

FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

TRABAJO DE FIN DE GRADO EN MEDICINA



# “CIRUGIA MAMARIA TRAS QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE”

*“BREAST SURGERY AFTER NEOADJUVANT  
CHEMOTHERAPY ”*

Autora: Yaiza Martínez Lahoz  
Directora: M<sup>a</sup> Dolores Arribas del Amo

Departamento de Cirugía de la Facultad  
de Medicina de Zaragoza

# Índice

---

Resumen	3
Abstract	4
Introducción	5
Metodología	7
Resultado y discusión	
Neoadyuvancia	9
Manejo quirúrgico de la mama tras neoadyuvancia	12
Manejo quirúrgico de la axilar tras neoadyuvancia	19
Conclusiones	24
Bibliografía	25

# Resumen

---

El cáncer de mama es una patología muy prevalente en nuestra sociedad con un aumento anual de su incidencia cercano al 2%, motivado principalmente por los programas de cribado en la población de riesgo, junto con el envejecimiento de la población. Dichos programas de detección permiten un diagnóstico mucho más precoz, mejorando la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad. A pesar de este incremento en el diagnóstico precoz, cada vez es más frecuente la terapia neoadyuvante, fundamentalmente con quimioterapia, no solo para hacer resecables tumores en estadios muy avanzados o para tratar pacientes con ganglios axilares positivos en el momento del diagnóstico, sino también para permitir la realización una cirugía conservadora.

El objetivo principal de este trabajo de fin de grado es revisar las tendencias actuales en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama tras la administración de quimioterapia neoadyuvante. El desarrollo de las técnicas oncoplásticas ha sido una revolución en cuanto al planteamiento quirúrgico de la mama, permitiendo abandonar las clásicas cirugías mutilantes y obteniendo un buen resultado estético a la vez que se consigue el control oncológico. Aunque la línea fundamental de investigación del tratamiento del cáncer de mama tras neoadyuvancia está siendo el abordaje quirúrgico de la axila, con la realización de la biopsia de ganglio centinela, su momento idóneo y diversas técnicas que harían mejorar las tasas de precisión y de falsos negativos cuando se realiza posterior a la quimioterapia neoadyuvante.

**PALABRAS CLAVE:** neoadyuvancia mama, quimioterapia mama, cirugía mama, terapia neoadyuvante, cáncer mama.

# Abstract

---

Breast cancer is very prevalent in our society with an annual increase in incidence close to 2%, mainly driven by screening programs in the population at risk, along with the aging of the population pathology. Such screening programs allow much earlier diagnosis, improved overall survival and disease-free survival. Despite this increase in early diagnosis, it is becoming more common neoadjuvant therapy, mainly with chemotherapy, not only for resectable tumors in advanced stages or to treat patients with positive axillary nodes at the time of diagnosis, but also to allow performing conservative surgery.

The main objective of this final year's work is to review current trends in the surgical treatment of breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. The development of oncoplastic techniques has been a revolution in the surgical approach of the breast, allowing leave the classic mutilating surgeries and getting a good aesthetic result while oncological control is achieved. Although the fundamental research line treatment of breast cancer after neoadjuvant is being the surgical approach to the armpit, with the sentinel node biopsy, its right time and various techniques that would improve precision rates and false negative when it performed after neoadjuvant chemotherapy.

**KEY WORDS:** neoadjuvant breast, chemotherapy breast, surgery breast, neoadjuvant therapy, breast cancer.

# Introducción

---

El cáncer de mama constituye la patología tumoral más frecuente en la población femenina a nivel mundial, y es la principal causa de muerte de las mujeres en los países desarrollados. Se estima que 1 de cada 8 mujeres padecerá cáncer de mama en algún momento de su vida.

En nuestro país, el pico de máxima incidencia se encuentra entre los 45 y los 65 años, englobando el 30% de los casos. En la actualidad, las tasas de incidencia están aumentando a un ritmo aproximado del 1 al 2% de forma anual, fundamentalmente como consecuencia del envejecimiento de la población. Además se ha producido un incremento del número de casos diagnosticados precozmente, gracias a los sistemas de cribado implantados en los últimos años, lo que permite un abordaje quirúrgico precoz de la enfermedad, aumentando las posibilidades de curación y logrando disminuir la mortalidad en un 20 ó 30%.

Son muchos los factores predisponentes del cáncer de mama, entre los que destacan los antecedentes familiares, sobre todo en familiares de primer grado. Entre el 5 y el 10% de los diagnósticos de cáncer de mama se asocian a factores hereditarios, siendo los más importantes las mutaciones BRCA-1 y BRCA-2, que se asocian a mayor probabilidad de presentar carcinomas triple negativo y además elevan el riesgo de padecer cáncer de ovario.

El diagnóstico de la gran parte de los casos comienza con alteraciones sugestivas de malignidad en una mamografía de cribado (fundamentalmente una distorsión en la arquitectura de la mama) realizada a pacientes que se consideran población de riesgo. Generalmente, tras la mamografía alterada, se lleva a cabo una ecografía que, además de la evaluación axilar, nos permite localizar la lesión en la mama y revalorarla pudiendo encontrar características como un patrón ecogénico complejo, un halo ecogénico o una sombra posterior, las cuales son poco frecuentes pero muy sugestivas de malignidad.

Una vez localizada con mamografía y ecografía la lesión sospechosa, se deberá llegar a un diagnóstico de certeza anatomo-patológico tomando una muestra por BAG (biopsia con aguja gruesa) o PAAF (punción aspiración con aguja fina), siendo la BAG más sensible que la PAAF y no precisando un profesional más experto en la patología para su interpretación.

Cuando la exploración axilar presenta adenopatías sospechosas, se debe realizar una PAAF guiada por ecografía del ganglio sospechoso por palpación que nos confirmará la evidencia de patología si ésta es positiva, y se planteará entonces la posibilidad de aplicar terapia neoadyuvante, con objetivo de intentar remitir la enfermedad a nivel axilar, ya que su afectación constituye un importante factor pronóstico que disminuye la supervivencia.<sup>[1]</sup>

En la actualidad, la terapia neoadyuvante constituye un nuevo abordaje de la patología tumoral que, además de su indicación por afectación tumoral de la axila, tiene como indicación principal hacer resecables tumores localmente avanzados no candidatos a cirugía, o intentar conseguir la posibilidad de una cirugía conservadora de la mama cuando las pacientes son candidatas a mastectomía, mejorando los resultados estéticos.

Como en el resto de patologías tumorales, se debe llevar a cabo un estudio de extensión para valorar la afectación a distancia de diferentes órganos y tejidos, pasando de enfermedad localizada a enfermedad metastásica y cambiando el plan terapéutico. En la actualidad, la principal herramienta para dicho estudio de extensión es el PET-TAC con fluor-18-desoxiglucosa que localiza la hiperactividad metabólica de las células tumorales en diferentes órganos y tejidos de cuerpo, a excepción del cerebro por su habitual consumo de glucosa. Sin embargo para la realización del PET-TAC se debe hacer una selección de pacientes a pesar de su alta sensibilidad y especificidad, por su elevado coste y baja disponibilidad.<sup>[2]</sup>

# Metodología

---

## 1. Motivo de revisión bibliográfica

El motivo de realizar la siguiente revisión bibliográfica como “Trabajo de Fin de Grado” se debe a las continuas líneas de investigación y la constante actualización en los tratamientos del cáncer de mama, una patología cada día más prevalente y que obliga a desarrollar nuevos procedimientos terapéuticos, con el fin de compatibilizar un adecuado control oncológico con un buen resultado estético.

## 2. Objetivos de la revisión bibliográfica

1. Actualización del tratamiento neoadyuvante en el cáncer de mama
2. Revisión de las técnicas oncoplásticas como abordaje quirúrgico del cáncer de mama tras neoadyuvancia.
3. Actualización del tratamiento a nivel axilar tras la administración de quimioterapia neoadyuvante.

## 3. Estrategia de búsqueda

En la búsqueda de artículos para la realización de la revisión bibliográfica lo primero fue realizar una búsqueda de fuentes de información terciaria con revisiones sistemáticas en las bases de datos “The Cochrane Library” y Up To Date, además de una tesis doctoral de cirugía mamaria.

