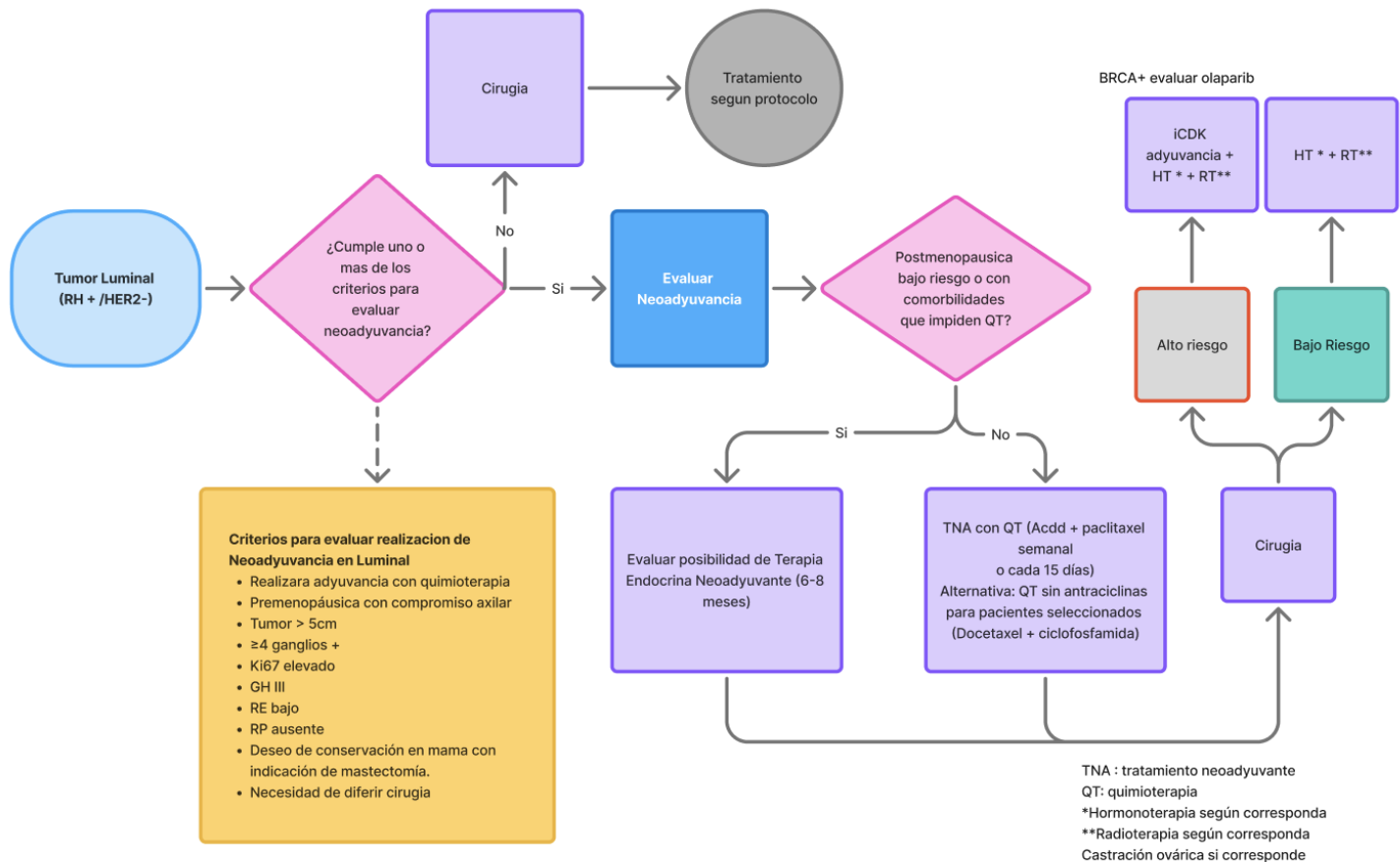
La indicación de sumar inhibidores de CDK4/6 a la hormonoterapia adyuvante se define según el estadio y volumen de enfermedad previo al tratamiento neoadyuvante, sin modificarse por la respuesta patológica alcanzada. El **abemaciclib** tiene su indicación en pacientes con alto riesgo (compromiso ganglionar, Ki-67 > 20% o tumor > 5 cm), asociado a un inhibidor de aromatasa o tamoxifeno, mientras que el **ribociclib** considerarlo pacientes con riesgo intermedio/alto (sin compromiso ganglionar y grado histológico 3 y/o tumor > 5 cm, o con compromiso ganglionar positivo) asociado con un inhibidor de aromatasa. (104-105)

Olaparib

En pacientes con enfermedad residual invasiva y mutación germinal BRCA1/2, se sugiere considerar **olaparib** en adyuvancia si el puntaje **CPS+EG** (*Clinical-Pathologic Stage + Estrogen Receptor status and Grade*) es > 3. Este sistema de puntuación combina el estadio clínico inicial, el estadio patológico post-tratamiento, el estado del receptor de estrógeno y el

grado histológico; un valor > 3 indica alto riesgo de recaída y justifica la incorporación de terapia dirigida adicional. (106)

Figura 1: Algoritmo de manejo tumores Luminales



Pacientes con Tumores HER2-Positivo

El carcinoma mamario con sobreexpresión/amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2-positivo) comprende aproximadamente el 15-20% de los carcinomas invasivos de mama. La caracterización molecular de esta entidad ha permitido el desarrollo de terapias dirigidas que han modificado sustancialmente el pronóstico de estas pacientes. Todas las pacientes en tratamiento con terapias anti-HER2 deben realizar control cardiológico habitual (trimestral durante el tratamiento).

Selección de Pacientes para Terapia Neoadyuvante

En este subtipo la indicación de neoadyuvancia se basa más en la biología tumoral que en el estado anatómico. Debería ser utilizado en todas aquellas pacientes con tumores tempranos operables iguales o mayores a 2 cm (T2); o independientemente del tamaño tumoral, en todo paciente que presenta ganglios positivos (N+).

Para tumores T1c la decisión debe individualizarse considerando: estado de receptores hormonales (RH negativo mayor porcentaje de respuesta patológica completa), tumor medible, preferencias del paciente, y capacidad de tolerar toxicidad.

Regímenes Terapéuticos Neoadyuvantes

El bloqueo dual anti-HER2 asociado con quimioterapia (trastuzumab/pertuzumab) mejora la tasa de respuesta patológica completa (pCR) en comparación con quimioterapia asociado con un anticuerpo monoclonal inhibidor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (anti-HER2) [50,51,52].

Es posible usar esquemas sin antraciclinas usualmente basados en carboplatino y docetaxel más bloqueo dual anti-HER2, ya que la evidencia actual demuestra resultados similares a expensas de menor toxicidad cardiovascular. Este esquema se realiza por 6 ciclos previo a la cirugía.

Esquemas con antraciclinas son una opción en caso de que el uso de doble bloqueo no esté inmediatamente disponible, permitiendo iniciar la terapia con AC (preferentemente en dosis densas) por 4 ciclos seguido de un taxano en combinación con doble bloqueo con trastuzumab y pertuzumab.

Hay opciones que permiten desescalar la quimioterapia en caso de que fuera necesario (ej. toxicidad) que consideran el uso de paclitaxel semanal con los dos anticuerpos logrando altas tasas de pCR [53,54].

Manejo Post-Neoadyuvante según Respuesta Patológica

Pacientes con respuesta patológica completa (pCR):

Las pacientes que evidencian pCR deben continuar con el bloqueo anti-HER2 con trastuzumab hasta completar 18 ciclos. En las pacientes que, previo al inicio del tratamiento, presentaban compromiso ganglionar o que evidenciaron compromiso en el análisis patológico (cambios post terapia), se continúa con el bloqueo dual trastuzumab más pertuzumab, basándose en el análisis del estudio APHINITY.

En casos HER2+/RH+, añadir hormonoterapia adyuvante según status menopáusico.

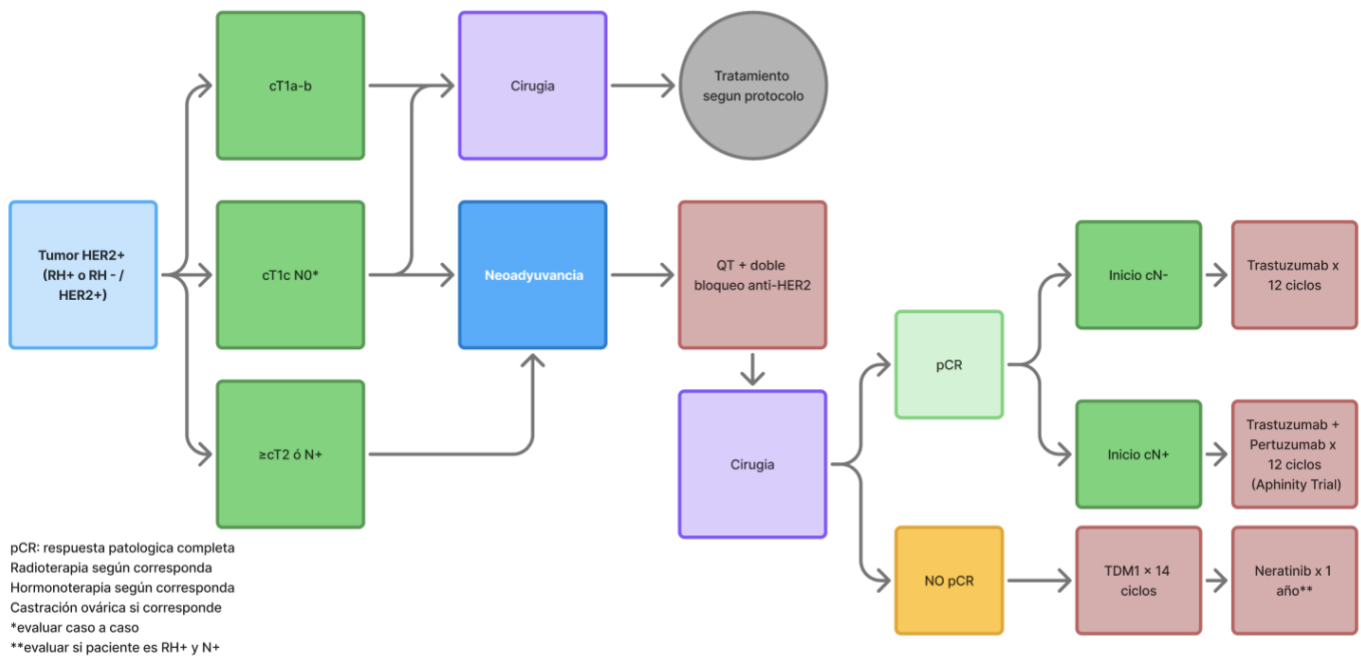
Pacientes con enfermedad residual invasiva:

T-DM1 está indicado en pacientes con cáncer de mama HER2+ que tienen enfermedad invasiva residual después de completar terapia neoadyuvante que incluya anti-HER2, independientemente del tamaño o grado de la enfermedad residual por 14 ciclos [55,56].

