



ARTÍCULO ESPECIAL

# ¿Está indicada la radioterapia o la radioquimioterapia primaria?



Raquel Ciérvide\* y Angel Montero

Servicio de Oncología Radioterápica, HM Centro Integral Oncológico Clara Campal, Hospital Universitario HM Sanchinarro, Madrid, España

Recibido el 16 de enero de 2023; aceptado el 14 de marzo de 2023  
 Disponible en Internet el 19 de mayo de 2023

**PALABRAS CLAVE**

Cáncer de mama;  
 Radioterapia preoperatoria;  
 Radioquimioterapia preoperatoria

**Resumen** La radioterapia junto con la cirugía y el tratamiento sistémico representan la triada terapéutica de las pacientes con cáncer de mama, consiguiendo altas tasas de control y supervivencia. En los últimos años hemos asistido a una (r)evolución en la concepción del tratamiento del cáncer de mama. El esquema clásico de cirugía seguida de tratamiento sistémico y radioterapia está cayendo en desuso, proponiéndose en su lugar la administración preoperatoria del tratamiento sistémico, buscando no solo maximizar su efecto y favorecer cirugías más conservadoras, sino también en casos seleccionados, llegando a aumentar las tasas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. La radioterapia, a su vez, también está evolucionando hacia un cambio de perspectiva: la administración preoperatoria de radioterapia puede ser útil en grupos seleccionados. Los avances radiobiológicos, junto con las mejoras tecnológicas, favorecen la administración de una radioterapia cada vez más precisa y eficaz, así como segura incluso en combinación con fármacos en el contexto preoperatorio. En este artículo, hemos realizado una revisión de la utilidad de la radioterapia preoperatoria para pacientes con cáncer de mama y las posibilidades de combinación con otras terapias.  
 © 2023 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**KEYWORDS**

Breast cancer;  
 Preoperative radiotherapy;  
 Preoperative radiochemotherapy

**Is primary radiotherapy or radiochemotherapy indicated?**

**Abstract** Radiotherapy together with surgery and systemic treatment, represent the therapeutic triad for breast cancer patients, achieving high control and survival rates. In recent years we have witnessed a (r)evolution in the conception of breast cancer treatment. The classic scheme of surgery followed by systemic treatment and radiotherapy is falling into disuse, with the preoperative administration of systemic treatment being proposed instead, seeking to maximize its effect and favoring not only more conservative surgeries but also, in selected cases, even increasing the rates of disease-free survival and overall survival. Radiotherapy, in turn, is also evolving towards a change of perspective: preoperative administration of radiotherapy can be useful in selected groups. Advances in radiobiological knowledge, together

\* Autor para correspondencia.  
 Correo electrónico: [raquel.ciervide@gmail.com](mailto:raquel.ciervide@gmail.com) (R. Ciérvide).

with technological improvements that are constantly being incorporated into clinical practice, favor the administration of radiotherapy in an increasingly precise and effective manner, as well as safe even in combination with drugs in the preoperative setting. In this article, we have reviewed the usefulness of preoperative radiotherapy for breast cancer patients and the possibilities of combination with other therapies.

© 2023 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El cáncer de mama es la neoplasia con mayor incidencia alcanzando 530.000 casos nuevos en los 40 países de Europa y la principal causa de mortalidad por cáncer en las mujeres en 2020<sup>1</sup>.

La cirugía, la radioterapia y el tratamiento sistémico siguen siendo los 3 pilares fundamentales para asegurar el control locorregional y la supervivencia del cáncer de mama. En los últimos años, la combinación de estas 3 estrategias ha sufrido cambios, alternando la secuencia de su administración dependiendo de cada caso, con el fin de personalizar y adaptar cada vez más los tratamientos.

## Tratamiento sistémico neoadyuvante

El tratamiento sistémico primario (TSP) en el cáncer de mama se concibió con el fin de permitir la cirugía en aquellos tumores inicialmente considerados irresecables. Sin embargo, su uso se ha ido extendiendo a evaluar la reducción del tumor y la respuesta patológica y clínica del mismo, ambas asociadas a la supervivencia libre de progresión y a la supervivencia global<sup>2</sup>.

Esta estrategia tiene especial interés en los subgrupos de pacientes con cáncer de mama con sobreexpresión de Her-2 (HER2+) y en tumores triple negativo (TN), ya que son los que mejor responden a la quimioterapia neoadyuvante. Hay estudios que han demostrado que conseguir una respuesta patológica completa (pCR) tras la TSP, concretamente en el subgrupo de pacientes con tumores TN o HER2+, se asocia a un aumento significativo de la supervivencia global<sup>3-5</sup>.

Así, en los tumores HER2+, al menos 3 estudios fase III (MD Anderson Cancer Center, NOAH y GEPAR-Quattro trial) compararon la quimioterapia neoadyuvante exclusiva versus dicha quimioterapia más la adición de trastuzumab y los 3 mostraron un aumento significativo (65%) de las tasas de respuesta patológica completa<sup>6-10</sup>. A su vez, otros grandes estudios aleatorizados demostraron que el empleo de doble bloqueo antiHER2 con trastuzumab/pertuzumab<sup>8</sup>, y trastuzumab/lapatinib<sup>9</sup> actúan sinérgicamente potenciando la respuesta clínica. El estudio Neosphere<sup>8</sup> analizó la combinación de trastuzumab y pertuzumab más quimioterapia en las pacientes con cáncer de mama HER-2 amplificado. Los resultados clínicos mostraron que aquellas pacientes que alcanzaron una respuesta patológica completa tenían mayor supervivencia libre de progresión frente a aquellas pacientes que no alcanzaron pCR. Dicho impacto significativo entre la pCR y la supervivencia posicionó esta combinación como el nuevo estándar clínico terapéutico. El estudio Tryphaena<sup>11</sup>

evaluó las diferencias entre diferentes esquemas de quimioterapia y su combinación con el doble bloqueo HER-2, alcanzando unas tasas de pCR del 57-66% y sin encontrarse diferencias directamente atribuibles a los esquemas de quimioterapia<sup>11</sup>. El estudio Berenice, basado en la combinación de pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia basada en antraciclinas y taxanos neoadyuvantes, alcanzó las mismas tasas de pCR descritas ya previamente y sumando la confirmación en términos de seguridad y tolerancia cardiaca de dicha combinación<sup>12</sup>.

Igualmente, las pacientes con cáncer de mama TN tienen un peor pronóstico asociado a una menor supervivencia global. El tratamiento sistémico neoadyuvante se ha propuesto como una alternativa en este subgrupo debido a la relación entre las tasas de pCR y la supervivencia global y libre de progresión. Por lo tanto, la pCR se considera un marcador subrogado de supervivencia en las pacientes con cáncer de mama fenotipo TN. El empleo de quimioterapia convencional basados en adriamicina, paclitaxel y ciclofosfamida se asocian a unas tasas de pCR del 35-45%<sup>13</sup>. La adición de sales de platino a los esquemas de TSP mostraron un incremento en estas tasas. Un reciente metaanálisis de 9 estudios aleatorizados, que incluían a más de 2.000 pacientes con cáncer de mama TN, mostró que la adición de sales de platino incrementaba las tasas de pCR de 37 a 52,1% ( $p < 0,001$ )<sup>14</sup>. Por otro lado, los estudios Keynote-22<sup>15</sup>, Impassion 031<sup>16</sup> y GeparNUEVO<sup>17</sup> han demostrado recientemente que añadir inmunoterapia (pembrolizumab, atezolizumab o durvalumab, respectivamente) más quimioterapia incrementan el porcentaje de pCR, en comparación con aquellos que reciben placebo-quimioterapia, aunque el estudio NeoTRIP no mostró beneficio en las pacientes con cáncer de mama TN al añadir atezolizumab al nab-paclitaxel<sup>18</sup>.

