

La mastectomía bilateral con reconstrucción inmediata en pacientes con cáncer de mama ¿retrasa el inicio de terapias adyuvantes?

Marta Allué C.¹

¹Unidad de Mama. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza, España.

Recibido el 29 de enero de 2019 y aceptado para publicación el 16 de mayo de 2019.

Correspondencia a: martitaallue@hotmail.com

Bilateral mastectomy with immediate reconstruction as a treatment for breast cancer: Is it the cause of delays in adjuvant therapies?

Background: Breast conserving surgery is already the standard treatment of breast cancer although mastectomy and radical techniques including reconstruction are currently increasing. These techniques, apparently more complex, can develop more complications and delay adjuvant therapies initiation, conditioning worst results of treatments, with higher rates of local and/or systemic recurrences or even survival rates. **Aim:** Review whether bilateral mastectomy with immediate reconstruction (MBRI) conditionate a delay in the initiation of adjuvant therapy (TA). **Materials and Method:** A retrospective analysis of patients with MBRI as a cancer treatment. Main variable: Time to TA, was defined as the number of days between surgery and the first dose of chemotherapy or radiotherapy. Other variables: patient data, type of intervention and complications. We analyzed the data by type of intervention and if they had been previously treated from another breast tumor. **Results:** In all, 296 patients with MBRI were included, 171 with a Cancer de novo and 125 already treated that now have a relapsed neoplasia or a second primary (IPSI or contralateral). Overall complication rate was 21%. Complication rate did not differ between groups either or neither previous radiotherapy. The surgical technique associated with a higher rate of complications was the short Wise pattern, with no differences in the others. There was no delay greater than 90 days in the groups with radiotherapy or without, or according to the surgical technique. **Conclusions:** MBRI does not cause significant delays in the beginning of adjuvant therapies.

Key words: bilateral mastectomy; immediate reconstruction; adjuvant therapies delay; complications.

Resumen

Introducción: El tratamiento estándar del cáncer de mama es la cirugía conservadora, aunque actualmente existe un incremento de cirugías más radicales, incluyendo reconstrucción. Estas técnicas, aparentemente más complejas, pueden suponer mayor índice de complicaciones y, por ende, mayor intervalo de tiempo entre la cirugía y el inicio de terapias adyuvantes, lo que puede condicionar peores resultados de los tratamientos, traducido en el índice de recidivas locales y/o sistémicas o incluso de las tasas de supervivencia. **Objetivo:** Revisar si la mastectomía bilateral con reconstrucción inmediata (MBRI) supone un retraso en el inicio del tratamiento adyuvante (TA). **Materiales y Método:** Análisis retrospectivo de pacientes con MBRI como tratamiento de cáncer. Variables principales: tiempo transcurrido entre la cirugía y el inicio de la TA, definiendo retraso como más de 90 días. Otras variables: datos del paciente, tipo de intervención, complicaciones. Se analizan datos por tipo de intervención y si presentaban cirugía conservadora previa. **Resultados:** 296 pacientes con MBRI, 171 (57,7%) por cáncer *de novo* y 125 (42,3%) por neoplasia recidivada o un segundo primario (ipsi o contralateral). La tasa general de complicaciones fue de 21% y no difirió entre los grupos con y sin radioterapia previa ($p > 0,05$). La técnica quirúrgica asociada a una tasa mayor de complicaciones fue el patrón corto de Wise. No hubo diferencias en el resto. No existió un retraso significativo mayor de 90 días en los grupos con o sin radioterapia, ni según la técnica quirúrgica. **Conclusiones:** La MBRI no ocasiona retrasos significativos en el inicio de TA. **Palabras clave:** mastectomía bilateral; reconstrucción inmediata; retraso terapia adyuvante; complicaciones.

Introducción

El tratamiento estándar del cáncer de mama sigue siendo la cirugía conservadora. A pesar de ello un porcentaje de pacientes se someten a una mastectomía pudiéndose haber tratado, *a priori*, con técnicas menos radicales¹.