Terapia extendida con neratinib en pacientes seleccionadas:

El estudio Extenet, no incluye paciente con doble bloqueo neoadyuvante, ni TDM-1 adyuvante en enfermedad residual. Sin embargo, podría considerarse en el escenario de pacientes con enfermedad residual ganglionar y RH +, en base al análisis de subgrupo del estudio. [57]

Figura 2: Algoritmo de manejo tumores HER2+



Pacientes con Tumores Triple Negativo

El cáncer de mama triple negativo (CMTN) representa aproximadamente el 15% de todos los casos diagnosticados de cáncer de mama y se define por la ausencia de expresión de RE, RP y HER2. Incluso en estadios tempranos, continúa siendo el subtipo más desafiante desde el punto de vista terapéutico, debido a su agresividad clínica y a la limitada disponibilidad de terapias dirigidas. Su prevalencia es mayor en mujeres jóvenes y se asocia con mayor frecuencia a mutaciones en los genes BRCA [58,59].

La TNA es el tratamiento de elección en pacientes con CMTN estadios II y III. Si bien la mayoría de los ensayos clínicos se han centrado en tumores ≥ 2 cm o con compromiso axilar, se reconoce que los tumores T1c (1-2 cm) sin afectación ganglionar, también pueden beneficiarse de esta estrategia.

En este subtipo, la obtención de respuesta patológica completa (pCR) adquiere una relevancia pronóstica especialmente significativa. Además, la posibilidad de adaptar el tratamiento adyuvante en función de la respuesta permite optimizar el pronóstico en pacientes con enfermedad residual.

La TNA también brinda una ventana de tiempo para realizar estudios genéticos. En este contexto, todas las pacientes con CMTN deberían tener idealmente una evaluación genética, ya que los resultados pueden incidir en decisiones terapéuticas posteriores.

Histologías específicas de bajo grado, poco frecuentes, como el carcinoma adenoide quístico o el carcinoma secretor, presentan menor beneficio de la quimioterapia, y por lo tanto deben ser evaluadas con especial cuidado, en general no requieren tratamiento neoadyuvante. Los tumores con expresión baja de receptores hormonales (RE y RP entre 1% y 9%) constituyen un grupo heterogéneo, cuyo comportamiento biológico puede asemejarse al CMTN, por lo que algunas guías sugieren un abordaje terapéutico en esa línea.

Quimioterapia

El esquema óptimo de quimioterapia para el CMTN incluye antraciclinas, taxanos y carboplatino. Los ensayos ABC compararon docetaxel y ciclofosfamida frente a un régimen con antraciclinas y taxanos, en el tratamiento adyuvante de pacientes con enfermedad de alto riesgo. El análisis primario no logró demostrar la no inferioridad de los esquemas sin antraciclinas, particularmente en pacientes con CMTN. Una actualización reciente confirmó estos hallazgos, con HR para ILE en CMTN de 1,91 [60].

El metaanálisis del EBCTCG demostró que las antraciclinas en dosis densas reducen el riesgo absoluto de recurrencia a 10 años en 3,4% y el riesgo de muerte en 2,4% [41]. El estudio GIM2 también mostró reducciones significativas en recurrencia (HR 0,77) y mortalidad (HR 0,72) con dosis densas [61,62].

Por otro lado, la posibilidad de omitir las antraciclinas en pacientes no candidatas a recibirlas, fue evaluada en el estudio fase II NeoSTOP, donde docetaxel en combinación con carboplatino mostró eficacia comparable a un esquema estándar, con pCR del 54% y RCB 0-1 del 67%, sin diferencias en SLE ni SG [63].

El uso de carboplatino en el tratamiento neoadyuvante del CMTN ha sido motivo de extenso debate, pero la evidencia actual respalda de forma consistente su incorporación. El estudio fase III BrighTNess demostró que añadir carboplatino a la QT estándar mejora significativamente la tasa de pCR, sin beneficio adicional al sumar veliparib. A largo plazo, también se observó un

beneficio en SLE, correlacionado con la obtención de pCR, independientemente del estado de BRCA [64,65].

Otros dos estudios fase III reforzaron estos hallazgos. En el primero realizado en el Tata Memorial de India, el uso semanal de carboplatino mejoró tanto la pCR como la SLE, con beneficios especialmente notables en mujeres menores de 50 años [66], y en el PEARLY BR 15-1, la adición de carboplatino también mejoró significativamente la SLE a cinco años, con una tendencia favorable en SG [67].

Además, dos revisiones sistemáticas recientes consolidan esta evidencia [68]. Ambas coinciden en que la incorporación de platinos mejora la pCR, la SLE y la SG en pacientes con CMTN en estadios tempranos, aunque a expensas de una mayor toxicidad y ajustes en dosis o tiempos de tratamiento.

Inmunoterapia

La incorporación de la inmunoterapia en el tratamiento del CMTN representa un cambio de paradigma en el enfoque terapéutico. El ensayo pivotal que llevó a su aprobación en este escenario es el KEYNOTE 522. Este estudio fase III evaluó la adición de pembrolizumab a la quimioterapia neoadyuvante estándar en pacientes con CMTN estadio II–III sin tratamiento previo (n=1174), es decir, tumores ≥ 2 cm y/o axila positiva [69,70].

Las pacientes recibieron carboplatino y paclitaxel seguido de antraciclinas, más pembrolizumab o placebo, y con continuidad de pembrolizumab adyuvante luego de la cirugía en quienes lo habían recibido previamente. Los endpoint co-primarios fueron pCR y SLE. El agregado de pembrolizumab incrementó la pCR (64.8% vs 51.2%; Δ 13.6%; $p<0.001$), con beneficio en todos los subgrupos analizados, incluyendo PD-L1 negativo y ganglios negativos.

A los 39 meses, la SLE fue superior con pembrolizumab (84.5% vs 76.8%; HR 0.63; $p<0.001$). A los 75 meses, el beneficio se mantuvo (81.2% vs 72.2%; HR 0.65), observándose también una mejora en la SG (86.6% vs 81.7%; HR 0.66; $p=0.0015$). El perfil de seguridad fue consistente con lo esperado. Debe tenerse en cuenta que los efectos adversos inmuno mediados, si bien habitualmente son manejables, pueden ser potencialmente graves o irreversibles.

Otros inhibidores de checkpoint inmunológico han mostrado resultados menos robustos. Durvalumab fue evaluado en combinación con nab-paclitaxel en el estudio fase II GeparNuevo, mostrando un aumento modesto en la pCR y beneficio en la SLEi, a pesar no de haberse administrado una fase adyuvante [71]. Atezolizumab mostró en varios ensayos un aumento en la pCR, pero sin beneficio claro en SLE [72,73].

Por lo tanto, en la actualidad, el tratamiento estándar para los tumores mayores de 2 cm y/o con axila comprometida, consiste en TNA con quimioterapia más inmunoterapia, basado en el esquema del ensayo KN 522.

En los tumores T1c con axila negativa, no existe evidencia suficiente para indicar inmunoterapia; se deberá discutir el uso de quimioterapia con esquemas combinados que incluyan antraciclinas, taxanos y platinos, frente a esquemas sin antraciclinas en casos seleccionados.

Pacientes con respuesta patológica completa (pCR)

En el estudio KEYNOTE-522, las pacientes que recibieron TNA con pembrolizumab continuaron con el mismo fármaco por hasta nueve ciclos en la fase adyuvante, independientemente de haber alcanzado una pCR o presentar enfermedad residual. Si bien existen dudas sobre el beneficio específico de la inmunoterapia adyuvante en las pacientes con pCR, dado su buen pronóstico con o sin pembrolizumab, el diseño del estudio no permite distinguir si el beneficio clínico proviene de la fase neoadyuvante, adyuvante o de ambas.

Esta incógnita está siendo investigada en estudios en curso como el OptimICE-pCR y el OPT-PEMBRO. Por lo tanto, salvo que la toxicidad sea un impedimento, se recomienda completar la fase adyuvante según lo establecido en el estudio [74].

Pacientes con Enfermedad Residual Post Neoadyuvancia

El manejo de la enfermedad residual en el CMTN es un área crítica, debido a la naturaleza agresiva de la enfermedad y a su peor pronóstico. Un metaanálisis mostró que las pacientes que consiguieron pCR tras la TNA presentaron una SLE a 5 años del 90%, frente a un 57% en quienes no la consiguieron [74].