## Radioterapia preoperatoria

Alrededor de 8 de cada 10 pacientes con cáncer de mama son tratados en algún momento de su proceso oncológico con radioterapia. Los avances en los tratamientos locorregionales, la cirugía y la radioterapia han contribuido de forma decisiva a disminuir las recidivas locorregionales y a distancia, a la vez que aumenta la supervivencia global. Los resultados del metaanálisis del *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG), basado en 17 estudios de 10.801 mujeres, mostraron que la radioterapia redujo significativamente el riesgo de recurrencia, locorregional o a distancia a los 10 años, y el riesgo específico del cáncer de mama y la mortalidad a los 15 años de seguimiento<sup>19</sup>. El mismo grupo publicó en 2014 una

actualización con un mayor seguimiento, mostrando una reducción significativa en la probabilidad de recurrencia locorregional y/o a distancia en aquellas mujeres con afectación tumoral de los ganglios linfáticos que habían sido irradiadas, frente a las que no recibieron radioterapia. Dichos beneficios se observaron en todos los grupos de pacientes, tanto en las pacientes con 1-3 ganglios afectados como en aquellas con metástasis en más de 4 ganglios linfáticos. Los beneficios observados mostraron un aumento significativo de la supervivencia del cáncer de mama a los 20 años y fueron independientes de la administración o no de tratamiento sistémico. Según los autores «por cada 1,5 recidivas evitadas durante los primeros 10 años tras la radioterapia, se evitó una muerte por cáncer de mama a los 20 años». Estos resultados corresponden a una época en la que los tratamientos sistémicos no eran tan personalizados, lo que podría influir en cierta medida en su extrapolación a la actualidad. Sin embargo, la incorporación de la radioterapia en el tratamiento multidisciplinar del cáncer de mama tiene un beneficio significativo incluso en aquellas pacientes que consiguen una pCR tras la TSP<sup>19-21</sup>.

Aunque no se suele considerar su uso prequirúrgico, la radioterapia preoperatoria en el cáncer de mama localizado no es una estrategia novedosa, pues ya ha demostrado ser esta alternativa terapéutica factible, bien tolerada y asociada a unas tasas de pCR del 10-26% tal y como se describe en la tabla 1<sup>22-24</sup>.

Otros grupos han publicado sus resultados que contribuyen tanto a reforzar la seguridad y utilidad de la radioterapia preoperatoria como a facilitar la identificación y selección de las pacientes con cáncer de mama que más podrían beneficiarse (tabla 1).

Adicionalmente se ha sugerido que la radioterapia aplicada directamente sobre el tejido tumoral activa la inmunidad antitumoral, hecho ausente cuando la radioterapia se administra después de la cirugía. Esta inmunidad radioinducida podría contribuir a eliminar no solo el tumor primario sino también focos microscópicos presentes en la mama ipsilateral y contralateral, además de

disminuir el riesgo de micrometástasis a distancia, favoreciendo el desarrollo del denominado efecto *abscopal*.

### Radioquimioterapia preoperatoria

Aunque la administración de quimioterapia y radioterapia simultánea es práctica clínica habitual en otros tumores, mostrando incremento en las tasas de control local y supervivencia, la combinación de radio y quimioterapia preoperatoria no se ha generalizado en las pacientes con cáncer de mama. A pesar de que la cirugía seguida de quimioterapia y posterior radioterapia se considera el abordaje más convencional, el creciente uso de los tratamientos neoadyuvantes ha renovado el interés en explorar dicha combinación en el cáncer de mama, especialmente en las pacientes con fenotipos moleculares más desfavorables.

En la tabla 2 se muestra un resumen de los estudios de quimioradioterapia preoperatoria publicados hasta la fecha. Desde 1994 hasta 2022, se han publicado 26 estudios diferentes, 14 prospectivos y 11 retrospectivos, incluyendo un total de 35.980 pacientes con cáncer de mama.

Todos los estudios incluidos en la tabla 2, excepto 2 de ellos, emplearon un fraccionamiento clásico (1,8-2 Gy/día) hasta 40-50,4 Gy sobre la mama y áreas ganglionares. Un total de 10 grupos consideraron la adición de sobreimpresión o *boost* sobre el lecho tumoral. Aunque no existen estudios específicos que analicen el fraccionamiento en radioterapia preoperatoria en cáncer de mama, los resultados clínicos que apoyan el uso de hipofraccionamiento moderado y ultrahipofraccionamiento en el contexto adyuvante avalan su aplicación también en el contexto preoperatorio.

Se han empleado diferentes esquemas de quimioterapia, tanto de forma secuencial previo a la radioterapia (12 estudios) como concomitante con la radioterapia preoperatoria (12 estudios). Solo unos pocos estudios utilizan fármacos dirigidos y la mayoría incluye taxanos en sus esquemas.

**Tabla 1** Resultados de los estudios que emplean radioterapia preoperatoria en cáncer de mama

Autor	Total pacientes	Criterios inclusión	RT	% pCR	Número de recidivas locales	SLP (%)	SG (%)	Complicaciones cutáneas	Mediana seguimiento (meses)
Semiglazov et al. 1994 <sup>22</sup>	134	IIB-III A	60 Gy /2Gy/30 fx; SCF 40 Gy/2Gy/20 fx	19,4%	NR	5y: 71,6	5y: 78,3	G2: 8,9%	53
Calitchi et al. 2001 <sup>23</sup>	75	T2-T3	45Gy/1,8Gy/25 fxWBI, primeros niveles RNI	11%	9	10y: 47	10y: 55	6% resultados cosméticos pobres	120 (10 a)
Riet et al. 2017 <sup>24</sup>	187	T2-T4	45 Gy/2,5Gy/18 fx	10% (26% en tumores TN)	15	25y: 30	25y: 30	Complicaciones postquirúrgicas G ≥ 2: 19%	384 (32 a)
Mulliez et al. 2022 <sup>25</sup>	14	T1-T2	25 Gy/5 Gy/5 fx	NR	0	100 (tasa bruta)	100 (tasa bruta)	Complicaciones postquirúrgicas G ≥ 2: 36%	42

a: años; Fx: fracciones; NR: no reportado; RNI: irradiación ganglionar; SCF: fosa supraclavicular; TN: triple negativo; WBI: irradiación total mama.

