

Cirugía de cáncer localmente avanzado de mama

OCTAVI CÓRDOBA¹⁻³, LAIA VILA-HOMS¹, LOURDES CARRILLO-GUIVERNAU¹

¹Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca. ²Departamento de Medicina. Universitat de les Illes Balears. Palma de Mallorca. ³Institut d'Investigació Sanitària de les Illes Balears (IdISBa). Palma de Mallorca

RESUMEN

Los cánceres de mama localmente avanzados (CMLA) se definen como tumores de mama voluminosos o que afectan estructuras vecinas o adenopatías extensas en pacientes en las que se ha descartado metástasis de cáncer de mama. La incidencia de CMLA ha disminuido con el tiempo, probablemente debido a los programas de detección de cáncer de mama y al conocimiento de la población general sobre la importancia de la consulta precoz ante cambios en la mama. La quimioterapia es el enfoque convencional para pacientes con CMLA. La terapia endocrina neoadyuvante es una opción en los tumores con receptores hormonales positivos, especialmente en mujeres de edad avanzada. La radioterapia neoadyuvante puede ser una opción terapéutica de rescate para pacientes que no son candidatas a recibir tratamiento sistémico. Antes del tratamiento primario se necesita una estadificación exhaustiva. La estadificación local debe incluir exploración física, mamografía, ecografía axilar y, en casos seleccionados, resonancia magnética nuclear (RMN). Las metástasis a distancia pueden detectarse mediante FDG-PET/TC o TC convencional más gammagrafía ósea si no se dispone de FDG-PET/TC. El marcaje de los tumores de mama y ganglios positivos permite un correcto abordaje quirúrgico posttratamiento neoadyuvante (TNA). La RMN es la herramienta más útil para valorar la respuesta del cáncer a la terapia neoadyuvante. En casos de buena respuesta a esta, permite reducir la agresividad quirúrgica. Los pacientes seleccionados que no pueden ser tratados con TNA pueden beneficiarse de resecciones extensas con tejido autólogo o reconstrucciones complejas de la pared torácica. Los ensayos clínicos multicéntricos prospectivos son la mejor opción para los pacientes con LABC. Todos los pacientes con LABC deben ser tratados por equipos multidisciplinarios.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama localmente avanzado. Tratamiento neoadyuvante. Quimioterapia. Cirugía.

ABSTRACT

Locally advanced breast cancer (LABC) is defined as either large, bulky primary tumors or extensive adenopathy without breast cancer metastases. LABC incidence has declined over the time provably because breast cancer screening programs and general population knowledge about importance of early consultation. Chemotherapy is the conventional approach to patients with LABC. Neoadjuvant endocrine therapy is an option in endocrine responsive tumors. Neoadjuvant radiotherapy may be a salvage treatment for patients who can afford systemic treatment. Before primary treatment a comprehensive staging is needed. Local staging must include physical examination, mammography, axilla ultrasound and in selected cases magnetic resonance imaging (MRI). Distant metastases can be screened by FDG-PET/CT or conventional CT and bone scan if FDG-PET/CT is not available. Marking of breast tumors and positive lymph nodes allows a correct post neoadjuvant treatment (NAT) surgical approach. MRI is the most valuable tool for staging breast cancer after primary treatment. Surgical downstaging is possible in selected cases with good response to NAT. Selected patients who cannot be treated with NAT may be benefited of extensive resections with autologous tissue or complex chest wall reconstructions. Prospective multicentric trials are the best option for patients with LABC. All patients with LABC must be treated by multidisciplinary teams.

KEYWORDS: *Locally advanced breast cancer. Neoadjuvant treatment. Chemotherapy. Surgery.*

INTRODUCCIÓN

El término *cáncer de mama localmente avanzado* (CMLA) ha sufrido cambios con la evolución de la terapia sistémica y las técnicas quirúrgicas (1). Actualmente se entiende por CMLA aquel que ha tenido una progresión locoregional sin presentar metástasis a distancia (Tabla I) (2). El cáncer de mama inflamatorio es una entidad con un comportamiento diferenciado, con especial mal pronóstico (3) y, por consiguiente, se trata en un apartado propio en la presente monografía.