Las tasas de mastectomía siguen aumentando en muchos países, incluido el nuestro², a la par que aumentan las tasas de reconstrucción inmediata.

Estas cirugías, más complejas y prolongadas, pueden condicionar un aumento de las complicaciones postoperatorias, lo que podría afectar al correcto escalamiento de los tratamientos adyuvantes, fundamentalmente el retraso en el inicio de la quimioterapia y/o radioterapia adyuvante.

Varios estudios concluyen que no existen retrasos significativos en el inicio de la terapia adyuvante (TA) en las pacientes sometidas a mastectomía bilateral con reconstrucción inmediata (MBRI), sin embargo, hasta un 39% de especialistas en oncología médica piensan que la reconstrucción interfiere negativamente³, de hecho, estudios basados en grandes poblaciones sugieren que la adición de la RMI al tratamiento quirúrgico retrasa la planificación del mismo una media de 12 días⁴.

Un metaanálisis reciente indica que retrasos mayores a 30 días pueden influir negativamente, incrementando las tasas de recidivas locales, a distancia y de mortalidad⁵. Otro estudio determinó que, en pacientes de riesgo (triple negativos y HER2 en estadio III tratados con trastuzumab), se obtuvieron peores resultados cuando se retrasó la QT más de 61 días⁶.

El propósito de este trabajo es evaluar si existe asociación entre la MBRI y retrasos en el inicio de TA en un grupo de pacientes tratadas en un solo centro con criterios de inclusión y técnicas quirúrgicas similares. Además, evaluar la influencia de la RT en el grupo de pacientes con cáncer previo tratadas con cirugía conservadora y radioterapia en cuanto al desarrollo de complicaciones y, por tanto, posible aumento del retraso en el inicio de TA.

Materiales y Método

Estudio retrospectivo de pacientes intervenidas mediante una MBRI por cáncer de mama (incluyen- do pacientes tratadas anteriormente y diagnosticadas *de novo*) intervenidas entre 2000-2016.

Los criterios de inclusión para el grupo de cáncer de mama *de novo* son:

- Carcinoma multicéntrico (2 o más focos en distintos cuadrantes o a más de 5 centímetros del primario) o multifocal (presencia de 2 o más focos tumorales en un mismo cuadrante y a menos de 5 centímetros del foco primario).
- Gran componente *in situ*.
- Alto riesgo por historia familiar (sin mutación conocida): dos o más familiares (al menos uno de ellos de primer grado) afectados de cáncer de mama u ovario a edades tempranas (menor de 50 años).
- Mutación en genes BRCA 1 y 2.

Y para las pacientes previamente tratadas, mediante cirugía conservadora que presentaron recidiva local o nuevo tumor primario, se añaden:

- Deseo de la paciente de completar la mastectomía.
- Imposibilidad de completar radioterapia tras cirugía conservadora.
- Necesidad de simetrización contralateral.

Se excluyen pacientes con edad avanzada (más de 70 años), carcinoma inflamatorio y mastectomías bilaterales profilácticas.

Recogida de datos

Se recopilan datos sobre variables demográficas, comorbilidades, clínico-patológicas y en relación al tratamiento quirúrgico y adyuvante; las diferentes técnicas reconstructivas empleadas y la morbilidad postoperatoria.

La variable principal es el tiempo medio transcurrido desde la cirugía hasta el primer TA recibido y se considera retraso cuando excede 90 días.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético del Centro y por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (C.P. - C.I. PI16/002).

Técnica quirúrgica

La técnica quirúrgica consiste en resección del tejido mamario dejando finos colgajos de piel. Las incisiones varían según el tamaño y configuración de la mama afecta y la contralateral, del tamaño y localización del tumor, cicatrices previas y deben planearse con vistas a la RMI.