Tabla 2 Resultados de los estudios que emplean radioterapia preoperatoria en cáncer de mama

Autor	N	Tipo de estudio	Radioterapia preoperatoria	Tratamiento sistémico primario preoperatorio	pCR (%)	Toxicidad aguda	Complicaciones postquirúrgicas	SLP (%)	SG (%)	Seguimiento (meses)
Semiglazov et al. 1994 <sup>22</sup>	137	Prospectivo	60Gy (2Gy) WBI, 40Gy (2Gy) RNI	TMF	pCR: 29%	G1-2: 6,5%	20%	5y 81	5y 86	53
Skinner et al. 1997 <sup>26</sup>	35	Prospectivo	50 Gy (2Gy) WBI + RNI	Pre-RT: F→Concurrente: F	pCR: 17%	NR	NR	2y: 83	2y: 90	22
Touboul et al. 1997 <sup>27</sup>	97	Prospectivo	46Gy (2 Gy) WBI + RNI	Secuencial: CAF-V x 4	pCR: 40%	NR	NR	10 y: 60	10 y: 66	94
Colleoni et al. 1998 <sup>28</sup>	29	Prospectivo	50 Gy (2 Gy) WBI + boost (10 Gy)	Secuencial: AC x 3	pCR: 6%	NR	NR	NE	NE	NE
Skinner et al. 2000 <sup>29</sup>	28	Prospectivo	45 Gy (1,8Gy) WBI + RNI	Concurrente: TAX x 8	pCR: 26%	NR	41%	NE	NE	NE
Aryus et al. 2000 <sup>30</sup>	56	Prospectivo	50 Gy (2 Gy) WBI/RNI + boost tumor	Secuencial: CMF o EC	pCR: 43%	NR	NR	NE	NE	NE
Formenti et al. 2003 <sup>31</sup>	44	Prospectivo	45-46 Gy (1,8-2Gy) WBI + RNI	Pre-RT: dTAX→Concurrente: dTAX	pCR 34%	G2: 45% G3: 7%	NR	3y: 75,6	3y: 94%	32
Gerlach et al. 2003 <sup>32</sup>	134	Retrospectivo	50 Gy (2 Gy) WBI/RNI	Secuencial: EC + CMF (n = 50) o EC	pCR: 42%	NENR	NR	NE	NE	19
Lerouge et al. 2004 <sup>33</sup>	120	Prospectivo	46 Gy (2 Gy) WBI + RNI	Secuencial CAF-V x 4 o C-THP-F-Vd	pCR: 35%	NR	NR	10 y: 61	10 y: 66,5	140
Chakravarthy et al. 2006 <sup>34</sup>	38	Prospectivo	45 Gy (1,8Gy) WBI + RNI	Pre-RT: TAX→Concurrente: TAX	pCR 34%	G3: 2,6% G4: 2,6%	10%	NE	NE	23
Bollet et al. 2006 <sup>35</sup>	60	Prospectivo	50 Gy (2Gy) WBI ± boost 10 Gy; 46 Gy (2Gy) RNI	Concurrente: FVb x 6	pCR 27%	G2: 19% G3: 14%	12%	83	88	84
Gauj et al. 2007 <sup>37</sup>	28	Retrospectivo	50 Gy (2Gy) WBI + RNI	Concurrente: Capecitabina	pCR 4%	G1: 35% G2: 11%	4%	NE	NE	NE
Shanta et al. 2008 <sup>38</sup>	1117	Retrospectivo	40 Gy (2Gy) WBI + RNI	Concurrente: CMF/ECF/FAC	pCR 45%	NR	5,8%	52,6	64	NE
Alvarado-Miranda et al. 2009 <sup>39</sup>	112	Retrospectivo	50 Gy (2Gy) WBI + RNI + boost 10 Gy	Concurrente: McF o cDDP-GMZ	pCR29,5%	G3: 22,4%	17%	76,9	84	43
Adams et al. 2010 <sup>40</sup>	105	Análisis de 3 estudios prospectivos, incluyendo Bollet 2006 y Formenti 2003	45 Gy (1,8Gy) WBI + RNI ± boost 14 Gy	Concurrente: TAX +/- Trastuzumab	pCR 23%	NR	NR	61,4	71,6	60
Monrighal et al. 2011 <sup>41</sup>	210	Retrospectivo	50 Gy (2Gy) WBI + RNI + boost 10 Gy	Concurrente: Antraciclina + CT ± TAX ± Trastuzumab	pCR 35%	NR	26%	5y: 76	5y: 87	120

Autor	N	Tipo de estudio	Radioterapia preoperatoria	Tratamiento sistémico primario preoperatorio	pCR (%)	Toxicidad aguda	Complicaciones postquirúrgicas	SLP (%)	SG (%)	Seguimiento (meses)
Daveau et al. 2011 <sup>42</sup>	165	Retrospectivo	45 Gy (1,8 Gy) WBI+RNI+boost (10-15Gy)	Secuencial: CAF o AdTAX x 6ciclos	pCR: 41%	NR	NR	65	91	NE
Ho et al. 2012 <sup>43</sup>	120	Retrospectivo	50 Gy (2 Gy) (60%) o 42,5 Gy (2,67 Gy) (40%) WBI/RNI; Boost (dosis mediana 6,25 Gy)	Secuencial: AC (n = 1); CMF (n s = 6); FEC (n = 4); A-TAX (n = 15);	pCR: NE	NR	37%	5y: 65 6y: 68	5y: 5y: 6y: 68	42
Zinzindohoue et al. 2016 <sup>44</sup>	83	Prospectivo	50 Gy (2 Gy) WBI+RNI	Secuencial: A-TAX	pCR: 36%	NR	6%	2y SLP: 68	2y NE	24
Brackstone et al. 2017 <sup>45</sup>	32	Prospectivo	45 Gy (1,8Gy) WBI+RNI±boost 5,4 Gy	Pre-RT: FEC →Concurrente: dTAX	pCR 23%	G3: 25%	3%	3y: 81 8y: 89	3y: 3y: 8y: 89	36
Pazos et al. 2017 <sup>46</sup>	22	Retrospectivo	50,4 Gy (1,8 Gy) WBI+RNI	Secuencial: EC → TAX	pCR: 5%	NR	25%	30 m SLP: 18	30 m OS: 18	30
Hausmann et al. 2022 <sup>47</sup>	356	Retrospectivo	50 Gy (2 Gy) WBI+RNI+boost 10Gy	Secuencial: EC/CMF/AC/ Mitoxantrone 61% o Concurrente 36% o No CT: 3%	pCR: 31%	NR	NR	NS	10y: 70; 20y: 53	240
Ciérvide et al. 2022 <sup>48</sup>	58	Prospectivo	40.5 Gy (2,7Gy) WBI+RNI + SIB 54 Gy (3,6Gy)	Concurrente: Pertuzumab-Trastuzumab-TAX → AC en HER2+ Concurrente: CBDCA-TAX → AC en TNBC	TN: pCR: 71% HER2+ pCR: 53% HR+: 48% HR-: 64%	G1: 78% G2: 14% G3: 5%	16%	100	96,5	24
Yuan-Hong et al. 2022 <sup>49</sup>	138	Retrospectivo	50-50,4Gy(1,8-2Gy) WBI + RNI	Secuencial: AC*4 → Paclitaxel*12 Si HER2 (Trastuzumab y/o Pertuzumab)	TN: pCR: 57%	G3: 15%	20,3%	NS	3y: 95	35

AC: adriamicina-ciclofosfamida; A-TAX: adriamicina-paclitaxel; CAF-V: ciclofosfamida, adriamicina-5-fluorouracilo-vincristina; CMF: ciclofosfamida-metotrexato-5-fluorouracilo; C-THP-F-Vd: ciclofosfamida-tepirubicina-5-fluorouracilo-vindesina; CDDP: cisplatino; F: 5-fluoracilo; FVb: 5-fluoracilo-vinorelbine; Mc: mitomicina-C, NR: no reportado; NE: no especificado; TAX: paclitaxel; TMF: thiotepa-metotrexato-5-fluoracilo; x EC: epirubicina-ciclofosfamida A-dTAX: adriamicina-docetaxel; inhibidor de la aromatas; Y: años.