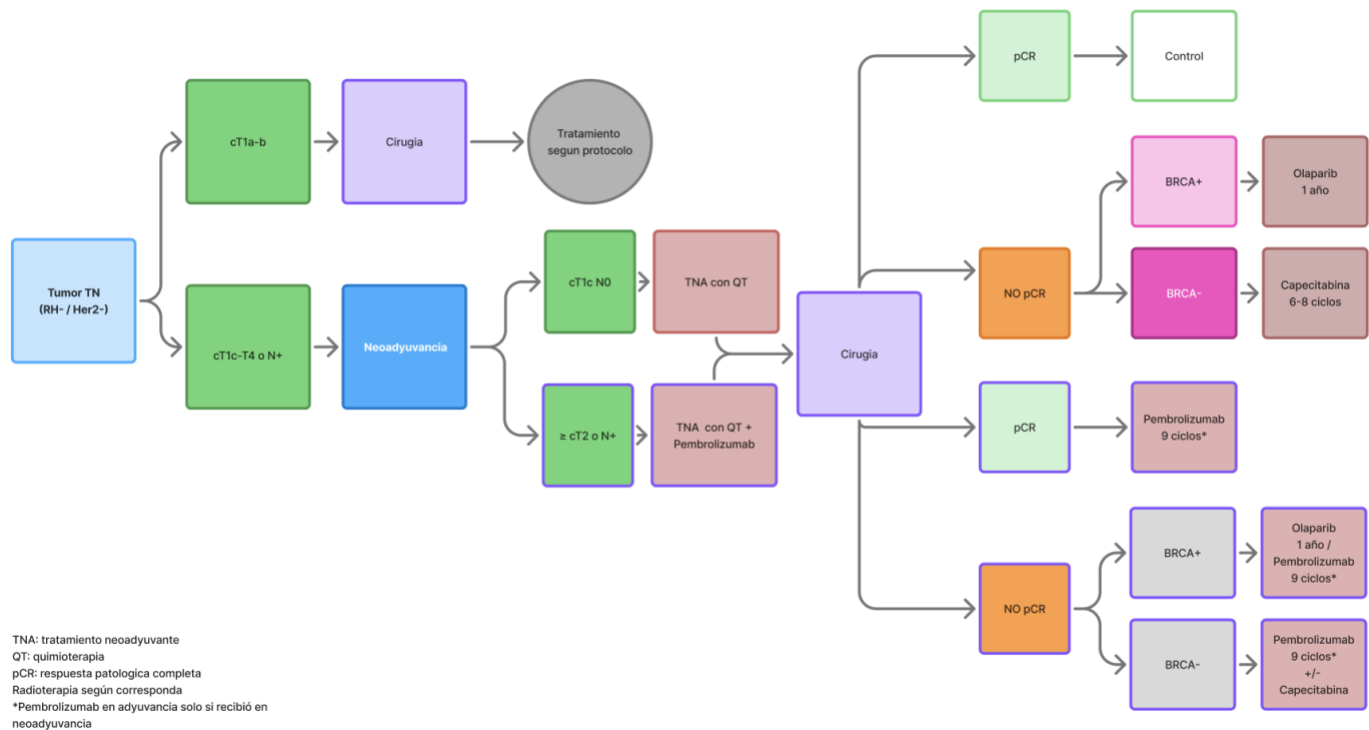
En este escenario las decisiones terapéuticas se basan en las características específicas de cada paciente (ej., si es portador de mutación de BRCA) y el tratamiento recibido previamente. En pacientes que no recibieron pembrolizumab como parte del régimen neoadyuvante, no hay evidencia para indicarlo de forma adyuvante, aún en presencia de enfermedad residual.

La capecitabina adyuvante, evaluada en el estudio Create-X, mejoró la SLE y la SG en pacientes con enfermedad residual. En el subgrupo CMTN, la SLE a 5 años fue de 69,8% vs 56,1% (HR 0,58) y la SG de 78,8% vs 70,3% (HR 0,52). Estos resultados fueron confirmados por metaanálisis posteriores [75,76].

En pacientes con mutaciones BRCA1/2 y enfermedad residual posterior al TNA, el estudio OlympiA demostró beneficio con olaparib adyuvante por un año, con mejoras sostenidas en SLEi (HR 0,58), SLED (HR 0,57) y SG HR 0,68), manteniéndose el efecto a 6 años sin toxicidades tardías significativas [77].

En el análisis de subgrupos del KEYNOTE-522, el pembrolizumab mostró mayor beneficio en pacientes con enfermedad residual, especialmente con RCB-2 (diferencia absoluta de 20% en SLE). Aunque el estudio no contempló la administración de pembrolizumab con capecitabina u olaparib, la evidencia en enfermedad avanzada respalda su seguridad, por lo que es razonable considerar su uso en combinación. La utilización conjunta de capecitabina y olaparib no se recomienda por su toxicidad hematológica.

Figura 3: Algoritmo de manejo tumores TN



6. Imágenes Post-TNA

Estudios Previos a Cirugía Post Neoadyuvancia

La cirugía debe ser realizada dentro de las 3-6 semanas post neoadyuvancia. La evaluación previa debe incluir:

Mama:

- Examen físico (equipo experimentado)
- Mamografía
- Ecografía
- Resonancia magnética nuclear altamente recomendada
- Pedido de material para reconstrucción si es necesario

Ganglios regionales:

- Examen físico (equipo experimentado)

- Ecografía de axila homolateral

Sitios distantes:

- Solo ante síntomas o control de imágenes detectadas pre neoadyuvancia

Métodos por Imágenes al Final del Tratamiento Neoadyuvante

La evaluación por imágenes posterior al TNA cumple un rol clave en la planificación quirúrgica, la valoración pronóstica y la toma de decisiones terapéuticas. El objetivo principal es estimar con la mayor precisión posible la presencia o ausencia de tumor residual, su extensión y sus características, de modo de predecir la respuesta patológica esperada y adecuar la estrategia quirúrgica.

Criterios de evaluación: RECIST

Los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) son un conjunto de normas estandarizadas ampliamente utilizadas en oncología para valorar la respuesta objetiva al tratamiento sistémico. Aunque fueron diseñados para enfermedad avanzada, su aplicación se ha extendido al ámbito neoadyuvante como herramienta complementaria.

RECIST establece categorías de respuesta basadas en mediciones del diámetro mayor de las lesiones blanco (hasta dos por órgano): **(18,19)**

- **Respuesta completa (RC):** desaparición de todas las lesiones blanco.
- **Respuesta parcial (RP):** reducción $\geq 30\%$ en la suma de los diámetros.
- **Enfermedad estable (EE):** sin criterios para RP ni para progresión.
- **Progresión (PD):** aumento $\geq 20\%$ en la suma de los diámetros o aparición de nuevas lesiones.

Aunque su utilidad en enfermedad localizada es limitada, se lo incluye por su rol estandarizador en reportes radiológicos, particularmente cuando se comparan resultados entre instituciones o se evalúa respuesta en subgrupos con enfermedad extensa.

Imágenes para evaluación de la Respuesta al Tratamiento

Mamografía convencional

Tiene menor precisión global, pero resulta útil para planificar resección de calcificaciones residuales. Es más confiable en lesiones tipo masa y mamas ACR a/b.

Ecografía mamaria

Puede identificar desaparición de la lesión o reducción concéntrica, pero es menos específica por la presencia de fibrosis que simula tumor residual. Su utilidad es complementaria.

Resonancia Magnética Mamaria (RMM) post-TNA

La RMM es el método más sensible y específico para estimar respuesta imagenológica al tratamiento sistémico (9,10,13) permitiendo evaluar:

- Tamaño tumoral en los tres planos (y eventualmente volumen)
- Presencia de realce con contraste y su curva dinámica
- Difusión y valor ADC
- Patrón de regresión tumoral (completa, concéntrica, fragmentada)
- Estado ganglionar

La exactitud para predecir respuesta patológica completa (pCR) es superior en los subtipos HER2+ y triple negativo, donde el realce suele ser tipo masa y la regresión concéntrica. En tumores lumbinales, la mayor frecuencia de realce no masa y regresión fragmentada reduce su precisión. La sensibilidad informada varía entre 63 y 88%, y la especificidad entre 54 y 91%, con subestimación del 7-28% y sobrestimación del 6-19%.

Mamografía con contraste (CESM)

Puede utilizarse como alternativa en pacientes con contraindicación para RMM. Su rendimiento es comparable en sensibilidad, especificidad y estimación de tamaño tumoral, especialmente en casos con respuesta parcial. Además, permite valorar simultáneamente calcificaciones persistentes. (14,20)

Evaluación de axila post-TNA

La ecografía es el método de elección para valorar respuesta ganglionar, sin embargo, su precisión puede verse limitada por varios factores, entre ellos la presencia de fibrosis postratamiento que puede simular enfermedad residual (falsos positivos) o la existencia de ganglios comprometidos pequeños o con respuesta parcial que pasan desapercibidos (falsos negativos).

Los falsos positivos pueden condicionar una sobreestimación de la carga ganglionar, conduciendo a una indicación innecesaria de disección axilar. Por otro lado, los falsos negativos pueden llevar a infraestimar la enfermedad residual, afectando la indicación adecuada de resección. Por este motivo, la interpretación de los hallazgos ecográficos debe integrarse con el contexto clínico, imagenológico y con estrategias complementarias.

La biopsia pre-tratamiento con marcación del ganglio afectado permite, tras TNA, una disección axilar dirigida que mejora la precisión diagnóstica. En un metaanálisis sobre 2217 pacientes, esta estrategia tuvo 100% de tasa de identificación y tasas de falsos negativos entre 2-4%, comparado con 12,6-14,2% para BGC sin marcación previa. (16- 21)

Conclusión

La evaluación por imágenes al finalizar el tratamiento neoadyuvante es indispensable para definir el plan quirúrgico. La RMM es el método con mayor exactitud para predecir respuesta, especialmente en HER2 y CMTN. La CESM es una alternativa válida cuando la RMM no está disponible. La ecografía es esencial para el estudio de axila. La valoración debe ser multidisciplinaria para optimizar resultados y disminuir errores diagnósticos.

7. Manejo Quirúrgico Post-TNA

Abordaje Quirúrgico

La cirugía conservadora post neoadyuvancia está regida por criterios similares que en cirugía de inicio:

1. Deseo de la paciente
2. Extensión de la enfermedad
3. Volumen tumoral/volumen mamario que habiliten una conservación cosméticamente adecuada
4. Ausencia de microcalcificaciones extensas.
5. Márgenes negativos: se considera margen negativo a que el tumor no toque la tinta.

Se debe prestar especial cuidado en:

6. Tumores multicéntricos: la conservación mamaria no es recomendada en pacientes sometidas a neoadyuvancia y con tumores multicéntricos.
7. Pacientes portadoras de mutaciones patogénicas: en portadoras de mutaciones en genes de predisposición hereditaria (como BRCA o TP53), la indicación de mastectomía no es automática. La decisión debe individualizarse considerando el tipo de mutación, edad, antecedentes personales y familiares, y el deseo de la paciente. En el contexto de síndrome de Li-Fraumeni, la radioterapia post-conservadora puede ser desaconsejada.
8. Carcinoma inflamatorio: la cirugía conservadora está contraindicada en el carcinoma inflamatorio, incluso en pacientes con respuesta clínica o imagenológica completa.
9. Comorbilidades: deben tenerse en cuenta factores generales de salud que puedan condicionar la tolerancia a tratamientos posteriores (p. ej., radioterapia).