Seguidamente se comenzó la búsqueda de fuentes de información secundaria y artículos de revisión sobre la cirugía tras quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama, en diversas revistas científicas como “The Journal of Cancer Surgery” o “Annals of Oncology” entre otras, así como una búsqueda a través de portales como PUBMED o la Biblioteca Virtual Biomédica SCIELO.

Por ultimo, se finalizó la búsqueda de fuentes de información terciaria o artículos originales en revistas científicas ELSEVIER como la “Revista de Senología y Patología Mamaria” y “Cirugía Española”, entre otras.

En cada uno de los pasos anteriores se realizó una búsqueda de artículos en inglés y castellano con las combinación de términos MeSH: neoadjuvant therapy, breast neoplasms, Breast neoplasms (AND) Surgery (AND) neoadjuvant therapy.

### 3.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron aquellos artículos escritos en inglés o castellano basados en la terapia neoadyuvante y posterior cirugía, con un margen de tiempo de unos seis años, desde 2010 a 2016, a excepción del artículo Acea Abril, B., por considerarse una fuente de información relevante acerca de las técnicas oncoplásticas de la

mama. Se incluyeron artículos originales, de revisión y revisiones sistemáticas, excluyendo las opiniones de expertos.

### **3.2. Análisis de datos**

Desde Febrero a Mayo del año 2016, se realizó una búsqueda de fuentes de información en diferentes bases de datos localizándose un total de 79 artículos centrados en el tema a desarrollar en el trabajo. Tras una revisión de sus resúmenes y abstracts, se seleccionaron un total de 36 artículos, excluyéndose los 43 restantes por no adecuarse a los límites temporales establecidos, considerarse menos relevantes, de baja calidad metodológica o por la privacidad de algunos de ellos para suscriptores de un portal no gratuito.



# Resultados y Discusión

---

## NEOADYUVANCIA

Se conoce como neoadyuvancia a aquel tratamiento sistémico que recibe una paciente, previo a una intervención quirúrgica definitiva de su patología tumoral. Inicialmente, la neoadyuvancia del cáncer de mama se utilizó con la finalidad de hacer resecables tumores localmente avanzados o carcinomas inflamatorios que habían sobrepasado los límites que la cirugía podía abordar, sin que llegara a ser excesivamente mutilante. Actualmente, la neoadyuvancia también tiene un papel importante en los tumores de estadios iniciales, que precisarían de la realización de una mastectomía para su resección completa, para hacer posible la cirugía conservadora. La neoadyuvancia tiene como objetivo principal reducir el tamaño tumoral primario para hacerlo resecable, sin que sea necesario extirpar una gran cantidad de tejido mamario. La mama nos plantea muchas exigencias estéticas por encontrarse a simple vista y constituir un carácter sexual secundario, y su excesiva mutilación podría ocasionar problemas psicológicos o sociales a la paciente.

La neoadyuvancia también posibilita abordar precozmente aquellas metástasis que se puedan localizar a distancia o la enfermedad tumoral presente en los ganglios linfáticos, siendo las cadenas más afectadas la axilar y la mamaria interna.

Para el correcto uso de la neoadyuvancia es muy importante conocer que pacientes pueden ser las que se beneficien de ello y no les ocasionen un retraso en su tratamiento quirúrgico. Desde el punto de las características del paciente, se asume que podrán recibir neoadyuvancia todas aquellas que podrían ser candidatas a la terapia adyuvante, después de la intervención quirúrgica.

Las indicaciones principales de la neoadyuvancia son<sup>[4]</sup>:

- Tumores localmente avanzados en estadio IIIA-C, tumor primario mayor de 5 cm o aquellos no resecables por mastectomía.
- Tumores localizados pero en los que, ya sea por el tamaño tumoral o por su localización, no es posible realizar una cirugía conservadora de la mama y requieren mastectomía.
- Pacientes que, a pesar de tener tumores resecables, no son operables al momento del diagnóstico por presentar comorbilidades, y que prevean solucionarse para ser intervenidas quirúrgicamente más tarde. En estas pacientes podría tener cabida el tratamiento hormonoterápico neoadyuvante.
- Por último, aquellos tumores con subtipos histológicos que tienen una buena respuesta a alguno de los posibles tratamientos sistémicos neoadyuvantes y puedan mejorar su pronóstico.

Debemos mencionar que además la respuesta al tratamiento neoadyuvante tiene valor pronóstico, ya que las pacientes que presentan una respuesta completa mejoran su pronóstico y supervivencia. Este hecho se demostró en un estudio observacional prospectivo realizado en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, además de una buena correlación entre la respuesta radiológica y patológica para todos los subtipos tumorales. La buena respuesta al tratamiento neoadyuvante se acompañaba de mejores tasas de supervivencia global y más años libres de enfermedad en todos los subtipos histológicos. En cambio, en los tumores triple negativo sin respuesta completa se diagnosticaban más casos de recaída de la enfermedad.<sup>[5]</sup>

La posibilidad de la administración de neoadyuvancia a la paciente requiere una monitorización de la respuesta mediante técnicas de imagen diferentes de la mamografía y ecografía utilizadas en el diagnóstico. Antes del inicio de la neoadyuvancia, la realización de una resonancia magnética (RM) nos aportara información acerca de la extensión local del tumor, muy útil sobre todo en aquellos tumores multicéntricos o con invasión de la pared torácica, en casos de un carcinoma oculto, o con el fin de valorar la presencia de enfermedad en la mama contralateral. Otra de las pruebas de imagen útiles en el caso de tratamiento neoadyuvante es el PET-TAC, que además nos informará de la presencia de metástasis axilares o a distancia, valorando su actividad metabólica. Para la valoración de la respuesta “*in vivo*” del tejido tumoral mamario a la neoadyuvancia es necesaria la realización de RM y PET-TAC previa a la terapia sistémica neoadyuvante, así como al finalizar la misma; su comparativa nos informará de la cantidad de respuesta del tumor, así como del tipo, concéntrica, parcheada o mixta. En algunos hospitales se puede optar por la realización de PET-TAC también durante el tiempo de neoadyuvancia, con el fin de valorar precozmente la respuesta y, si es necesario, cambiar los agentes farmacológicos con el fin de mejorar la respuesta final a la misma.<sup>[6]</sup>

Durante el periodo de neoadyuvancia se debe realizar un seguimiento de la paciente con exploraciones clínicas, tanto mamaria como axilar, cada 2-4 semanas si está siendo sometida a quimioterapia o, cada 4-8 semanas en caso de hormonoterapia por una respuesta tumoral más lenta. Cuando en el transcurso de las exploraciones se sospeche una progresión de la enfermedad, se deben realizar técnicas de imagen como ecografía, RM o PET-TAC, aunque también se pueden usar durante la neoadyuvancia para valorar la respuesta como se ha comentado anteriormente.<sup>[3]</sup>

Además de las pruebas de imagen, para guiar la resección quirúrgica en el caso de respuesta completa, se recomienda colocar durante la realización de la biopsia, un clip radiopaco en el núcleo tumoral. Del mismo modo, en los casos en los que hay metástasis axilares al diagnóstico, algunos autores aconsejan la colocación de un clip para marcar los ganglios sospechosos y garantizar su extirpación en el momento del tratamiento quirúrgico definitivo si se realiza biopsia de ganglio centinela.

Dentro de la terapia neoadyuvante existen fundamentalmente tres tipos de tratamiento: la quimioterapia, la hormonoterapia o terapias biológicas. La elección de la neoadyuvancia que es más apropiada para cada paciente

dependerá de si el tumor presenta receptores hormonales (estrogénicos y de progesterona) positivos o no, y de la sobreexpresión del receptor Her2/neu en la membrana de sus células tumorales.

Los tumores que tienen sobreexpresión de Her2/neu, que en un principio son de peor pronóstico que aquellos que no la presentan, pueden ser tratados con un anticuerpo monoclonal humanizado, que tiene como diana estos receptores sobre-expresados en la membrana, el Trastuzumab. Este fármaco se asocia a una mayor respuesta tumoral e incrementa la supervivencia global en un 60%, así como los años libres de enfermedad. El tratamiento con Trastuzumab puede administrarse de forma concomitante con el régimen de quimioterapia y debe prolongarse durante un año, comenzando en neoadyuvancia y continuando después de la intervención.