Tabla 3 Resultados de los estudios que emplean irradiación parcial acelerada preoperatoria en cáncer de mama

Autor/Año de publicación	Criterios de inclusión	n	Radioterapia	Quimioterapia	Intervalo de tiempo entre RT y cirugía	pCR	Resultados clínicos	Toxicidad tardía	Seguimiento (meses)
Bondiau et al. 2013 <sup>57</sup>	Unifocal No candidata a cirugía conservadora Her-2-	26	SBRT (19,5-31,5 Gy/3fx) Niveles escalada de dosis (19,5 Gy, 22,5 Gy, x3 25,5 Gy, 28,5 Gy or 31,5 Gy)	QT neoadyuvante: TAX x 3 → FEC	4-8 semanas tras último ciclo de QT	36%	92% BCS 96% tasa de respuestas objetivas (ORR)	0	30
Horton et al. (DUKE study) 2015 <sup>58</sup>	Edad > 55y T1 DCIS G1-2 <2cm cN0	32	IMRT (15-21 Gy/1fx)	No QT	En los primeros 10 días tras la RT	NR	0% recaídas	13 G2 2G3 PRCO buena/excelente	23
Van der Leij et al. 2015 <sup>59</sup>	ER, PR+, Her-2+ Edad > 60y Invasivo, unifocal, no-lobulillar, T < 3cm	70	3DRT o IMRT o VMAT 40 Gy/10 fx	No QT	6 semanas tras RT	NR	2 recaídas en la mama ipsilateral	11% induración G2 a los 12 meses 2% fibrosis G2 a los 24 meses	23
Nichols et al. 2017 <sup>60</sup>	BSGC negativa Invasivo, unifocal T < 3cm cN0	27	3DRT 38,5 Gy/10fx	No QT	>21 días tras RT	15%	89% ORR 70,4% de reducción del Ki 67 tras RT	PRCO aceptable (17%) y pobre (5%) a 1 año	43
Guidolin et al. (SIGNAL study) 2019 <sup>61</sup>	Ductal, unifocal, posmenopáusica, T < 3 cm, ER+, cN0, invasivo, tumor situado al menos a 2 cm alejado de piel y de pared torácica	27	21 Gy/1fx	No QT	1 semana tras RT	NR	100% vivo y libre de recaídas	1y toxicidad, PRCO y HRQoL similares a los datos basales	16
Bosma (PAPBI) et al. 2021 <sup>62</sup>	Edad > 60y, invasivo, unifocal, no-lobulillar pNO (BSGC)	133	40 Gy/ 10 fx en 2 semanas (2010-2013) 30 Gy/5fx en 1 semana (después de 2013) <sup>18</sup> FDG –PET pre y pos RT	No QT	6 semanas	23%	3 recaídas locales y 1 recaída la mama ipsilateral	5y cosmesis: 90% de buena a excelente	60



Autor/Año de publicación	Criterios de inclusión	n	Radioterapia	Quimioterapia	Intervalo de tiempo entre RT y cirugía	pCR	Resultados clínicos	Toxicidad tardía	Seguimiento (meses)
Weinfurtnner (SABR study) et al. 2022 <sup>63</sup>	> 50 yo, cT1-2, ER/PR+ HER2-	19	SBRT RM mamaria basal, y RM mamaria prequirúrgica 28,5 Gy/ 3fx	No QT	5-6 semanas	0%	NR	NR	NR
Meattini (ROCK trial) et al. <sup>64</sup>	> 50 yo, cT1-2 (hasta 25 mm), ER/PR+ HER2-	70	SBRT 21 Gy/1fx	QT solo en 3 pacientes (3/70), resto hormonoterapia	2 semanas	9%	No recaídas	Cosmesis buena/excelente: 6 meses: 95% 12 meses: 76%	18

BCS: cirugía conservadora; yo: años edad; Fx: fracciones; 3DRT: radioterapia tridimensional conformada; PRCO: resultados cosméticos evaluados por el médico; BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela; SBRT: radioterapia estereotáctica extracraneal; IMRT: radioterapia intensidad modulada; VMAT: arcoterapia volumétrica, QT: quimioterapia; HRQoL: calidad de vida.

## Resultados clínicos

A pesar de las diferencias entre los estudios incluidos, la tasa de respuesta objetiva general osciló de 64 a 93% y la tasa de pCR varió de entre el 5 y 78,5% (mediana del 53%). Una de las limitaciones más importantes de estos estudios es la falta de información sobre el perfil de toxicidad.

Uno de los argumentos más utilizados para cuestionar la utilidad de la radioterapia preoperatoria en el cáncer de mama son las posibles complicaciones que podría tener la cirugía mamaria, especialmente cuando se requiere una mastectomía y el impacto que podría tener la alteración de la secuencia de tratamientos en la reconstrucción posterior.

Sin embargo, la evidencia existente apunta en otra dirección. La radioterapia preoperatoria permite un procedimiento quirúrgico en un solo paso, mejorando la satisfacción de las pacientes y utilizando de manera más eficiente los limitados recursos de salud. Desde el punto de vista oncológico, se evita el riesgo de retraso en el inicio de la radioterapia posmastectomía motivado por una recuperación quirúrgica prolongada o por la presencia de complicaciones; la cobertura dosimétrica de los objetivos es más fácilmente alcanzable ya que no hay materiales propios de la reconstrucción como expansores metálicos y existe un aumento potencial en la probabilidad de reducir el estadio patológico tumoral y de lograr una resección R0.

La radioterapia preoperatoria es segura y factible cuando se realiza la mastectomía e incluso cuando se realiza la reconstrucción inmediata. Singh et al.<sup>50</sup> llevaron a cabo una revisión sistemática de 18 estudios de radioterapia preoperatoria y reconstrucción inmediata incluyendo a un total de 1.047 pacientes mostrando ser un tratamiento seguro tanto oncológica como técnicamente.

La evidencia existente apoya la factibilidad de la administración de radioterapia preoperatoria en el cáncer de mama y su integración con los esquemas de TSP actuales. Las tasas de pCR son alentadoras, especialmente en subtipos moleculares más agresivos. No obstante, surgen dudas sobre la seguridad de la administración simultánea de quimioterapia y radioterapia en el cáncer de mama. La combinación preoperatoria y postoperatoria de radioterapia y taxanos no solo es eficaz y segura, sino que también se relaciona con una mejor supervivencia, especialmente en el contexto de pacientes TN y HER-2+. Además, la administración sincrónica de trastuzumab, pertuzumab o ambos juntos más radioterapia locorregional ha demostrado ser segura y bien tolerada sin aumentar los efectos adversos cardíacos, no solo con esquemas convencionales sino también con esquemas hipofraccionados aun cuando se deba irradiar la cadena mamaria interna<sup>51-56</sup>. Finalmente, las nuevas técnicas de radioterapia de alta conformación y los sistemas de monitorización de la superficie corporal ayudan a minimizar la dosis en los órganos sanos circundantes a riesgo, incrementando la precisión y seguridad.

