

Manejo de la axila en pacientes con cáncer de mama: Consenso Nacional de la Sociedad Venezolana de Mastología

Management of the Axilla in Breast Cancer Patients: National Consensus of the Venezuelan Society of Mastology

Felipe Saldivia¹, César Pacheco Porras¹, Víctor Acosta Marín^{2*}, Ana Karina Ramírez³, María Teresa Coutinho⁴, Fabio De Lima⁵, Víctor Acosta Freitas¹, Sara Altuna⁴, Juan Becker³, Eduardo Benavides⁵, Gino Bianchi³, Alberto Cabello⁴, Alcira Capecci⁶, Liliana Castillo⁴, Analisa Careddu⁶, Anderson Cepeda⁵, Marjorie Chaparro⁷, Alberto Contreras¹, Itza Contreras⁷, Elsa Di Leone⁴, Massiel Fernández¹, Eliana Flores⁷, Carlos Gadea¹, Elizabeth González⁵, Ana Karina Gordillo⁶, Álvaro Gómez¹, Carlos Hernández⁵, Jemcy Jahon⁶, Humberto López Fernández², Enrique López-Loyo³, Aisa Manzo⁷, Carmen E. Marín³, Francisco Menolascino³, Yamila Padrón Rincón⁴, Ricardo Paredes¹, Josepmilly Peña¹, Jorge Pérez Fuentes⁶, Antonio Petrilli¹, Adriana Pesci Feltri², Oswaldo Ramos⁶, Ricardo Ravelo¹, Aldo Reigosa³, Juan Carlos Rodríguez Agostini¹, María Virginia Rojas⁴, Grace Socorro³, Jorge Uribe¹

RESUMEN

La cirugía axilar en el tratamiento del cáncer de mama (CM) ha experimentado una transformación sustancial en las últimas tres décadas, evolucionando hacia enfoques individualizados y menos invasivos. Esto nos lleva a la compleja labor de seleccionar adecuadamente a la paciente con CM, con la finalidad

de causar la menor morbilidad posible para lograr el control de la enfermedad e impactar positivamente en su sobrevida. La Sociedad Venezolana de Mastología realizó este consenso reuniendo a 45 expertos a nivel nacional, analizando diversas situaciones clínicas, incluyendo el manejo de la axila clínicamente negativa o positiva, el uso de terapia neoadyuvante y la recurrencia axilar. Se enfatizó la importancia de la evaluación multidisciplinaria y la estadificación precisa, así como la consideración del subtipo molecular y la respuesta al tratamiento sistémico para

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2025.133.4.29>

¹Cirujano oncólogo mastólogo, ²Cirujano general mastólogo, ³Anatomopatólogo, ⁴Oncólogo médico, ⁵Radioterapeuta, ⁶Imagenólogo, ⁷Médico nuclear

*Autor de Correspondencia: Dr. Víctor Acosta Marín, Presidente de la Sociedad Venezolana de Mastología. E-mail: dr.victoracostamarin@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3614-7595>

Recibido: 11 de septiembre 2025
Aceptado: 11 de octubre 2025

Sociedad Venezolana de Mastología. Junta Directiva 2023 - 2025 Presidente: Dr. Víctor Acosta Marín; Vicepresidente: Dr. Humberto López Fernández; Secretaria: Dra. Elsa Di Leone; Subsecretaria: Dra. Adriana Pesci Feltri; Tesorera: Dra. María Teresa Coutinho; Bibliotecario: Dr. César Pacheco Porras; Vocal: Dr. Felipe Saldivia.

Coordinación Principal: Dr. César Pacheco Porras / Dr. Felipe Saldivia / Dr. Víctor Acosta Marín

Coordinadores por Especialidad. Anatomía Patológica: Dra. Ana Karina Ramírez; Cirugía: Dr. César Pacheco Porras; Imagenología: Dra. Analisa Careddu; Oncología Médica: Dra. María Teresa Coutinho; Radioterapia: Dr. Fabio De Lima; Médico Nuclear: Dra. Itza Contreras

guiar las decisiones terapéuticas. Además, se abordó el uso de radioterapia y estrategias de desescalada quirúrgica.

Palabras clave: Axila, cáncer de mama, terapia neoadyuvante, consenso, radioterapia.

SUMMARY

Axillary surgery in the treatment of breast cancer (BC) has undergone a substantial transformation over the past three decades, evolving towards individualized and less invasive approaches. This leads us to the complex task of selecting the appropriate patient with BC, aiming to cause the least necessary morbidity while achieving disease control and improving survival. The Venezuelan Society of Mastology conducted this consensus, bringing together 45 experts from across the country to analyze various clinical situations, including the management of clinically node-negative or node-positive axilla, the use of neoadjuvant therapy, and axillary recurrence. The importance of multidisciplinary evaluation and precise staging was emphasized, as well as the consideration of the tumor's molecular subtype and response to systemic treatment to guide therapeutic decisions. Additionally, the use of radiotherapy and surgical de-escalation strategies was also addressed.

Keywords: Axilla, breast cancer, consensus, neoadjuvant therapy, radiotherapy.

Introducción y Justificación del Consenso

La cirugía axilar en el tratamiento del cáncer de mama (CM) ha experimentado una transformación sustancial en las últimas tres décadas, impulsada por la integración de estrategias terapéuticas multimodales y la reevaluación de su papel en la estadificación y control regional de la enfermedad. Pasando en los últimos años desde la disección axilar (DA) hasta la biopsia del ganglio centinela (BGC), los estándares de tratamiento actuales se enfrentan a la compleja necesidad de seleccionar adecuadamente a la paciente con CM, con la finalidad de causar la menor morbilidad posible para lograr el control de la enfermedad e impactar positivamente en su supervivencia.

El abordaje de la enfermedad axilar con carga tumoral mínima o moderada ha evolucionado a partir de los resultados de ensayos clínicos aleatorizados de relevancia internacional, tales como IBCSG 23-01, ACOSOG Z0011,

SINODAR ONE, OTOASOR y AMAROS (1-6), los cuales han transformado el manejo quirúrgico del cáncer de mama temprano con afectación ganglionar mínima, cuestionando la necesidad de linfadenectomía axilar en muchos casos. Estos estudios han demostrado que, en pacientes seleccionadas, la omisión de la DA no afecta negativamente el control locorregional (CLR) ni la supervivencia, permitiendo una reducción sustancial de la morbilidad y una mejoría en la calidad de vida. Las implicaciones clínicas de estos estudios se pueden resumir en la reducción de morbilidad, ya que han permitido evitar la linfadenectomía en pacientes con afectación ganglionar limitada, reduciendo complicaciones como linfedema. Un cambio de paradigma, ya que la afectación ganglionar ya no implica automáticamente cirugía extensa; se consideran factores como tipo de metástasis, tratamiento adyuvante y técnica quirúrgica. Aunque algunos protocolos aún conservan criterios clásicos, estos ensayos ofrecen evidencia sólida para actualizar guías locales y reducir intervenciones innecesarias.

Por otra parte, los ensayos RxPONDER (7) y monarchE (8) han cuestionado el umbral tradicional de dos ganglios centinelas positivos para la toma de decisiones sobre terapias sistémicas en CM, ampliando los criterios clásicos de afectación ganglionar en cáncer de mama RH+/HER2, incorporando pacientes con hasta tres o cuatro ganglios positivos para definir estrategias terapéuticas más precisas. Ambos estudios amplían el espectro de pacientes que pueden beneficiarse de terapias personalizadas; así, RxPONDER evita quimioterapia innecesaria en pacientes con bajo RS, incluso con ganglios positivos, y monarchE introduce terapias dirigidas a pacientes con ≥ 4 ganglios o alto riesgo biológico. Por lo que se concluye que el número de ganglios afectados ya no es el único criterio decisivo; se integran biomarcadores genómicos y características histológicas para definir el tratamiento sistémico óptimo.

Estos avances han incrementado la complejidad del manejo quirúrgico axilar, exigiendo una cuidadosa selección de pacientes y una estrecha colaboración multidisciplinaria para optimizar los resultados oncológicos y minimizar las secuelas funcionales. La heterogeneidad biológica de los subtipos tumorales y la variabilidad en la

respuesta a los tratamientos sistémicos refuerzan la necesidad de protocolos actualizados y consensuados, alineados con la mejor evidencia científica y adaptados al contexto local.