En todos los casos, la indicación quirúrgica debe surgir del consenso multidisciplinario, integrando la evaluación clínica, imagenológica y patológica, así como las preferencias de la paciente.

Reconstrucción Inmediata

En pacientes que requieren mastectomía, la reconstrucción inmediata debe considerarse en aquellas que cumplan criterios clínicos y oncológicos adecuados, y siempre en el marco de una decisión informada y consensuada con la paciente.

Los principales factores a tener en cuenta incluyen:

- Preferencia de la paciente, una vez informado el plan terapéutico integral.
- Condiciones clínicas generales que permitan un procedimiento reconstructivo sin riesgos quirúrgicos excesivos.
- Ausencia de progresión tumoral durante el tratamiento neoadyuvante.

Recordar que la reconstrucción inmediata está contraindicada en pacientes con carcinoma inflamatorio, aun ante una respuesta clínica o imagenológica completa.

La elección de la técnica reconstructiva (uso de expansores, prótesis, colgajos autólogos, mastectomía con preservación de piel o complejo areola-pezón) debe evaluarse en forma individual por el equipo multidisciplinario, teniendo en cuenta características de la paciente, de la enfermedad y tratamientos ulteriores.

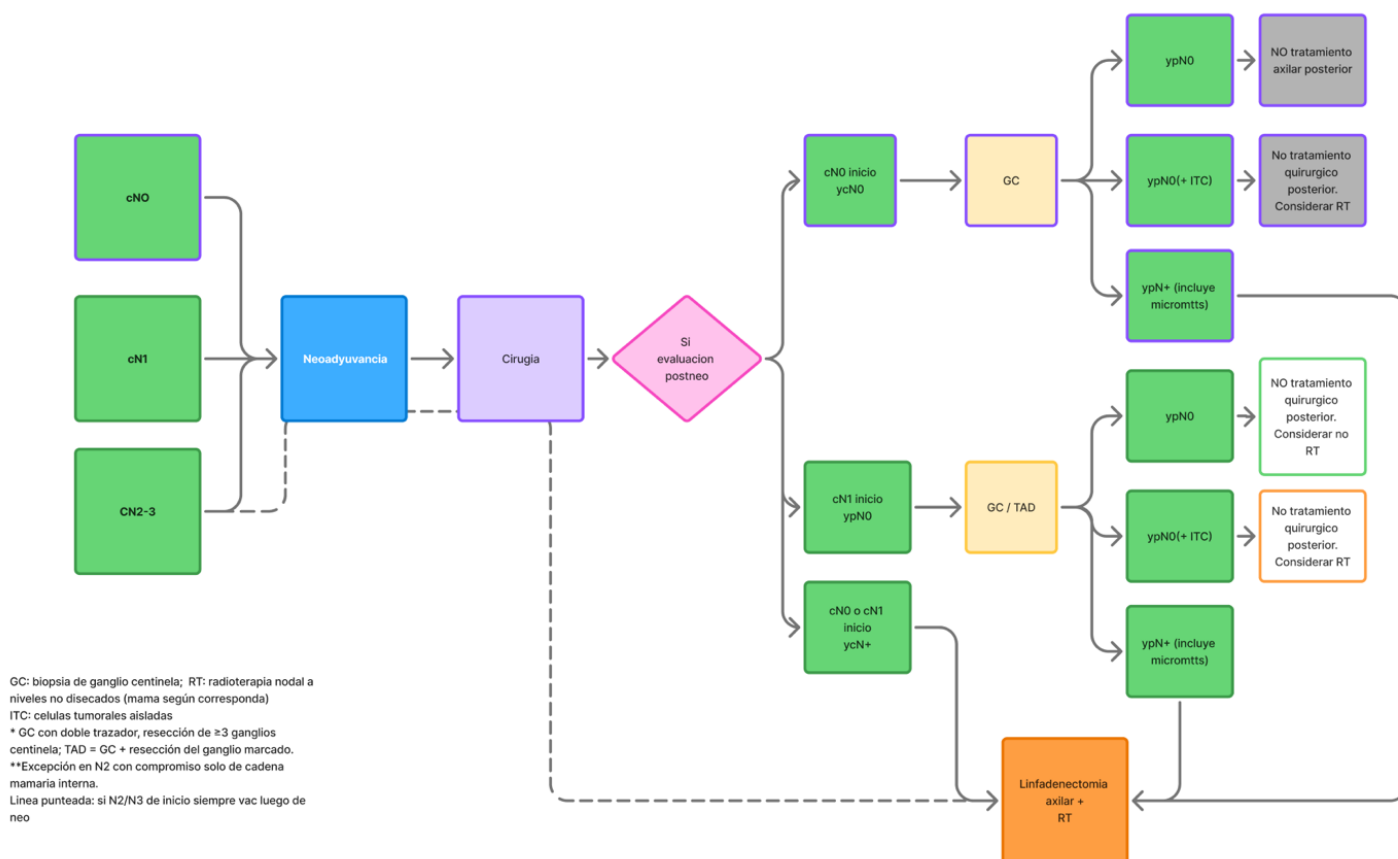
Manejo de la Axila Postneoadyuvancia

El abordaje quirúrgico axilar postneoadyuvancia debe considerar el estado clínico inicial, la respuesta al tratamiento y las posibilidades de abordajes menos invasivos sin comprometer la seguridad oncológica.

- 1) En pacientes con axila clínicamente negativa al diagnóstico, que persiste negativa postneoadyuvancia, está aceptado el uso de la biopsia de ganglio centinela (GC) como procedimiento estándar.
- 2) En casos en los que la axila es clínicamente positiva tras el tratamiento, la indicación continúa siendo la linfadenectomía axilar.
- 3) En pacientes con compromiso ganglionar de inicio que muestran respuesta clínica e imagenológica completa tras TNA, se acepta la realización de GC, siempre y cuando se emplee una técnica optimizada. Esto incluye el uso de doble método de marcación (colorante y radioisótopo) y la extirpación de al menos tres ganglios centinelas, con el objetivo de minimizar la tasa de falsos negativos. Cuando se dispone de un ganglio positivo marcado previamente (clip o marcador), se recomienda su localización y extirpación mediante técnica dirigida (Targeted Axillary Dissection - TAD).
- 4) La evaluación intraoperatoria de los GC permite una toma de decisiones inmediata. En presencia de macrometástasis o micrometástasis, la indicación actual sigue siendo la linfadenectomía axilar.
- 5) En el caso de células tumorales aisladas (ITC), puede considerarse omitir la linfadenectomía axilar, de acuerdo con resultados del estudio ICARO [79].
- 6) Hasta contar con mayor evidencia, la presencia de cualquier enfermedad axilar residual distinta de ITC, incluyendo micrometástasis, debe ser manejada con linfadenectomía axilar según las recomendaciones vigentes.

El manejo de la axila post-TNA continúa evolucionando. La selección de pacientes para estrategias conservadoras debe ser rigurosa, en el contexto de un equipo multidisciplinario, y considerar tanto la biología tumoral como los resultados imagenológicos y anatomopatológicos.

Figura 3: Algoritmo de manejo Axila postneoadyuvancia



8. Anatomía Patológica Post-TNA

Evaluación Patológica del Tumor Primario Post Neoadyuvancia

Para una evaluación patológica integral postneoadyuvancia, es imprescindible que el equipo médico tratante proporcione datos clínicos e imagenológicos, incluyendo:

- Diagnóstico inicial histológico (tipo histológico y grado).

- Estado de biomarcadores pretratamiento: RE, RP, HER2, Ki67.
- Resultados de imágenes pre y postneoadyuvancia (mamografía, ecografía, resonancia magnética): localización, tamaño y número de lesiones (pre y post TNA).
- Estado ganglionar clínico, por imágenes y resultado de la biopsia si la hubiera.
- Tipo de terapia recibida (quimioterapia, terapia anti-HER2, hormonoterapia, inmunoterapia, esquemas combinados).
- Datos del procedimiento quirúrgico: tipo de cirugía mamaria (tumorectomía, cuantrectomía, mastectomía), tipo de cirugía axilar (biopsia de ganglio centinela, linfadenectomía axilar).
- Marcas de localización: clips metálicos colocados pretratamiento.
- Referencias quirúrgicas de márgenes.

Evaluación Macroscópica

De la mama:

- Identificación del lecho tumoral (correlacionar con imágenes, localización de clip metálico y referencias quirúrgicas)
- Medición del tamaño del lecho tumoral (en 3 dimensiones) y tamaño del tumor residual macroscópico.
- El "Breast International Group North American Breast Cancer Group" BIG-NABCG recomienda, para el examen del lecho tumoral mamario, realizar una sección transversal del área comprometida y tomar cinco (5) tacos representativos por cada 1-2 cm, con un máximo de 25 tacos [81]. Para localizar el área a estudiar, la marcación radiológica previa al inicio del tratamiento es de gran ayuda. No obstante, aunque no se haya marcado la zona, ésta es habitualmente reconocible como una zona fibrosa o área mal delimitada indurada, color blanco grisáceo. En ocasiones puede resultar muy difícil su identificación, tanto macro como microscópicamente.
- Consignar número de tacos incluidos.
- Relación del tumor con márgenes quirúrgicos. Medir la distancia al margen más cercano.

De los ganglios linfáticos:

- Contar el número total de ganglios recibidos.
- Los ganglios deben evaluarse por separado.
- Cada ganglio debe cortarse en rodajas paralelas de 2 mm de espesor y todas las rodajas deben ser incluidas en tacos de parafina.
- Se debe examinar al menos 1 nivel con técnica de rutina (hematoxilina y eosina) (H&E).
- Ganglios linfáticos macroscópicamente positivos: se debe registrar el tamaño y realizar una sección que incluya cualquier área que sugiera invasión extraganglionar.
- Métodos adicionales de muestreo (a criterio del patólogo), como niveles adicionales de H&E o estudios inmunohistoquímicos pueden detectar células tumorales aisladas o micrometástasis.