## Irradiación parcial acelerada de mama preoperatoria

El tratamiento conservador de la mama es el tratamiento estándar del cáncer de mama en estadios precoces. Dado

Tabla 4 Estudios en marcha de RT preoperatoria

Número NCT	Ubicación	Tipo de estudio	Pacientes	N estimada	Descripción	Tiempo a la cirugía	Objetivos	Estado
WBI								
NCT05512286 (Capella)	Guangxi, China	Aleatorizado Fase III	cT0-3, T4b and cN0-3a	80	RT → mastectomía y reconstrucción DIEP vs. mastectomía y reconstrucción DIEP → RT	2-6 semanas	Satisfacción de las pacientes	Todavía sin seleccionar
NCT05412225	New York, EE. UU.	Fase II	cT4 cN0-3	60	Pacientes con cáncer de mama T4 M0 con respuesta parcial o complete a QT neoadyuvante estándar y reconstrucción inmediata autóloga	2-6 semanas	Complicación herida quirúrgica	Seleccionando
NCT05274594	Estambul, Turquía	Fase II	cT1-3 cN+	37	WBI + RNI: 42,5 Gy/16fx o 50 Gy/25fx o 50,4 Gy/28fx	6 semanas	pCR	Completado
NCT04261244 (Neorad)	Duesseldorf, Alemania	Aleatorizado Fase III	cT2-T4 (no-inflamatorio) cT1, if G3, TN, HER-2+ o cN+	1826	QT neoadyuvante → RT preoperatoria → Cirugía vs. QT neoadyuvante → cirugía → RT adyuvante	3-8 semanas	SLP	Todavía sin seleccionar
NCT03624478	Scottsdale, Jacksonville, Rochester, EE. UU.	Fase II	cT0-T2 cN0	25	RT preoperatoria ultrahipofraccionada WBI	4-16 semanas	pCR	Todavía sin seleccionar
NCT02858934	Bruselas, Dendermonde, Bélgica	Fase II	cT1-2N0M0	24	WBI 25 Gy/ 5fx diarias; Boost integrado 30 Gy/5fx	1 semana	Duración de la cirugía, sangrado, complicaciones heridas quirúrgicas	Completado
APBI								
NCT01014715 (GCC 0919)	Baltimore, MD, EE. UU.	Fase II	Tc1-2 cN0	32	RT preop → tumorectomía	3 semanas	Reproducibilidad	Completado
NCT05464667	Pittsburgh, PA, EE. UU.	Fase I/II	cTis-1 cN0 Luminal	24	Escalada dosis: 5 Cohortes - 30 Gy, 35, 40, 45, 50 Gy in 5 fx (Parte 1) Expansión dosis: Dosis máxima tolerada (Parte 2)	NR	Máxima dosis tolerada	Todavía sin seleccionar
NCT02316561 (Ablative-1)	Amsterdam, Holanda	Fase II	cT1 cN0 (<50 yo) cT1-2(≤3 cm) cN0 (> 70 yo)	25	Dosis única 20Gy/15Gy en el GTV y CTV respectivamente	24 semanas	pCR	Completado
NCT05350722 (Ablative-2)	Amsterdam, Holanda	Fase II	cTis-1 cN0 Luminal	100	Dosis única 20Gy/15Gy en el GTV y CTV respectivamente	24 semanas	pCR	Seleccionando
NCT05217966 (SPedORT-DNS)	Montreal, QC, Canadá	Fase II	cTis-1 cN0 Luminal	80	Dosis única RT preoperatoria	52 semanas	pCR	Seleccionando



Número NCT	Ubicación	Tipo de estudio	Pacientes	N estimada	Descripción	Tiempo a la cirugía	Objetivos	Estado
NCT04679454 (Crystal)	Milán, Italia	Fase I/II	cT1-T2 (< 2,5 cm) cN0	79	Fase I: 3 niveles de dosis: 18 Gy, 21 Gy y 24 Gy en sesión única Fase II: Evaluación clínica	4-8 semanas	Fase I: dosis máxima tolerada Phase II: pCR de la dosis seleccionada	Seleccionando
NCT04360330 (Saber)	Miami, FL, EE. UU.	Fase I	cT1 cN0 Luminal	18	SBRT preoperatoria Fase I: Evaluar 4 niveles de dosis: 35 Gy (5 fx de 7 Gy); 40 Gy (5 fx de 8 Gy); 45 Gy (5 fx de 9 Gy); 50 Gy (5 fx de 10 Gy)	4-6 semanas	Dosis recomendada para la fase 2	Seleccionando
NCT03875573 (Neo-check ray)	Bruselas, Bélgica	Aleatorizado Fase II	cT2 zN0 or cT1 cN1-3 Luminal B HER2-	147	SBRT preoperatoria (3fx x 8 Gy) con QT ± inmunoterapia (durvalumab ± oleclumab)	2-6 semanas	Toxicidad relacionada o con la inmunoterapia o con la radioterapia	Seleccionando
NCT02728076	Milwaukee, WI, EE. UU.	Fase II	I-II	40	RT preoperatoria basada en imágenes de RM mamaria → cirugía (tumorectomía)	5-8 semanas	Complicaciones postquirúrgicas	Activo, no seleccionando todavía
NCT02482376	Durham, CN, EE. UU.	Fase II	cTis-1 cN0 Luminal	68	SBRT preoperatorio, dosis única 21 Gy → cirugía	2-4 semanas	Tasa de cosmesis buena/excelente reportada por el médico	Activo, no seleccionando todavía
NCT02065960 (Artemis)	Hamilton, ON, Canadá	Fase II	cT1 cN0 Luminal	32	SBRT preoperatoria (40Gy/fx/ días alternos) → cirugía (conservadora)	8-12 semanas	Factibilidad	Estado desconocido
Boost anticipado NCT05603078 (Birkin)	Beijing, China	Fase II	cT1-4 cN0	102	RT preoperatoria como boost (basado en imagen RM mamaria) → cirugía → RT adyuvante (ultrahipofraccionada; 26 Gy/5.2Gy/5)	4 semanas	Toxicidad aguda, toxicidad tardía, resultados clínicos, complicaciones postquirúrgicas dentro de los primeros 30 días, calidad de vida y resultados cosméticos	Seleccionando
NCT04871516	New Brunswick, NJ, EE. UU.	Fase II	0-IIIC	55	RT preoperatoria como boost anticipado (4 fracciones)	1-3 semanas	Complicaciones herida quirúrgica	Seleccionando
NCT03366844	Los Angeles, CA, EE. UU.	Fase I/II	T2-4c cN0-3 cualquier subtipo	60	RT preoperatoria como boost anticipado (3 x 8 Gy + pembrolizumab)	6 semanas	Factibilidad y cambios en los TIL	Activo, no seleccionando todavía
NCT03804944	New York (NY), Pittsburgh (PA), Houston (TX), EE. UU.	Aleatorizado Fase III	II-III ER+ HER2-	100	RT preoperatoria como boost anticipado (3fx x 8 Gy + letrozol ± pembrolizumab o Ftl-3 ligando o pembrolizumab + Ftl-3 ligando)	14 semanas	Factibilidad, respuesta clínica, respuesta patológica	Activo, no seleccionando todavía
NCT03359954 (precise)	Houston, TX, EE. UU.	Fase II	cT1-4 cN0-3 Luminal	25	RT preoperatoria como boost anticipado	1 semana	Cambios en los TIL	Activo, no seleccionando todavía

APBI: irradiación parcial acelerada de la mama; DFS: supervivencia libre de progresión; Ftl-3L: ligando; FMS-TK3; WBI: irradiación nodal regional; SB; RT: radioterapia estereotáxica extracraneal; SIB: boost integrado simultáneo; TIL: linfocitos tumorales infiltrantes.

que el riesgo de recurrencia local es bajo y la mayoría de las recurrencias locales se localizan cerca del lecho quirúrgico, la irradiación parcial acelerada de mama (APBI) es considerada una alternativa a la radioterapia de toda la mama. En cuanto al volumen a irradiar, la definición es más precisa antes de la cirugía y se puede lograr una reducción sustancial de los volúmenes cuando la APBI se administra de forma preoperatoria.

