

EDITORIAL

EL DILEMA DE LA AXILA CIEGA: NAVEGANDO LA INCERTIDUMBRE SISTÉMICA EN LA ERA DE LA DESESCALADA QUIRÚRGICA

Enrique Díaz-Cantón¹,
Alejandro Kuzminin²

RESUMEN

La consolidación de la desescalada quirúrgica axilar, respaldada por los ensayos SOUND, INSEMA y BOOG 2013-08, representa un avance significativo en la reducción de la morbilidad posoperatoria en pacientes con cáncer de mama temprano cN0. Sin embargo, la omisión de la biopsia del ganglio centinela plantea un desafío sustancial para el oncólogo clínico, quien enfrenta la toma de decisiones terapéuticas sistémicas en ausencia de información patológica axilar. Este escenario de "axila ciega" compromete la estratificación de riesgo necesaria para indicar tratamientos adyuvantes como quimioterapia, inhibidores de CDK4/6, olaparib e inclusive el tipo y duración de la terapia hormonal. El presente artículo analiza las implicaciones oncológicas de esta transición paradigmática, revisa la evidencia disponible sobre los patrones de tratamiento sistémico en las cohortes estudiadas, y examina el potencial de las plataformas genómicas y la inteligencia artificial como herramientas para mitigar la incertidumbre pronóstica inherente a la omisión de la estadificación axilar quirúrgica.

¹ Instituto de Oncología, Instituto Universitario
CEMIC, Buenos Aires, Argentina

² Unidad Funcional de Tumores Femeninos,
Instituto Roffo, UBA, Buenos Aires, Argentina.

Correo electrónico: ediazcanton@iuc.edu.ar

Palabras Clave

cáncer de mama; ganglio centinela; desescalada quirúrgica; axila; tratamiento adyuvante; inhibidores de CDK4/6; inteligencia artificial; plataformas genómicas; estadificación axilar

INTRODUCCIÓN

Desde el año 2003 hasta diciembre de 2025, tras la clausura del San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), el manejo de la axila ha consolidado su transición hacia la "mínima intervención efectiva". Los datos presentados, provenientes del ensayo holandés BOOG 2013-08¹, refuerzan de manera concluyente la seguridad de omitir la estadificación axilar en pacientes cN0 seleccionadas, una tendencia ya validada por los estudios SOUND² e INSEMA.³ Este avance quirúrgico, celebrado por su capacidad para reducir la morbilidad relacionada con la disección axilar, plantea un nuevo y profundo desafío para el oncólogo clínico: la toma de decisiones sistémicas en un escenario de "axila ciega", es decir, sin información patológica sobre el estado de los ganglios linfáticos.

Esta situación ha escalado de manera significativa, a tal punto que en abril de 2025 la American Society of Clinical Oncology (ASCO) sugiere omitir la biopsia del ganglio centinela (BGC) en aquellas pacientes que cumplan con todos los siguientes criterios: posmenopausia, edad mayor de 50 años, cT1, receptores hormonales positivos, HER2 negativo, grado histológico 1-2, ecografía axilar normal, y que sean sometidas a cirugía conservadora con radioterapia planificada al volumen mamario.⁴

Paradójicamente, mientras el cirujano desescala con confianza, el oncólogo se enfrenta a una creciente incertidumbre pronóstica y predictiva. Esta dualidad define el panorama actual de la oncología mamaria: en el escenario de enfermedad residual posneoadyuvancia (ypN+), la cirugía radical (ALND) mantiene su vigencia no solo como control local, sino como herramienta indispensable para guiar la escalada terapéutica sistémica, a la espera de los resultados de grandes estudios prospectivos aleatorizados como el ALLIANCE A011202 y TAXIS (con datos esperados para 2029 de este último). Sin embargo, en el escenario cN0, la omisión de la BGC nos priva de información crítica que ha sido históricamente fundamental para nuestras decisiones de tratamiento.

El escenario cN0: ¿podemos dejar la axila "a ciegas"?

La consistencia de los datos que respaldan la omisión de la BGC es notable. A los ya conocidos SOUND e INSEMA, se suma ahora el ensayo holandés BOOG 2013-08. En conjunto, estos tres estudios de fase III con diseño de no inferioridad demuestran de manera concluyente que, en pacientes cuidadosamente seleccionadas (generalmente tumores pequeños, T1-T2, con ecografía axilar negativa), la omisión de la cirugía axilar no es inferior a la BGC en términos de supervivencia libre de enfermedad a distancia y control regional (Tabla 1).