Evaluación Microscópica

Según la 8ª edición de la AJCC se considera Respuesta Patológica Completa (pCR) a la ausencia de carcinoma invasor en la mama y en los ganglios linfáticos, determinada por estudio histopatológico (ypT0N0 o ypTisN0) [83]. La pCR admite la presencia de carcinoma in situ, pero no de compromiso ganglionar, aunque sea < 0.2 mm ypN0(i+), ni invasión angiolinfática.

Existen varios sistemas propuestos para la evaluación patológica de la respuesta a la neoadyuvancia, entre ellos, los más utilizados son el de AJCC y el Residual Cancer Burden (RCB) [82,84].

Independientemente del sistema utilizado, los informes deben incluir los siguientes datos:

Evaluación de la mama:

- Identificación del lecho tumoral microscópico
Se identifica con los cambios histológicos provocados por el tratamiento neoadyuvante (fibrosis, elastosis, inflamación, neoangiogénesis, distorsión arquitectural). No encontrar el lecho tumoral no es sinónimo de respuesta patológica completa.
- Presencia o ausencia de tumor residual

En caso de presencia de tumor residual en la mama consignar:

- Tipo histológico.
- Grado histológico (utilizando el sistema de Nottingham modificado si corresponde).
- Focalidad.
- Tamaño tumoral:
 - Tamaño microscópico del lecho tumoral: consignar las dos mayores dimensiones (mm)
 - Porcentaje de la celularidad tumoral residual del componente invasor presente en el lecho tumoral.
 - Porcentaje de componente in situ presente en el lecho tumoral.
 - Medición del mayor foco tumoral residual contiguo.
- Invasión angiolinfática (su presencia excluye el diagnóstico de pCR).
- Presencia y extensión del CDIS residual.
- Cambios morfológicos post tratamiento.
- Márgenes quirúrgicos: determinar distancia del lecho tumoral, del tumor residual y del CDIS al margen más cercano, identificando por separado cada componente.

Evaluación de ganglios linfáticos:

- Número total de ganglios linfáticos examinados (centinela y no centinela).
- Número de ganglios centinela examinados.
- Cantidad de ganglios metastásicos.
- Tamaño de las metástasis.

- Células tumorales aisladas.
- Micrometástasis.
- Macrometástasis.
- Medida de la metástasis de mayor tamaño.
- Presencia/Ausencia de extensión extracapsular.
- Número de ganglios con presencia/ausencia de alteraciones tisulares vinculables a tratamiento neoadyuvante, con/sin metástasis.

Evaluación de la Respuesta Terapéutica:

ESTADIFICACIÓN (AJCC, 8.^a edición)

- Pacientes con respuesta patológica completa (ausencia de carcinoma invasor residual tanto en la mama como en los ganglios linfáticos) deben clasificarse como ypT0N0 o ypTisN0, no ypTX [83].
- El informe de las categorías pT, pN y (cuando corresponda) pM se basa en la información disponible para el patólogo al momento de emitir el informe. Según el AJCC (Capítulo 1, 8.^a edición), es responsabilidad del médico tratante establecer el estadio patológico final teniendo en cuenta toda la información pertinente, incluyendo, entre otros, el informe patológico.
- El foco tumoral residual contiguo mayor, si está presente, se utiliza para determinar la categoría de ypT. La fibrosis relacionada con el tratamiento en el lecho tumoral adyacente a los focos de carcinoma invasor residual no se incluye en la determinación de la dimensión de ypT.
- El mayor foco tumoral residual contiguo en los ganglios linfáticos, si está presente, se utiliza para determinar la categoría de ypN. La fibrosis relacionada con el tratamiento adyacente a los depósitos ganglionares residuales no se incluye en la determinación de la dimensión de ypN.

Residual Cancer Burden (RCB)

- El tamaño del lecho tumoral con carcinoma invasor residual viable y la celularidad del carcinoma residual en el lecho tumoral proporcionan una estimación reproducible del volumen de carcinoma invasor residual [84].
- El tamaño del lecho tumoral para los parámetros de RCB de un cáncer tratado se mide como la extensión del carcinoma invasor residual (focos contiguos o no contiguos) en dos dimensiones.
- La celularidad residual del carcinoma invasor se estima determinando la celularidad total del cáncer (invasora e in situ) y el porcentaje de carcinoma in situ residual.
- Si solo queda ILV después de la terapia, el área con ILV se utiliza como área del lecho tumoral primario y la celularidad del ILV se utiliza como celularidad neoplásica residual.
- Según el sistema de estadificación AJCC de 8.^a edición, el tamaño del mayor foco contiguo de carcinoma metastásico residual presente en los ganglios linfáticos se utiliza para asignar la categoría pN; la fibrosis relacionada con el tratamiento no se incluye en esta medición. Sin embargo, para el cálculo de RCB, la medición del diámetro de la

metástasis ganglionar mayor incluye los focos de carcinoma metastásico residual junto a la fibrosis relacionada con el tratamiento y cualquier extensión extracapsular.

- Los ganglios linfáticos que contienen únicamente células tumorales aisladas (ITC) no se incluyen en el número de ganglios linfáticos positivos al determinar la categoría pN del AJCC, pero los ganglios que contienen únicamente ITC sí se incluyen en el cálculo del RCB. Se puede introducir un tamaño inferior a 0,2 mm (p. ej., 0,05 mm) en la calculadora de RCB. Si hay metástasis separadas dentro del ganglio con tejido ganglionar normal interpuesto, entonces estas deben considerarse como focos separados y el foco individual más grande se utiliza como el tamaño del depósito metastásico mayor para la estadificación del AJCC y el cálculo del RCB.
- La calculadora de RCB se puede encontrar en el sitio web de MD Anderson: <http://www3.mdanderson.org/app/medcalc/index.cfm?pagename=jsconvert3>

Para el cálculo de este último deben tenerse en cuenta los siguientes datos:

Lecho tumoral primario

- Tamaño del lecho tumoral (medido microscópicamente en 2 dimensiones expresadas en mm)
- Porcentaje de celularidad tumoral total
- Porcentaje de componente in situ

Ganglios linfáticos

- Número de ganglios linfáticos positivos para metástasis
- Tamaño de la metástasis mayor

Evaluación de Biomarcadores Postneoadyuvancia

Se recomienda repetir los biomarcadores en aquellos casos que sea necesario evaluar cambios biológicos que puedan influir en el tratamiento posterior [85,86,87,88].

Ejemplos:

- Cuando el receptor de estrógeno, la determinación de Her2 o ambos resultaron negativos en la biopsia inicial.
- En casos con RPP con escasa representatividad tumoral en el material de punción o cambios en el aspecto histológico del tumor residual.
- En casos donde la muestra de la biopsia original presente alguna deficiencia de fijación, procesamiento o representatividad [89].

9. Radioterapia

Indicaciones de Radioterapia Post Neoadyuvancia

Recomendaciones Generales

Las decisiones sobre la indicación de radioterapia (RT) adyuvante en pacientes con quimioterapia neoadyuvante deben considerar tanto el estadio clínico inicial como los hallazgos anatomopatológicos posteriores a la cirugía. En general, la indicación de RT se fundamenta en el equilibrio entre ambos [90,91].

Diversos estudios como los Gepar Trio, Quattro y Quinto han demostrado que la RT adyuvante mejora el control locorregional en pacientes con enfermedad en estadio III (cT3-T4 o cN+), incluso en aquellas con respuesta patológica completa (pCR) tras la quimioterapia neoadyuvante.

RT Post Neoadyuvancia en Pacientes con Cirugía Conservadora

Pacientes cN0 que permanecen pN0 tras la terapia sistémica y cirugía conservadora (CC) deben recibir RT al volumen mamario residual, incluyendo refuerzo (boost) en el lecho tumoral si lo requiere. Esta recomendación sigue vigente independientemente del pCR, ya que existe beneficio en la reducción de la recurrencia local en estadios tempranos [93].

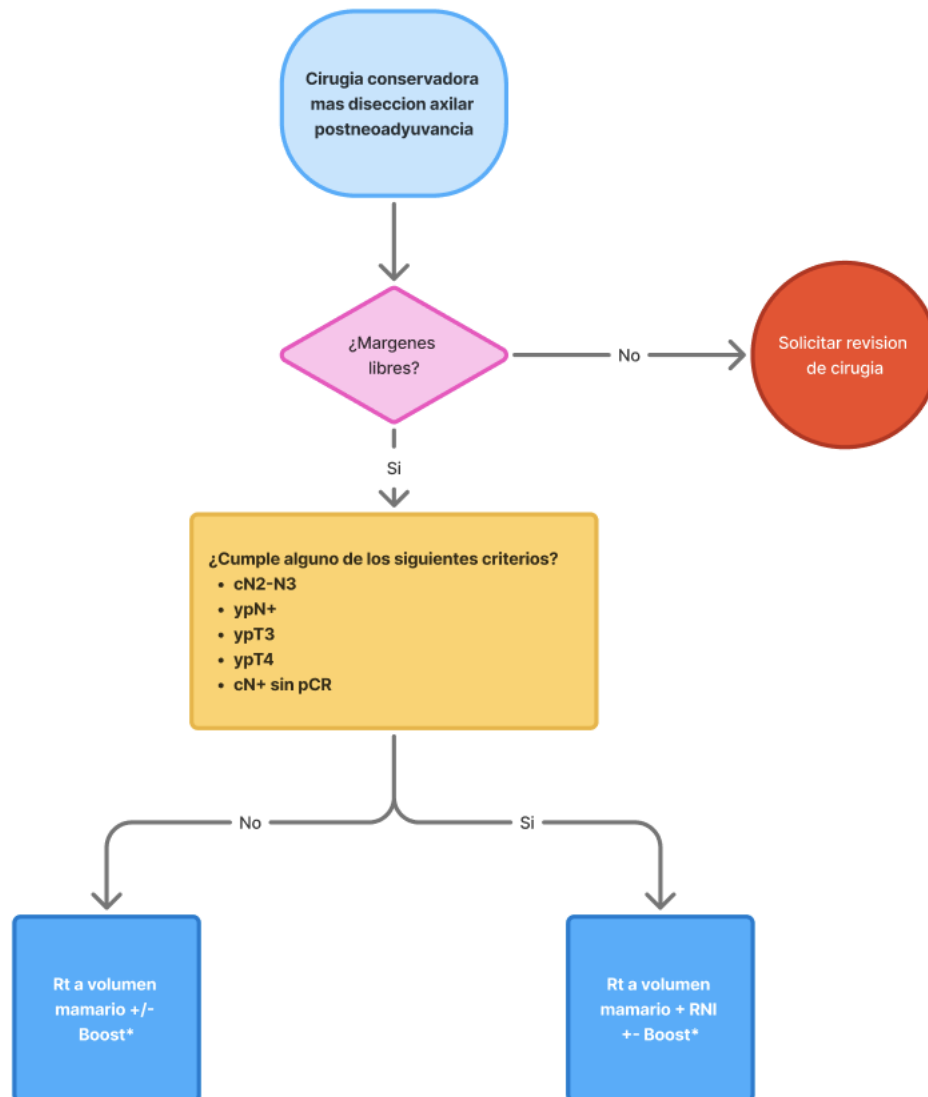
Pacientes cN1 que logran pCR ganglionar tras la terapia neoadyuvante son candidatas para el estudio NSABP B-51/RTOG 1304, el cual evalúa si puede omitirse la irradiación ganglionar regional en estos casos.