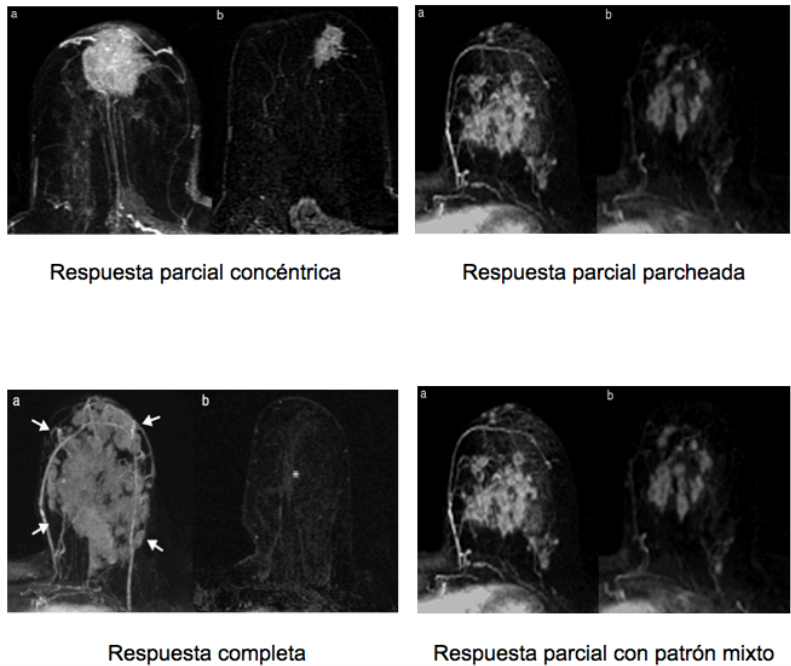
En los tumores que presentan receptores hormonales positivos se puede considerar la neoadyuvancia con hormonoterapia. Dentro de ésta, se encuentran fundamentalmente dos tipos de fármacos que se administraran en función de si la mujer es pre o postmenopáusica, aunque en mujeres premenopaúsicas se prefiere la quimioterapia neoadyuvante por mayor respuesta tumoral y mejores índices de supervivencia. En las mujeres postmenopaúsicas, se recomienda el uso de los inhibidores de la aromatasa al tamoxifeno, porque incrementan las opciones quirúrgicas de forma más significativa cuando no se administra de forma concomitante con quimioterapia (*PROACT trial*). A pesar de ello, la hormonoterapia no ha demostrado presentar mayor eficacia que la quimioterapia y su uso se limitaría, sobre todo, a pacientes con receptores hormonales positivos que, o por deseo del paciente o por otros condicionantes, no se pueda administrar quimioterapia. En la hormonoterapia, se recomienda una duración de 3 a 4 meses sin necesidad de interrumpirse previa a la cirugía, ni periodo de descanso, como sí precisa la quimioterapia.

Se conoce como tumores triple negativos a aquellos que no presentan receptores hormonales y no tienen sobreexpresión de Her2/neu en sus membranas celulares, la neoadyuvancia más apropiada para estos pacientes será la quimioterapia, que en general presentaran peor respuesta que el resto de subtipos histológicos. El régimen farmacológico que se usa de forma mayoritaria es la combinación de antraciclinas y taxanos, si no existe contraindicación para ninguno de ellos. A esta asociación típica, se puede añadir los agentes derivados de platino que han demostrado un aumento de la supervivencia global, y también de los años libres de enfermedad, sin embargo, su uso esta muy cuestionado pues aportan una importante toxicidad hematológica añadida, y por eso quedan relegados para pacientes con necesidad de control rápido de la enfermedad o pacientes de alto riesgo. Finalizada la neoadyuvancia con quimioterapia se deben esperar alrededor de 6 semanas para la realización del tratamiento quirúrgico<sup>[3-4]</sup>.

# MANEJO QUIRURGICO DE LA MAMA TRAS NEOADYUVANCIA

Las pacientes a las que se les ha administrado una terapia sistémica neoadyuvante deben someterse posteriormente a tratamiento quirúrgico. En aquellas pacientes que recibieron quimioterapia como tratamiento neoadyuvante deben esperar de 6 a 8 semanas para la realización de la intervención quirúrgica, pues deben recuperarse de la toxicidad de la quimioterapia. Sin embargo, tanto para la hormonoterapia como para los agentes biológicos como el Trastuzumab, no es necesario el periodo de descanso y, en muchas ocasiones, el procedimiento quirúrgico se lleva a cabo durante el tratamiento y continua posteriormente.

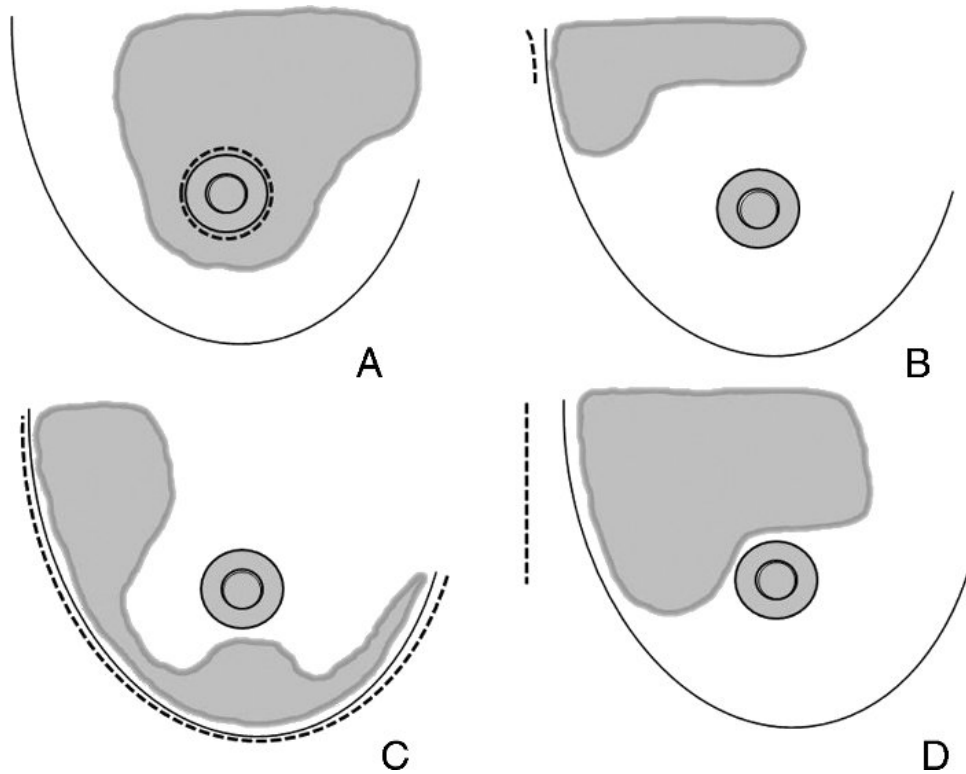
La respuesta a la neoadyuvancia es un factor fundamental a la hora de decidir el procedimiento quirúrgico más adecuado para las pacientes. En muchas ocasiones, el objetivo de la neoadyuvancia es intentar un abordaje conservador de la mama evitando así un mayor impacto estético. Como mencionamos anteriormente hay tres tipos de respuestas: concéntrica, parcheada y mixta. La respuesta concéntrica produce una disminución del volumen tumoral reduciendo el radio de la lesión, disminuyendo el volumen de tejido mamario que es necesario resear. Por tanto es el mejor tipo de respuesta a la hora de optar por una técnica conservadora de la mama. La respuesta parcheada es aquella en la que el tejido tumoral disminuye de forma irregular, “como en nido de abeja”, dejando islas microscópicas, sin reducir el radio de la lesión primaria y, por ello, el volumen a extirpar será el mismo, pues no se han reducido los límites quirúrgicos de la lesión. Estas pacientes seguirán siendo candidatas a mastectomía. Por ultimo, la respuesta mixta sería una mezcla de ambas donde el tejido tumoral disminuirá irregularmente a la vez que lo hace el radio de la lesión y también podrían optar a una técnica más conservadora.<sup>[7]</sup>