TABLA I.
ESTADIOS DE CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO

Estadio	cT	cN	M
IIB	cT3	cN0	0
	cT0	cN2	0
	cT1	cN2	0
IIIA	cT2	cN2	0
	cT3	cN1	0
	cT3	cN2	0
IIIB	cT4	Cualquier cN	0
	Cualquier cT	cN3	0

La terapia sistémica neoadyuvante es habitualmente en el tratamiento inicial del CMLA. La radioterapia neoadyuvante es una opción en pacientes con CMLA y comorbilidades para la terapia sistémica (4). El mejor escenario para la paciente con CMLA es el tratamiento dentro de un ensayo clínico multicéntrico.

El objetivo principal del tratamiento neoadyuvante (TNA) fue convertir en operables los estadios irresecables. La obtención de excelentes respuestas locales con su implementación ha brindado nuevos beneficios al TNA (5-8). Actualmente permite realizar tratamientos quirúrgicos menos agresivos, lo que hace posible el abordaje conservador en tumores que inicialmente no lo permitían, así como estadificar la axila mediante la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) en pacientes con ganglios positivos en el momento del diagnóstico (8,9). Además, informa sobre la sensibilidad del tumor al tratamiento sistémico, identificando las pacientes que se beneficiarán de tratamiento adyuvante en caso de enfermedad residual (9). Finalmente, el TNA es un escenario que permite valorar precozmente nuevos fármacos o combinaciones terapéuticas.

La incidencia de CMLA ha disminuido a lo largo de los años en los países de nuestro entorno, especialmente cuando se han analizado periodos de tiempo largos (10,11). Según datos publicados en el registro

de cáncer de Granada, desde el año 2000 se ha observado en España una leve disminución del estadio III al diagnóstico (12). Cabe puntualizar que durante las primeras olas de la COVID-19 se describió un aumento de incidencia de los estadios más avanzados (13).

EVALUACIÓN RADIOLÓGICA Y MARCAJE

La adecuada planificación de la cirugía posneoadyuvancia se inicia con una adecuada estadificación y marcaje previo al TNA. Para ello se incluirá necesariamente la exploración física, la mamografía y la ecografía axilar. El uso de tomosíntesis digital puede mejorar la caracterización y la valoración de las lesiones respecto a la mamografía convencional (14). La resonancia magnética nuclear (RMN) puede permitir una mejor evaluación de la extensión y descartar multicentricidad, multifocalidad (15) y la afectación contralateral. Estos hallazgos de la RMN pre-TNA pueden llevar a cambios en la planificación quirúrgica a una cuarta parte de las pacientes (16). La RM, además, aporta información morfológica y funcional del tumor, con lo que permite determinar el grado de respuesta y la existencia de la enfermedad residual tras el TNA (17). Así, en la valoración de la respuesta tras el TNA podemos encontrar dos patrones de respuesta morfológica: respuesta concéntrica (existe una disminución del diámetro del tumor) y una respuesta fragmentada (respuesta parcheada con áreas de tejido no patológico y otras con áreas de tejido patológico, por lo que no disminuye el diámetro global del tumor).

Pese a estas ventajas no todas las pacientes se benefician del estudio con RMN y en ocasiones puede comportar un retraso en el inicio del TNA. Existen unos escenarios en los que EUSOMA recomienda la estadificación con RMN antes del TNA (que se exponen en la tabla II). Es importante destacar que EUSOMA recomienda la realización de la RMN siempre y cuando no provoque un retraso de más de un mes en el inicio del tratamiento (18).

Antes de iniciar el tratamiento sistémico será necesario hacer biopsia de los hallazgos que puedan comportar

TABLA II.
RECOMENDACIONES DE LA EUSOMA
DE ESTADIFICACIÓN LOCAL CON RESONANCIA
MAGNÉTICA (18)

Diagnóstico de carcinoma lobulillar infiltrante
Pacientes de alto riesgo de cáncer de mama
Pacientes de menos de 60 años con discrepancia de tamaño de más de 1 cm entre mamografía y ecografía
Pacientes elegibles a irradiación parcial de la mama en función del examen físico, de la mamografía y de la ecografía

cambios de la terapéutica. De esta manera, se realizará biopsia cutánea en caso de sospecha de infiltración por continuidad o nódulos satélites cutáneos, biopsia de los hallazgos de la mamografía o la RMN con clasificación BIRADS 3 o superior. Finalmente, deberá realizarse una punción aspiración con aguja fina (PAAF) de confirmación en caso de sospecha de afectación ganglionar.

Las pacientes con enfermedad local avanzada con frecuencia presentan metástasis, por lo que estará indicado realizar estudio de extensión a distancia, preferiblemente con PET-TC (19,20). En caso de no disponibilidad, el estudio de extensión puede realizarse con gammagrafía ósea más TC abdominotorácico.