- Mastectomía subcutánea por incisión lateral externa.
- Técnica de Spira modificada: Prótesis con doble cubierta mediante un colgajo desepitelizado unido al músculo pectoral mayor e injerto libre del CAP tras biopsia intraoperatoria negativa de la base del pezón.
- Mastectomía ahorradora de piel según patrón de Wise corto: Incisión periareolar, con pro-

ARTÍCULO ORIGINAL

longación vertical hacia el surco submamario y extensión lateral y medial a lo largo del surco. De elección en mamas hipertrofiadas y ptósicas.

- Mastectomía ahorradora de piel y pezón por incisión radial externa.
- Mastectomía simple y reconstrucción con colgajo miocutáneo con o sin implantes.

Tratamiento adyuvante

Los criterios para considerar la necesidad de TA con QT y/o RT siguieron las guías y recomendaciones actualizadas en el momento del tratamiento de estas pacientes teniendo en cuenta que han variado durante los años del estudio⁷⁻⁹.

Las indicaciones de RT son T3-T4, márgenes afectos/próximos, carcinoma *in situ* si margen afecto que no puede ser ampliado, N2 e individualizando los casos en tumores G3, Her 2+ o triple negativo.

Los regímenes de QTNA incluyen antraciclina, taxano o una combinación. En pacientes con sobreexpresión de HER2 se añade trastuzumab solo o combinado con pertuzumab dependiendo del momento en que se administró el tratamiento.

Análisis estadístico

Se realiza en primer lugar un análisis descriptivo de las variables a estudio. Para variables cualitativas se aportan frecuencias relativas y absolutas. Para variables cuantitativas media y desviación estándar (DE). Se evalúa la relación entre variables cualitativas mediante el test de Chi-Cuadrado. Para comparar medias entre dos grupos independientes se utiliza el test U Mann-Whitney o T de Student, según criterios de normalidad. Para analizar

normalidad de las variables, se utiliza el Test de Komolgorov-Smirnov.

Se establece el nivel de significación estadística para un p valor menor a 0,05. Para todo el análisis se ha utilizado el programa estadístico SPSS 22.0 para Windows (SPSS Ibérica, Madrid, Spain).

Resultados

Se realizaron 305 intervenciones de MB como tratamiento de un cáncer de mama. Hubo 6 casos de MB simple sin reconstrucción por decisión de las pacientes y 3 casos en los que se realizó reconstrucción diferida con colocación de expansores.

Finalmente, 296 pacientes fueron sometidas a MBRI e incluidas en el estudio. De ellas, 171 pacientes (57,7%), fueron intervenidas por un cáncer de mama *de novo* y 125 pacientes (42,3%) por un tumor ya tratado previamente mediante cirugía conservadora y radioterapia.

De las 296 pacientes, 177 recibieron tratamiento adyuvante (59,8%). 90 pacientes (50,84%) QT y 32 RT (18,1%). En 55 casos (31,1%) tratamiento combinado con QT + RT (Figura 1).

La media de seguimiento fue de 45,3 meses (IC 95%: 35,9-54,8).

Indicaciones y características de las pacientes

La indicación de MBRI más frecuente fue multifocalidad seguida de elección de la paciente en el grupo de cáncer *de novo* y en el grupo de cáncer anterior, la elección de la paciente, los márgenes de resección afectos o próximos seguidas de obtención de simetrización, como se expone en la Tabla 1.