En este escenario, la Junta Directiva de la Sociedad Venezolana de Mastología ha decidido convocar un Consenso Nacional sobre el manejo de la axila. El propósito fundamental de este consenso es establecer criterios uniformes, optimizar la atención y contribuir a la mejora de la calidad de vida de las pacientes venezolanas, en consonancia con las guías internacionales y considerando las particularidades del entorno nacional y sentar las bases para las modificaciones que van a tener lugar en el corto y mediano plazo de las conductas dirigidas al manejo axilar. Se busca, así, promover un abordaje integral, actualizado y basado en la mejor evidencia disponible, que sirva de referencia para la práctica clínica especializada en el país, reconociendo además la necesidad de que toda paciente con patología mamaria sea tratada por especialistas en el área de la mastología dada la complejidad de los algoritmos actuales para así garantizarle a estas pacientes el acceso a una indicación médica personalizada y de precisión.

Para este consenso se generaron reuniones por cada grupo de trabajo (cirujanos, imagenólogos, anatomopatólogos, oncólogos médicos, radio-terapeutas y médicos nucleares), los cuales desarrollaron material académico por cada sección. Cada grupo de especialistas y la Junta Directiva Nacional elaboraron preguntas sobre temas de gran debate y relevancia en el diagnóstico y tratamiento de la axila en la paciente con CM. Algunas de ellas están dirigidas a cada especialidad y otras al grupo en general. Se realizó una reunión con los integrantes de los grupos de trabajo, donde los coordinadores expusieron un resumen de los documentos redactados hasta ese momento y se presentaron las preguntas. Para efectos del grado de acuerdo/desacuerdo y la contundencia en las respuestas, se estableció una escala según rangos asociados a la proporción de participación (Cuadro 1).

Esquema de manejo axilar en CM

La BGC se ha establecido como el estándar de atención para la estadificación axilar en

Cuadro 1. Categorías del consenso.

CATEGORIAS DEL CONSENSO		
CONSENSO	No consenso	50.1% - 59%
	Consenso Débil	60% - 69%
	Consenso Moderado	70% - 79%
	Consenso Fuerte	80% - 99%
	Consenso por Unanimidad	100%

pacientes con CM con axila clínicamente e imagenológicamente negativa (cN0) (9-11). Esta técnica identifica el o los primeros ganglios linfáticos que reciben drenaje linfático del tumor, lo que permite predecir el estado ganglionar de toda la axila. El ensayo NSABP B-32 (12), un estudio de Nivel I, estableció de manera definitiva la seguridad y eficacia de la BGC, demostrando tasas comparables de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) entre pacientes sometidas a BGC seguida de DA (si el ganglio centinela era positivo) y aquellas que se sometieron a DA inmediata. Crucialmente, el grupo de BGC experimentó una reducción significativa en la incidencia de linfedema. Las guías internacionales (Nivel IIa/IIb) recomiendan consistentemente la BGC como el método preferido para la estadificación axilar en pacientes cN0 (13).

Axila clínicamente negativa (cN0) (Figura 1)

Paciente clínicamente e imagenológicamente negativo (ultrasonido axilar), se realiza BGC.

No hay sospecha de metástasis

- Realizar BGC (con la técnica que utilice el equipo quirúrgico: colorantes, técnica combinada con colorantes y radioisótopos o previo marcaje con clip).
- Si el ganglio centinela (GC) es negativo: no se debe realizar DA, No radioterapia (RT) a las áreas ganglionares (axila-fosa supraclavicular)
- En el estudio intraoperatorio del BGC: si se reportan 2 GC positivos, no se recomienda realizar DA en el momento; se recomienda

esperar el estudio definitivo y discutir en el equipo multidisciplinario la conducta a seguir: ya sea completar la DA o tratar con RT. Si se reportan 3 o más ganglios positivos, si se recomienda realizar DA en ese momento quirúrgico.

- Si el GC es positivo en el estudio definitivo: si son células tumorales aisladas (CTA) o micrometástasis (MicroMt, hasta 2 mm), no se debe realizar DA. La RT a mama y axila (nivel I-II) se decidirá según los factores de riesgo. Según el grupo de trabajo de consenso en el caso de una cirugía preservadora (CP) de identificar 3 GC con MicroMt, la recomendación del 78,3 % (consenso moderado) es No DA + RT axilar, un 12,5 % No DA + RT (mama - niveles I y II) y para un 9,38 % DA.
- Si hay macrometástasis (MacroMt) en el GC (1-2 GC) en el estudio definitivo: no se debe

realizar DA y la RT estará indicada en áreas ganglionares (axila, niveles I-II-III y fosa supraclavicular). En el grupo de trabajo, en el caso de una CP identificando 1 o 2 GC, no hubo consenso en esta recomendación: 57,58 % No DA más RT axilar, 39,9 % recomienda DA y 3,03 % No DA.

- Si hay 3 o más GC positivos con MacroMt en el estudio definitivo: DA, seguido de RT a mama (en CP) y RT de áreas ganglionares (axila niveles I-II-III y fosa supraclavicular). Radioterapia Nodal Total (RTNT) evaluará la indicación de incluir la cadena mamaria interna según factores de riesgo (Alto riesgo: < 40 años, grado histólogo 3, TN, HER2, T3 o más).
- Considerar omitir BGC únicamente en pacientes seleccionadas de bajo riesgo (considerar estudios SOUND e INSEMA) (14,15).

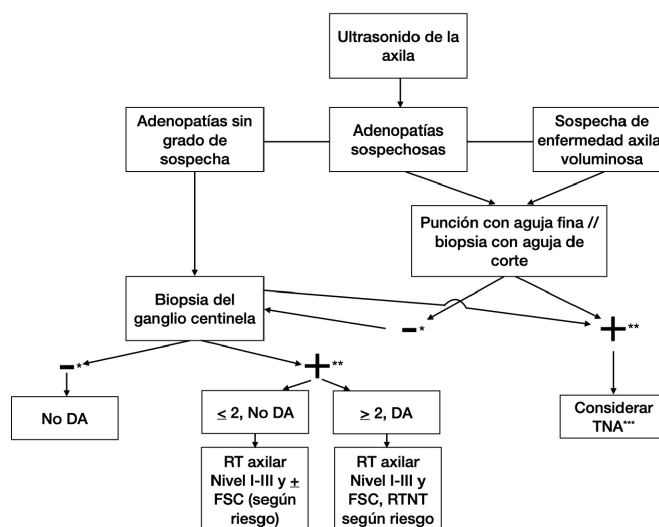


Figura 1. Manejo de la Axila Clínicamente Negativa (cN0). *Considerar omisión de BGC (SOUND, INSEMA, NAUTILUS), **Considerar omisión de DA (ACOSOG Z0011, AMAROS, IBCSG 23-01, SENOMAC, OTOASOR, SINODAR ONE, ***Considerar Terapia Neoadyuvante según subtipo molecular

Axila clínicamente positiva (cN1+)

- Confirmar compromiso ganglionar por Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF) o la Biopsia con Aguja de Corte (BAG).

- Planificar Terapia Neoadyuvante (TNA), según criterios de la reunión multidisciplinaria.
- Se recomienda no realizar BGC antes de la quimioterapia. Individualizar los casos según la discusión multidisciplinaria.

Planteamiento de algunos escenarios clínicos votados en reunión de consenso:

Sin TNA: paciente de 72 a, lesión de 15 mm, carcinoma de mama triple negativo (CMTN), axila clínica e imagenológicamente negativa. El grupo de trabajo recomendó:

- 55,17 % BGC
- 37,93 % Omisión del GC. En caso de CP con irradiación a la mama y la axila
- 6,9 % Omisión del GC. En caso de CP con irradiación a la mama

Resultado: No Consenso

Sin TNA: Paciente de 45a, lesión de 15 mm, LUM B, axila clínica e imagenológicamente negativa. El grupo de trabajo recomendó **hacer la BGC (Consenso Moderado):**

- 78,79 % BGC
- 18,18 % Omisión del GC. En caso de CP con irradiación a la mama y la axila
- 3,03 % Omisión del GC. En caso de CP con irradiación a la mama

En el escenario de pacientes elegibles para TNA con 1 ganglio afectado, el 70,97 % del grupo de trabajo del consenso recomienda la marcación del único ganglio patológico. En el escenario clínico de al menos 2 ganglios patológicos, no se alcanzó consenso entre los participantes en relación con cuántos de ellos marcar. Para más de 2 ganglios patológicos, la recomendación del 76,7 % (consenso moderado) fue no marcar los ganglios y para el 20 % marcar al menos 1 ganglio. Para casos con más de 3 ganglios afectados, la recomendación fue unánime sobre no marcar los ganglios.