El análisis de células tumorales circulantes puede ser un buen predictor de respuesta a la TNA en pacientes con CMLA (21), sin embargo, son necesarios más estudios antes de su implementación en la práctica diaria.

El marcaje de las lesiones cutáneas, de mama y de axila permite al cirujano localizar el área afectada inicialmente en caso de buena respuesta al TNA. Debe marcarse el tumor principal y los posibles focos adicionales más alejados que hayan sido biopsiados para una correcta planificación quirúrgica ulterior.

En la axila, el marcaje del ganglio permite la disección axilar dirigida (*targeted axillary dissection*, TAD en inglés), que consiste en la exéresis del ganglio previamente demostrado por PAAF como positivo y marcado conjuntamente con la BSGC (22,23). Existen diferentes técnicas de marcaje que permiten guiarse por clips visibles por ecografía (24), por semillas radioactivas (25), magnéticas (26), electrónicas (27) o marcaje con carbón (28,29).

En caso de lesiones cutáneas el marcaje con tatuado de piel permite conocer el área de piel afectada inicialmente con el objetivo de diseñar la resección pos-TNA (30).

Finalmente, en la mama existen múltiples soluciones para el marcaje. Para ello se ha utilizado el tatuaje cutáneo (31), y al igual que en la axila, clips visibles por ecografía, semillas radioactivas, magnéticas, electrónicas o marcaje por carbón (32). El marcaje del tumor es útil incluso cuando está previsto realizar una mastectomía pos-TNA, ya que permite identificar al patólogo el área inicialmente afectada en caso de buena respuesta. Los clips colocados en el centro de la lesión pueden sufrir migración (33), aunque esta suele ser de poca importancia y no afecta la planificación posterior (34).

Las pruebas de imagen deben repetirse dos semanas después del último ciclo de quimioterapia y unas dos semanas antes de la cirugía (18). Los cambios inducidos por la quimioterapia pueden hacer difícil la interpretación de la respuesta radiológica tras TNA con mamografía y con ecografía (35). En este escenario, la resonancia magnética presenta una mejor valoración del volumen residual tras TNA (36).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO TRAS NEOADYUVANCIA

MASTECTOMÍA

Existen indicaciones consensuadas de mastectomía tras TNA independientemente de la respuesta obtenida (Tabla III).

TABLA III.
INDICACIONES DE MASTECTOMÍA
INDEPENDIEMENTE DE LA RESPUESTA
AL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Enfermedad inflamatoria (T4d)
Enfermedad multicéntrica
Preferencia de la paciente
Portadoras de mutación <i>BRCA1/BRCA2</i> que desean cirugía reductora de riesgo

Existen casos descritos de tratamiento conservador tras TNA en pacientes con carcinoma inflamatorio (37), sin embargo, la experiencia es muy limitada y debe desaconsejarse.

El tratamiento conservador es posible en casos de afectación por continuidad de la piel (T4b) cuando hay una buena respuesta tras TNA (38).

Las microcalcificaciones dispersas tras TNA son una indicación controvertida de mastectomía. Las guías actuales refieren que deben extirparse todos los hallazgos sospechosos, ya que no puede descartarse enfermedad residual. La extensión de las microcalcificaciones residuales no es un indicador fiable del grado de respuesta a la neoadyuvancia, por lo que es recomendable su extirpación completa en la cirugía tras TNA. Estudios recientes demuestran que incluso las áreas de carcinoma ductal *in situ* pueden responder en una tercera parte de las pacientes, pese a que las microcalcificaciones persistirán (39). Se han desarrollado estudios para identificar qué pacientes se beneficiarían de un abordaje más conservador combinando mamografía y resonancia magnética (40), pero los resultados no permiten saber qué microcalcificaciones no es necesario reseca (41), incluso valorando los patrones de respuesta de los diferentes subtipos tumorales.

Existe poca evidencia relativa a la preservación del complejo areola-pezones en las mastectomías tras TNA. Los datos preliminares indican que sería posible cuando la distancia entre el tumor y el complejo areola-pezones es superior a un centímetro. Las pacientes con buena respuesta al TNA tienen baja incidencia de afectación retroareolar y la incidencia de recidiva local es parecida a pacientes a las que no se efectúa TNA (42,43).

TRATAMIENTO CONSERVADOR

Conseguir un manejo quirúrgico menos agresivo es uno de los objetivos del TNA en pacientes con CMLA.