Hasta la fecha son ya varios los estudios de APBI preoperatoria publicados (tabla 3). Aunque las tasas de control clínico son altas, es reseñable destacar las bajas tasas de respuesta patológica en las series publicadas. Aunque las tasas de supervivencia son altas en todos los estudios, había tumor residual en el espécimen quirúrgico. Una de las posibles causas es el corto intervalo de tiempo entre la radioterapia y la cirugía, sugiriendo que el efecto antitumoral de la radioterapia, todavía no se habría culminado al momento de la cirugía.

En resumen, la factibilidad y la eficacia de un abordaje radioablativo preoperatorio en pacientes con cáncer de mama precoz se han explorado en varios estudios, utilizando diferentes técnicas, dosis/fracción, número de fracciones, dosis total y volúmenes irradiados. Hasta la fecha, los informes preliminares parecen mostrar una baja toxicidad y una tasa aceptable de respuesta patológica.

### Nuevas perspectivas de radioterapia preoperatoria. Estudios en marcha

Actualmente, son varios los ensayos en marcha que evalúan el papel de la radioterapia preoperatoria. La tabla 4 recoge 22 estudios que pretenden analizar la utilidad de la radioterapia preoperatoria, en sus diferentes variantes, en el cáncer de mama: 6 estudios emplean irradiación de toda la mama con o sin radioterapia de las áreas ganglionares, 11 estudios APBI y 5 estudios la administración de radioterapia como *boost* previo a la cirugía y posterior radioterapia adyuvante.

Es de particular interés, el hecho de que 3 estudios (NCT03366844, NCT03875573, NCT03804944) plantean analizar la combinación de radioterapia e inmunoterapia.

Los objetivos clínicos de los ensayos en marcha son variables, incluyendo la evaluación de la factibilidad de la combinación, la tasa de respuesta patológica completa, la identificación de la dosis máxima tolerada, el análisis de la toxicidad aguda, las complicaciones quirúrgicas, el resultado cosmético e incluso evaluar los cambios en los linfocitos infiltrantes de tumores (TIL). Existen diferencias en cuanto al tiempo transcurrido desde la radiación hasta la cirugía, entre 1 y 52 semanas, por lo que se espera que los resultados en términos de respuesta patológica sean diferentes. Los resultados tanto de estos como de futuros ensayos, contribuirán a mejorar el conocimiento de la radiobiología del cáncer de mama y redefinirán mejor el papel de la radioterapia preoperatoria en diferentes escenarios.

### Conclusiones

Los paradigmas de tratamiento del cáncer de mama están en constante evolución. La secuencia temporal de los

tratamientos implicados está cambiando, no es posible sostener un determinado esquema como estándar, sino que debe adaptarse a las condiciones de cada paciente. Las constantes mejoras en los tratamientos sistémicos, con el diseño de esquemas cada vez más personalizados y ajustados a las particularidades de los diferentes cánceres de mama, están modificando el antiguo concepto de quimioterapia. Así mismo, la evolución de la radioterapia para el cáncer de mama, con la generalización de los esquemas de irradiación hipofraccionados y ultrahipofraccionados, así como los modernos avances tecnológicos que permiten realizar tratamientos con alta precisión y seguridad, favorecen el cambio de perspectiva en el manejo multidisciplinar del cáncer de mama.

De este modo, la administración de tratamiento sistémico previo a la cirugía es ya una práctica estándar y la radioterapia preoperatoria en casos seleccionados merece ser considerada ya que en pacientes seleccionados podría ofrecer algunas ventajas clínicas:

- En primer lugar, un abordaje preoperatorio permite definir los volúmenes diana de forma más precisa que en el postoperatorio. Disminuiría el riesgo de pérdida geográfica asociada a la delimitación postoperatoria de los volúmenes diana, especialmente en relación al creciente interés en el uso de técnicas quirúrgicas oncoplasticas y el desafío en la localización del lecho tumoral debido al reordenamiento tisular, que dificulta administrar con seguridad este *boost*.
- En segundo lugar, la irradiación preoperatoria facilita la reconstrucción inmediata en aquellas pacientes sometidas a mastectomía, reduciendo los intervalos de demora y probablemente contribuyendo a un mejor resultado cosmético al evitar la irradiación del colgajo y el riesgo asociado de contracción y fibrosis.
- En tercer lugar, la radioterapia antes de la cirugía podría favorecer el uso de técnicas de mastectomía conservadoras de piel y/o complejo aréola-pezones al minimizar el riesgo de enfermedad residual posmastectomía, ya que este tejido ya habría sido previamente irradiado.
- Cuarto, la administración simultánea de radioterapia y quimioterapia puede afectar el tiempo total de tratamiento, al reducir el número de visitas al hospital, y mejorar la satisfacción del paciente y la adherencia terapéutica a la vez que facilita la reducción del costo total del tratamiento.
- Finalmente, la evidencia respalda la hipótesis de que los tumores desarrollan múltiples mecanismos de evasión inmunitaria, y algunos cánceres son inherentemente mejores para «ocultarse» que otros. Se ha sugerido además, que la radioterapia aplicada al tumor activa una potente inmunidad antitumoral, hecho ausente cuando se administra después de la cirugía, y que esta inmunidad radioinducida podría contribuir a eliminar no solo el tumor primario sino también focos microscópicos presentes en la mama ipsilateral y contralateral, además de disminuir el riesgo de micrometástasis a distancia, lo que lleva a un efecto *abscopal* de la radioterapia preoperatoria.

En definitiva, el manejo multidisciplinar del cáncer de mama deberá incluir la personalización de diferentes

tratamientos y combinaciones que permitan avanzar en la individualización del abordaje de cada mujer con cáncer de mama.

## Autoría

Los 2 autores han contribuido por igual al manuscrito y comparten la primera autoría.

## Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Responsabilidades éticas

Los autores firmantes del artículo aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Dyba T, Randi G, Bray F, Martos C, Giusti F, Nicholson N, et al. The European cancer burden in 2020: incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur J Cancer*. 2021;157:308–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.07.039>.
2. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384:164–72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8).
3. Wang-Lopez Q, Chalabi N, Abrial C, Radosevic-Robin N, Durando X, Mouret-Reynier MA, et al. Can pathologic complete response (pCR) be used as a surrogate marker of survival after neoadjuvant therapy for breast cancer? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;95:88–104. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.02.011>.
4. Li J, Chen S, Chen C, Di G, Liu G, Wu J, et al. Pathological complete response as a surrogate for relapse-free survival in patients with triple negative breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Oncotarget*. 2017;8:18399–408. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9369>.
5. Broglio KR, Quintana M, Foster M, Olinger M, McGlathlin A, Berry SM, et al. Association of pathologic complete response to neoadjuvant therapy in HER2-positive breast cancer with long-term outcomes. *JAMA Oncol*. 2016;2:751. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.6113>.
6. Buzdar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, Theriault RL, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: An update of the initial randomized study. *Clin Cancer Res*. 2007;13:228–33. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1345>.

7. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER. *Lancet*. 2010;375:377–84. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61964-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61964-4).
8. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, Tseng L-M, Liu M-C, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:791–800. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00163-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00163-7).
9. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, de Azambuja E, Dueck AC, Viale G, et al. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from the randomized phase III adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016;34:1034–42. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.1797>.
10. Untch M, Rezaei M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol*. 2010;28:2024–31. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.8451>.
11. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013;24:2278–84. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt182>.
12. Swain SM, Ewer MS, Viale G, Delalogue S, Ferrero J, Verrill M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncology*. 2018;646–53. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx773>.
13. Lee JS, Yost SE, Yuan Y. Neoadjuvant treatment for triple negative breast cancer: recent progresses and challenges. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1404. <https://doi.org/10.3390/cancers12061404>.
14. 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. 2018;29:1497–508. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy127>.
15. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:810–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910549>.
16. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 tri. *Lancet (London, England)*. 2020;396:1090–100. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31953-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31953-X).
17. Loibl S, Untch M, Burchardi N, Huober J, Sinn BV, Blohmer J-U, et al. A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2019;30:1279–88. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz158>.

18. Gianni L, Huang CS, Egle D, Bermejo B, Zamagni C, Thill M, et al. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple-negative, early high-risk and locally advanced breast cancer: NeoTRIP Michelangelo randomized study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2022;33:534–43. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.02.004>.
19. EBCTCG, Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet.* 2011;378:1707–16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61629-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61629-2).
20. EBCTCG, McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality : meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014;383:2127–35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60488-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60488-8).
21. McGuire SE, Gonzalez-Angulo AM, Huang EH, Tucker SL, Kau SWC, Yu TK, et al. Postmastectomy radiation improves the outcome of patients with locally advanced breast cancer who achieve a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68:1004–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.01.023>.
22. Semiglazov VF, Topuzov EE, Bavli JL, Moiseyenko VM, Ivanova OA, Seleznev IK, et al. Primary (neoadjuvant) chemotherapy and radiotherapy compared with primary radiotherapy alone in stage IIb-IIIa breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 1994;5:591–5. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a058929>.
23. Calitchi E, Kirova YM, Otmegzguine Y, Feuilhade F, Piedbois Y, Le Bourgeois JP. Long-term results of neoadjuvant radiation therapy for breast cancer. *Int J Cancer.* 2001;96:253–9. <https://doi.org/10.1002/ijc.1024>.
24. Riet FG, Fayard F, Arriagada R, Santos MA, Bourcier C, Ferchiou M, et al. Preoperative radiotherapy in breast cancer patients: 32 years of follow-up. *Eur J Cancer.* 2017;76:45–51. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.01.022>.
25. Mulliez T, Miedema G, Van Parijs H, Hottat N, Vassilief M, Gillet E, et al. Pre-operative accelerated radiotherapy for early stage breast cancer patients (POPART): a feasibility study. *Radiation Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2022;170:118–21. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2022.02.033>.
26. Formenti SC, Dunnington G, Uzieli B, Lenz H, Keren-Rosenberg S, Silberman H, et al. Original p53 status predicts for pathological response in locally advanced breast cancer patients treated preoperatively with continuous infusion 5-fluorouracil and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39:1059–68. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(97\)00506-3](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(97)00506-3).
27. Touboul E, Lefranc JP, Blondon J, Buffat L, Deniaud E, Belkacémi Y, et al. Primary chemotherapy and preoperative irradiation for patients with stage II larger than 3 cm or locally advanced non-inflammatory breast cancer. *Radiation Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 1997;42:219–29. [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(97\)01923-3](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(97)01923-3).
28. Colleoni M, Nole F, Minchella I, Noberasco C, Luini A, Orecchia R, et al. Pre-operative chemotherapy and radiotherapy in breast cancer. *Eur J Cancer.* 1998;34:641–5. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(97\)10091-0](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(97)10091-0).
29. Skinner K, Silberman H, Florentine B, Lomis TJ, Corso F, Spicer D, et al. Preoperative paclitaxel and radiotherapy for locally advanced breast cancer: surgical aspects. *Ann Surg Oncol.* 2000;7:145–9.
30. Arys B, Audretsch W, Gogolin F, Gripp S, Königshausen T, Lammering G, et al. Remission rates following preoperative chemotherapy and radiation therapy in patients with breast cancer. *Strahlenther Onkol.* 2000;176:411–5. <https://doi.org/10.1007/PL00002349>.
31. Formenti SC, Volm M, Skinner KA, Spicer D, Cohen D, Perez E, et al. Preoperative twice-weekly paclitaxel with concurrent radiation therapy followed by surgery and postoperative doxorubicin-based chemotherapy in locally advanced breast cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol.* 2003;21:864–70. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.06.132>.
32. Gerlach B, Audretsch W, Gogolin F, Königshausen T, Rohn R, Schmitt G, et al. Remission rates in breast cancer treated with preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Strahlenther Onkol.* 2003;179:306–11. <https://doi.org/10.1007/s00066-003-1019-y>.
33. Lerouge D, Touboul E, Lefranc J-P, Genestie C, Moureaux-Zabotto L, Blondon J. Combined chemotherapy and preoperative irradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer: updated results in a series of 120 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59:1062–73. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.12.034>.
34. Chakravarthy AB, Kelley MC, McLaren B, Truica CI, Billheimer D, Mayer IA, et al. Cancer therapy: clinical neoadjuvant concurrent paclitaxel and radiation in stage II/III breast cancer. *Cancer Ther.* 2006;12:1570–7. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-2304>.
35. Bollet MA, Sigal-Zafrani B, Gambotti L, Extra JM, Meunier M, Nos C, et al. Pathological response to preoperative concurrent chemo-radiotherapy for breast cancer: results of a phase II study. *Eur J Cancer.* 2006;42:2286–95. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2006.03.026>.
36. Bollet MA, Belin L, Reyat F, Campana F, Dendale R, Kirova YM, et al. Preoperative radio-chemotherapy in early breast cancer patients: long-term results of a phase II trial. *Radiation Oncol.* 2012;102:82–8. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.08.017>.
37. de FD Gai M, Amorim G, Arcuri RA, Pereira G, Moreira D, Djahjah C, et al. A phase II study of second-line neoadjuvant chemotherapy with capecitabine and radiation therapy for anthracycline-resistant locally advanced breast cancer. *Am J Clin Oncol.* 2007;30:78–81. <https://doi.org/10.1097/01.coc.0000245475.41324.6d>.
38. Shanta V, Swaminathan R, Rama R, Radhika R. Retrospective analysis of locally advanced noninflammatory breast cancer from Chennai, South India, 1990–1999. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:51–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.05.050>.
39. Alvarado-Miranda A, Arrieta O, Gamboa-Vignolle C, Saavedra-Perez D, Morales-Barrera R, Bargallo-Rocha E, et al. chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Radiat Oncol.* 2009;8:1–8. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-4-24>.
40. Adams S, Chakravarthy AB, Donach M, Spicer D, Lymberis S, Singh B, et al. Preoperative concurrent paclitaxel-radiation in locally advanced breast cancer: Pathologic response correlates with five-year overall survival. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;124:723–32. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1181-8>.
41. Monrighal E, Dauplat J, Gimbergues P, Le Bouedec G, Peyronie M, Achard JL, et al. Mastectomy with immediate breast reconstruction after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. A new option for patients with operable invasive breast cancer. Results of a 20 years single institution study. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2011;37:864–70. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2011.07.009>.
42. Daveau C, Savignoni A, Abrous-Anane S, Pierga J-Y, Reyat F, Gautier C, et al. Is radiotherapy an option for early breast cancers with complete clinical response after neoadjuvant chemotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:1452–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.01.003>.
43. Ho AL, Tyldesley S, Macadam SA, Lennox PA. Skin-sparing mastectomy and immediate autologous breast reconstruction in