El 64 % de los participantes del consenso utilizan habitualmente como método para la BGC solo colorante, un 24 % técnica combinada (colorante + radioisótopo) y 12 % otros métodos.

En el grupo de trabajo hubo consenso del 66,67 % sobre la extirpación de aquellos ganglios que pinten o emitan señal y/o con sospecha clínica como un indicador de una técnica aceptable y

veraz, esto por encima del número de ganglios que se deban extirpar (2 ganglios 18 %, 3 ganglios 12,12 % y 1 ganglio 3,03 %).

Estado axilar pos-TNA

Beneficios de la TNA

- Facilita la conservación mamaria.
- Permite hacer operables tumores previamente inoperables.
- Brinda información pronóstica según la respuesta al tratamiento, especialmente en CMTN o HER2+.
- Identifica pacientes con alto riesgo de recaída (enfermedad residual) para añadir terapia adyuvante adicional (en CMTN/HER2+).
- Permite uso exclusivo de BGC si cN+ inicial pasa a cN0 pos NAT.
- Es posible reducir los campos de tratamiento de RT si cN+ inicial → cN0/pN0 pos-TNA.
- Permite hacer estudios genéticos y planificar cirugía reconstructiva en el caso de estar indicado.

Precauciones al indicar TNA

- Riesgo de sobretratar si se sobreestima el estadio clínico
- Riesgo de subtratar a las pacientes omitiendo RT locorregional si se subestima el estadio
- Existencia de progresión durante la terapia
- Se debe realizar el marcaje de lecho tumoral para garantizar el seguimiento y el manejo de la pieza quirúrgica

Identificación de Candidatos para TNA

1. CM operable:

1. Considerar TNA si:
 - a. Carcinoma de mama triple negativo (CMTN) y HER2-positivo $\geq$ T1c y/o $\geq$ cN1.

- b. Tumor primario grande (relación mama/tumor no adecuado) para el tamaño de la mama, si la paciente desea preservación.
- 2. Enfermedad axilar cN+ con alta probabilidad de volverse cN0 tras terapia preoperatoria.
- 3. Opcional en cT1c, cN0: HER2-positivo y CMTN.

2. CM inoperable

1. Cáncer de Mama Inflamatorio (CMI).
2. Nódulos axilares voluminosos (cN2).
3. Enfermedad ganglionar cN3.
4. Tumores cT4.
5. Pacientes en quienes la cirugía definitiva deba diferirse (condiciones comórbidas).

Manejo Axilar Pos-TNA (Figura 2)

La quimioterapia neoadyuvante (QTNA) puede reducir la estadificación de la enfermedad axilar, convirtiendo a pacientes cN+ en ypN0 y en el momento de la cirugía en ypN0 (16). Esto plantea un desafío para la estadificación precisa y la orientación del tratamiento posterior, ya que las tasas de falsos negativos (FN) del GC pueden ser más altas en este contexto. El ensayo ACOSOG Z1071 (Nivel I) investigó la BGC después de QTNA en pacientes cN+ (17) y demostrando que, si bien la identificación del GC tenía un FN aceptable, el uso de doble método (colorante + radioisótopo) y la extirpación de al menos 3 GC mejoraron significativamente la precisión. Los FN fueron mayores si solo se extirpaba un GC o si solo se usaba un único método.

Axila cN1 a ycN0:

- Realizar BGC con colorantes (azul patente o isosulfán, verde de indocianina), colorante + radioisótopos o técnicas avanzadas (marcaje ganglionar, disección axilar dirigida (DAD), según preferencia y disponibilidad de recursos del grupo tratante).

- En ypN0(sn): No realizar DA, la RT puede sustituir la DA
- Si en la BGC, solo CTA o MicroMt (hasta 2): no realizar DA, si RT.
- Si >2 ganglios positivos (MicroMt) o 1 ganglio positivo (MacroMt) en estudio definitivo del GC: DA (considerar subtipo molecular), luego RT a pared costal o mama y áreas ganglionares (axila, niveles según hallazgos anatomopatológicos y FSC) - RTNT según factores de riesgo. En este caso, para el grupo de trabajo hubo consenso débil del 67,74 % a favor de No DA + RT, 29,03 % recomienda DA y el 3,23 % No DA.

Axila persistente ycN+(f): Realizar DA

Está indicado realizar DA. En algunos casos seleccionados, la RT regional puede sustituir DA si hay contraindicación quirúrgica.

Axila cN0 desde el inicio: Realizar BGC post TNA

- Si la BGC es negativa: no realizar DA.
- Considerar omitir DA si se planea RT regional: únicamente si se obtienen 1–2 GC positivos (MicroMt). RT a pared costal o mama y áreas ganglionares (niveles I-II-III, y FSC) - RTNT según riesgo.
- Si la BGC es positiva: se debe realizar DA si hay evidencia de MacroMt o más de 2 GC con MicroMt. RT a pared costal o mama y áreas ganglionares (axila niveles I-II-III, y FSC) - RTNT según riesgo.

Escenarios clínicos pos -TNA:

Paciente de 72a, HER2 positivo, recibió TNA, excelente respuesta, BGC 1 ganglio con MacroMt de 4 disecados. Recibirá RT a la mama. El grupo de trabajo recomendó **No hacer la DA pero si RT a la axila (Consenso Moderado):**

69,7 % irradiación a la axila; 18,19 % No más tratamiento axilar; 12,12 % DA e irradiación a la axila; 0 % DA.

MANEJO DE LA AXILA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

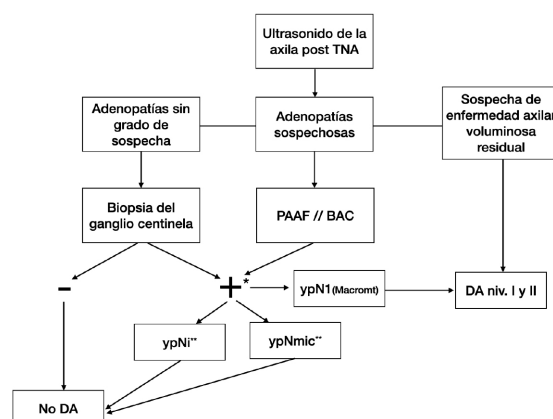


Figura 2. Manejo axilar pos-TNA. *A partir de 3 GC FN < 10 %. ** Considerar tipo de cirugía, indicación de Rt, subtipo molecular y respuesta en la mama para la toma de decisión final. *** Considerar marcaje del ganglio.

Paciente 55a, tumor RH positivo, HER2 negativo, recibió QTNA, con respuesta parcial, BGC 1 ganglio con MacroMt de 4 disecados. Recibirá RT a la mama. El grupo de trabajo recomendó **No hacer la DA**, pero si RT axilar (Consenso Moderado): 71,88 % Irradiación a la axila; 18,75 % DA e Irradiación a la axila; 9,38 % No más tratamiento axilar; 0 % DA.

Paciente 60a, tumor 2,5 cm, CMTN, axila clínica e imagenológicamente negativa. Recibió QTNA. Excelente respuesta. Examen clínico y US de la axila post TNA sin evidencia de enfermedad. Se realizarán MPO y RT adyuvantes. ¿Omitiría la BGC?. El grupo de trabajo recomendó No omitir la BGC (Consenso Fuerte): 81,82 % No y 18,18 % Si.

Recurrencia axilar tras cirugía conservadora y BGC previo (Figura 3)

- DA si no se realizó previamente.
- Considerar RT si no fue administrada.
- Si hubo DA previa, manejo individualizado (cirugía limitada, RT) según comorbilidades y extensión.

Recurrencia tras mastectomía y DA (Figura 3)

- Opciones limitadas: cirugía de rescate, considerar tratamiento sistémico y RT en casos no resecables, manejo paliativo según situación clínica.
- Recurrencia axilar sin tratamiento axilar previo: el manejo de la axila debe realizarse como una región axilar no tratada: DA según extensión y tratamiento previo.