La realización de una cirugía conservadora de la mama no está limitada por la edad, ni por antecedentes familiares o un mayor riesgo de recaídas de la paciente, siempre que se pueda administrar terapia adyuvante. Ningún subtipo histológico, ni la presencia de metástasis ganglionares o un carcinoma invasor impiden conservar el tejido mamario sano, siempre que los límites quirúrgicos de la extirpación del tejido tumoral no se hallen afectados. La cirugía conservadora debe seguirse de la administración de radioterapia, por lo que estará contraindicada cuando ésta no sea posible. Es por ello que en pacientes que hayan recibido previamente radioterapia en el área de mama afectada no son candidatas a cirugía con conservación de la mama y deben ser sometidas a mastectomía.<sup>[8]</sup>

Aunque las incisiones tradicionales en la cirugía conservadora eran radiales o arciformes, en la actualidad se está abordando la mama mediante incisiones de baja visibilidad. Dependiendo de la localización del tumor, se aborda la mama por los siguientes accesos<sup>[9]</sup>:

- Acceso periareolar, para tumores próximos al complejo areola-pezón, aquellos alojados en el polo superior, en el cuadrante supero-externo y en la región intercuadrantérea superior (A).
- Acceso por surco submamario, que permite la tumorectomía con remodelación del tejido mamario en los tumores próximos a él o en región intercuadrantérea externa, con remodelación de tejido extramamario, indicado en tumores de polo inferior donde el tejido mamario para su movilización es escaso y se precisa un colgajo de tejido adipo-fascial; o para la realización de una mastectomía subcutánea con preservación de piel y del complejo areola pezón donde aportaría mayores resultados estéticos (C).
- Acceso axilar, en tumores situados en la cola de Spencer y en el cuadrante supero-externo con colgajos dermoglandulares para cubrir el defecto (B).
- Acceso torácico lateral, permite además del abordaje de tumores localizados en cuadrante supero-externo, la disección y movilización anterior del músculo dorsal ancho como colgajo para la reconstrucción inmediata; se puede usar combinada con el acceso axilar o periareolar cuando se requiere mastectomía (D).



Cuando la respuesta patológica del tumor haya sido completa, se realiza una resección estereotáxica de la zona dónde se colocó el clip de marcaje. Con el fin de asegurar la extirpación completa del tumor y evitar reintervenciones para la ampliación de márgenes, se debe hacer una comprobación radiológica intraoperatoria localizando el clip radioopaco situado en el núcleo tumoral que nombramos con anterioridad.<sup>[10]</sup>

Cuando la resección del tejido mamario no alcanza el 20% del volumen glandular, el defecto ocasionado puede cubrirse con pequeñas movilizaciones de la mama o colgajos de tejido celular subcutáneo. Sin embargo, cuando la resección supera el 20%, se debe recurrir a técnicas más complejas, con el fin de conseguir un mejor resultado estético. En los últimos años se han desarrollado lo que hoy en día se conocen como técnicas oncoplásticas, que se caracterizan por realizar una movilización glandular amplia para remodelar la mama, la extirpación del exceso de piel y la reubicación del complejo areola-pepón. Estas técnicas nos permiten combinar la garantía de un control oncológico con la mejora de la imagen corporal de la mujer. No existe un tratamiento quirúrgico universal y se debe individualizar en función del tumor, con su tamaño y localización, así como las características de la mama que lo contiene.<sup>[11]</sup>

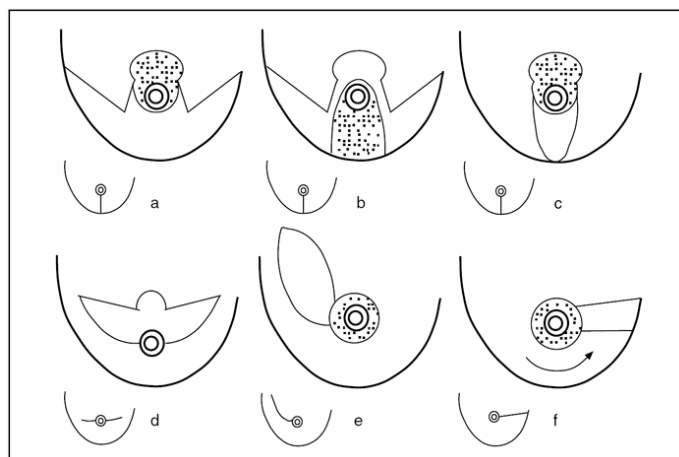


Fig. 1. Patrones oncoplásticos según la localización tumoral. a) mamoplastia vertical de pedículo superior b) mamoplastia vertical de pedículo inferior c) mamoplastia vertical de rama única d) mamoplastia horizontal e) mamoplastia lateral f) mamoplastia de rotación

Cuando se realizan técnicas conservadoras es fundamental la comprobación de los márgenes quirúrgicos, pues la presencia de tejido tumoral en ellos, se asocia a un elevado riesgo de recurrencias locales. Por lo tanto, es fundamental la resección de 0,5 a 1 cm de tejido sano macroscópicamente en los límites quirúrgicos para asegurarnos, en la mayoría de la pacientes, la ausencia de tumor microscópico. Actualmente se considera negativo al margen quirúrgico que no tiene contacto con la tinta china que se usa para el marcaje del tumor, por lo que márgenes de milímetros serían suficientes.

Diversos estudios han demostrado que la realización de técnicas oncoplásticas tras la administración de quimioterapia neoadyuvante permite la resección de mayores volúmenes tumorales con mejores resultados estéticos, menor número de reintervenciones por márgenes afectados, sin aumentar el riesgo ni la gravedad de las complicaciones postoperatorias y con igualdad de resultados oncológicos.

Algunos de estos estudios son, por ejemplo, el encabezado por Mazouni C.<sup>[12]</sup> que partiendo de una muestra con 259 pacientes, de las cuales 45 fueron sometidas a cirugía oncoplástica tras quimioterapia neoadyuvante y 214 a cirugía conservadora estándar de la mama. Aunque con una mayor tasa de complicaciones en el primer grupo respecto del segundo (9% vs. 1%) observó un menor número de reintervenciones por márgenes afectados (2% vs. 9%) y menor número de recidivas locales (4% vs. 5%). Otro estudio publicado en 2009 por Regaño S.<sup>[13]</sup>, aunque con una muestra inferior al anterior, 23 mujeres, que tras la realización de una cirugía oncoplástica posterior a la quimioterapia con una resección del 24% de la mama se conseguía unos excelentes resultados estéticos en el 65% de las pacientes y únicamente tuvieron recidiva local el 4,3%. Por último, otro de los estudios que demuestran lo dicho anteriormente, fue el realizado por Lin C.<sup>[14]</sup>, que comparó la cirugía oncoplástica conservadora de la mama en 33 mujeres con quimioterapia neoadyuvante y 44 sin neoadyuvancia. Los resultados fueron un 12% de complicaciones en el primer grupo frente a un 16% en las pacientes que no

habían recibido neoadyuvancia; necesidad de re-excisión en un 18% de las primeras frente a un 23%; la mastectomía fue precisa en el 6% de las pacientes sometidas a quimioterapia frente a un 9% en las que no la recibieron, y finalmente, la tasa de recidivas locales fue únicamente un 0,8% mayor en el primer grupo (3,2% vs. 2,4%). Estos estudios también afirman que la quimioterapia neoadyuvante a la cirugía oncoplástica conservadora de la mama no produce un impacto negativo en cuanto a los resultados oncológicos ni retrasa el inicio de la radioterapia neoadyuvante, obligatoria tras todas las cirugías conservadoras.