Este trabajo fue publicado en NEJM recientemente, siendo las recomendaciones actuales en pacientes con respuesta completa ganglionar post neoadyuvancia (ypN0), la omisión de la irradiación ganglionar regional debe considerarse como una opción segura y válida dentro de una estrategia de desescalada terapéutica basada en la evidencia sólida de este trial. (SLE a 5 años 91.8% sin irradiación nodal y 92.7% con irradiación nodal (HR 0.88, IC 95% 0.6-1.28; p=0.51) [92].

Dado que el seguimiento aún es escaso, principalmente para los tumores luminales, se recomienda la discusión en comité multidisciplinario.

Pacientes con enfermedad ganglionar residual post neoadyuvancia (ypN1+) son candidatas al estudio ALLIANCE A011202, que investiga la posibilidad de evitar la disección axilar en favor de RT ganglionar regional. Mientras los datos estén pendientes, se recomienda la linfadenectomía axilar y RT en los niveles no disecados.

Figura 5: Algoritmo de manejo RT Postneoadyuvancia en Pacientes con Cirugía Conservadora



pCR: respuesta patologica completa

RT: radioterapia

RNI: irradiacion nodal regional

- El boost es fuertemente recomendado en G3, y pacientes menores de 50 años / premenopausica

RT Post Neoadyuvancia en Pacientes con Mastectomía

En pacientes cN1 que logran ypN0, se recomiendan los mismos criterios de irradiación del estudio B-51, omitiendo la radioterapia post mastectomía en pacientes a nivel del lecho

mamario e irradiación ganglionar que alcanzan respuesta patológica completa post tratamiento neoadyuvante.

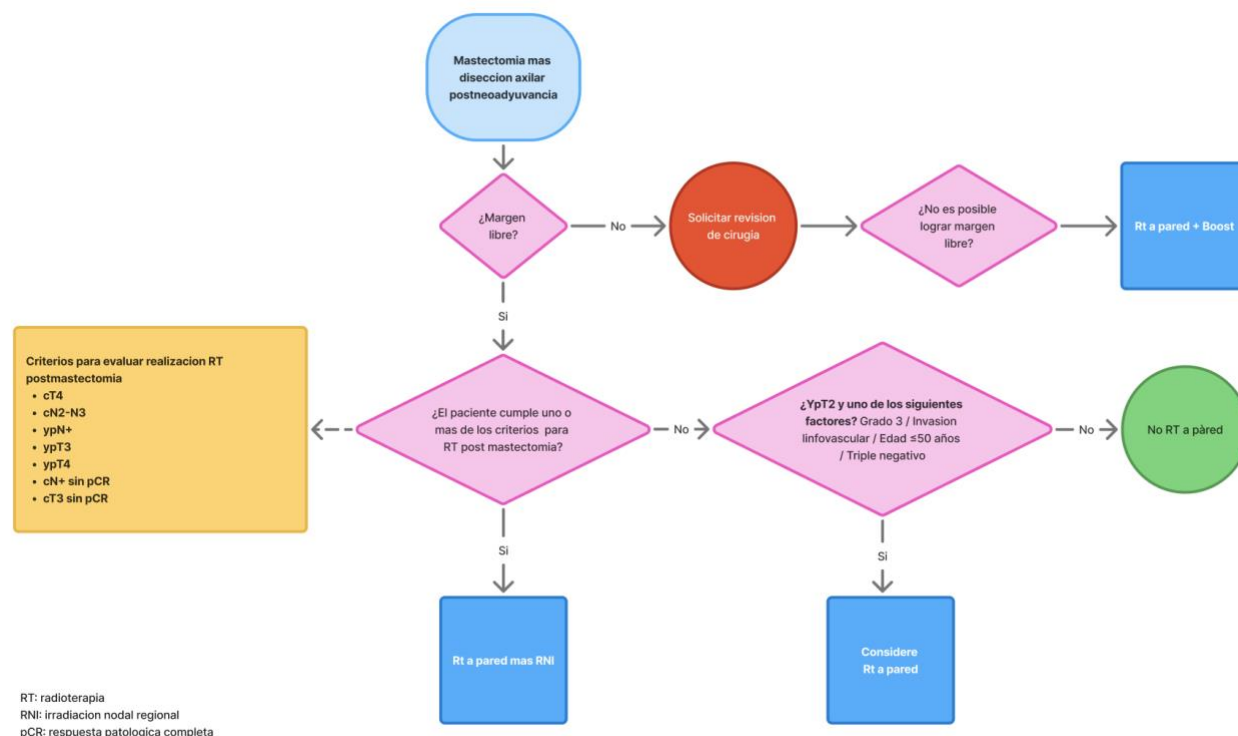
En pacientes con enfermedad ganglionar persistente (ypN1+) post neoadyuvancia, la RT está claramente indicada. Debe incluir la pared torácica e irradiación ganglionar, incluyendo los niveles axilares no disecados.

Las pacientes con tumores localmente avanzados (cT4 o cN2-3) deben recibir RT post mastectomía (PMRT) de forma rutinaria, independientemente del grado de respuesta a la terapia sistémica, debido al elevado riesgo de recurrencia.

En casos de márgenes quirúrgicos positivos después de la cirugía, se recomienda PMRT con intención de erradicar enfermedad microscópica residual, siempre que no pueda ser reintervenida quirúrgicamente.

Las pacientes cN0 → ypN0 evaluadas mediante ganglio centinela o disección axilar y sin otros factores de alto riesgo pueden considerarse para omisión de RT post mastectomía, particularmente si cumplen criterios de bajo riesgo (edad >40, tumores <5 cm, márgenes negativos, etc.) [94,95,96].

Figura 6: Algoritmo de manejo RT Postneoadyuvancia en Pacientes con Mastectomía



Consideraciones según Clasificación Molecular

El rol de la clasificación molecular en la indicación de radioterapia post neoadyuvancia, aún no está bien definido, dado que históricamente los principales factores de riesgo considerados para definir su indicación han sido el T y N clínico y patológico (ypTN).

Si bien, se ha reconocido la respuesta patológica completa (pCR, por sus siglas en inglés *pathologic complete response*) como un factor pronóstico predictivo de supervivencia y supervivencia libre de recaída, especialmente en pacientes HER2+/receptores hormonales(RH) negativos y en pacientes triple negativo, las guías y consensos se basan en evidencia de series retrospectivas, donde se han estudiado predictores de riesgo de recaída local, luego de neoadyuvancia y PMRT, como las series de Wright JL, et al y de Yang TJ, et al, que reportaron un incremento del riesgo de recaída loco-regional en el subtipo triple negativo [97,98,99,100]. A su vez Arsenault D, et al en su serie de pacientes con sobreexpresión de HER2, reportó mayor riesgo de recaída locorregional en pacientes con receptores de estrógeno (ER) negativos [101].

Sin embargo, hay series más recientes, como la de Cho WK, et al, que evaluó el rol de PMRT en pacientes con ypN0, de acuerdo con el subtipo molecular, sin encontrar un beneficio en supervivencia global o supervivencia libre de recaída, del agregado de PMRT en ninguno de los subtipos moleculares [102].

Un estudio prospectivo reciente, RAPCHEM;BOOG 2010-03, que buscaba evaluar el de-escalamiento de radioterapia luego de neoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama cT1-2N1, tratadas con mastectomía o CC y cirugía axilar (disección ganglionar o ganglio centinela), seguido de radioterapia, de acuerdo a una propuesta de clasificación de riesgo, según respuesta axilar; riesgo bajo ypN0 (no RT regional, no RT a pared, RT solo volumen mamario), riesgo intermedio ypN1(RT solo local a pared o volumen mamario) y riesgo alto ypN2-3 (RT loco-regional), mostró un riesgo de recaída locorregional a 5 años de sólo 2.1% en las pacientes clasificadas como riesgo bajo [103].

En este grupo de riesgo, se registró la mayoría de pacientes con subtipo molecular considerado de alto riesgo; triple negativo (24%) y HER2+ (32%), lo que, aunque contradictorio, era de esperarse, ya que estos subtipos moleculares se asocian frecuentemente a mayor respuesta patológica completa axilar.

Considerando entonces estos datos un tanto conflictivos, con respecto a la clasificación molecular y el riesgo de recaída loco-regional, se aguardan los resultados del ensayo clínico de fase III, NSABP B-51/RTOG 1304, donde las pacientes, previo a su randomización a radioterapia vs no radioterapia a regiones ganglionares, fueron estratificadas de acuerdo con el estatus de RH y de HER2. Se debe tener en cuenta que el 79% de las pacientes fueron HER2 positivo y Triple Negativo, es probable que los resultados sigan mejorando debido a la incorporación de nuevos fármacos en el tratamiento sistémico neoadyuvante, incluyendo el uso de la terapia dual anti HER2, así como carboplatino e inmunoterapia.