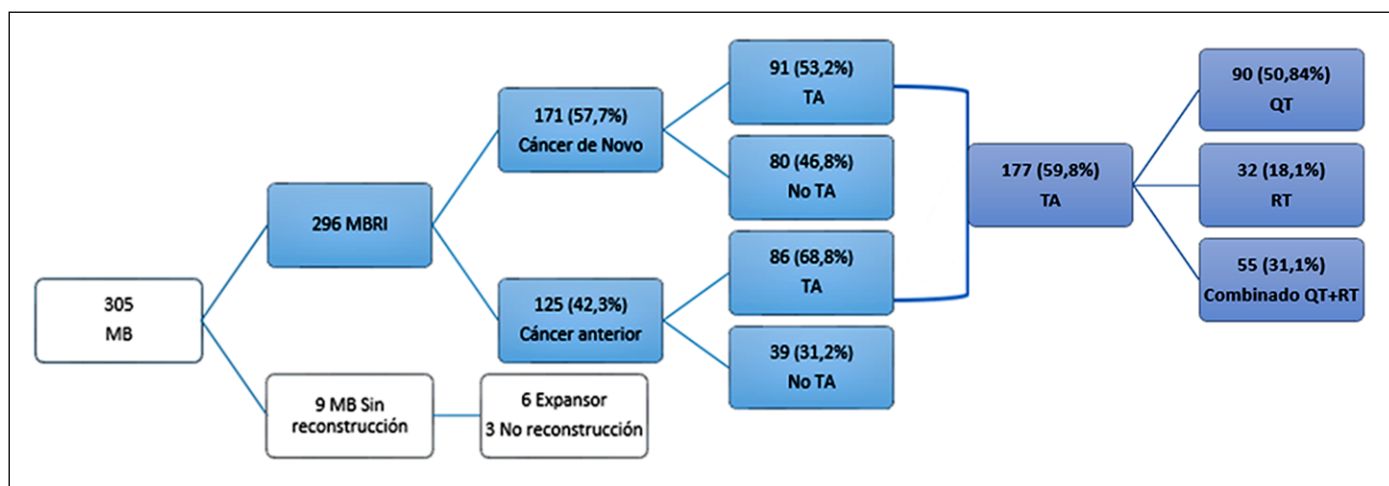


Figura 1. Distribución de las pacientes intervenidas en nuestra serie. MB: Mastectomía bilateral, MBRI: Mastectomía bilateral con reconstrucción inmediata. QT: Quimioterapia, RT: Radioterapia. TA: Terapia adyuvante.

Tabla 1. Indicaciones MBRI

Indicaciones en pacientes con cáncer <i>de novo</i>	n 171	%
Cáncer bilateral	13	7,6
Cáncer unilateral	158	92,4
• Multifocalidad	47	27,4
• Elección de la paciente	41	23,9
• Carcinoma lobulillar infiltrante (elección de la paciente)	24	14,1
• Multicentricidad	20	11,7
• Carcinoma ductal <i>in situ</i> extenso	13	7,6
• Elevado riesgo familiar sin mutación conocida	7	4,1
• Mutaciones de los genes BRCA 1 y 2	6	3,5
Indicaciones para completar la mastectomía por cáncer anterior ya tratado	n 125	%
• Elección de la paciente	44	35,2
• Márgenes de resección afectos o próximos	32	25,6
• Obtención de simetrización	23	18,4
• Tratamiento de la recidiva local	16	12,8
• Cáncer contralateral	4	3,2
• Mamas densas de difícil seguimiento	3	2,4
• Mutaciones genes BRCA 1 y 2 detectadas a posteriori	3	2,4

Las comorbilidades que pudiesen afectar a la técnica quirúrgica y desarrollo de complicaciones se exponen en la Tabla 2. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a estadio preoperatorio, el índice de masa corporal, la presencia de diabetes mellitus, HTA o tabaquismo activo.

Técnica quirúrgica

La reconstrucción inmediata se realizó con dos técnicas:

1. Implante directo de silicona de perfil anatómico en el 98% de pacientes (290/296). En los otros 6 casos se utilizó colgajo miocutáneo sin prótesis.

2. Reconstrucción mediante colgajo miocutáneo: en la mayoría colgajo de *Lattissimus Dorsi* y en dos casos Colgajo de músculo recto abdominal.