En este escenario resulta clave el manejo en un equipo multidisciplinar que valore el estadiaje prequirúrgico, los resultados pos-TNA de las pruebas de imagen, el subtipo tumoral y las preferencias de la paciente. Determinados subtipos, como los tumores con sobreexpresión de HER2, pueden tener tasas de respuesta superiores al 66 % a la terapia sistémica dirigida (44-46).

El porcentaje de recidiva local tras tratamiento conservador es un 5,5 % superior al de las pacientes que no han recibido TNA (47). Ello se debe posiblemente a la dificultad en la interpretación de la respuesta y a la localización de la zona afectada.

La valoración de los márgenes sigue los mismos principios que en pacientes que no han recibido TNA (48). Los carcinomas lobulillares infiltrantes no precisan de un margen superior (49), pero es más difícil observar respuesta patológica y los márgenes se afectan con mayor frecuencia (50). El *cavity shaving* (afeitado de cavidad) consiste en la ampliación sistemática de los márgenes tras la tumorectomía. Esta estrategia permite una disminución de la tasa de afectación de márgenes quirúrgicos (51) y ha demostrado que reduce la necesidad de reintervenciones (52,53). Sin embargo, la información disponible proviene de estudios en el escenario adyuvante y nos falta información de su utilidad tras TNA en CMLA.

EVITAR CIRUGÍA

Diversos grupos han realizado estudios piloto para evaluar la posibilidad de evitar la cirugía tras TNA (54,55), especialmente en los tumores con sobreexpresión de HER2. Sin embargo, los datos todavía no permiten evitar la cirugía tras TNA en CMLA, pese a obtener buenas respuestas clínico-radiológicas (56), salvo en el contexto de un ensayo clínico.

ESTADIAJE AXILAR TRAS NEOADYUVANCIA

La mayoría de las pacientes con CMLA presentan afectación axilar al diagnóstico. Sin embargo, es posible que alguna se presente como cT3 cN0 o cT4 cN0. En estos casos, salvo que se trate de un T4d (carcinoma inflamatorio de mama), es suficiente realizar una BSGC tras TNA. El uso de un doble trazador (99Tc más un colorante) permite mejorar la tasa de identificación y disminuir los falsos negativos (57). Una publicación reciente ha alertado del uso creciente de la estadificación con BSGC en mujeres con carcinoma inflamatorio de mama pese a que no hay evidencia de su seguridad. Todas las guías clínicas recomiendan estadificar siempre con linfadenectomía axilar en los carcinomas inflamatorios independientemente del estadiaje axilar previo, del tipo molecular y de la respuesta al tratamiento (58).

Las pacientes con afectación axilar previa al TNA pueden beneficiarse de una estadificación axilar con BSGC

cuando se observa respuesta radiológica completa axilar en la ecografía pos-TNA. Para ello es necesario aplicar estrategias que disminuyan el porcentaje de falsos negativos de la BSGC tras TNA en axilas previamente positivas:

- Uso de doble trazador (99Tc y colorante). Ha demostrado mejorar la tasa de identificación y disminuir la tasa de falsos negativos (57,59,60).
- Extirpación de más de tres ganglios centinelas. Los tres principales estudios prospectivos sobre ganglio centinela tras TNA en pacientes con axila positiva pre-TNA coinciden en que la tasa de falsos negativos disminuye por debajo del 10 % cuando se identifican más de 2 ganglios (60-62).
- TAD (*targeted axillary dissection*). Como se ha dicho previamente, el marcaje antes de iniciar el TNA permite realizar una exéresis del ganglio marcado junto con la BSGC (24,25).
- Inmunohistoquímica en el análisis patológico del ganglio centinela. Permite identificar células tumorales aisladas (ITC, *isolated tumoral cells*, en inglés) y disminuir la tasa de falsos negativos al 8 % (61). Tras TNA, la presencia de ITC en el ganglio centinela debe considerarse como positiva y debe realizarse linfadenectomía axilar, ya que hasta un 27 % de pacientes presenta más ganglios afectados.
- Valoración de cambios posquimioterapia en el ganglio centinela. En ocasiones, la localización quirúrgica del ganglio marcado no es posible. En estos casos, observar cambios como fibrosis nos confirma que estamos valorando un ganglio que previamente presentaba afectación y que este ha respondido al TNA (63).