Desde la perspectiva quirúrgica, el mensaje es inequívoco: menos, es más. La omisión de la cirugía axilar reduce significativamente la morbilidad, incluyendo linfedema, limitación de la movilidad del brazo y dolor crónico.

Tabla 1. Características y resultados principales de los ensayos clínicos de omisión de cirugía axilar.

Estudio	N	Criterios de inclusión	Seguimiento mediano	Resultado primario mediano
SOUND ²	1.405	Tumor ≤2 cm, ecografía axilar negativa	5,7 años	SLE a distancia a 5 años: 98,0% (sin BGC) vs. 97,7% (con BGC); HR 0,84 (IC 90% 0,45-1,54)
INSEMA ³	4.858	cT1-T2 (≤5 cm), cN0	6,1 años	SLE invasiva a 5 años: 91,9% (sin BGC) vs. 91,7% (con BGC); HR 0,91 (IC 95% 0,73-1,14)
BOOG 2013-08 ¹	1.574	cT1-T2, cN0, >50 años, RE+	5,0 años	Tasa de recurrencia regional a 5 años: 1,1% (sin BGC) vs. 0,6% (con BGC); diferencia absoluta 0,5%

BGC: biopsia del ganglio centinela; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; RE: receptor de estrógenos; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

Este aspecto fue analizado específicamente en el estudio INSEMA, donde la calidad de vida fue significativamente superior en el grupo que omitió el ganglio centinela. Esta mejora se fundamenta en tres pilares: menor incidencia de linfedema, reducción del dolor y mejora en la movilidad. El ensayo BOOG también analizó estas variables y obtuvo resultados similares. Sin embargo, para el oncólogo clínico, esta "victoria" quirúrgica introduce una variable de incertidumbre crítica: el estatus Nx (ganglios no estadificados). La estadificación patológica de los ganglios linfáticos ha sido históricamente uno de los pilares fundamentales para determinar el pronóstico y, consecuentemente, la necesidad e intensidad de la terapia adyuvante.

El punto de vista del oncólogo clínico: decisiones en la penumbra

La ausencia de información patológica axilar nos obliga a reevaluar completamente nuestros algoritmos de decisión terapéutica. La pregunta ya no es solamente si la paciente se beneficiará de la quimioterapia adyuvante, sino si es candidata a terapias dirigidas más sofisticadas cuya indicación está ligada al riesgo de recurrencia, y este,

a su vez, al estado ganglionar. Nos encontramos ante una situación donde la información que hemos considerado esencial durante décadas simplemente no está disponible.

La indicación de quimioterapia adyuvante en cáncer de mama con afectación ganglionar define dos escenarios clínicos principales según el estado menopáusico de la paciente.

En pacientes posmenopáusicas con 1-3 ganglios axilares positivos, el estudio RxPONDER⁵ estableció la utilidad de la plataforma genómica Oncotype DX para guiar la decisión terapéutica. Los resultados demostraron que la quimioterapia adyuvante no confiere beneficio a aquellas pacientes con un Recurrence Score (RS) menor a 26. Las pacientes con RS mayor o igual a 26 representaron entre el 7-11% de la población estudiada. Por lo tanto, en este subgrupo, la determinación del RS resulta fundamental para identificar quiénes se beneficiarán de la quimioterapia.

Por el contrario, en pacientes premenopáusicas con 1-3 ganglios positivos, el mismo estudio RxPONDER mostró un beneficio significativo en la supervivencia asociado al uso de quimioterapia. Esto plantea una desventaja clínica cuando no es posible la estadificación quirúrgica axilar completa, ya que se podría privar a estas pacientes de un tratamiento potencialmente beneficioso. Sin embargo, persiste la incógnita de si este beneficio se atribuye al efecto citotóxico de la quimioterapia o a la inducción de amenorrea y fallo ovárico. Esta pregunta será abordada por el estudio en curso OFSET (NRG-B009), que comparará quimioterapia frente a supresión de la función ovárica (SFO) combinada con terapia endocrina. Sus resultados podrían redefinir el paradigma de tratamiento en mujeres jóvenes, generando un nuevo debate sobre la población idónea para recibir SFO como parte de su estrategia adyuvante.

Si bien en pacientes con ganglios negativos también existe la necesidad de realizar plataformas genómicas para valorar el pronóstico y, en algunas, el beneficio de utilizar quimioterapia, esta situación genera una pregunta biológica y clínica más amplia. Aunque las plataformas genómicas como Oncotype DX están validadas para evaluar el pronóstico y el beneficio de quimioterapia en pacientes con ganglios negativos, se desconoce si la progresión a enfermedad ganglionar (pN+) se asocia a un perfil de expresión génica distintivo. En otras palabras, no está establecido si el resultado de una plataforma genómica en el tumor primario de una paciente cambiaría tras el desarrollo de metástasis axilares. Resolver esta incógnita es relevante, ya que, de existir una firma genómica asociada al potencial de diseminación ganglionar, esta podría convertirse en una herramienta

pronóstica útil para identificar, incluso en ausencia de cirugía axilar, a aquellas pacientes con tumores primarios de alto riesgo que más se beneficiarían de la quimioterapia adyuvante.