En algunas pacientes se utilizaron técnicas de reconstrucción diferentes para cada mama mientras en otras pacientes se practicó una reconstrucción simétrica, como aparece reflejado en la Tabla 3.

Complicaciones postoperatorias

Las complicaciones más frecuentes en el postoperatorio inmediato fueron necrosis cutánea (7,1%) seguida de seroma mantenido (6,4%) como se

Tabla 2. Comorbilidades MBRI

Datos demográficos y comorbilidades	Serie completa n 296	Cáncer <i>de novo</i> n 171	Cáncer anterior n 125
Edad media años	48,4	48,26	48,55
DM tipo 2	2,4%	1,2%	4%
Obesidad (IMC > 30)	1,7%	1,2%	2,4%
HTA	8,4%	5,2%	7,2%
Tabaquismo	9,1%	7%	12%

Se considera tabaquismo al consumo de más de 10 cigarrillos/día. Se consideraron obesas cuando presentaban un IMC > 30.

ARTÍCULO ORIGINAL

Tabla 3. Complicaciones según la técnica quirúrgica utilizada

Complicaciones según técnica reconstructiva	n/total (%)	Retraso > 90 días	p valor
Colgajos miocutáneos	21/96 (21,9)	6 (9,2)	0,184
Incisión lateral externa	34/167 (20,5)	6 (7,6)	0,030
Spira	54/242 (22,3)	14 (19,7)	0,122
Patrón de Wise corto	3/17 (17,1)	4 (20,0)	0,492
Incisión radial externa	3/15 (20)	0 (0,0)	1,000

Retraso de > 90 días en función de la técnica quirúrgica empleada. Los porcentajes se obtienen sobre el total de 592 procedimientos.

expone en la Tabla 4. Se reintervinieron un total de 15 pacientes en toda la serie (5,1%) por sangrado o infección. Las tasas de complicaciones según la técnica quirúrgica se exponen en la Tabla 3.

Retraso en el inicio de la TA

Se administró QT adyuvante a 145 pacientes (49,0%), sola o combinada con RT. La media de tiempo desde la cirugía al inicio de la TA fue de $70,3 \pm 117,1$ días desde la cirugía (rango 0-948 días). Mediana (RIQ) = 38,0 (30,0-54,8).

Se realizó RT adyuvante como tratamiento único en 55 pacientes (18,6%) con una media de tiempo transcurrido desde la cirugía de $134,2 \pm 126,9$ días (rango 19-244 días). Mediana (RIQ) = 112,5 (53,0-159,0).

Efecto de la reconstrucción inmediata en el retraso en el inicio de la TA

De los 296 pacientes sometidas a una MBRI, 171 (57,7%) recibieron TA. Comparando las pacientes sometidas a MBRI, un 14,2% sufrió retraso frente a 12,5% que sufrieron las pacientes sin reconstrucción inmediata (9 pacientes incluidas en Figura 1), no siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p = 1,000$).

Efecto de la técnica quirúrgica en el retraso del inicio de la TA

Las diferentes técnicas influyen en el retraso del inicio de la TA como se expone en la Tabla 4.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre realizar la mastectomía ahoradora de piel o no ($p = 0,030$). El 7,6% de las pacientes sometidas a mastectomía ahoradora de piel y adyuvancia la recibieron con retraso frente al 19,4% de las pacientes que se intervinieron mediante otra técnica (Tabla 4).

Se observaron complicaciones en 28% de pacientes con retraso y en 15,8% de pacientes sin retraso

Tabla 4. Complicaciones postoperatorio inmediato, tasas generales para toda la serie

Complicaciones	Toda la serie n 296 (%)
Necrosis cutánea	21 (7,1)
Seroma mantenido	19 (6,4)
Infección	15 (5,1)
Hematoma	17 (5,7)
Re intervención	15 (5,1)

($p = 0,157$), pero las tasas de complicación no fueron diferentes significativamente.