	QTNA	Complicaciones	Re-excisión	Recidiva local
<b>LIN</b>	SI 33 pacientes	12%	18%	3,2%
	NO 44 pacientes	16%	23%	2,4%
<b>MAZOUNI</b>	SI 45 pacientes	9%	2%	4%
	NO 214 pacientes	1%	9%	5%

En las pacientes que no son candidatas a cirugía conservadora debe practicarse una mastectomía.<sup>[15]</sup> La mastectomía estará por tanto indicada en las siguientes situaciones:

- Cuando la neoadyuvancia no presenta una respuesta tumoral concéntrica sino parcheada o no presenta ninguna respuesta, es decir, no ha conseguido reducir los límites tumorales, las pacientes no pueden optar a una cirugía conservadora de la mama, sino que seguirán siendo candidatas a mastectomía. La forma de realizar la mastectomía que ha ido cambiando con el paso de los años, consiguiendo disminuir sus comorbilidades y mejorando la calidad de vida y el resultado estético de las pacientes.
- En lesiones multicéntricas, con dos o más lesiones situadas en cuadrantes alejados
- Presencia de microcalcificaciones extensas
- Contraindicación para la administración de radioterapia

Las primeras mastectomías que se realizaron se denominaban radicales ya que, a la extirpación de la mama en bloque, asociaban también la resección de la piel que la recubre, la musculatura pectoral mayor y menor, y una linfadenectomía axilar completa. Esta mastectomía no se usa en la actualidad ya que su gran agresividad no se ha visto asociada con mayores tasas de supervivencia respecto a los otros tipos menos mutilantes. Esta mastectomía radical evolucionó a la resección de la mama en bloque con los niveles ganglionares I y II de la axila y, únicamente, la fascia del musculo pectoral



mayor, objetivándose las mismas tasas de supervivencia que la técnica anterior, denominándose mastectomía radical modificada, o mastectomía simple si no se realiza linfadenectomía axilar.<sup>[15]</sup>

Actualmente se considera que el objetivo del tratamiento del cáncer de mama no es la extirpación de la piel, si no de la glándula. La resección de la piel de la mama deberá realizarse únicamente en casos de afectación tumoral (como en el carcinoma inflamatorio, con invasión de los vasos linfáticos dérmicos, por ejemplo). Por ello, en los casos en los que la paciente desee que se le realice una reconstrucción inmediata, podremos optar por una de estas dos técnicas:

- Mastectomía con preservación de piel, donde se extirpa todo el parénquima mamario y el complejo areola-pezón, seguida de la reconstrucción con prótesis definitivas o expansores o de una reconstrucción autóloga.

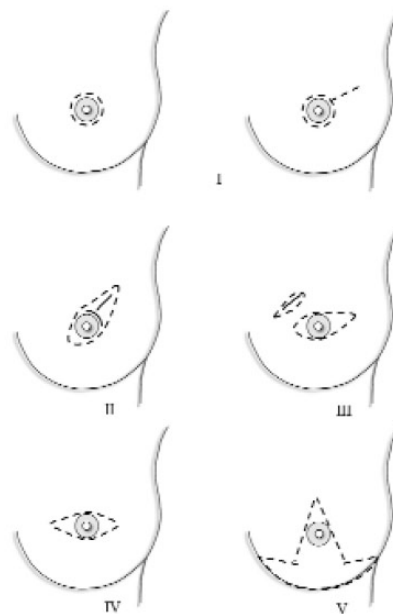


Fig. 2. Tipos de incisiones para realizar la mastectomía preservadora de piel

- Mastectomía con preservación del complejo areola-pezón, en la que se conserva la dermis y la epidermis del complejo y se extirpan los conductos galactóforos. No debe realizarse esta técnica cuando existe afectación del mismo. Debe realizarse una valoración intraoperatoria anatómico-patológica del margen retroareolar, que debe ser negativa para células tumorales para poder conservar el complejo areola pezón.

La reconstrucción mamaria es una opción para pacientes que deben ser sometidas a mastectomía. La técnica (protésica o autóloga) y el momento (inmediata o diferida) de la reconstrucción también se deben individualizar, en función de factores como la constitución de la paciente, su estilo de vida, comorbilidades, presencia de cicatrices previas, tiempo previsto para la recuperación tras la cirugía y necesidad de otros tratamientos.

Diversos estudios han logrado demostrar que la reconstrucción inmediata tras neoadyuvancia es segura desde el punto de vista oncológico, con una tasa

aceptable de complicaciones y sin producir retraso en el inicio de la terapia adyuvante. Además, se considera que la reconstrucción inmediata logra mejores resultados estéticos (sobre todo cuando se realiza una mastectomía preservadora de piel, conservando el surco submamario), disminuye el número de intervenciones quirúrgicas a las que debe ser sometida la paciente, acorta el tiempo de recuperación y conlleva un impacto favorable desde el punto de vista psicológico y en la calidad de vida de la paciente.<sup>[16]</sup> Algunos de estos estudios son los publicados por Zweifel-Schatter M.<sup>[17]</sup>, Azzawi K.<sup>[18]</sup>, o Donker M.<sup>[19]</sup>. Aunque debe mencionarse que el número de estudios es escaso y con baja calidad metodológica, por lo que merecería la pena ampliarlos.

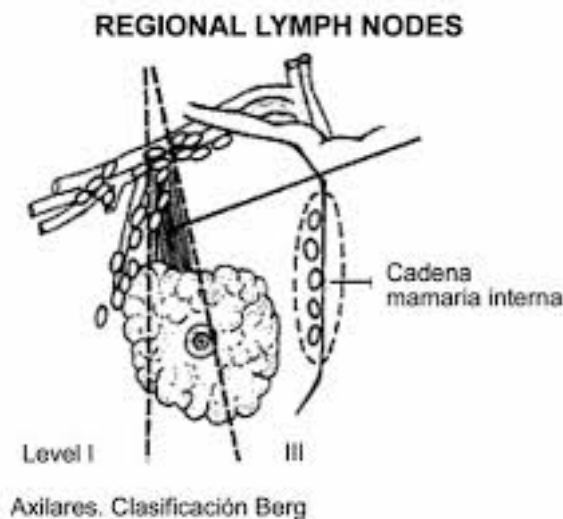
	<b>Neoadyuvancia</b>	<b>Complicaciones</b>	<b>Retraso de la adyuvancia</b>
<b>Zweifel-Schatter</b>	QTNA 47 pacientes	36%	43,6 días
	no QTNA 52 pacientes	22%	44,6 días
<b>Azzawi</b>	QTNA 53 pacientes	10% menores 9% mayores	10% pacientes
	no QTNA 113 pacientes	6% menores 9% mayores	11% pacientes
<b>Donker</b>	QTNA 37 pacientes	16% 8% pérdida implante	
	no QTNA 116 pacientes	29% 11% pérdida implante	

En un bajo porcentaje de pacientes (3%) se produce progresión tumoral durante el tratamiento neoadyuvante. Este hecho puede implicar cambios en el manejo quirúrgico de las pacientes. En algunos casos la progresión tumoral hará que no se realice tratamiento quirúrgico (aparición de metástasis) o que las pacientes requieran mastectomía en lugar de cirugía conservadora.

## MANEJO QUIRURGICO DE LA AXILA TRAS NEOADYUVANCIA

Actualmente, la afectación ganglionar a nivel axilar, es el principal factor pronostico del cáncer de mama tanto para el control local como de la supervivencia global y libre de enfermedad. Es un factor muy importante a la hora del estadiaje tumoral pudiendo implicar cambios en el abordaje quirúrgico y la terapia sistémica que se administra al paciente.

La cadena ganglionar axilar se clasifica en los 3 niveles de Berg que van de mayor a menor proximidad. El primer nivel lo constituyen los ganglios situados en la parte más cercana, bajo el borde inferior del pectoral menor. El segundo nivel o intermedio son los ganglios situados posteriores al musculo pectoral menor; y por último, el tercer nivel de Berg o apical son los más alejados, los ganglios subclaviculares. Por regla general, la diseminación linfática es ordenada y progresiva, alcanzando inicialmente el primer nivel, después el segundo y, finalmente, el tercero.