Si bien los estudios INSEMA³, SOUND² y BOOG 2013-08¹ no reportan el uso específico de plataformas genómicas para la toma de decisiones terapéuticas, sí ofrecen datos relevantes sobre los patrones de tratamiento sistémico adyuvante empleados en sus cohortes (Tabla 2). Es importante destacar que en ninguno de estos ensayos se utilizaron inhibidores de CDK4/6 como parte del tratamiento adyuvante.

Cabe resaltar que en el estudio BOOG 2013-08, aproximadamente el 50% de los pacientes, tanto en el grupo de disección axilar como en el de omisión de la misma, no recibieron ningún tipo de tratamiento sistémico adyuvante. Esta es una proporción considerable que merece atención, y cuyas implicaciones en la supervivencia libre de recurrencia deberán evaluarse con los futuros reportes de seguimiento a largo plazo.

Tabla 2. Tratamiento sistémico adyuvante en los ensayos de omisión de cirugía axilar.

Estudio	Tratamiento	Sin BGC (%)	Con BGC (%)
SOUND ²	Terapia endocrina	98,9	97,9
	Quimioterapia	17,5	20,1
	Sin tratamiento	1,6	2,4
INSEMA ³	Terapia endocrina	95,8	94,8
	Quimioterapia	10,4	12,9
	Otros	2,0	2,1
BOOG 2013-08 ¹	Terapia endocrina	43,1	44,8
	Quimioterapia	11,3	13,0
	Sin tratamiento	52,6	51,3
	Otros	4,4	5,9

BGC: biopsia del ganglio centinela.

La dificultad se manifiesta de forma aguda al considerar el uso de inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas 4 y 6 (CDK4/6), de inhibidores de PARP, y el tipo de tratamiento hormonal, terapias que han revolucionado el tratamiento del cáncer de mama HR+:

Abemaciclib. La aprobación adyuvante de abemaciclib, basada en el estudio MonarchE⁶, se dirige a pacientes con cáncer de mama temprano HR+/HER2- de alto riesgo, definido por criterios que incluyen la presencia de cuatro o más ganglios positivos, o de uno a tres ganglios positivos junto a otros criterios de alto riesgo (tamaño tumoral ≥ 5 cm o grado 3). Este fármaco reduce el riesgo de recurrencia de enfermedad invasiva en aproximadamente un 25% en la población

de alto riesgo, con una reducción del 15,8% del riesgo de muerte por cáncer de mama, demostrando beneficio en supervivencia global.⁷ En un escenario Nx, ¿cómo identificamos a la paciente que, de haber sido estadificada quirúrgicamente, habría calificado para este tratamiento que ofrece un beneficio tan significativo? ¿Deberíamos excluir de los criterios de inclusión, en la práctica clínica habitual, a las pacientes con grado histológico 3 (entre el 4-18% de la población de los tres estudios) y aquellas con Ki67 >20% (entre el 12 y 18%)?

Ribociclib. De manera similar, la indicación de Ribociclib adyuvante, derivada del estudio NATALEE⁸, incluye a pacientes con enfermedad ganglionar positiva. Aunque también abarca a un grupo de pacientes con ganglios negativos de alto riesgo (definido por características tumorales adversas), la carga tumoral axilar sigue siendo un factor determinante en la estratificación de riesgo. La omisión de la BGC nos priva de esta información crucial para la selección de pacientes que se beneficiarían de este tratamiento de tres años de duración.

Olaparib. Para pacientes con mutaciones germinales en BRCA1/2, el estudio OlympiA⁹ demostró un beneficio significativo de olaparib adyuvante en aquellas con alto riesgo de recurrencia. El número de ganglios linfáticos afectados es un componente esencial en la definición de este "alto riesgo". Sin información axilar, la identificación de estas pacientes candidatas se vuelve más compleja.

Tipo de terapia hormonal. Diversos estudios clínicos han demostrado que el estatus axilar determina no solo el tipo de tratamiento hormonal (inhibidores de aromatasa versus tamoxifeno), sino también su secuencia (favoreciendo iniciar con inhibidores de aromatasa cuando la axila es positiva) y su duración. El estándar de cinco años clásicos de tratamiento hormonal no resulta adecuado para todas las pacientes, aconsejándose una duración de 7-10 años dependiendo de la gravedad del compromiso axilar.