10. Actualizaciones

Fecha de última revisión: agosto 2025

Este documento representa un consenso intersociedades y debe ser actualizado periódicamente conforme evolucione la evidencia científica y las recomendaciones internacionales.

Bibliografía

1. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon (FR): IARC; 2022 [citado 6 jul 2025]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>.
2. Aráoz Olivos N, Fattore G. Incidencia de cáncer en Argentina 2022. 1ª ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer; 2024. ISBN: 978-631-90559-2-4. Libro digital PDF. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/incidencia-de-cancer-en-argentina-2022>.
3. World Health Organization. Breast cancer [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [citado 6 jul 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer. Version 4.2025. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2025.
5. 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(13):1485-1505.
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. NICE guideline [NG101]. London: NICE; 2023.
7. Williams AD, Dang CT, Sevilimedu V, Morrow M, Barrio AV. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the elderly: are we accomplishing our treatment goals? Ann Surg Oncol. 2022;29(13):8002-11.
8. O'Connor DJ, Davey MG, Barkley LR, Kerin MJ. Differences in sensitivity to neoadjuvant chemotherapy among invasive lobular and ductal carcinoma of the breast and implications on surgery: a systematic review and meta-analysis. Breast. 2022;61:1-10.
9. Beatriu Reig, MD, MPH, et al. Breast MRI for Evaluation of Response to Neoadjuvant Therapy. RadioGraphics 2021;41:665–679. <https://doi.org/10.1148/rg.2021200134>.

10. Fowler AM, Mankoff DA, Joe BN. Imaging Neoadjuvant Therapy Response in Breast Cancer. *Radiology*. 2017 Nov;285(2):358-375. doi: 10.1148/radiol.2017170180. PMID: 29045232.
11. Onur Taydaş, et al. Comparison of MRI and US in Tumor Size Evaluation of Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Eur J Breast Health*. 2019 Apr 1;15(2):119-124. doi: 10.5152/ejbh.2019.4547. eCollection 2019 Apr.
12. Expert Panel on Breast Imaging; Hayward JH, Linden OE, Lewin AA, Weinstein SP, Bachorik AE, Balija TM, Kuzmiak CM, Paulis LV, Salkowski LR, Sanford MF, Scheel JR, Sharpe RE Jr, Small W Jr, Ulaner GA, Slanetz PJ. ACR Appropriateness Criteria® Monitoring Response to Neoadjuvant Systemic Therapy for Breast Cancer: 2022 Update. *J Am Coll Radiol*. 2023 May;20(5S):S125-S145. doi: 10.1016/j.jacr.2023.02.016. PMID: 37236739.
13. L. M. Janssen, et al. MRI to assess response after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer subtypes: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Breast Cancer* (2022) 8:107; <https://doi.org/10.1038/s41523-022-00475-1>.
14. Daniela Bernardo, et al. Contrast-Enhanced Mammography Versus MRI in the Evaluation of Neoadjuvant Therapy Response in Patients With Breast Cancer: A Prospective Study. *American Journal of Roentgenology*. 2022;219: 884-894. 10.2214/AJR.22.27756.
15. Marialena Tsarouchi et al. Breast cancer staging with contrast-enhanced imaging. The benefits and drawbacks of MRI, CEM, and dedicated breast CT. *European Journal of Radiology* 185 (2025) 112013.
16. Diagnostic Performance of Axillary Ultrasound After Neoadjuvant Chemotherapy in Initially Node-Positive Breast Cancer Patients - Results From the Prospective AXSANA Registry Trial. Di Micco R, Hartmann S, Banys-Paluchowski M, et al. *European Journal of Cancer* (Oxford, England : 1990). 2025;226:115607. doi:10.1016/j.ejca.2025.115607.
17. Ultrasound-guided restaging and localization of axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for guidance of axillary surgery in breast cancer patients: Experience with activated charcoal. Soo Jung Lee, In Hee Lee, Yee Soo Chae, Jeeyeon Lee, Jin Hyang Jung, Ho Yong Park, Won Hwa Kim, Hye Jung Kim, Byung Woog Kang *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:15_suppl, e12615-e12615.
18. Antolinos Macho, D. E., Michael Fernández, D. A., Salgado Parente, D. A., González Huete, D. A., Herrero Huertas, D. M., Sempere Ortega, D. C., Tamayo Elena, D. E., Canales Lachén, D. E., &, (2022). CRITERIOS RECIST 1.1: Actualización y Análisis. *Seram*

19. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., Dancey, J., Arbuck, S., Gwyther, S., Mooney, M., Rubinstein, L., Shankar, L., Dodd, L., Kaplan, R., Lacombe, D., & Verweij, J. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer* (Oxford, England: 1990), 45(2), 228–247.
20. Iotti et al. Contrast-enhanced spectral mammography in neoadjuvant chemotherapy monitoring: a comparison with breast magnetic resonance imaging. *Breast Cancer Research* (2017) 19:106
21. Simons JM, van Nijnatten TJA, van der Pol CC, Luiten EJT, Koppert LB, Smidt ML. Diagnostic accuracy of different surgical procedures for axillary staging after neoadjuvant systemic therapy in node-positive breast cancer: A systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* [Internet]. 2019;269(3):432–42.
22. Rodríguez Izquierdo CJ, Gonzalvo López MC, Clavero Gilabert A, Morales Rincón N, Fernández Sierra E, Sarasquete Martínez N, et al. Effect of aromatase inhibitors on ovulation stimulation cycles in a female fertility cryopreservation program. *Rev Med Lab*. 2022.
23. Manau Trullàs D, Barral El Gaoui Y. Fertility preservation in breast cancer. *Rev Cáncer*. 2022.
24. Su HI, Lacchetti C, Letourneau J, Partridge AH, Qamar R, Quinn GP, et al. Fertility preservation in people with cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2025;0(0):JCO-24-02782.
25. The ESHRE Guideline Group on Female Fertility Preservation, Anderson RA, Amant F, Braat D, D'Angelo A, Chuva De Sousa Lopes SM, et al. ESHRE guideline: Female fertility preservation. *Hum Reprod Open*. 2020;(4):hoaa052.
26. Lambertini M, Ameye L, Hamy AS, Zingarello A, Poorvu PD, Carrasco E, et al. Pregnancy after breast cancer in patients with germline BRCA mutations. *J Clin Oncol*. 2020;38(26):3012-23.
27. Sociedad Argentina de Mastología. Guía de estudios genéticos en cáncer de mama hereditario. Buenos Aires: SAM; 2021.
28. Asociación Argentina de Oncología Clínica. Protocolo sobre el rol del asesoramiento genético oncológico en oncología de precisión. *Rev Oncol Clin*. 2022;3(2):27-34.

29. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast and Genetic/Familial High-Risk Assessment. Plymouth Meeting (PA): National Comprehensive Cancer Network; 2025.
30. 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 Jul 12;384(9938):164–72.
31. 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 Mar 21;390(12):1080–91.
32. 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 Dec 1;38(34):3987–98.
33. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. *N Engl J Med*. 2021 Jun 24;384(25):2394–405.
34. Smith I, Robertson J, Kilburn L, Wilcox M, Evans A, Holcombe C, et al. Long-term outcome and prognostic value of Ki67 after perioperative endocrine therapy in postmenopausal women with hormone-sensitive early breast cancer (POETIC): an open-label, multicentre, parallel-group, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Nov;21(11):1443–54.
35. 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 Dec 16;385(25):2336–47.
36. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm DL, Dodson A, Acs B, Badve S, et al. Assessment of Ki67 in breast cancer: updated recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst*. 2020 Dec 28;113(7):808–19.
37. Orozco JIJ, Chang SC, Matsuba C, Ensenyat-Mendez M, Grunkemeier GL, Marzese DM, et al. Is the 21-gene recurrence score on core needle biopsy equivalent to surgical specimen in early-stage breast cancer? A comparison of gene expression between paired core needle biopsy and surgical specimens. *Ann Surg Oncol*. 2021 Oct;28(10):5588–96.
38. Ayers M, Symmans WF, Stec J, Damokosh AI, Clark E, Hess K, et al. Gene expression profiles in paraffin-embedded core biopsy tissue predict response to chemotherapy in women with locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol [Internet]*. 2004 Jun 15 [cited

2025 Jul 20];22(12):2284–93. Available from:
<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.02.0818>

39. Mina L, Soule SE, Badve S, Baehner FL, Baker J, Cronin M, et al. Predicting response to primary chemotherapy: gene expression profiling of paraffin-embedded core biopsy tissue. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 Jun 1;103(2):197–208.
40. Boland MR, Al-Maksoud A, Ryan ÉJ, Balasubramanian I, Geraghty J, Evoy D, et al. Value of a 21-gene expression assay on core biopsy to predict neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Surg*. 2021 Jan 1;108(1):24–31.
41. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Anthracycline-containing and taxane-containing chemotherapy for early-stage operable breast cancer: a patient-level meta-analysis of 100,000 women from 86 randomised trials. *Lancet*. 2023 Apr 15;401(10384):1277–92.
42. Gray R, Bradley R, Braybrooke J, Liu Z, Peto R, Davies L, et al. 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 Apr;393(10179):1440–52.
43. Nitz U, Gluz O, Clemens M, Malter W, Reimer T, Nuding B, et al. West German Study PlanB Trial: adjuvant four cycles of epirubicin and cyclophosphamide plus docetaxel versus six cycles of docetaxel and cyclophosphamide in HER2-negative early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Apr 1;37(10):799–808.
44. Higgins T, Kantor O, Harrison B, Giordano J, McGrath M, Burstein HJ, et al. Defining the biology of estrogen receptor-low-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2024 Apr;31(4):2244–52.
45. Loi S, Salgado R, Curigliano G, Romero Díaz RI, Delaloge S, Rojas García CI, et al. Neoadjuvant nivolumab and chemotherapy in early estrogen receptor-positive breast cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat Med*. 2025 Jan 21;1–9.
46. Cardoso F, O'Shaughnessy J, McArthur H, Schmid P, Cortes J, Harbeck N, et al. Neoadjuvant pembrolizumab or placebo + chemotherapy, followed by adjuvant pembrolizumab or placebo plus endocrine therapy for early-stage high-risk ER+/HER2--breast cancer: results from the phase 3 KEYNOTE-756 study. *Eur J Cancer*. 2024 Mar 1;200:1–2.
47. 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 Feb 27;382(9):810–21.