En nuestra institución tenemos protocolizado una revisión en comité de tumores de mama de los resultados del ganglio centinela, del ganglio marcado y del procedimiento quirúrgico global, ya que no siempre es posible encontrar el ganglio marcado (por migración o por dificultad) y no siempre se consigue que drenen tres ganglios centinelas. Valoramos los resultados de anatomía patológica que aportan información adicional. Consideramos que el procedimiento quirúrgico es óptimo si se cumple al menos una condición de las expuestas en las tablas IV y V.

TABLA IV.
CRITERIOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARI SON ESPASES PARA EL PROCEDIMIENTO DE ESTADIFICACIÓN AXILAR ÓPTIMO (ESTUDIO NITONO). ES SUFICIENTE CON CUMPLIR UN CRITERIO (64)

Se ha extirpado el ganglio marcado pre-TNA además del ganglio centinela (puede ser el mismo)

Se han extirpado tres ganglios centinelas (independientemente de que no se halla extirpado el marcado pre-TNA)

Observamos cambios postratamiento en al menos un ganglio reseado

TABLA V.
INDICACIONES DE LINFADENECTOMÍA AXILAR
TRAS TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

Carcinoma inflamatorio
Ausencia de respuesta radiológica axilar al TNA
Presencia de cualquier nivel de enfermedad residual en un ganglio (ITC, micrometástasis o macrometástasis)
Procedimiento quirúrgico de estadificación axilar no óptimo

CIRUGÍA EN EL LÍMITE DE LA RESECABILIDAD

Como ya se ha comentado, el abordaje inicial del CMLA es el TNA con el objetivo de hacer posible un tratamiento quirúrgico menos agresivo. En algunos casos deben efectuarse cirugías en el límite de la resecabilidad. Esta situación puede darse por contraindicación al TNA o por respuesta insuficiente a este.

Todas las estructuras que pueden verse afectadas por el CMLA pueden ser técnicamente resecables. En caso de afectación cutánea extensa pueden researse amplias áreas del tórax recubriéndolas posteriormente con colgajos dermocutáneos o incluso con epiplón con injerto cutáneo y técnicas de cierre por vacío (65). La resección del músculo pectoral no reviste mayor complejidad. En caso de afectación de la pared costal pueden researse costillas, y en caso de resecciones múltiples, sustituirlas por prótesis de diversos materiales (66). Se ha descrito incluso la amputación de la extremidad superior por afectación ganglionar masiva (67).

Que pueda researse no significa que la paciente se beneficie de estas intervenciones. Por ello, antes de realizarlas debemos descartar minuciosamente la existencia de metástasis, valorar la condición clínica de la paciente y agotar todas las posibilidades de control neoadyuvante. Al valorar el tratamiento quirúrgico deberá definirse bien el objetivo terapéutico, que a su vez puede ser el control local o el control de síntomas. El equipo quirúrgico deberá tener experiencia y capacitación, no solo en el abordaje previsto inicialmente, sino también en las posibles complicaciones. Habitualmente implicará a diferentes especialistas, con la creación de un equipo quirúrgico multidisciplinar. Una vez valorado el caso en el comité multidisciplinar, se le comunicará a la paciente el supuesto beneficio, las secuelas esperables, las complicaciones previstas y las alternativas terapéuticas para que esta pueda decidir de forma libre y meditada.

No se considerarán resecables lesiones que no puedan extirparse por completo, a pesar de una gran amputación, ni lesiones que afecten una superficie cutánea imposible de recubrir incluso con técnicas combinadas

(68). Supondrán una contraindicación relativa aquellos tumores que tengan un comportamiento intrínseco tan agresivo que hayan continuado progresando rápidamente durante el TNA, ya que en estos casos se espera una gran dificultad en el control local de la enfermedad.

CONCLUSIONES

El tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado requiere de la colaboración de un equipo quirúrgico multidisciplinar. Debemos animar a estas pacientes a participar en estudios clínicos multicéntricos. El control terapéutico antes de la cirugía, normalmente con quimioterapia, es clave para permitir un abordaje quirúrgico con intención curativa y que implique la mínima morbilidad posible. Las grandes resecciones quirúrgicas deben quedar reservadas para pacientes muy seleccionadas en el contexto de equipos quirúrgicos experimentados y multidisciplinarios.