Efecto de la radioterapia anterior en el retraso del inicio de la TA

Un total de 125 pacientes con un cáncer de mama anterior fueron tratadas con una MBRI, de las cuales 86 recibieron TA (86/125, 68,8%).

En la serie de pacientes que recibieron TA ($n = 177$), comparando las pacientes con cáncer *de novo* (no radiadas previamente) con las pacientes radiadas por un cáncer anterior, no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,151$) en cuanto al retraso en el inicio de la TA. [$(51,41 \pm 65,9$ días (rango 10-564) vs $65,38 \pm 78,8$ días (rango 12-532)].

La influencia de la RT previa según la técnica quirúrgica empleada en la demora del inicio de TA se analiza en la Tabla 5.

Discusión

Las tasas de mastectomía bilateral están aumentando como lo están haciendo las de reconstrucción inmediata¹⁰. El impacto de esta cirugía en cuanto al

Tabla 5. Influencia de la radioterapia previa en el intervalo entre Cirugía-TA, según la técnica quirúrgica empleada

Intervalo días cirugía TA (DS) (Rango)	Pacientes cáncer <i>de novo</i> n 91	Pacientes cáncer anterior n 86
Colgajos miocutáneos	32,6 ± 13,8 (10 - 72)	58,45 ± 56,01 (20 - 296)
Incisión lateral externa	39,4 ± 29,27 (10 - 194)	47,2 ± 28,27 (12 - 151)
Spira	63,9 ± 92,12 (18 - 564)	88,3 ± 114,69 (13 - 532)
Patrón Wise corto	37 ± 30,8 (10 - 112)	54 ± 25,9 (21 - 92)
Incisión radial externa	70,6 ± 58 (25 - 136)	86,5 ± 99,3 (21 - 234)

Media de días entre la Cirugía y el inicio de la terapia adyuvante según los grupos de pacientes no radiados o radiados por Ca anterior, y la técnica empleada. Q: Cirugía. TA: Terapia adyuvante.

retraso del TA ha sido estudiado, pero los resultados comunicados son contradictorios y no se ha analizado con exhaustividad el tipo de técnica quirúrgica utilizada¹¹ ni las características de las pacientes, que podrían comprometer tanto la técnica quirúrgica como el propio resultado.

El retraso en el inicio de la TA tras MBRI podría explicarse por una mayor tasa de complicaciones que estas técnicas conllevan comparadas con mastectomía sola¹². En esta serie se observan tasas de complicación similares a las publicadas en la literatura para las diferentes técnicas quirúrgicas como se muestra en la Tabla 3.

La mayoría de estudios no encuentran diferencias significativas en el inicio del TA tras mastectomía simple *vs* mastectomía con reconstrucción inmediata (21-60 días *vs* 29-61 días respectivamente)^{13,14}. Sin embargo, algunos autores sí encontraron retrasos significativos cuando asociaban reconstrucción^{15,16}.

Un estudio reciente afirma que el grupo de pacientes que presentó complicaciones presentó retrasos en el inicio de la QT (56 *versus* 45 días; $p = 0,017$) y además las pacientes diabéticas, de mayor edad y con reconstrucción autóloga inmediata se asociaban con mayores retrasos¹⁷.

En los estudios que realizan un análisis multivariante corrigiendo diversos factores clínicos, terapéuticos y diagnósticos se encontraron tiempos más cortos en el inicio del TA en las pacientes menores de 40 años¹⁸ y cuando no se asociaba reconstrucción inmediata¹⁹.

Con respecto a la técnica, existen pocos estudios donde se analice la intervención practicada comparándola con otros tipos de técnica.

Kontos et al., encuentran un retraso significativo en la RMI con colgajo autólogo en comparación con mastectomía simple debido a complicaciones relacionadas con la reconstrucción²⁰.

En esta serie la única técnica que asocia una

mayor tasa de complicaciones es el patrón corto de Wise, aunque se realizan pocos casos con esta técnica y en la actualidad ya apenas se utiliza.