Puntos clave del algoritmo

- El manejo axilar debe ser individualizado y discutido en equipo multidisciplinario.
- La tendencia actual es minimizar la cirugía axilar, especialmente en pacientes con bajo riesgo o buena respuesta a neoadyuvancia.
- En recurrencia, el tratamiento depende del manejo axilar previo y del estado general de la paciente.
- El manejo axilar inicia con la evaluación clínica e imagenológica. Si la axila es sospechosa, se confirma con biopsia y, de ser positiva, se puede marcar el ganglio afectado, según la preferencia de los protocolos de trabajo del equipo de trabajo.

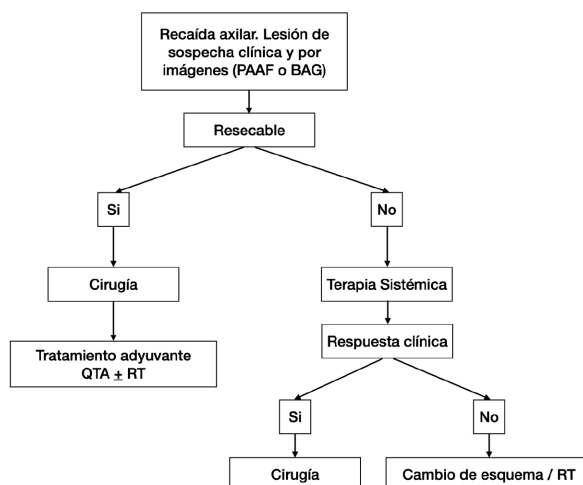


Figura 3. Manejo axilar en caso de recaída axilar.

- La decisión entre cirugía inmediata y terapia neoadyuvante depende de criterios clínicos y patológicos. Tras la TNA, se reevalúa la axila para decidir el tipo de cirugía axilar.
- En casos de recaída axilar o nueva lesión, se determina la resecabilidad: si es posible, la cirugía es la primera opción; si no, se intenta reducir con tratamiento sistémico antes de considerar cirugía.
- La RT regional puede sustituir la DA en algunos escenarios posneoadyuvancia o de recurrencia.
- En todos los escenarios, el tratamiento adyuvante se ajusta según la respuesta y los hallazgos quirúrgicos.

Situaciones Especiales para la realización de BGC

Existen escenarios clínicos donde la indicación de la BGC requiere consideraciones particulares:

1. Carcinoma ductal *in situ* (CDIS):

- No indicado realizar S puro (18-25).
- Indicaciones para BGC (18-24):
- BGC ni DA en CDI

- - Sospecha de microinvasión. En el grupo de trabajo no hubo consenso sobre la indicación de BGC en este escenario clínico
- - Diagnóstico de microinvasión. En el grupo de trabajo hubo consenso débil del 68,57 % a favor de realizar BGC en este escenario clínico.
- - Pacientes sometidas a mastectomía total
- - CDIS extenso.

2. **Cáncer de mama en hombre y GC:** realizar BGC en hombres con axila clínicamente negativa (14,26,27).

3. **Cáncer de mama inflamatorio:** no está indicado realizar BGC en carcinoma inflamatorio (14). En el grupo de trabajo no hubo consenso sobre la indicación de BGC en este escenario clínico, con 46,67 % a favor de la realización de BGC y 50 % a favor de la DA.

4. **RT:** RT previa a pared costal no es contraindicación absoluta para BGC.

Tendencias actuales y perspectivas futuras

La desescalada quirúrgica en cáncer de mama busca reducir la extensión de las intervenciones sin comprometer la eficacia oncológica, priorizando la calidad de vida y disminuyendo la morbilidad. El término de desescalada llegó para quedarse en la cirugía axilar. Esta implica una reducción significativa de la morbilidad, reduce complicaciones como el linfedema, el dolor y la limitación funcional, sin afectar la supervivencia ni el control local, mediante la reducción de la intervención quirúrgica. Esta tendencia está respaldada por estudios clave como SOUND (14), ACOSOG Z0011 (2), AMAROS (4), OTOASOR (5), SENOMAC (6) e INSEMA (15), que han aportado evidencia sólida para omitir la biopsia de ganglio centinela (BGC) en pacientes seleccionadas, especialmente en contextos de cirugía conservadora y tratamiento adyuvante eficaz.

Consideraciones para el tratamiento sistémico en el manejo de la axila

Terapia Neoadyuvante (TNA)

1) Generalidades

En los últimos años, se han demostrado las implicaciones pronósticas y predictivas de la TNA en ciertos subtipos de cáncer de mama temprano (HER2-positivo y CMTN) independientemente del estadio al inicio o de la resecabilidad (32).

Actualmente, la terapia neoadyuvante (TNA) en cáncer de mama incluye quimioterapia, terapia dirigida anti-HER2, hormonoterapia e inmunoterapia, y se ha demostrado que su eficacia es equivalente a la quimioterapia adyuvante (QTA) en términos de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SVG) (33,34), especialmente en pacientes que alcanzan respuesta patológica completa (rPC) que tienen mejor pronóstico que aquellas con enfermedad residual (ER) (34,35). En general, la QTNA se considera una opción en casos en los que la terapia adyuvante esté indicada, siempre que la decisión pueda tomarse sin necesidad de datos patológicos postquirúrgicos o pruebas genómicas tumorales (35,36).

Aunque la histología, el grado histológico, el estadio y la expresión de receptores de estrógeno, progesterona y HER2 (subtipo) son los factores estándar para indicar terapia neoadyuvante (TNA), el uso de perfiles genómicos y marcadores como los linfocitos infiltrantes tumorales (TILs) aún no cuenta con evidencia suficiente en estudios aleatorizados para guiar decisiones clínicas de forma rutinaria (35,36). Sin embargo, el 77,42 % del grupo de trabajo del consenso considera que la evaluación de los TILs en el tumor inicial a la hora de decidir TNA en CMTN es uno de los factores para considerar el beneficio de la inmunoterapia, ya que es un predictor de rPC.

2. Terapia Neoadyuvante (TNA) por subtipo tumoral

El CM es una enfermedad heterogénea, por lo que el subtipo tumoral (receptor hormonal positivo/HER2-negativo, HER2-positivo, triple negativo) impacta en la tasa de rPC y es determinante en la selección y el beneficio del tratamiento neoadyuvante. La tasa de rPC a la TNA es mayor en tumores triple negativos y HER2-positivos, con mayor beneficio en el pronóstico. En los tumores luminales A (receptor hormonal positivo, bajo grado y baja proliferación), la respuesta es menor y puede considerarse neoadyuvancia endocrina en casos seleccionados (36,37).

2.1. Carcinoma de mama triple negativo

La TNA en CMTN ha demostrado ser útil para determinar la sensibilidad terapéutica, la estimación pronóstica (en relación con la rPC) y la consiguiente elección de un tratamiento adyuvante individualizado para reducir el riesgo de recaída (37).

- La QTNA es el enfoque preferido para tratar CMTN, excepto para lesiones muy pequeñas T1a-T1b N0 (36,38,39).
- Los tumores con RE bajo (RE 1-9 %) deberían ser tratados como CMTN (38,39).
- La QTNA de elección incluye los regímenes con base en antraciclinas y taxanos por 8 ciclos (36,38,39). Regímenes sin

antraciclinas son reservados a pacientes con alto riesgo de toxicidad o contraindicación a las mismas.

- La adición de sales de platino aumenta la rPC hasta 20 % más en promedio (40,41). Sin embargo, se sugiere individualizar de acuerdo con las características del paciente y del tumor. La adición de sales de platino puede considerarse si se observa respuesta clínica subóptima o progresión en la fase de tratamiento con antraciclinas (32). El beneficio del carboplatino es independiente del estatus de gBRCA1/2 (42).
- La inmunoterapia es indicada en estadio II y III (T1cN1 y $\geq$ T2 No N+) independientemente de la expresión de PDL1. Se aplica concurrentemente al esquema de taxano secuencial con antraciclinas (8 ciclos de pembrolizumab previos a la cirugía). Pembrolizumab mejoró la tasa de rPC (65 %) con aumento de la SLE a 5 años (81,2 vs. 72 %), siendo mayor en pacientes con rPC (93 % vs 88,2 %) (43).
- Olaparib: el impacto de los inhibidores de PARP (poliADP-ribosa polimerasa) en el entorno neoadyuvante, es aún limitado y se encuentra en desarrollo (44).
- El 84,62 % (consenso fuerte) del grupo de trabajo coincide en que, ante la respuesta parcial a TNA, la alta infiltración de TILs en la enfermedad residual puede considerarse un biomarcador pronóstico de mayor SLE y SG, y podría plantearse desescalar el tratamiento adyuvante.