- locally advanced breast cancer patients: a UBC perspective. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:892–900. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1989-4>.
44. Zinzindohoué C, Bertrand P, Michel A, Monrigal E, Miramand B, Sterckers N, et al. A Prospective study on skin-sparing mastectomy for immediate breast reconstruction with latissimus dorsi flap after neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in invasive breast carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:2350–6. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5146-y>.
  45. Brackstone M, Palma D, Tuck AB, Scott L, Potvin K, Vandenberg T, et al. Concurrent neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99:769–76. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.06.005>.
  46. Pazos M, Corradini S, Dian D, von Bodungen V, Ditsch N, Wuerstlein R, et al. Neoadjuvant radiotherapy followed by mastectomy and immediate breast reconstruction : an alternative treatment option for locally advanced breast cancer. *Strahlentherapie Und Onkol Organ Der Dtsch Rontgengesellschaft*. 2017;193:324–31. <https://doi.org/10.1007/s00066-017-1100-6>.
  47. Haussmann J, Budach W, Nestle-Krämling C, Wollandt S, Tamaskovics B, Corradini S, et al. Predictive factors of long-term survival after neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy in high-risk breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(16):4031. <https://doi.org/10.3390/cancers14164031>.
  48. Ciérvide R, Montero Á, García-Rico E, García-Aranda M, Herrero M, Skaarup J, et al. Primary chemoradiotherapy treatment (PCRT) for HER2+ and triple negative breast cancer patients: a feasible combination. *Cancers (Basel)*. 2022;14. <https://doi.org/10.3390/cancers14184531>.
  49. Lin Y-H, Chidley P, Admojo L, Jassal S, Zantuck N, Froudi F, et al. Pathological complete response and oncological outcomes in locally advanced breast cancers treated with neoadjuvant radiotherapy: an Australian perspective. *Pract Radiat Oncol*. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2022.12.004>.
  50. Singh P, Hoffman K, Schaverien MV, Krause KJ, Butler C, Smith BD, et al. Neoadjuvant radiotherapy to facilitate immediate breast reconstruction: a systematic review and current clinical trials. *Ann Surg Oncol*. 2019;26:3312–20. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-07538-x>.
  51. Ben Dhia S, Loap P, Loirat D, Vincent-Salomon A, Cao K, Escalup L, et al. Concurrent radiation therapy and dual HER2 blockade in breast cancer: assessment of toxicity. *Cancer Radiother J la Soc Fr Radiother Oncol*. 2021;25:424–31. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2020.06.037>.
  52. Cao L, Hu WG, Kirova YM, Yang ZZ, Cai G, Yu XL, et al. Potential impact of cardiac dose-volume on acute cardiac toxicity following concurrent trastuzumab and radiotherapy. *Cancer Radiother J La Soc Fr Radiother Oncol*. 2014;18:119–24. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2014.01.001>.
  53. Halyard MY, Pisansky TM, Dueck AC, Suman V, Pierce L, Solin L, et al. Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27:2638–44. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.9549>.
  54. Mignot F, Ajgal Z, Xu H, Geraud A, Chen JY, Mégnin-Chanet F, et al. Concurrent administration of anti-HER2 therapy and radiotherapy: systematic review. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2017;124:190–9. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.07.006>.
  55. Shaffer R, Tyldesley S, Rolles M, Chia S, Mohamed I. Acute cardiotoxicity with concurrent trastuzumab and radiotherapy including internal mammary chain nodes: a retrospective single-institution study. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2009;90:122–6. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2008.09.003>.
  56. De Santis MC, Bonfantini F, Di Salvo F, Fiorentino A, Riboldi VM, Di Cosimo S, et al. Trastuzumab and hypofractionated whole breast radiotherapy: a victorious combination? *Clin Breast Cancer*. 2018;18:e363–71. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2017.08.011>.
  57. Bondiau P-Y, Courdi A, Bahadoran P, Chamorey E, Queille-Roussel C, Lallement M, et al. Phase 1 clinical trial of stereotactic body radiation therapy concomitant with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85:1193–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.10.034>.
  58. Horton JK, Blitzblau RC, Yoo S, Geradts J, Chang Z, Baker JA, et al. Preoperative single-fraction partial breast radiation therapy: a novel phase 1, dose-escalation protocol with radiation response biomarkers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92:846–55. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.03.007>.
  59. van der Leij F, Bosma SCJ, van de Vijver MJ, Wesseling J, Vreeswijk S, Rivera S, et al. First results of the preoperative accelerated partial breast irradiation (PAPBI) trial. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2015;114:322–7. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.02.002>.
  60. Nichols E, Kesmodel SB, Bellavance E, Drogula C, Tkaczuk K, Cohen RJ, et al. Preoperative accelerated partial breast irradiation for early-stage breast cancer: preliminary results of a prospective, phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;97:747–53. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.11.030>.
  61. Guidolin K, Yaremko B, Lynn K, Gaede S, Kornecki A, Muscedere G, et al. Stereotactic image-guided neoadjuvant ablative single-dose radiation, then lumpectomy, for early breast cancer: the SIGNAL prospective single-arm trial of single-dose radiation therapy. *Curr Oncol*. 2019;26:e334–40. <https://doi.org/10.3747/co.26.4479>.
  62. Bosma SCJ, Leij F, Vreeswijk S, de Maaker M, Wesseling J, van de Vijver M, et al. Five-year results of the preoperative accelerated partial breast irradiation (PAPBI) trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2020;106:958–67. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.12.037>.
  63. Weinfurter RJ, Raghunand N, Stringfield O, Abdalah M, Niell BL, Ataya D, et al. MRI response to pre-operative stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) in early stage ER/PR+ HER2-breast cancer correlates with surgical pathology tumor bed cellularity. *Clin Breast Cancer*. 2022;22:e214–23. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2021.06.016>.
  64. Meattini I, Francolini G, Di Cataldo V, Visani L, Becherini C, Scoccimarro E, et al. Preoperative robotic radiosurgery for early breast cancer: results of the phase II ROCK trial (NCT03520894). *Clin Transl Radiat Oncol*. 2022;37:94–100. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2022.09.004>.