Con los datos de este estudio no es posible concluir que la RMI es la única razón para este retraso en la A al no tratarse de un estudio comparativo con un grupo control no sometido a RMI. Además, las pacientes sometidas a mastectomía bilateral con reconstrucción suelen ser más jóvenes, con menos comorbilidades y más propensas a realizarse mastectomías preservadoras de piel y pezón.

La presencia de comorbilidades (obesidad, diabetes) o hábito tabáquico no se identifican como factores pronósticos de complicaciones lo que sugiere que estas se explican por el mayor o menor grado de complejidad de las técnicas quirúrgicas y no tanto por las características de las pacientes.

Se observan mayores retrasos en la TA en pacientes que sufren complicaciones (22,6% *vs* 12,3%), pero no podemos concluir que la presencia de las mismas sea la causa primaria de retraso ya que la diferencia no es significativa, aunque parece razonable asumir su influencia.

Diversos estudios han tratado de identificar las diversas variables que correlacionan las características del paciente y la intervención quirúrgica con el efecto negativo en la supervivencia.

No se encuentra esta relación [entre la supervivencia libre de recaída (SLR) y libre de enfermedad (SLE) o supervivencia global (SG) en pacientes no metastásicos], siempre que la QT se iniciase dentro de los 3 primeros meses tras la cirugía²¹. Aunque existen algunos estudios que obtienen conclusiones opuestas.

En lo que sí están de acuerdo la mayoría de autores es que la SLR y la SG disminuían significativamente si la QT se retrasaba más de 3 meses tras la cirugía²² y en un reciente artículo de revisión²³ se evaluó la respuesta a la QT adyuvante en función

ARTÍCULO ORIGINAL

de si se administraba de forma precoz o retardada (≤ 4 semanas *versus* > 8 semanas) encontrando disminución significativa de la SLE en el último caso. ([HR] de 1,86; 95% intervalo de confianza [CI], 1,19-2,90).

Teniendo en cuenta que 90 días es el límite adecuado para el inicio de la TA sin que comprometa el resultado oncológico²⁴, aunque estudios de metaanálisis recientes ponen en duda esta cifra, situando este intervalo en una media de 30 días, en nuestro estudio la MBRI no se asocia con tiempos largos hasta el TA y solo identificamos retrasos mayores a 90 días en 14,1% de pacientes, no siendo estadísticamente significativo.

Existen algunas limitaciones en este estudio al tratarse de la experiencia de una institución única con un número de casos relativamente pequeño. No podemos generalizar nuestros resultados. Además, al tratarse de un estudio retrospectivo la causa precisa de los retrasos en la adyuvancia es difícil de determinar y el impacto a largo plazo en los resultados oncológicos es desconocido para esta cohorte.

Conclusiones

La MBRI para el tratamiento del cáncer de mama no supone un mayor aumento en la tasa de complicaciones postoperatorias.

Las pacientes sometidas a MBRI no presentan retrasos en el inicio de la terapia adyuvante de forma significativa.

Resulta seguro realizar RMI en pacientes que precisan tratamiento adyuvante.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflictos de interés: no hay.