2.2 HER2-Positivo

La TNA es el estándar para pacientes con tumores en estadio II y III. La rPC individualiza el tratamiento adyuvante y se correlaciona con un resultado beneficioso para el paciente, principalmente en el CM temprano HER2-positivo con receptor hormonal negativo (36).

La TNA para el cáncer de mama HER2-positivo generalmente incluye la combinación de QT y terapia con doble bloqueo contra HER2 (39,45). El doble bloqueo anti-HER2 (trastuzumab más pertuzumab) combinado con QT es superior a la monoterapia anti-HER2 en términos de rPC,

SLE y SVG en tumores >2 cm (T2-T3) o con ganglios axilares positivos (N1-N3) (45).

En tumores T1c con factores de alto riesgo (ej. Ki67 elevado, afectación linfovascular), puede considerarse tratamiento con paclitaxel y trastuzumab, según el perfil de riesgo y la preferencia del equipo multidisciplinario (46).

La omisión de antraciclinas por esquema con carboplatino y taxanos, junto con trastuzumab y pertuzumab, es una opción debido a la alta tasa rPC y perfil de seguridad favorable (47).

Los regímenes TCbHP (taxano, carboplatino, trastuzumab y pertuzumab) y THP (taxano, trastuzumab y pertuzumab) producen tasa de rPC entre 50 % y 70 %, respectivamente, por lo que el THP es una opción de desescalada eficaz y de baja toxicidad para pacientes intolerantes al platino (48).

Nab-paclitaxel (formulación de paclitaxel ligado a albúmina) ha sido estudiado y utilizado como TNA, con eficacia y perfil de toxicidad favorables en comparación con otros taxanos (48). Para la combinación de pertuzumab + trastuzumab + QT como TNA en CM HER2-positivo de alto riesgo (17).

En HER2 positivo y receptor hormonal positivo, trastuzumab y pertuzumab en combinación con terapia endocrina neoadyuvante deben ser considerados. La tasa de rPC es generalmente baja, lo que sugiere que la terapia endocrina por sí sola no es suficiente en tumores HER2 positivos (49,50). Los estudios actuales se centran en optimizar las terapias dirigidas a HER2 y en investigar estrategias de desescalada para minimizar la toxicidad sin comprometer la eficacia (51).

Actualmente hay múltiples estudios en desarrollo con trastuzumab-deruxtecán y con inmunoterapia tipo TNA, especialmente en cánceres HER2 positivos y tumores refractarios. Cáncer gástrico HER2+ metastásico: el estudio de fase III DESTINY-Gastric04 demostró que T-DXd reduce el riesgo de muerte en un 30 % comparado con ramucirumab + paclitaxel como segunda línea.

- Cáncer de mama avanzado: un estudio observacional del mundo real (NCT07180264) está evaluando la eficacia y seguridad de T-DXd en pacientes con cáncer de mama

avanzado HER2 positivo, fuera de entornos clínicos controlados.

- **Sarcoma DSRCT:** en ASCO 2025, se presentaron datos prometedores sobre T-DXd en pacientes con tumor desmoplásico de células pequeñas redondas (DSRCT), una neoplasia rara y agresiva. El estudio mostró actividad significativa en casos refractarios.
- **HER2Dx** es una prueba genómica validada que permite personalizar la terapia neoadyuvante (TNA) en cáncer de mama HER2 positivo, prediciendo la respuesta patológica completa (rPC) y el riesgo de recaída. También evalúa la expresión de ErbB2, facilitando decisiones de desescalamiento o intensificación terapéutica. Permite personalizar la TNA, desescalar la quimioterapia y la terapia anti-HER2 en pacientes con bajo riesgo de recaída y alta probabilidad de rPC o intensificarla en el caso contrario (52).

2.3. Luminales (receptor hormonal positivo (RH) / HER2-negativo)

En este subtipo, la óptima selección del paciente y el tipo de TNA son menos claros, con retos importantes en la selección óptima del paciente, predicción de respuesta y ausencia de biomarcadores que permitan la personalización del tratamiento. Es además una enfermedad heterogénea con subtipos intrínsecos (Luminal A 54 %, Luminal B 34 %, Her2 6 %, 2 % basal) (53). La tasa de rPC es baja (0-18 %) y no tiene valor pronóstico. Sin embargo, la respuesta suele ser suficiente para facilitar la cirugía conservadora. El manejo de la axila en estos pacientes debe individualizarse según el riesgo biológico y la respuesta esperada a los tratamientos neoadyuvantes (16,36,54).

A. La terapia endocrina neoadyuvante (TENA) es una opción en los siguientes casos.

- **Pacientes posmenopáusicas:** la TENA con inhibidores de la aromatasa (IA) es una opción válida, mostrando mejor respuesta en comparación con tamoxifeno. La duración recomendada es de 4 a 6 meses. Se sugiere la medición del Ki-67 a las 2-4 semanas para

identificar a los pacientes con baja respuesta y ajustar el tratamiento (16,36,54).

- **Tumores luminales de bajo riesgo** (alta expresión de RH y Ki-67 baja). Se prefiere el tratamiento con TENA o la cirugía de primera opción (cirugía *upfront*), dado que la QT suele aportar poco beneficio en este grupo (16,36,54).
- La TENA ha demostrado incrementar la tasa de CP con 4 a 6 meses de tratamiento, a pesar de las bajas tasas de rPC (55).
- En el grupo de trabajo no hubo consenso sobre la utilidad de las plataformas genómicas en la toma de decisiones para TENA.

B. Quimioterapia neoadyuvante (QTNA): se reserva para tumores de alto riesgo biológico (RH+, Her2 negativo, Ki alto, tumores grandes con compromiso ganglionar):

- Paciente con tumores con un tamaño $\geq T2$ o compromiso ganglionar, especialmente cuando las plataformas genómicas (OncotypeDx, MammaPrint) indican beneficio de quimioterapia, aunque su uso en el escenario de TNA no tiene evidencia suficiente (16,54,56).
- Tumores localmente avanzados (T3-T4 o cN2-3) luminales: TNA está indicada para reducir la carga tumoral y mejorar la resecabilidad quirúrgica (57).

En pacientes premenopáusicas, la evidencia científica indica que la terapia endocrina neoadyuvante (TEN) muestra menor tasa de respuesta y beneficio limitado. Su uso rutinario no está recomendado fuera de ensayos clínicos. En casos seleccionados donde la QT no sea posible, puede considerarse terapia endocrina con supresión ovárica y uso de IA (50). A futuro, quedan por definir la duración óptima del tratamiento con TENA, la identificación de factores predictivos de respuesta, la utilidad de plataformas genómicas para predecir el beneficio de QT/TE y seleccionar los tratamientos específicos. En tumores luminales B de alto riesgo, la combinación de TENA con inmunoterapia (pembrolizumab o nivolumab) ha demostrado aumentar la tasa de rPC; el beneficio

a largo plazo está aún en evaluación. La TENA con inhibidores de ciclinas CDK4/6 ofrece una tasa de respuesta similar a la QT con menor toxicidad, lo que plantea realizar más estudios y seguimiento (50,58,59).

Enfermedad residual posterior a TNA

La utilidad de repetir la inmunohistoquímica (IHQ) en la enfermedad residual tras TNA ha sido tema de creciente interés. Se sabe que los biomarcadores pueden cambiar y afectar tanto el pronóstico como las decisiones terapéuticas (60,61). Las recomendaciones actuales sugieren repetir el o los biomarcadores predictivos en la enfermedad residual solo si fueron inicialmente negativos (por ejemplo, el HER2 y los RH), o cuando los resultados estuvieron cerca de los límites de corte (62,63). El 87,51 % del grupo de trabajo recomienda repetir la IHQ en enfermedad residual en los casos HER2 inicialmente negativo y CMTN (consenso fuerte).

1. TRATAMIENTO ADYUVANTE (TA) POSTERIOR A TNA

La toma de decisiones para la terapia adyuvante (TA) tras TNA en CM depende fundamentalmente de la respuesta patológica observada en la pieza quirúrgica, además del subtipo tumoral y de factores clínico-patológicos adicionales. Así, la respuesta patológica tras la TNA es clave para la estratificación pronóstica e individualización de la TA en CM, guiando la intensificación o reducción de tratamientos según el riesgo residual y el subtipo tumoral.