La linfadenectomía ha sido históricamente el procedimiento de estadiaje axilar. En la mayoría de los centros hospitalarios se realiza la linfadenectomía axilar de los niveles I y II de Berg, aunque esta práctica ha disminuido notablemente por el desarrollo de la técnica conocida como biopsia de ganglio centinela (BGC), para disminuir la incidencia de las importantes complicaciones postquirúrgicas que presenta la linfadenectomía, entre ellas la limitación funcional del miembro superior ipsilateral, la posibilidad de lesión del plexo braquial o, con mayor frecuencia, el desarrollo de linfedema de miembro superior con las posibles limitaciones funcionales que conlleva. El objetivo de la BGC es localizar el primer ganglio linfático al que drena el tumor, ya que debería ser el primero donde metastatizase, a través de la inyección de un trazador marcado con un radioisótopo, bien en el núcleo del tejido tumoral o bien periareolar y, con una sonda captadora de radiación gamma, se localiza el

ganglio con mayor captación que es considerado ganglio centinela; éste puede no ser único, sino tener varios ganglios hipercaptantes que también se deben extirpar y estudiar en anatomía patológica. Fundamentalmente, la ausencia de tejido tumoral en el/los ganglio/s centinela implicaría que el resto de la cadena ganglionar axilar se encuentra libre de enfermedad, por la supuesta diseminación ordenada y progresiva siguiendo los niveles de Berg. A pesar de esto, en un porcentaje pequeño de casos se encuentra afectación metastásica en ganglios no centinelas estando éste libre de tejido tumoral.<sup>[20]</sup>

Actualmente la realización de linfadenectomía axilar de estadiaje en pacientes con axila clínicamente negativa no se considera indicada. En las pacientes con axila clínicamente positiva sigue siendo una práctica habitual, aunque cada vez mas cuestionada, dada la morbilidad que origina y que no están claramente establecidos los beneficios de su realización sobre la supervivencia de las pacientes. En este contexto, el manejo quirúrgico de la axila tras neoadyuvancia ha variado mucho en los últimos años siendo fuente de numerosas investigaciones, ensayos clínicos y estudios observacionales.

Existen tres estudios destacados en los últimos años. El primero de ellos fue el alemán SENTINA<sup>[21]</sup>, publicado en mayo del año 2013, que tras un seguimiento de 3 años, desde Septiembre de 2009 a Mayo de 2012, estudió la BGC previa a la quimioterapia neoadyuvante frente a realizarla posteriormente, su tasa de detección y de falsos negativos. Una muestra inicial de 2234 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama localmente avanzado y sometidas a quimioterapia neoadyuvante, se dividió en 4 brazos: pacientes con axila clínicamente negativa y BGC previa a la neoadyuvancia (brazo A), pacientes con axila clínicamente negativa, BGC previa positiva y sometidas a una segunda BGC post-neoadyuvancia (brazo B), pacientes con axila clínicamente positiva confirmada por ECO-PAAF y BGC post-quimioterapia negativa seguida de linfadenectomía (brazo C) y por ultimo, pacientes con axila positiva confirmada con ECO-PAAF que no habían tenido respuesta a la neoadyuvancia con linfadenectomía axilar sin BGC postneoadyuvancia (brazo D). Este estudio demostró que las pacientes sometidas a BGC posterior a la quimioterapia presentaban una disminución en la tasa de detección del ganglio centinela frente a las que se hacían previamente debida a la toxicidad de los agentes quimioterápicos que producirían fibrosis y obstrucción de los conductos linfáticos, dificultando la diseminación de los trazadores. Sin embargo, el uso de dos trazadores (radioisótopo y colorante) permitía una mayor tasa de detección y mayor numero de ganglios centinelas captantes, lo que hacia disminuir la tasa de falsos negativos por el mayor número de ganglios extirpados y estudiados. El estudio concluye que la BGC postquimioterapia es menos fiable en comparación con la realizada previa a la neoadyuvancia por disminución de la tasa de detección, pero que ésta puede incrementarse con la adición de marcaje con colorante al radioisótopo, así como disminuir la tasa de falsos negativos que mejora conforme más ganglios centinela son estudiados.

Unos meses después, en octubre de 2013, se publicó un estudio americano conocido como ACOSOG Z1071<sup>[22]</sup> que siguió desde julio de 2009 a junio de 2011 a 756 mujeres con cáncer de mama localmente avanzado y axila

clínicamente positiva, sometidas a quimioterapia neoadyuvante con un régimen combinado de antraciclinas y taxanos, y cuyo principal objetivo fue estudiar las linfadenectomías axilares que podrían evitarse con la práctica de la BGC. De las 756 mujeres que entraron en el estudio, 59 fueron excluidas por interrupción de la quimioterapia y 31 pacientes se perdieron tras la finalización de ésta. De las pacientes restantes, 582 alcanzaron una respuesta patológica completa a nivel axilar y 84 continuaban presentando ganglios axilares palpables. La tasa de detección de ganglio centinela en este estudio fue del 93%, con una tasa de falsos negativos inferior al 10%, logrando disminuir ésta gracias al uso de dos trazadores (radioisótopo y colorante), como ya había publicado previamente el estudio SENTINA, y una extracción y evaluación de más de dos ganglios centinelas. Así mismo, también era posible reducir la tasa de falsos negativos con el uso de un clip de marcaje o unas semillas de litio radioactivas en el/los ganglio/s sospechado/s inicialmente. Con estas tasas de detección y falsos negativos y la mayor morbilidad que presenta la linfadenectomía axilar, el estudio concluye que es posible la realización de BGC tras neoadyuvancia en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado y axila inicialmente positiva con respuesta completa, no recomendándose en aquellas pacientes con pobre respuesta axilar a la neoadyuvancia.

El estudio más recientemente publicado acerca del manejo quirúrgico de la axila en el cáncer de mama es el americano SN FNAC<sup>[23]</sup>, en enero de 2015, donde se llevó a cabo un seguimiento, desde marzo de 2009 a diciembre de 2012, de 153 mujeres con una mediana de edad de 50 años, con cáncer de mama estadio II-III y axila positiva a las que se administró un régimen combinado de quimioterapia neoadyuvante de antraciclinas y taxanos, añadiendo Trastuzumab en los tumores con sobreexpresión de Her2/neu. El objetivo de este estudio fue valorar la exactitud de la BGC tras la aplicación de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con ganglios axilares positivos, consiguiendo una tasa de falsos negativos inferior al 10%. Todas las pacientes fueron sometidas a BGC seguida de linfadenectomía axilar al finalizar la quimioterapia neoadyuvante. El estudio de los ganglios centinela se realizó con hematoxilina-eosina y técnicas inmuno-histoquímicas. La tasa de identificación de ganglio centinela fue del 88%, con un 8,4% de falsos negativos, aunque si no se consideran los ganglios centinela con células tumorales aisladas como positivos, la tasa de falsos negativos asciende al 13,3%.

	<b>Tasa detección GC</b>	<b>Falsos negativos global</b>	<b>Falsos negativos 1 GC</b>	<b>Falsos negativos 2 GC</b>	<b>Falsos negativos 2 trazadores</b>
<b>SENTINA</b>	80,1%	14,2%	24,3%	18,5%	
<b>ACOSOG Z1071</b>	92,9%	12,6%	18%	10%	10,8%
<b>SN FNAC</b>	87,6%	8,4%	18,2%	4,9%	5,2%

En cuanto a la técnica de estudio anatómico-patológico del ganglio centinela, un pequeño estudio publicado por la Universidad de Osaka<sup>[24]</sup> con una muestra de 88 pacientes comparó el examen histológico convencional de hematoxilina-eosina con la innovadora técnica OSNA (One Step Nucleic Acid Amplification) en la evaluación de los ganglios centinelas y no centinelas de la axila de pacientes con cáncer de mama. La técnica molecular OSNA mide el número de copias de la proteína citoqueratina 19 presentes en las células tumorales intraoperatoriamente, lo que permitiría realizar la linfadenectomía axilar en la misma intervención en caso de ser necesario. Esta técnica demostró una precisión diagnóstica similar en pacientes sometidos a quimioterapia neoadyuvante de los que no la habían recibido, pero con una sensibilidad significativamente menor en los ganglios centinela con micrometástasis que en los no centinela, por la menor expresión de la citoqueratina 19 debida a la acción de la quimioterapia neoadyuvante. Por ello, debido a la pérdida de la expresión de esta proteína, la técnica OSNA no es adecuada en pacientes sometidos a quimioterapia neoadyuvante ya que infraestima las micrometástasis y la presencia de células tumorales aisladas, pudiendo dejar inconscientemente tejido tumoral residual.