Referencias

- Berry MG, Gómez KF. Surgical techniques in breast cancer: an overview. *Surgery (Oxford)* 2013;31:32-6.
- American Cancer Society. Breast cancer facts & figures 2013-2014. American Cancer Society, Atlanta
- Wanzel KR, Brown MH, Anastakis DJ, Regehr G. Reconstructive breast surgery: referring physician knowledge and learning needs. *Plast Reconstr Surg.* 2002;110:1441-50.
- Bleicher RJ, Sigurdson ER. Breast cancer. Introduction. *Curr Probl Cancer* 2012;36:232-3.
- Raphael M, Biagi JJ, Kong W, Mates M, Booth CM, Mackillop WJ, et al. The relationship between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;160:17-28.
- Gagliato M, González-Angulo AM, Lei X, Theriault RL, Giordano SH, Valero V, et al. Clinical impact of delaying initiation of adjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:735-44.
- Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robinson DS, Estabrook A, Fine RE, et al. Postmastectomy radiotherapy: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol.* 2001;19:1539-69.
- Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol.* 2007;25:3259-65.
- NCCN Guidelines-v.2. 2013 Consenso de BT en Cáncer mama 2010 de la SEOR.
- Kummerow KL, Du L, Penson DF, Shyr Y, Hooks MA. Nationwide trends in mastectomy for early-stage breast cancer. *JAMA Surg.* 2015;150:9-16.
- Xavier Harmeling J, Kouwenberg CA, Bijlard E, Burger KN, Jager A, Mureau MA, et al. The effect of immediate breast reconstruction on the timing of adjuvant chemotherapy: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;153:241-51.
- Jagsi R, Jiang J, Momoh AO, Alderman A, Giordano SH, Buchholz TA, et al. Complications After Mastectomy and Immediate Breast Reconstruction for Breast Cancer: A Claims-Based Analysis. *Ann Surg.* 2016;263:219-27.
- Hamahata A, Kubo K, Takei H, Saitou T, Hayashi Y, Matsumoto H, et al. Impact of immediate breast reconstruction on postoperative adjuvant chemotherapy: a single center study. *Breast Cancer* 2013;22:1-5.
- Kahn J, Barrett S, Forte C, Stallard S, Weiler-Mithoff E, Doughty JC, et al. Oncoplastic breast conservation does not lead to a delay in the commencement of adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39:887-91.
- Zhong T, Hofer SOP, McCready DR, Jacks LM, Cook FE, Baxter N. A comparison of surgical complications between immediate breast reconstruction and mastectomy: the impact on delivery of chemotherapy-an analysis of 391 procedures. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:560-66.
- Lee J, Lee SK, Kim S, Koo MY, Choi MY, Bae SY, et al. Does immediate breast reconstruction after mastectomy affect the initiation of adjuvant chemotherapy? *J Breast Cancer* 2011;14:322-27.

17. Cohen O, Lam G, Choi M, Ceradini D, Karp N. Risk factors for delays in adjuvant chemotherapy following immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2018;142:299-305.
18. Alderman AK, Collins ED, Schott A, Hughes ME, Ottesen RA, Theriault RL, et al. The impact of breast reconstruction on the delivery of chemotherapy. *Cancer.* 2010;116:1791-800.
19. Vandergrift JL, Niland JC, Theriault RL, Edge SB, Wong YN, Loftus LS, et al. Time to adjuvant chemotherapy for breast cancer in National Comprehensive Cancer Network institutions. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105:104-12.
20. Kontos M, Lewis RS, Luchtenborg M, Holmberg L, Hamed H. Does immediate breast reconstruction using free flaps lead to delay in the administration of adjuvant chemotherapy for breast cancer? *EJSO* 2010;36:745-49.
21. Sánchez J, Ruiz A, Martin M, Anton A, Munarriz B, Plazaola A, et al. Influence of timing of initiation of adjuvant chemotherapy over survival in breast cancer: a negative outcome study by the Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM). *Breast Cancer Res Treat.* 2007;101:215-23.
22. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, Speers C, Taylor S, Barnett J, et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:4888-94.
23. Ke-Da Yu, Lei Fan, Li-Xin Qiu, Hong Ling, Yi-Zhou Jiang, Zhi-Ming Shao, et al. Influence of delayed initiation of adjuvant chemotherapy on breast cancer survival is subtype-dependent. *Oncotarget* 2017;8:46549-56.
24. Chávez-MacGregor, Clarke CA, Lichtensztajn DY, Giordano SH. Delayed Initiation of Adjuvant Chemotherapy Among Patients With Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2016;2:322-29.