En ausencia de tumor invasor residual en mama y ganglios (ypT0/is y pN → rPC), el pronóstico es significativamente mejor, especialmente en los subtipos triple negativo y HER2 positivo. En ese caso, la terapia puede ser desescalada limitándose a terapia estándar sin intensificación (36,64,65).

En casos de enfermedad residual tras terapia neoadyuvante (TNA), se identifica un subgrupo de alto riesgo de recaída, lo que justifica intensificar la terapia adyuvante según el subtipo molecular del tumor. Esta estrategia está respaldada por evidencia robusta y guías internacionales.

- HER2 positivo: el cambio de trastuzumab a trastuzumab-emtansina (T-DM1) ha demostrado mejorar la SLE (estudio KATHERINE) (64,66).
- Triple negativo: uso de capecitabina adyuvante (estudio CREATE X) y, en pacientes con mutación germinal BRCA, inhibidores de PARP (olaparib estudio OlympiA), han demostrado beneficio en supervivencia en quienes presentan enfermedad residual (64,65).
- RH positivo/HER2 negativo: la decisión es más compleja. La rPC es menos frecuente y la presencia de enfermedad residual no necesariamente implica cambio de tratamiento, salvo en casos de alto riesgo (por ejemplo, ≥ 4 ganglios positivos), donde puede considerarse quimioterapia adyuvante adicional. El uso de la puntuación PEPI (*Preoperative Endocrine Prognostic Index*) y perfiles genómicos puede ayudar a individualizar la indicación de quimioterapia adyuvante en estos casos (67,68).

1.1 CARCINOMA DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Si el paciente ha recibido inmunoterapia (pembrolizumab) como parte de TNA, debe mantenerse en adyuvancia por un año (69,70).

Sin enfermedad residual (rPC): observación. Mantener pembrolizumab si lo ha recibido como parte de la TNA (69,70).

Con enfermedad residual: capecitabina adyuvante por 6-8 ciclos (71). Asociar pembrolizumab si lo ha recibido como parte de la TNA (72,73). Si hay mutación germinal en genes BRCA1/2 (gBRCA) hay que asociar olaparib (73).

No hay datos sobre la secuenciación o combinación de pembrolizumab adyuvante con capecitabina u olaparib. Sin embargo, en la práctica, su uso secuencial/combinado se acepta en enfermedad residual debido al alto riesgo de recurrencia.

1.2 HER 2 POSITIVO

Sin enfermedad residual: completar 1 año de tratamiento con Trastuzumab $\pm$ pertuzumab. Si los ganglios fueron negativos al diagnóstico, mantener trastuzumab por 12 meses (74-76). Se considera razonable incorporar pertuzumab al trastuzumab en pacientes sin enfermedad residual con ganglios positivos al diagnóstico inicial (77). Con respecto a una duración inferior a 12 meses de terapia anti-HER2 adyuvante, los resultados son contradictorios (78,79).

Enfermedad residual: en pacientes con enfermedad residual que recibieron neoadyuvancia anti-HER2 se recomienda trastuzumab emtansina (T-DM1) adyuvante hasta cumplir 1 año. T-DM1 redujo el riesgo de recurrencia de enfermedad invasiva o muerte en un 50 % en comparación con trastuzumab adyuvante en pacientes de alto riesgo (66).

Regímenes útiles en ciertas circunstancias

Neratinib: el tratamiento durante 12 meses mejoró significativamente la SLE invasiva a 2 años cuando se administró dentro de los dos años de completada la terapia adyuvante con base en trastuzumab (80).

1.3 LUMINAL

Las recomendaciones de tratamiento adyuvante deben individualizarse según el riesgo clínico-patológico y la respuesta al tratamiento previo.

- La tasa de rPC en enfermedad luminal es mucho menor al comparar con enfermedad HER2 positiva o CMTN, por lo que la indicación principal está en reducir el volumen tumoral con el fin de ofrecer cirugías preservadoras de la mama y desescalar la cirugía axilar (81).
- El tratamiento adyuvante se enfoca en terapia endocrina, terapia dirigida y quimioterapia en casos seleccionados.
- Las pacientes con enfermedad luminal deben recibir terapia endocrina adyuvante como estándar de tratamiento, independientemente

de la respuesta a terapia neoadyuvante con duración mínima de 5 años y uso de bifosfonatos (38,82).

- La duración de la terapia endocrina puede extenderse hasta 10 años, especialmente con IA y en el contexto de enfermedad de alto riesgo o poca respuesta al tratamiento neoadyuvante (16,39).
- La utilización de pruebas genómicas (como Oncotype DX, MammaPrint,) para guiar la decisión de terapia adyuvante está bien establecida en el contexto adyuvante primario, pero su papel tras TNA es menos claro y no está validado para guiar decisiones en enfermedad residual posneoadyuvancia (83).
- La intensificación del tratamiento adyuvante puede considerarse, incluyendo la extensión de la terapia endocrina, la adición de supresión ovárica en premenopáusicas, la selección de IA en posmenopáusicas, el uso de inhibidores de CDK4/6 y la quimioterapia (84).
- ≥ 4 N+: quimioterapia adyuvante seguida de terapia endocrina combinada con inhibidores de ciclinas CDK4/6 (abemaciclib). Los esquemas de quimioterapia con antraciclinas (ACdd), taxanos (paclitaxel o docetaxel) y alquilantes (ciclofosfamida) siguen siendo considerados los más eficaces. La omisión de antraciclinas debe discutirse de forma individualizada (85-87).
- 1-3 N+ y/o factores de riesgo ($T \geq 5$ cm, grado histológico 3 o Ki-67 ≥ 20 %): considerar agregar inhibidores de CDK4/6 (abemaciclib por 2 años o ribociclib por 3 años) a la terapia endocrina (con supresión de la función ovárica en pacientes premenopáusicas) (88).
- Inhibidores de PARP: Olaparib por 1 año asociado a terapia endocrina en pacientes portadoras de variantes germinales patogénicas o posiblemente patogénicas en *BRCA1/2* con factores de alto riesgo, independientemente del estatus menopáusico de la paciente (89,90).

CONCLUSIÓN

El manejo de la axila en el CM ha experimentado una transformación significativa, caracterizada por un cambio hacia enfoques

individualizados y desescalados, impulsados por evidencia de alto nivel. Los avances clave incluyen el papel establecido de BGC, la omisión segura de la DA en casos seleccionados, como lo demuestran los ensayos ACOSOG Z0011 y AMAROS, y la mejora de la estadificación después de la TNA a través de técnicas como la DAD y los hallazgos de los ensayos ACOSOG Z1071 y ALLIANCE A011202. Además, la irradiación ganglionar regional desempeña un papel crítico y complementario en el control locorregional.

La evolución en este campo subraya la importancia de la toma de decisiones multidisciplinaria en la atención del CM, donde la cirugía, la RT y las terapias sistémicas se integran para optimizar los resultados. El objetivo primordial de estas estrategias es mejorar los resultados oncológicos al tiempo que se minimiza la morbilidad relacionada con el tratamiento y se mejora la calidad de vida de los pacientes. La investigación continua promete una mayor desescalada y refinamiento de las intervenciones axilares, lo que requerirá una evaluación rigurosa de la evidencia para equilibrar la seguridad y la eficacia en el futuro.