Nos enfrentamos a un dilema ético y clínico: para disminuir la morbilidad quirúrgica en un amplio grupo de pacientes, podríamos estar subtratando a un subconjunto que se beneficiaría enormemente de estas terapias dirigidas. El oncólogo clínico debe ahora apoyarse más que nunca en las características intrínsecas del tumor (biología molecular, perfiles genómicos como Oncotype DX o MammaPrint) para inferir el riesgo, pero estos ensayos no reemplazan completamente el valor pronóstico de la carga de enfermedad ganglionar.

El talón de Aquiles: el 15% de falsos negativos y la promesa de la inteligencia artificial

El pilar sobre el que se asienta la decisión de omitir la cirugía axilar es la ecografía preoperatoria. Sin embargo, su fiabilidad no es absoluta. Se estima que la ecografía axilar presenta una tasa de falsos negativos cercana al 15%.^{10,11} Esto significa que un número no despreciable de pacientes clasificadas como cN0 en realidad albergan metástasis ganglionares ocultas (pN1). En los ensayos SOUND e IN-SEMA, la tasa de positividad ganglionar en los brazos de BGC fue del 13,7% y aproximadamente 10%, respectivamente, lo que confirma la existencia de esta población oculta de pacientes con enfermedad axilar no detectada. Más aún, dependiendo del ensayo, un número no menor albergaba en su mayoría macro metástasis, y un grupo menor, pero de gran relevancia individual, presentaba enfermedad N2.

En este contexto, la inteligencia artificial (IA) emerge como una herramienta potencialmente transformadora. Los algoritmos de aprendizaje profundo (deep learning) están demostrando una capacidad notable para analizar imágenes médicas con una precisión que puede superar al ojo humano, identificando patrones sutiles que escapan a la evaluación convencional.¹²

Investigaciones recientes, como las publicadas en NPJ Digital Medicine¹³, han demostrado que los modelos de IA, particularmente aquellos basados en arquitecturas de Vision Transformer, pueden analizar mamografías completas para predecir el estado de los ganglios linfáticos con alta precisión. Estos modelos no solo se centran en el tumor primario, sino que evalúan patrones en todo el tejido mamario y peritumoral que pueden estar asociados con la diseminación linfática. El potencial de la IA es multifacético y ofrece soluciones concretas al dilema de la axila ciega:

Reducción de falsos negativos. Un algoritmo de IA entrenado en grandes volúmenes de datos de ecografías, mamografías y resonancias magnéticas, correlacionados con resultados patológicos, podría identificar patrones sutiles de sospecha que actualmente se pasan por alto. Esto permitiría reducir significativamente la tasa de falsos negativos del 15% actual, mejorando la precisión de la clasificación cN0.

Mejor selección de pacientes. La IA podría crear un "score de riesgo axilar" multimodal, integrando datos clínicos, patológicos y de imagen para estratificar a las pacientes cN0 con una precisión mucho mayor. Esto permitiría una desescalada más segura para la mayoría y la identificación de aquellas que sí requieren una estadificación quirúrgica, optimizando así el balance entre morbilidad y precisión diagnóstica.

Guía para terapia sistémica. En un futuro próximo, un modelo de IA validado prospectivamente podría proporcionar una probabilidad de afectación ganglionar tan fiable que podría ser utilizada como un factor más en los algoritmos de decisión para la terapia adyuvante. Esto ayudaría a resolver el dilema de la "axila ciega" proporcionando información cuantitativa sobre el riesgo axilar que podría incorporarse en las decisiones sobre inhibidores de CDK4/6, olaparib y otras terapias dirigidas.

Conclusión: la perspectiva del oncólogo clínico hacia el futuro

La era de la "axila ciega" no representa un retroceso, sino un desafío que nos impulsa hacia una oncología más inteligente y personalizada. Como oncólogos clínicos, debemos adaptarnos activamente a este nuevo paradigma de información limitada. Esto implica una transformación en nuestra práctica clínica.

En primer lugar, debemos confiar más en la biología tumoral. Los perfiles de expresión génica y otros marcadores moleculares se volverán aún más cruciales para estimar el riesgo y guiar la terapia sistémica. En segundo lugar, debemos abogar activamente por la investigación en biomarcadores. Necesitamos urgentemente biomarcadores no invasivos (sanguíneos, de imagen) que puedan predecir con fiabilidad el estado ganglionar. En tercer lugar, debemos incorporar la IA en la práctica clínica. Debemos promover y participar activamente en la validación clínica de herramientas de IA que puedan refinar nuestra evaluación del riesgo axilar y reducir la incertidumbre. Finalmente, debemos mantener una comunicación fluida con nuestras pacientes. Es fundamental explicar que la omisión de la cirugía axilar es segura desde el punto de vista oncológico, pero que requiere un enfoque diferente y posiblemente más intensivo en la evaluación del riesgo para decidir sobre tratamientos posteriores.