Otros estudios prospectivos, con muestras más pequeñas que los anteriores, metaanálisis y revisiones bibliográficas de los mismos, realizados también durante los últimos años, apoyan la realización de BGC postquimioterapia neoadyuvante con las mismas consideraciones que los tres estudios principales desarrollados anteriormente.<sup>[25-35]</sup>

Por lo tanto, los estudios realizados acerca del manejo quirúrgico de la axila en el cáncer de mama localmente avanzado con afectación de la misma, nos concluyen que la BGC es una técnica adecuada para la valoración de la afectación axilar y que permite disminuir el número de linfadenectomías axilares necesarias. Además, en las pacientes sometidas a quimioterapia neoadyuvante, apoyan la realización de la BGC posterior a la misma consiguiendo unas tasas de detección y de falsos negativos aceptables con el uso combinado de dos trazadores y la colocación de un clip de marcaje o semillas radioactivas de litio para su detección, y la extirpación y estudio combinado de hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica, de más de dos ganglios centinelas.

Con todos los estudios realizados en los últimos años, el manejo quirúrgico de la axila debe seguir los pasos desarrollados a continuación.<sup>[20]</sup>

A toda paciente diagnosticada de cáncer de mama se le debe realizar una evaluación clínica axilar mediante exploración física y una ecografía, con PAAF o BAG para confirmar la afectación ganglionar.

Cuando el resultado de esta primera valoración axilar es negativo, confirmándose con un PET-TAC en el estudio de extensión, se debe realizar una BGC. Si las pacientes son candidatas a quimioterapia neoadyuvante, la BGC se puede realizar antes o después de la neoadyuvancia, ya que como se ha visto anteriormente en los tres estudios principales acerca del manejo quirúrgico de la axila, consideran fiable la realización de la técnica posterior a la

quimioterapia ya que la tasa de detección y de falsos negativos son aceptables. La BGC previa a la quimioterapia neoadyuvante permite la valoración axilar en su estado inicial sin haber confusión por la acción de la quimioterapia y optimiza la selección de los pacientes candidatos a neoadyuvancia y a cirugía conservadora. Sin embargo, nos aporta un valor pronóstico incierto porque no permite ver la respuesta "*in vivo*" a la quimioterapia y se precisan dos intervenciones quirúrgicas. Por el contrario, la BGC realizada de forma posterior a la quimioterapia neoadyuvante sí nos permite valorar la respuesta "*in vivo*" del tumor a los agentes quimioterápicos administrados en neoadyuvancia y sólo precisa una intervención quirúrgica, ya que se realiza en el momento de la cirugía mamaria. Es por eso que la mayor parte de los centros hospitalarios tienden a realizarla en el mismo momento que la cirugía de la mama, posterior a la neoadyuvancia, de forma que la paciente únicamente sea sometida a una sola intervención quirúrgica.

Cuando la axila resulta clínicamente positiva debemos diferenciar dos grupos de pacientes:

- Aquellas con afectación axilar de los niveles II y/o III de Berg, se realiza linfadenectomía axilar sin valoración del ganglio centinela, independientemente de la respuesta al tratamiento neoadyuvante
- Aquellas con afectación axilar únicamente del nivel I. En los casos en los que se produzca respuesta completa al tratamiento neoadyuvante, tanto en mama como en axila, puede realizarse BGC. En los casos de afectación del ganglio centinela (incluyendo células tumorales aisladas) o de no detección del mismo, así como en aquellos en los que no se haya producido la respuesta completa en mama y axila, deberá realizarse linfadenectomía axilar.

# Conclusiones

---

En conclusión, el tratamiento del cáncer de mama cambia constantemente gracias a sus continuas líneas de investigación debido al incremento anual de la incidencia. En la actualidad, tras el diagnóstico de cáncer de mama y su posterior estudio de extensión, se valora la posibilidad de aplicar alguna de las terapias neoadyuvantes con las que se persigue disminuir el tamaño tumoral y facilitar el abordaje quirúrgico, haciéndolo menos mutilante.

Por un lado, en el abordaje quirúrgico de la mama se están aplicando actualmente, en la mayor parte de los centros hospitalarios, técnicas de cirugía oncoplástica con incisiones de baja visibilidad que garanticen un buen resultado estético obteniendo a su vez un adecuado control oncológico. Éstas son apoyadas por numerosos estudios prospectivos que demuestran no aumentar las tasas de complicaciones ni de riesgos post-operatorios. Las técnicas oncoplásticas incluyen también la cirugía de reconstrucción con prótesis mamarias, y aunque cada caso se debe individualizar, existen estudios que apoyan la reconstrucción inmediata, en la misma intervención quirúrgica, sin existir retrasos en el inicio de la adyuvancia ni aumento de las complicaciones, a pesar de haber administrado quimioterapia neoadyuvante. Sin embargo, se optara por una cirugía conservadora de la mama siempre que sea oncológicamente posible y no exista ninguna contraindicación para la radioterapia adyuvante.

Por otro lado, el abordaje quirúrgico de la axila es el que más está evolucionando en los últimos años. La tendencia actual en el tratamiento de la axila pasa por realizar una biopsia de ganglio centinela que valore su afectación, ya que es el factor pronóstico de mayor importancia, y evita la linfadenectomía axilar y todas sus comorbilidades a muchas mujeres. La quimioterapia neoadyuvante parecía afectar en un principio a la valoración de la biopsia de ganglio centinela realizado a posteriori; sin embargo diversas técnicas como el uso de un trazador dual para su detección, un clip de marcaje radioopaco que localice el ganglio sospechoso inicialmente, la extirpación y estudio de más de dos ganglios centinelas y considerar positivo cualquier presencia de tejido tumoral, incluidas las células aisladas, disminuyen en gran medida la tasa de falsos negativos y aumentan las tasas de detección planteadas inicialmente. Por ello, la biopsia de ganglio centinela posterior a la quimioterapia se realiza en muchos centros hospitalarios ya que sus resultados se consideran fiables y el paciente solo es sometido a una intervención quirúrgica.



# Bibliografía

---

1. [http://www.uptodate.com/contents/diagnostic-evaluation-of-women-with-suspected-breast-cancer?source=search\\_result&search=surgery+breast&selectedTitle=13%7E70](http://www.uptodate.com/contents/diagnostic-evaluation-of-women-with-suspected-breast-cancer?source=search_result&search=surgery+breast&selectedTitle=13%7E70)
2. [http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-newly-diagnosed-non-metastatic-breast-cancer?source=search\\_result&search=surgery+breast&selectedTitle=8%7E70](http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-newly-diagnosed-non-metastatic-breast-cancer?source=search_result&search=surgery+breast&selectedTitle=8%7E70)
3. [http://www.uptodate.com/contents/neoadjuvant-systemic-therapy-for-breast-cancer-response-subsequent-treatment-and-prognosis?source=search\\_result&search=neoadjuvant+systemic+therapy+for+breast+cancer%3A+Response&selectedTitle=1%7E150](http://www.uptodate.com/contents/neoadjuvant-systemic-therapy-for-breast-cancer-response-subsequent-treatment-and-prognosis?source=search_result&search=neoadjuvant+systemic+therapy+for+breast+cancer%3A+Response&selectedTitle=1%7E150)
4. [http://www.uptodate.com/contents/neoadjuvant-therapy-for-breast-cancer-rationale-pretreatment-evaluation-and-therapeutic-options?source=search\\_result&search=neoadjuvant+systemic+therapy+for+breast+cancer%3A+Response&selectedTitle=3%7E150](http://www.uptodate.com/contents/neoadjuvant-therapy-for-breast-cancer-rationale-pretreatment-evaluation-and-therapeutic-options?source=search_result&search=neoadjuvant+systemic+therapy+for+breast+cancer%3A+Response&selectedTitle=3%7E150)
5. Cruz Ciria S., Jiménez Aragón F., García Mur C., H. Esteban Cuesta H., Gros Bañeres B. Resonancia magnética en el cáncer de mama tratado con neoadyuvancia: correlación radiopatológica de la respuesta y supervivencia libre de enfermedad en función del subtipo molecular. *Radiología*. 2014; 56(6): 524-532.
6. Dialani V., Chadashvili T., Slanetz PJ. Role of imaging in neoadjuvant therapy for breast cancer. *Annals of surgical oncology*. (2015); 22(5): 1416-1424.
7. Caudle AS. MD, Gonzalez-Angulo AM. MD, Hunt KK. MD, Pusztai L. MD, Kuerer HM. MD, Mittendorf EA. MD, et al. Impact of progression during neoadjuvant chemotherapy on surgical management of breast cancer. *Annals of surgical oncology*. 2011; 18(4): 932-938.
8. [http://www.uptodate.com/contents/breast-conserving-therapy?source=search\\_result&search=surgery+breast&selectedTitle=2%7E70](http://www.uptodate.com/contents/breast-conserving-therapy?source=search_result&search=surgery+breast&selectedTitle=2%7E70)
9. Acea Nebril B. Cirugía sin cicatrices visibles en el tratamiento del cáncer de mama. *Cirugía Española*. 2010; 87(4): 210-217.
10. Sowden M., Grube B., Killilea B., Lannin D. Surgical Intervention Following Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Neoadjuvant Chemotherapy – Current Applications in Clinical Practice*. 2011; 3: 31-40.