REFERENCIAS

- Galimberti V, Cole B, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. BCSG 23-01 randomised controlled trial comparing axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel node micrometastase. *Lancet Oncol.* 2013; 14(4):297-305.
- Giuliano A, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Brennan M, Kelemen E. Efecto de la disección axilar frente a la no disección axilar en la supervivencia global a 10 años en mujeres con cáncer de mama invasivo y metástasis en el ganglio centinela: ensayo clínico aleatorizado ACOSOG Z0011 (Alliance) JAMA. 2017;318(10):918-926.
- Tinterri C, Gentile D, Gatzemeier W, Sagona A, Barbieri E, Testori A, et al; SINODAR-ONE Collaborative Group. Preservation of axillary lymph nodes compared with complete dissection in T1-2 breast cancer patients presenting one or two metastatic sentinel lymph nodes: The SINODAR-ONE Multicenter Randomized Clinical Trial. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(9):5732-5744.
- Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): A randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1303-1310.
- Sávolt Á, Péley G, Polgár C, Udvarhelyi N, Rubovszky G, Kovács E, et al. Eight-year follow-up result of the OTOASOR trial: The Optimal Treatment of the Axilla - Surgery or Radiotherapy after positive sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: A randomized, single centre, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(4):672-679.
- de Boniface J, Filtenborg TT, Ryden L, Szulkin R, Reimer T, Kühn T, et al. Omitting Axillary Dissection in Breast Cancer with Sentinel-Node Metastases. *N Engl J Med.* 2024;390:1163-1175.
- Fleming GF. RxPONDER Trial: Another Step in Defining Which Patients with Breast Cancer May Be Spared Adjuvant Cytotoxic Chemotherapy. The ASCO Post 2022. Disponible en <https://ascopost.com/issues/february-10-2022/rxponder-trial-another-step-in-defining-which-patients-with-breast-cancer-may-be-spared-adjuvant-cytotoxic-chemotherapy/>
- Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, Huang CS, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): Results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(1):77-90.
- Hernández G, Paredes R, Marín CE, Manzo A, Hernández J, González C, et al. Ganglio centinela en cáncer de mama precoz. *Rev Venez Oncol.* 2012;24(1):2-18.
- Hernández G, Contreras A, Betancourt L, Acosta V, Pérez Brett R, Gómez A, et al. Reunión de consenso: Ganglio centinela en carcinoma de mama. *Rev Venez Oncol.* 2010;(2):133-141.
- Acosta Freitas V, Contreras A, Ravelo R, Marín E, Ott S, Aguilar Y, et al. Evaluación anatomopatológica del ganglio centinela en micrometástasis. *Rev Venez Oncol.* 2006;18(4):209-214.
- Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: Overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(10):927-933.
- National Comprehensive Cancer Network NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Version 4.2025. Disponible en: URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C, Galimberti V, Porpiglia M, Agresti R, et al. Sentinel lymph

- node biopsy vs. no axillary surgery in patients with small breast cancer and negative results on ultrasonography of axillary lymph nodes: The SOUND Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2023;9(11):1557-1564.
15. Reimer T, Stachs A, Veselinovic K, Kühn T, Heil J, Polata S, et al. Axillary Surgery in Breast Cancer - Primary Results of the INSEMA Trial. *N Engl J Med.* 2025;392(11):1051-1064.
16. Acosta Marín V, Acosta Freites V, Ramírez AK, Marín C, Contreras A, Pérez Fuentes J, et al. Manejo de la axila posneoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama y axila previamente positiva. *Rev Venez Oncol.* 2022;34(4):184-192.
17. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *AMA.* 2013;310(14):1455-1461.
18. Shin YD, Lee HM, Choi YJ. Necessity of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma *in situ* patients: A retrospective analysis. *BMC Surg.* 2021;21(1):159.
19. Bernet L, Piñero A, Martínez M, Vidal S, Algarae M, Palomares E. Consenso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM) sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) y el manejo axilar en el cáncer de mama. *Rev Senol Patol Mam.* 2022;35(4):243-259.
20. Bellver G, Buch E, Ripoll F, Adrianzen M, Bermejo B, Burgues O, et al. Is axillary assessment of ductal carcinoma *in situ* of the breast: Necessary in all cases? *J Surg Res.* 2022;271:145-153.
21. Chiu CW, Chang LC, Su CM, Shih SL, Tam KW. Precise application of sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma *in situ*: A systematic review and meta-analysis of real-world data. *Surg Oncol.* 2022;45:101880.
22. Davey MG, Flaherty C, Cleere EF, Nohilly A, Phelan J, Ronane E, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma *in situ*: Systematic review and meta-analysis. *BJS Open.* 2022;6(2):zrac022.
23. El Hage Chehade H, Headon H, Wazir U, Abtar H, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy indicated in patients with a diagnosis of ductal carcinoma *in situ*? A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Surg.* 2017;213(1):171-180.
24. Consenso carcinoma de mama *in situ*, 2021. *Rev Venez Oncol.* 2022;34(Supl 1):S1-57.
25. Acosta-Marin V, Acosta-Freites V, Ramírez AK, Pérez-Fuentes J, Marín C, Contreras A, et al. Utilidad del estudio del ganglio centinela en carcinoma ductal *in situ* diagnosticado mediante biopsia con sistema de corte por vacío. *Rev Senol Patol Mamar.* 2017;30(1):15-20.
26. Duma N, Hoversten KP, Ruddy KJ. Exclusion of male patients in breast cancer clinical trials. *JNCI Cancer Spectr.* 2018;2:pk018.
27. Cloyd JM, Hernandez-Boussard T, Wapnir IL. Outcomes of partial mastectomy in male breast cancer patients: Analysis of SEER, 1983-2009. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:1545-1550.
28. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Neyroud-Caspar I, Sappin AP, Chappuis PO, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol.* 2006;24:2743e8.
29. McGuire KP, Eisen S, Rodriguez A, Meade T, Cox CE, Khakpour N. Factors associated with improved outcome after surgery in metastatic breast cancer patients. *Am J Surg.* 2009;198:511e5.
30. Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, Zhang Q, Arthur C, Aft R, et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(12):3345-3351.
31. Boughey JC, Rosenkranz KM, Ballman KV, McCall L, Haffty BG, Cuttino LW, et al. Local Recurrence After Breast-Conserving Therapy in Patients with Multiple Ipsilateral Breast Cancer: Results from ACOSOG Z11102 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2023;41(17):3184-3193.
32. Gandhi S, Brackstone M, Hong NJL, Grenier D, Donovan E, Lu FI, et al. Canadian National Neoadjuvant Breast Cancer Consortium. A Canadian national guideline on the neoadjuvant treatment of invasive breast cancer, including patient assessment, systemic therapy, and local management principles. *Breast Cancer Res Treat.* 2022;193(1):1-20.
33. Zaborowski AM, Wong SM. Neoadjuvant systemic therapy for breast cancer. *Br J Surg.* 2023;110(7):765-772.
34. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, et al. Preoperative chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2008;26(5):778-785. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2008;26(16):2793.
35. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014; 384(9938):164-72. Erratum in: *Lancet.* 2019;393(10175):986.
36. 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.

37. Hirmas N, Holtschmidt J, Loibl S. Shifting the Paradigm: The Transformative Role of Neoadjuvant Therapy in Early Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2024;16(18):3236.
38. Loibl S, André F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2024;35(2):159-182.
39. Ditsch N, Gnant M, Thomssen C, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2025 Summary of Key Messages on Therapy in Early Breast Cancer from the 2025 St. Gallen International Breast Cancer Conference. *Breast Care (Basel)*. 2025;1-10. doi: 10.1159/000546080. Erratum in: *Breast Care (Basel)*. 2025. doi: 10.1159/000547496.
40. Poggio F, Bruzzone M, Ceppi M, Pondé NF, La Valle G, Del Mastro L, et al. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2018;29(7):1497-1508.
41. Pandey JGP, Balolong-Garcia JC, Cruz-Ordinario MVB, Que FVF. Triple negative breast cancer and platinum-based systemic treatment: A meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1065.
42. Hahnen E, Lederer B, Hauke J, Loibl S, Kröber S, Schneeweiss A, et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(10):1378-1385.
43. Pusztai L, Denkert C, O'Shaughnessy J, Cortes J, Dent R, McArthur H, et al. Event-free survival by residual cancer burden with pembrolizumab in early-stage TNBC: Exploratory analysis from KEYNOTE-522. *Ann Oncol*. 2024;35(5):429-436.
44. Garufi G, Palazzo A, Paris I, Orlandi A, Cassano A, Tortora G, et al. Neoadjuvant therapy for triple-negative breast cancer: potential predictive biomarkers of activity and efficacy of platinum chemotherapy, PARP- and immune-checkpoint-inhibitors. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(6):687-699.
45. Dowling GP, Keelan S, Toomey S, Daly GR, Hennessy BT, Hill ADK. Review of the Status of Neoadjuvant Therapy in HER2-positive Breast Cancer. *Front Oncol*. 2023;30;13:1066007.
46. Harbeck N. Neoadjuvant and adjuvant treatment of patients with HER2-positive Early Breast Cancer. *Breast*. 2022;62(Suppl 1):S12-S16.
47. Van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven ED, Mandjes IA, Kemper I, Dezentjé VO, et al. The Neoadjuvant Chemotherapy with or Without Anthracyclines in the Presence of Dual HER2 Blockade for HER2-positive Breast Cancer (TRAIN-2): A Multicentre, Open-Label, Randomised, Phase 3 Trial. *Lancet. Oncology*. 2018;19(12):1630-1640.
48. Dai M, Zhang D, Wu C, Li L. Optimizing neoadjuvant treatment in HER2-positive breast cancer: the role of HER2, HR, PD-L1 expression and regimen selection. *Future Oncol*. 2025;29:1-9.
49. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, et al. Recommendations From an International Expert Panel on the Use of Neoadjuvant (Primary) Systemic Treatment of Operable Breast Cancer: An Update. *J Clin Oncol*. 2006;24(12):1940-1949.
50. Weiss A, King TA, Mittendorf EA. The Landmark Series: Neoadjuvant Endocrine Therapy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(9):3393-3401.
51. Hikmat Abdel-Razeq. De-Escalating Treatment Strategies for Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2)-Positive Early-Stage Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2024;16(20):3478.
52. Tolaney SM, Tung N, Wolff AC, DeMichele A, Cejalvo JM, Martínez-Sáez O, et al. HER2DX genomic test in early-stage HER2-positive breast cancer. *ESMO Open*. 2024;9(12):103987.
53. Cejalvo JM, Pascual T, Fernández-Martínez A, Brasó-Maristany F, Gomis RR, Perou CM, et al. Clinical implications of the non-luminal intrinsic subtypes in hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2018;67:63-70.
54. Guía GEICAM 2022 para cáncer de mama en neoadyuvancia. 2022. Available from: <https://guia-cancerdemama-neoadyuvancia.geicam.org/article?id=602644b6-8638-4dbc-b6879070aca0133&columns=1>
55. Lerebours F, Cabel L, Pierga JY. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer management: State of the art. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):902.
56. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies—improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2025. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1533-1546.
57. Ocampo SA. Inmunoterapia neoadyuvante para cáncer de mama luminal de alto riesgo. Asociación Argentina de Oncología Clínica. Buenos Aires: Asociación Argentina de Oncología Clínica; 2024. Disponible en: <https://www.aaoc.org.ar/inmunoterapia-neoadyuvante-para-cancer-de-mama-luminal-de-alto-riesgo/>
58. Gavilá J, Saura C, Pascual T, Hernando C, Muñoz M, Paré L, et al. Abstract GS2-06: Primary results of SOLTI-1402/CORALLEEN phase 2 trial of neoadjuvant ribociclib plus letrozole versus