CORRESPONDENCIA:

Octavi Córdoba
Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Universitari Son Espases
Carretera de Valldemossa, 79
07120 Palma de Mallorca
e-mail: octavi.cordoba@ssib.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Brito RA, Valero V, Buzdar AU, et al. Long-Term Results of Combined-Modality Therapy for Locally Advanced Breast Cancer With Ipsilateral Supraclavicular Metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center Experience. *J Clin Oncol* 2001;19(3):628-33.
2. Sabel MS. Locally advanced and inflammatory breast cancer. In: Sabel MS, editor. *Essentials of Breast Surgery*. Philadelphia: Mosby; 2009. p. 289-96.
3. Dawood S, Merajver SD, Viens P, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 2011;22(3):515-23.
4. Lin YH, Chidley P, Admojo L, et al. Pathological Complete Response and Oncological Outcomes in Locally Advanced Breast Cancers Treated with Neoadjuvant Radiotherapy: An Australian Perspective. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2022;114(3):e7. DOI: 10.1016/j.prro.2022.12.004
5. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2672-85.
6. Gianni L, Baselga J, Eiermann W, et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European cooperative trial in operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(15):2474-81.
7. Scholl SM, Asselain B, Palangie T, et al. Neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer. *Eur J Cancer* 1991;27(12):1668-71.
8. Escrivá-de-Romaní S, Arumí M, Zamora E, et al. Neoadjuvant Model as a Platform for Research in Breast Cancer and Novel Targets under Development in this Field. *Breast Care* 2018;13(4):251-62.