48. Charehbili A, Fontein DBY, Kroep JR, Liefers GJ, Mieog JSD, Nortier JWR, et al. Neoadjuvant hormonal therapy for endocrine sensitive breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2014 Feb 1;40(1):86–92.
49. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, Gadd MA, Ellisen LW, Isakoff SJ, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer. *JAMA Oncol*. 2016 Nov 1;2(11):1477–86.
50. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013 Sep;24(9):2278–84.
51. Smith I, Cohn A. Trastuzumab as adjuvant treatment for HER2-positive breast cancer. *Lancet*. 2016 Apr 2;387(10024):1344–51. doi:10.1016/S0140-6736(15)01016-1.
52. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):791–800.
53. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. The WSG-ADAPT trial: A phase II study of trastuzumab and chemotherapy for early-stage HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 10;36(23):2432–9. doi:10.1200/JCO.2018.78.2113.
54. Puglisi F, Lambertini M, Curigliano G, et al. NeoCARPH: A phase II study of neoadjuvant chemotherapy with or without trastuzumab for HER2-positive early breast cancer. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):275–84. doi:10.1016/S1470-2045(19)30510-2.
55. Shatsky R, Gelmon K, Bernier J, et al. AFINITI: A phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Apr 1;37(10):871–9. doi:10.1200/JCO.19.01519.
56. Piccart M, Provencher L, Rea D, et al. The KATHERINE trial: A randomized phase III trial of adjuvant trastuzumab emtansine (T-DM1) versus trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10079):1249–61. doi:10.1016/S0140-6736(17)30004-4.
57. Martin M, Holmes FA, Ejlertsen 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 Dec;18(12):1688–700.

58. Cortázar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384:164–72.
59. Mills M, Yang G, Oliver D, et al. Histologic heterogeneity of triple negative breast cancer: a National Cancer Centre Database analysis. *Eur J Cancer*. 2018;98:48–58.
60. Geyer CE Jr, Blum JL, et al. Long-term follow-up of the anthracyclines in early breast cancer trials. *J Clin Oncol*. 2024 Apr 20;42(12):1344–9.
61. Hurvitz SA, et al. Dose intensification of chemotherapy for early breast cancer in the age of de-escalation. *Lancet*. 2019;393(10179):1390–2.
62. Del Mastro L, Venturini M, et al. Fluorouracil and dose-dense adjuvant chemotherapy in patients with early-stage breast cancer (GIM2): end-of-study results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(12):1571–82.
63. Sharma P, Kimler BF, O'Dea A, et al. Randomized phase II trial of anthracycline-free and anthracycline-containing neoadjuvant carboplatin chemotherapy regimens in stage I–III triple-negative breast cancer (NeoSTOP). *Clin Cancer Res*. 2021 Feb 15;27(4):975–82.
64. Loibl S, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(4):497–509.
65. Geyer CE, et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2022;33(4):384–94.
66. Gupta S, Nair NS, Hawaldar RW, et al. Addition of platinum to sequential taxane-anthracycline neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer: a phase III randomized controlled trial. *San Antonio Breast Cancer Symposium 2022*; Abstract GS5-01.
67. Sohn J, et al. A randomized, multicenter, open-label, phase III trial comparing anthracyclines followed by taxane versus anthracyclines followed by taxane plus carboplatin as (neo)adjuvant therapy in patients with early triple-negative breast cancer: Korean Cancer Study Group BR 15-1 PEARLY trial. *J Clin Oncol*. 2024;42:LBA502.
68. Mason SRE, Willson ML, et al. Platinum-based chemotherapy for early triple-negative breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;Issue 9.

69. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Event-free survival with pembrolizumab in early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2022;386:556–67.
70. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Overall survival with pembrolizumab in early-stage triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2024 Nov 28;391(21):1981–91.
71. Loibl S, Schneeweiss A, Huober J, et al. Neoadjuvant durvalumab improves survival in early triple-negative breast cancer independent of pathological complete response. *Ann Oncol*. 2022;33:1149–58.
72. Mittendorf E, Zhang H, Barrios C, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396:1090–100.
73. Gianni L, Huang CS, et al. Pathologic complete response to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple-negative, early high-risk and locally advanced breast cancer: NeoTRIP Michelangelo randomized study. *Ann Oncol*. 2022 May;33(5):534–43.
74. Spring LM, Fell G, et al. Pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy and impact on breast cancer recurrence and survival: a comprehensive meta-analysis. *Clin Cancer Res*. 2020 Jun 15;26(12):2838–48.
75. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017;376:2147–59.
76. Li Y, Zhou Y, Mao F, et al. Adjuvant addition of capecitabine to early-stage triple-negative breast cancer patients receiving standard chemotherapy: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2020 Feb;179(3):533–42.
77. Geyer CE Jr, Garber JE, Gelber RD, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol*. 2022;33:1250–68.
78. Montagna G, Morrow M, Weber WP. Omission of axillary dissection following nodal downstaging with neoadjuvant chemotherapy. *JAMA Oncol*. 2024 Jun 1;10(6):793–8. doi:10.1001/jamaoncol.2024.0578. PMID: 38662396; PMCID: PMC11046400.
79. Montagna G, et al. Nodal burden and oncologic outcomes in patients with residual isolated tumor cells after neoadjuvant chemotherapy (ypN0i+): the OPBC-05/ICARO study. *J Clin Oncol*. 2025;43:810–20.

80. Lee J, Park S, Bae SJ, et al. Micrometastases in axillary lymph nodes in breast cancer, post-neoadjuvant systemic therapy. *Breast Cancer Res.* 2024;26:120. doi:10.1186/s13058-024-01874-x
81. Bossuyt V, Provenzano E, Symmans WF, et al; Recommendations for standardized pathological characterization of residual disease for neoadjuvant clinical trials of breast cancer by the BIG-NABCG collaboration. *Ann Oncol.* 2015 Jul;26(7):1280-91. doi: 10.1093/annonc/mdv161. Epub 2015 May 27. PMID: 26019189; PMCID: PMC4804123.
82. Bossuyt V, Provenzano E, Symmans W F, et al. A dedicated structured data set for reporting of invasive carcinoma of the breast in the setting of neoadjuvant therapy: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) (2024) *Histopathology* 84, 1111–1129. <https://doi.org/10.1111/his.15165>.
83. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual
84. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4414-4422. DOI: 10.1200/JCO.2007.10.6823. www.mdanderson.org/breastcancer_RCB.
85. Allison KH, Hammond MEH, Dowsett M, et al. Estrogen and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer: ASCO/CAP Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020 Apr 20;38(12):1346-1366. doi: 10.1200/JCO.19.02309. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31928404.
86. Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, Hammond MEH, Hayes DF, McShane LM, Saphner TJ, Spears PA, Allison KH. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO-College of American Pathologists Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2023 Aug 1;41(22):3867-3872. doi: 10.1200/JCO.22.02864. Epub 2023 Jun 7. PMID: 37284804.
87. Acosta Haab, G., Amat, M., Andino, G et al. (2024). Recomendaciones de la sociedad argentina de patología para la determinación de HER2 en cáncer infiltrante de mama: Interpretación y modelo de informe (2023). *Oncología Clínica*, 29(2). <https://doi.org/10.56969/oc.v29i2.181>
88. Nielsen TO, Leung SCY, Rimm et al. Assessment of Ki67 in Breast Cancer: Updated Recommendations From the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst.* 2021 Jul 1;113(7):808-819. doi: 10.1093/jnci/djaa201. PMID: 33369635; PMCID: PMC8487652.
89. Manual operativo para el informe de anatomía patológica en cáncer de mama. Programa Nacional de Control de Cáncer de Mama. Marcela De Dios Soler... [et al.]. - 2a ed revisada. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Instituto Nacional del Cancer. 2021

90. Buchholz TA, et al. Radiation therapy for early-stage breast cancer after breast-conserving surgery. *J Clin Oncol.* 2006;24(14):1993–2001.
91. Mamounas EP, et al. Impact of radiotherapy on locoregional recurrence and breast cancer mortality in patients with node-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: NSABP B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2012;30(32):3986–92.
92. Mamounas EP, et al. Radiotherapy after neoadjuvant chemotherapy in node-positive breast cancer: results from the NSABP B-51/RTOG 1304 trial. *N Engl J Med.* 2025.
93. Recht A, et al. The effect of young age on outcome in early-stage breast cancer. *Oncology.* 1991;48(5):305–10.
94. Moo TA, et al. Impact of molecular subtype on locoregional recurrence in breast cancer patients treated with breast-conserving surgery and radiation. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(10):3165–71.
95. McGuire SE, et al. Factors affecting outcome for young women with breast cancer treated with breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(5):1331–7.
96. Morrow M, et al. Surgeon attitudes toward the omission of axillary dissection in early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(20):2281–9.
97. Broglio KR, et al. Local therapy and survival in patients with triple-negative breast cancer. *JAMA Oncol.* 2016;2(6):751–60.
98. Li J, et al. The role of radiotherapy in triple-negative breast cancer: a retrospective cohort study. *Oncotarget.* 2017;8(11):18399–408.
99. Wright JL, et al. Radiation therapy and survival in breast cancer patients with brain metastases. *Cancer.* 2013;119(1):16–25.
100. Yang TJ, et al. Local control and toxicity of hypofractionated whole-breast irradiation in patients with large breasts. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(3):495–501.
101. Arsenault D, et al. Long-term toxicity after breast-conserving surgery and radiation therapy. *Am J Clin Oncol.* 2015;30(4):348–52.
102. Cho WK, et al. Hypofractionated whole breast irradiation: a Korean single institution experience. *J Breast Cancer.* 2019;22(2):285–96.
103. de Wild SR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer. *Lancet Oncol.* 2022 Sep;23(9):1201–10.

104. Johnston SRD, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020 Dec 1;38(34):3987–98.
105. Hortobagyi GN, et al. Adjuvant ribociclib plus endocrine therapy versus 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 Feb;36(2):149–57.
106. Geyer CE Jr, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol*. 2022 Dec;33(12):1250–8.