- chemotherapy in PAM50 Luminal B early breast cancer: An open-label, multicenter, two-arm, randomized study. *Cancer Res.* 2020;80(4 Suppl):GS2-06.
59. Cardoso F, Hirshfield KM, Kraynyak KA, Konstantinos T, Bardia A. Immunotherapy for hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2024;10(1):104.
60. Zhang R, Liu D, Ke Y, Cai W, Zheng L, Wu C, et al. A study on the impact of neoadjuvant therapy on molecular subtype conversion in breast cancer. *World J Surg Oncol.* 2025;23(1):155.
61. Miglietta, Griguolo G, Bottosso M, Giarratano T, Lo Mele M, Fassan M, et al. HER2-low-positive breast cancer: evolution from primary tumor to residual disease after neoadjuvant treatment. *NPJ Breast Cancer.* 2022;8(1):66.
62. Dowling GP, Daly GR, Hehir CM, AlRawasdeh MM, Calpin GG, Almasri S, et al. Prognostic significance of receptor conversion following neoadjuvant therapy in breast cancer: A systematic review & meta-analysis. *Breast.* 2025;82:104516.
63. Paredes Mogica J, Tang H, Fischbach NA, Zhan H. Decreased HER2 expression in residual disease following neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer. En: 2023 ASCO Annual Meeting; 2023 Mayo 31 - Junio 4; Chicago, IL. *J Clin Oncol.* 2023;41(16 Suppl):e12586.
64. Matuschek C, Jazmati D, Bölke E, Tamaskovics B, Corradini S, Budach W, et al. Post-Neoadjuvant Treatment Strategies in Breast Cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14(5):1246.
65. Trapani D, Ferraro E, Giugliano F, Boscolo Bielo L, Curigliano G, Burstein HJ. Postneoadjuvant treatment for triple-negative breast cancer. *Curr Opin Oncol.* 2022;34(6):623-634.
66. Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617-628.
67. Burstein HJ. Systemic Therapy for Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(26):2557-2570.
68. Sella T, Weiss A, Mittendorf EA, King TA, Pilewskie M, Giuliano AE, et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy in Clinical Practice: A Review. *JAMA Oncol.* 2021;7(11):1700-1708.
69. Schmid P, Cortes J, Dent R, McArthur H, Pusztai L, Kümmel S, et al. Overall survival with pembrolizumab in early-stage triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2024;391(21):1981-1991.
70. Rizzo A, Cusmai A, Acquafredda S, Giovannelli F, Rinaldi L, Misino A, et al. KEYNOTE-522, IMpassion031 and GeparNUEVO: Changing the paradigm of neoadjuvant immune checkpoint inhibitors in early triple-negative breast cancer. *Future Oncol.* 2022;18(18):2301-2309.
71. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, et al. Adjuvant capecitabine for breast cancer after preoperative chemotherapy. *N Engl J Med.* 2017;376(22):2147-2159.
72. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(9):810-821.
73. Maio M, Shapira-Frommer R, Yap TA, Ciuleanu T, Gomez H, Hill A, et al. Olaparib plus pembrolizumab in patients with previously treated advanced solid tumors with homologous recombination repair mutation (HRRm) and/or homologous recombination deficiency (HRD) – initial results of the phase 2 KEYLYNK-007. *Cancer Res.* 2021;81(13 Suppl):Abstract nr CT178.
74. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1659-1672.
75. Tolaney SM, Tarantino P, Graham N, Tayob N, Pare L, Villacampa G, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer: Final 10-year analysis of the open-label, single-arm, phase 2 APT trial. *Lancet Oncol.* 2023;24:273-285.
76. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365:1273-1283.
77. Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A, Parlier D, Winer E, Bergh J, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: Third Interim Overall Survival Analysis With Efficacy Update. *J Clin Oncol.* 2024;42(31):3643-3651.
78. Pivot X, Romieu G, Debled M, Piera JY, Kerbrat P, Bachelot T, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): Final analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial. *Lancet.* 2019;393:2591-2598.
79. Earl HM, Hiller L, Vallier AL, Los S, McAdam K, Hughes-Davies L, et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2019;393:2599-2612.
80. Chan A, Delaloge S, Holmes FA, Muy B, Iwata H, Harvey V, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in patients with HER2-positive breast cancer (ExteNET): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:367-377.

81. Wu Y, Huang S, Wei Y, Huang M, Li C, Liang W, et al. Efficacy and safety of different regimens of neoadjuvant therapy in patients with hormone receptor-positive, her2-negative breast cancer: a network meta-analysis. *Front Immunol.* 2024;15:1420214.
82. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(25):2336-2347.
83. Andre F, Ismaila N, Allison KH, Barlow WE, Collyar DE, Damodaran S, et al. Biomarkers for Adjuvant Endocrine and Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2022;40(16):1816-1837.
84. Harbeck N, Burstein HJ, Hurvitz SA, Johnston S, Vidal GA. A Look at Current and Potential Treatment Approaches for Hormone Receptor-Positive, HER2-negative Early Breast Cancer. *Cancer.* 2022;128:2209-2223.
85. Karihtala P. How to Choose Optimal Adjuvant Therapies for High-Risk Hormone Receptor-Positive, HER2-negative Breast Cancer After Chemotherapy? *Acta Oncol.* 2025;64:815-829.
86. Braybrooke J, Bradley R, Gray R, Hills RK, Pan H, Peto R, et al. 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;401(10384):1277-1292.
87. Abdel-Razeq H, Khalil H, Assi HI, Dargham TB. Treatment Strategies for Residual Disease following Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Early-Stage Breast Cancer. *Curr Oncol.* 2022;29(8):5810-5822.
88. Caswell-Jin JL, Freedman RA, Hassett MJ, Tang H, Garrett-Mayer E, Somerfield MR, et al. Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer—CDK4/6 Inhibitors: ASCO Rapid Guideline Update Clinical Insights. *JCO Oncol Pract.* 2025;21(3):287-291.
89. 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;384(25):2394-2405.
90. Morganti S, Bychkovsky BL, Poorvu PD, Garrido-Castro AC, Weiss A, Block CC, et al. Adjuvant Olaparib for Germline BRCA Carriers with HER2-Negative Early Breast Cancer: Evidence and Controversies. *The Oncologist.* 2023;28(7):565-574.