11. Acea Nebril B. Cirugía oncoplástica conservadora en el cáncer de mama. Indicaciones y límites en su aplicación quirúrgica. *Cirugía Española*. 2005; 78(1): 12-18.
12. Mazouni C. The role of oncoplastic breast surgery in the management of breast cancer treated with primary chemotherapy. *Breast*. 2013; 22: 1189-1193.
13. Regaño S., Hernanz F., Ortega E., Redondo-Figuero C., Gómez-Fleitas M. Oncoplastic techniques extend breast-conserving surgery to patients with neoadjuvant chemotherapy response unfit for conventional techniques. *World journal of surgery*. 2009; 33(10): 2082-2086.
14. Lin C. Neoadjuvant chemotherapy followed by oncoplastic breast-conserving techniques is a safe and successful alternative to mastectomy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 (supp 2): S181
15. [http://www.uptodate.com/contents/mastectomy-indications-types-and-concurrent-axillary-lymph-node-management?source=search\\_result&search=surgery+breast&selectedTitle=1%7E70](http://www.uptodate.com/contents/mastectomy-indications-types-and-concurrent-axillary-lymph-node-management?source=search_result&search=surgery+breast&selectedTitle=1%7E70)
16. Hu YY. MD, Weeks MC. MD, In H. MD, Dodgion MC. MD, Golshan M. MD, Chun YS. MD, et al. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Breast Reconstruction. *Cancer*. 2011; 117(13): 2833-2841.
17. Zweifel-Schlatter M. MD, Darhouse N. MD, Roblin P. MD, Ross, D. MD, Zweifel, M. MD, Farhadi J. MD. Immediate microvascular breast reconstruction after neoadjuvant chemotherapy: complication rates and effect on start of adjuvant treatment. *Annals of surgical oncology*. 2010; 17(11): 2945-2950.
18. Azzawi K., Ismail A., Earl H., Forouhi P., Malata C. M. Influence of neoadjuvant chemotherapy on outcomes of immediate breast reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*. 2010; 126(1): 1-11.
19. Donker M. Surgical complications of skin sparing mastectomy and immediated prosthetic reconstruction after neoadjuvant chemotherapy for invasive breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38 (1): 25-30.
20. [http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-staging-and-the-role-of-sentinel-lymph-node-biopsy-in-the-nodal-evaluation-of-breast-cancer?source=search\\_result&search=surgery+breast&selectedTitle=6%7E70](http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-staging-and-the-role-of-sentinel-lymph-node-biopsy-in-the-nodal-evaluation-of-breast-cancer?source=search_result&search=surgery+breast&selectedTitle=6%7E70)
21. Kuehn T., Bauerfeind I., Fehm T., Fleige B., Hausschild M., Helms G., et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *The lancet oncology*. 2013; 14(7): 609-618.

22. Boughey JC. MD, Suman VJ. MD, Mittendorf EA. MD, Ahrendt GM. MD, Wilke LG. MD, Taback B. MD, et al. Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Node-Positive Breast Cancer The ACOSOG Z1071 (Alliance) Clinical Trial. *JAMA*. 2013; 310(14): 1455-1461.
23. Boileau JF., Poirier B., Basik M., Holloway CMB., Gaboury L., Sideris L., et al. Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Biopsy-Proven Node-Positive Breast Cancer: The SN FNAC Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33(3), 258-264.
24. Takamoto K., Shimazu K., Naoi Y., Shimomura A., Shimoda M., Kagara N., et al. One-Step Nucleic Acid Amplification Assay for Detection of Axillary Lymph Node Metastases in Breast Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemotherapy. *Annals of Surgical Oncology*. 2016; 23: 78-86.
25. Mamounas EP. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Locoregional Surgical Treatment of Breast Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2015; 22: 1425-1433.
26. Van Nijnatten TJA., Schipper RJ., Lobbes MBI., Nelemans PJ., Beets-Tan RGH., Smidt ML. The diagnostic performance of sentinel lymph node biopsy in pathologically confirmed node positive breast cancer patients after neoadjuvant systemic therapy: A systematic review and meta-analysis, *Eur J Surg Oncol* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2015.07.020>.
27. Boughey JC., Ballman KV., Le-Petross HT., McCall LM., Mittendorf EA., Ahrendt GM., et al. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate of Sentinel Lymph Node Surgery in Patients Presenting With Node-positive Breast Cancer (T0–T4, N1–N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy', *Annals of Surgery*. 2016; 263(4): 802-807.
28. Rebollo-Aguirre AC., Gallego-Peinado M., Menjón-Beltrán S., García-García J., Pastor-Pons E., Chamorro-Santos CE., et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with operable breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*. 2012; 31(3), 117-123.
29. Diego EJ. MD, McAuliffe PF. MD, Soran A. MD, McGuire KP. MD, Johnson RR. MD, Bonaventura M. MD, et al. Axillary Staging After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: A Pilot Study Combining Sentinel Lymph Node Biopsy with Radioactive Seed Localization of Pre-treatment Positive Axillary Lymph Nodes. *Annals of surgical oncology*. 2016; 1-5

30. Rubio IT. Sentinel lymph node metastasis after neoadjuvant treatment in breast cancer: Any size matters?. *World Journal of Clinical Oncology*. 2015; 6(6): 202-206.
31. Galimberti V., Ribeiro Fontana SK., Maisonneuve P., Steccanella F., Vento AR., Intra M., et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast cancer: Five-year follow-up of patients with clinically node-negative or node-positive disease before treatment. *The Journal of Cancer Surgery*. 2016; 42(3): 361-368.
32. Carrera D., de la Flor M., Galera J., Amillano K., Gomez M., Izquierdo V., et al. Validación de la biopsia selectiva del ganglio centinela en mujeres con cáncer de mama N1-2 con respuesta axilar completa tras la neoadyuvancia. Estudio multicéntrico en la provincia de Tarragona. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular* 2016.
33. Rebollo-Aguirre AC., Gallego-Peinado M., Sánchez-Sánchez R., García-García J., Pastor-Pons E., Chamorro-Santos CE., et al. Biopsia del ganglio centinela y quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama: nuestra experiencia. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 2015; 29(1): 4-12.
34. Piñero-Madrona A., Escudero-Barea MJ., Fernández-Robayna F., Alberro-Adúriz JA., García-Fernández A., Vicente-García F., et al. Biopsia selectiva del ganglio centinela tras quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama: resultados del estudio GEICAM 2005-07. *Cirugía Española*. 2015; 93(1): 23-29.
35. Rebollo-Aguirre AC., Gallego-Peinado M., Sánchez-Sánchez R., García-García J., Pastor-Pons E., Chamorro-Santos CE. et al. Biopsia del ganglio centinela y quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama: nuestra experiencia. *Revista de Senología y Patología Mamaria*. 2016; 29(1): 4-12.
36. Dawood S., Merajver SD., Viens P., Vermeulen PB., Swain SM., Buchholz TA., et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Annals of Oncology*. 2011; 22: 515-523.