El manejo de la axila en 2025 es un claro ejemplo de cómo el progreso en una disciplina (cirugía) exige una evolución en otra (oncología). La desescalada quirúrgica es un avance innegable para la calidad de vida de las pacientes. Ahora, el reto para los oncólogos es aprender a navegar en esta nueva realidad de la "axila ciega", utilizando la biología tumoral, los biomarcadores moleculares y las herramientas emergentes como la inteligencia artificial para seguir ofreciendo a cada paciente el tratamiento sistémico más adecuado, sin dejar a nadie atrás.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con el presente artículo.

DECLARACIÓN DE USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Los autores declaran que se utilizó Claude (Anthropic, 2026) como herramienta de asistencia para la revisión sintáctica, prolijidad lingüística y formateo editorial del presente manuscrito. El contenido intelectual, análisis crítico, interpretación de la evidencia y conclusiones son enteramente responsabilidad de los autores.

REFERENCIAS

1. Smidt ML. Regional Control Unchanged by Avoiding Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Node-Negative Breast Cancer. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS); December 9-13, 2025; San Antonio, TX. Abstract GS2-11. ◀◀◀
2. Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy vs No Axillary Surgery in Patients With Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of Axillary Lymph Nodes: The SOUND Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2023;9(11):1557-1564. doi:10.1001/jamaoncol.2023.3759 ◀◀◀
3. Reimer T, Stachs A, Veselinovic K, et al. Axillary Surgery in Breast Cancer — Primary Results of the INSEMA Trial. *N Engl J Med.* 2025;392:1051-1064. doi:10.1056/NEJMoa2308961 ◀◀◀
4. Park PM, Hwang ES, Morrow M, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients With Early-Stage Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2025;43(14):1683-1693. doi:10.1200/JCO.24.02723 ◀
5. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(25):2336-2347. doi:10.1056/NEJMoa2108873 ◀
6. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol.* 2020;38(34):3987-3998. doi:10.1200/JCO.20.02514 ◀
7. Johnston S, Martin M, O'Shaughnessy J, et al. Overall survival with abemaciclib in early breast cancer. *Ann Oncol.* 2026;37(2):155-165. doi:10.1016/jannonc.2025.10.005 ◀
8. Slamon DJ, Stroyakovskiy D, Yardley DA, et al. Ribociclib and Endocrine Therapy as Adjuvant Treatment in Patients with HR+/HER2- Early Breast Cancer: Primary Results from the Phase III NATALEE Trial. Presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 2-6, 2023; Chicago, IL. Abstract LBA500. ◀
9. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(24):2394-2405. doi:10.1056/NEJMoa2105215 ◀
10. Cools-Lartigue J, Meterissian S. Accuracy of axillary ultrasound in the diagnosis of nodal metastasis in invasive breast cancer: a review. *World J Surg.* 2012;36(1):46-54. doi:10.1007/s00268-011-1319-9 ◀
11. Houssami N, Ciatto S, Turner RM, Cody HS 3rd. Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Ann Surg.* 2011;254(2):243-251. doi:10.1097/SLA.0b013e31821f1564 ◀
12. Díaz-Cantón E, et al. AI Driven Advancements in Breast Cancer: Transforming Detection, Diagnosis, Treatment, and Monitoring. A Review. *J Cancer Res Rev Rep.* 2023. ISSN 2755-0176. ◀
13. Zhang D, Dihge L, Bendahl PO, et al. Deep learning on routine full-breast mammograms enhances lymph node metastasis prediction in early breast cancer. *NPJ Digit Med.* 2025;8(1):1-11. doi:10.1038/s41746-024-01358-8 ◀
14. Li J, Fu J, Geng X, Wang H. Foundation models in clinical oncology: Progresses and perspectives. *Cancer Lett.* 2026;639:218220. doi:10.1016/j.canlet.2025.218220
15. Lukac S, Pfister K, Schäffler H, et al. Adjuvant Targeted Treatment of Early Hormone Receptor-positive HER2-negative Breast Cancer: Olaparib, Abemaciclib or Ribociclib - Which One, How and For Whom? *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2025;85(6):590-598. doi:10.1055/a-2256-4572