9. Von Minckwitz G, Huang C-S, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380(7):617-28.
10. Ilic L, Haidinger G, Simon J, et al. Trends in female breast cancer incidence, mortality, and survival in Austria, with focus on age, stage, and birth cohorts (1983-2017). *Sci Rep* 2022;12(7048). DOI: 10.1038/s41598-022-10560-x
11. Van der Meer DJ, Kramer I, van Maaren MC, et al. Comprehensive trends in incidence, treatment, survival and mortality of first primary invasive breast cancer stratified by age, stage and receptor subtype in the Netherlands between 1989 and 2017. *Int J Cancer* 2021;148(9):2289-303.
12. Baeyens-Fernández JA, Molina-Portillo E, Pollán M, et al. Trends in incidence, mortality and survival in women with breast cancer from 1985 to 2012 in Granada, Spain: a population-based study. *BMC Cancer* 2018;18(1):781.
13. Mentraști G, Cantini L, Vici P, et al. Rising incidence of late stage breast cancer after COVID-19 outbreak. Real-world data from the Italian COVID-DELAY study. *The Breast* 2022;65:164-71. DOI: 10.1016/j.breast.2022.08.007
14. Kim WH, Chang JM, Moon H-G, et al. Comparison of the diagnostic performance of digital breast tomosynthesis and magnetic resonance imaging added to digital mammography in women with known breast cancers. *Eur Radiol* 2016;26(6):1556-64.
15. Houssami N, Ciatto S, Macaskill P, et al. Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(19):3248-58.
16. Van Loevezijn A, Winter - Warnars GHAO, van der Noordaa MEM, et al. Clinical impact of MRI-detected additional lesions in breast cancer patients treated with neoadjuvant systemic therapy at the Netherlands cancer institute. *European J Surg Oncol* 2020;46(2):e23-4.
17. Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging in detecting residual breast cancer after neoadjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(5):321-33.
18. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer* 2010;46(8):1296-316.
19. Groheux D, Giacchetti S, Delord M, et al. 18F-FDG PET/CT in staging patients with locally advanced or inflammatory breast cancer: Comparison to conventional staging. *J Nucl Med* 2013;54(1):5-11.
20. Ng SP, David S, Alamgeer M, et al. Impact of pretreatment combined 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography staging on radiation therapy treatment decisions in locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93(1):111-7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.05.012
21. García-Sáenz JÁ, Martín M, Maestro ML, et al. Circulating tumour cells in locally advanced breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2009;11(8):544-7.
22. Swarnkar PK, Tayeh S, Michell MJ, et al. The Evolving Role of Marked Lymph Node Biopsy (MLNB) and Targeted Axillary Dissection (TAD) after Neoadjuvant Chemotherapy (NACT) for Node-Positive Breast Cancer: Systematic Review and Pooled Analysis. *Cancers* 2021;13(7):1539.
23. Kuemmel S, Heil J, Rueland A, et al. A Prospective, Multicenter Registry Study to Evaluate the Clinical Feasibility of Targeted Axillary Dissection (TAD) in Node-positive Breast Cancer Patients. *Ann Surg* 2022;276(5):E553-62.
24. Siso C, de Torres J, Esgueva-Colmenarejo A, et al. Intraoperative Ultrasound-Guided Excision of Axillary Clip in Patients with Node-Positive Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Therapy (ILINA Trial) : A New Tool to Guide the Excision of the Clipped Node After Neoadjuvant Treatment. *Ann Surg Oncol* 2018;25(3):784-91. DOI: 10.1245/s10434-017-6270-z
25. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patients With Node-Positive Breast Cancer Using Selective Evaluation of Clipped Nodes: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol* 2016;34(10).
26. Martínez M, Jiménez S, Guzmán F, et al. Evaluation of Axillary Lymph Node Marking with Magseed® before and after Neoadjuvant Systemic Therapy in Breast Cancer Patients: MAGNET Study. *Breast Journal* 2022;6111907. DOI: 10.1155/2022/6111907
27. Weinfurter RJ, Leon A, Calvert A, et al. Ultrasound-guided radar reflector localization of axillary lymph nodes facilitates targeted axillary dissection. *Clin Imaging* 2022;90:19-25. DOI: 10.1016/j.clinimag.2022.07.007
28. Patel R, MacKerricher W, Tsai J, et al. Pretreatment Tattoo Marking of Suspicious Axillary Lymph Nodes: Reliability and Correlation with Sentinel Lymph Node. *Ann Surg Oncol* 2019;26(8):2452-8.
29. De Boniface J, Frisell J, Kühn T, et al. False-negative rate in the extended prospective TATTOO trial evaluating targeted axillary dissection by carbon tattooing in clinically node-positive breast cancer patients receiving neoadjuvant systemic therapy. *Breast Cancer Research and Treatment* 2022;193:589-95. DOI: 10.1007/s10549-022-06588-2
30. Lannin DR, Grube B, Shon D, et al. Presentation Breast tattoos for planning surgery following neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 2007;194(4):518-20. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.07.009
31. Espinosa-Bravo M, Sao Avilés A, Esgueva A, et al. Breast conservative surgery after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: comparison of two tumor localization methods. *Eur J Surg Oncol* 2011;37(12):1038-43.
32. Volders JH, Negeborn VL, Spronk PE, et al. Breast-conserving surgery following neoadjuvant therapy-a systematic review on surgical outcomes. *Breast Cancer Res Treat* 2018;168(1).
33. Sakamoto N, Fukuma E, Tsunoda Y, et al. Evaluation of the dislocation and long-term sonographic detectability of a hydrogel-based breast biopsy site marker. *Breast Cancer* 2018;25:575-82. DOI: 10.1007/s12282-018-0854-8
34. Schulz-Wendtland R, Dankerl P, Bani MR, et al. Evaluation of a Marker Clip System in Sonographically Guided Core Needle Biopsy for Breast Cancer Localization Before and After Neoadjuvant Chemotherapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2017;77(2):169-75.
35. Chagpar AB, Middleton LP, Sahin AA, et al. Accuracy of physical examination, ultrasonography, and mammography in predicting residual pathologic tumor size in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 2006;243(2):257-64.
36. Jochelson MS, Lampen-Sachar K, Gibbons G, et al. Do MRI and mammography reliably identify candidates for breast conservation after neoadjuvant chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2015;22(5):1490-5.
37. Semiglazov V, Eiermann W, Zambetti M, et al. Surgery following neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive locally advanced or inflammatory breast cancer participating in the NeOAdjuvant Herceptin (NOAH) study. *European J Surg Oncol* 2011;37(10):856-63. DOI: 10.1016/j.ejso.2011.07.003
38. Debled M, Macgrogan G, Breton-Callu C, et al. Surgery following neoadjuvant chemotherapy for HER2-positive locally advanced breast cancer. Time to reconsider the standard attitude. *Eur J Cancer* 2015;51(6):697-704.
39. Goldberg H, Zandbank J, Kent V, et al. Chemotherapy may eradicate ductal carcinoma in situ (DCIS) but not the associated microcalcifications. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(8):1415-20. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.04.011
40. Feliciano Y, Mamtani A, Morrow M, et al. Do Calcifications Seen on Mammography After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer Always Need to Be Excised? *Ann Surg Oncol* 2017;24(6):1492-8.
41. Kim Y-S, Chang JM, Moon H-G, et al. Residual Mammographic Microcalcifications and Enhancing Lesions on MRI After Neoadjuvant Systemic Chemotherapy for Locally Advanced Breast Cancer: Correlation with Histopathologic Residual Tumor Size. *Ann Surg Oncol* 2016;23(4):1135-42.

42. Santoro S, Loreti A, Cavaliere F, et al. Neoadjuvant chemotherapy is not a contraindication for nipple sparing mastectomy. *Breast* 2015;24(5):661-6. DOI: 10.1016/j.breast.2015.08.001
43. Agresti R, Sandri M, Gennaro M, et al. Evaluation of Local Oncologic Safety in Nipple-Areola Complex-sparing Mastectomy After Primary Chemotherapy: A Propensity Score-matched Study. *Clin Breast Cancer* 2017;17(3):219-31. DOI: 10.1016/j.clbc.2017.08.010
44. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012;379(9816):633-40.
45. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(1):25-32.
46. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol* 2013;24(9):2278-84.
47. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol* 2018;19(1):27-39.
48. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care (Basel)* 2017;12(2):102-7.
49. Wagner J, Boughey JC, Garrett B, et al. Margin assessment after neoadjuvant chemotherapy in invasive lobular cancer. *Am J Surg* 2009;198(3):387-91.
50. Volders JH, Haloua MH, Krekel NMA, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast-conserving surgery-Consequences on margin status and excision volumes: A nationwide pathology study. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(7):986-93. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.02.252
51. Pata G, Bartoli M, Bianchi A, et al. Additional Cavity Shaving at the Time of Breast-Conserving Surgery Enhances Accuracy of Margin Status Examination. *Ann Surg Oncol* 2016;23(9):2802-8.
52. Wang K, Ren Y, He J. Cavity shaving plus lumpectomy versus lumpectomy alone for patients with breast cancer undergoing breast-conserving surgery: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12(1):1-14.
53. Chagpar AB, Killelea BK, Tsangaris TN, et al. A Randomized, Controlled Trial of Cavity Shave Margins in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(6):503-10.
54. Rea D, Tomlins A, Francis A. Time to stop operating on breast cancer patients with pathological complete response? *Eur J Surg Oncol* 2013;39(9):924-30. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.06.005
55. Van la Parra RFD, Kuerer HM. Selective elimination of breast cancer surgery in exceptional responders: historical perspective and current trials. *Breast Cancer Res* 2016;18(1):28.
56. Di Cosimo S, Campbell C, Azim HA, et al. The use of breast imaging for predicting response to neoadjuvant lapatinib, trastuzumab and their combination in HER2-positive breast cancer: Results from Neo-ALTTO. *Eur J Cancer* 2018;89:42-8.
57. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Factors affecting sentinel lymph node identification rate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patients enrolled in ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg* 2015;261(3):547-52.
58. Sosa A, Lei X, Woodward WA, et al. Trends in Sentinel Lymph Node Biopsies in Patients with Inflammatory Breast Cancer in the US. *JAMA New Open* 2022;5(2).
59. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg* 2009;250(4):558-66.
60. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2013;14(7):609-18. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9
61. Boileau J-F, Poirier B, Basik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol* 2015;33(3):258-64. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.7827
62. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel Lymph Node Surgery After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Node-Positive Breast Cancer. *JAMA* 2013;310(14):1455. DOI: 10.1001/jama.2013.278932
63. Barrio AV, Mamtani A, Edelweiss M, et al. How Often Is Treatment Effect Identified in Axillary Nodes with a Pathologic Complete Response After Neoadjuvant Chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2016;23(11):3475-80.
64. Cordoba O, Carrillo-Guivernau L, Reyero-Fernández C. Surgical Management of Breast Cancer Treated with Neoadjuvant Therapy. *Breast Care* 2018;13(4):238-43.
65. Aukema TS, Russell NS, Wesseling J, et al. Extensive soft tissue resection with autologous tissue closure for locally recurrent breast cancer: Lasting local control and acceptable morbidity. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(5):469-74.
66. Gonfiotti A, Salvicchi A, Voltolini L. Chest-Wall Tumors and Surgical Techniques: State-of-the-Art and Our Institutional Experience. *J Clin Med* 2022;11(19).
67. Tsai CH, Tzeng HE, Juang WK, et al. Curative use of forequarter amputation for recurrent breast cancer over an axillary area: A case report and literature review. *World J Surg Oncol* 2014;12(1):1-6.
68. Da Costa Vieira RA, Andrade WP, Vieira SC, et al. Surgical management of locally advanced breast cancer: Recommendations of the Brazilian Society of Surgical Oncology. *J Surg Oncol* 2022;126(1):57-67.