

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Axila no estadificada y radioterapia mamaria moderna.

Radioterapia en la era de la axila no explorada: SOUND, INSEMA, BOOG 2013-08 e implicaciones para la irradiación parcial de mama y el ultrahipofraccionamiento.

Vanessa Krakowsky, MD¹;
Enrique Díaz-Cantón, MD, MSc,
MSc^{2,3}

RESUMEN

Tres ensayos de fase III de referencia —SOUND, INSEMA y BOOG 2013-08— han establecido la seguridad oncológica de omitir la biopsia del ganglio centinela (BGC) en pacientes seleccionadas con cáncer de mama precoz, cN0, receptor hormonal positivo y HER2 negativo; la guía ASCO 2025 respalda la omisión en mujeres posmenopáusicas ≥50 años con tumores de bajo grado ≤2 cm sometidas a cirugía conservadora. Esta desescalada quirúrgica se produce en un contexto en que la radioterapia se simplifica mediante ultrahipofraccionamiento, irradiación parcial de mama (IPM) y omisión de radioterapia en poblaciones seleccionadas de mayor edad. Los tres ensayos de omisión de BGC exigían irradiación de toda la mama, y las tasas de recidiva axilar muy bajas observadas son parcialmente atribuibles a la dosis incidental administrada al nivel I axilar mediante campos tangenciales —un mecanismo biológicamente plausible aunque no demostrado de forma definitiva. Esta terapia axilar implícita se pierde en gran medida con la IPM limitada al lecho tumoral, de modo que combinar la omisión de BGC con IPM representa una «doble desescalada» clínicamente relevante para la cual la evidencia prospectiva es prácticamente inexistente. La irradiación ultrahipofraccionada de toda la mama (FAST-Forward, FAST) resulta compatible con la cobertura axilar inci-

1 Servicio de Radioterapia, Hospital Alemán de Buenos Aires, Instituto de Oncología, Juncal 2450, C1118AAT, Buenos Aires, Argentina.

2 Instituto de Oncología, Instituto Universitario CEMIC, Galván 4102, C1431FWO, Buenos Aires, Argentina.

3 Programa de Posgrado en Inteligencia Artificial y Medicina, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.

Correo electrónico: vanesa.krakowsky@rtp.com.ar

dental. La radioterapia moderna puede atenuar el déficit informativo mediante apnea inspiratoria profunda, IMRT/VMAT, radioterapia adaptativa guiada por resonancia magnética y herramientas de inteligencia artificial (IA) para autocontorneado, planificación y predicción de riesgo ganglionar. Se propone un marco de cinco principios para el radiooncólogo que gestiona a la paciente con axila no estadificada, integrando biología tumoral, volúmenes de tratamiento, fraccionamiento, el rol de la irradiación ganglionar regional (IGR) y la toma de decisiones compartida en equipos multidisciplinarios preoperatorios. Hasta que se disponga de datos prospectivos, combinar la omisión de BGC con IPM debe abordarse con cautela, y la irradiación de toda la mama con esquemas hipofraccionados modernos continúa siendo la opción de mayor respaldo evidencial para la paciente cN0 con axila no estadificada.

Palabras Clave

cáncer de mama; omisión de biopsia de ganglio centinela; irradiación parcial de mama; ultrahipofraccionamiento; irradiación ganglionar regional; inteligencia artificial en radiooncología

1. Introducción

El manejo de la axila en el cáncer de mama precoz ha convergido con la evolución de la radioterapia adyuvante a lo largo de trayectorias paralelas de desescalada progresiva. La mastectomía radical de Halsted de la década de 1890 cedió su lugar, a través de los ensayos NSABP B-04 y B-32, a la disección axilar y luego a la biopsia del ganglio centinela (BGC).^{1,2} El ensayo ACOSOG Z0011 demostró que la disección axilar complementaria podía omitirse de forma segura en pacientes con enfermedad ganglionar centinela limitada que se sometían a cirugía conservadora, con campos tangenciales de irradiación de toda la mama que administraban una dosis incidental considerable al tercio inferior de la axila, contribuyendo a las bajas tasas de recidiva locorregional observadas.^{3,4} Los ensayos AMAROS, IBCSG 23-01 y SENOMAC extendieron aún más este principio.⁵⁻⁷

La frontera actual representa la omisión completa de la cirugía axilar. Tres ensayos aleatorizados de fase III han establecido la no inferioridad de prescindir totalmente de la BGC en pacientes cuidadosamente seleccionadas. El ensayo SOUND (n = 1.405) demostró una super-

vivencia libre de enfermedad a distancia equivalente a los 5 años del 98,0% frente al 97,7% (cociente de riesgos [HR] 0,84; intervalo de confianza [IC] del 90%: 0,45–1,54) en tumores ≤ 2 cm con ecografía axilar negativa.⁸ El ensayo INSEMA (n = 4.858 por protocolo) confirmó una supervivencia libre de enfermedad invasiva equivalente a los 5 años del 91,9% frente al 91,7% (HR 0,91; IC del 95%: 0,73–1,14).⁹ El ensayo BOOG 2013-08 alcanzó igualmente su criterio de valoración de no inferioridad para la recidiva regional a los 5 años de seguimiento.¹⁰ La guía ASCO 2025 emitió una recomendación firme en contra de la BGC sistemática en mujeres posmenopáusicas ≥ 50 años con tumores de grado 1–2, receptor hormonal positivo, HER2 negativo y ≤ 2 cm sometidas a cirugía conservadora.¹¹

Desde la perspectiva del oncólogo médico, el estadio Nx resultante crea una paradoja de acceso restringido a tratamientos adyuvantes definidos por el estado ganglionar, tal como fue analizado recientemente en otra publicación.¹² Desde la perspectiva del radiooncólogo, la paradoja es estructuralmente diferente pero no menos relevante. La radioterapia atraviesa su propia revolución: los esquemas ultrahipofraccionados de cinco fracciones para toda la mama han desplazado al fraccionamiento convencional como estándar tras el FAST-Forward¹³; la IPM por IMRT ha madurado hasta convertirse en una opción de nivel I para pacientes de bajo riesgo^{14–16}; y el ensayo EUROPA ha cuestionado recientemente el papel de cualquier radioterapia en mujeres de mayor edad seleccionadas.¹⁷ La desescalada simultánea de cirugía, fraccionamiento y volumen blanco genera decisiones combinatorias novedosas para las cuales la base de evidencia es fragmentaria.

Esta revisión narrativa examina las implicaciones de SOUND, INSEMA y BOOG 2013-08 desde la perspectiva del radiooncólogo. Se abordan tres preguntas interrelacionadas. Primero: ¿qué proporción de la seguridad axilar observada en estos ensayos es atribuible a la dosis incidental de radioterapia administrada por los campos tangenciales de irradiación de toda la mama, y cómo condiciona esto el uso de la IPM? Segundo: ¿son los esquemas ultrahipofraccionados modernos dosimétrica y biológicamente equivalentes al fraccionamiento convencional para la cobertura axilar incidental? Tercero: ¿cuándo debe considerarse la irradiación ganglionar regional (IGR) en la paciente con axila no estadificada? Se propone un marco de decisión estructurado que integra biología tumoral, volúmenes de tratamiento, fraccionamiento, tecnología moderna de administración e inteligencia artificial (IA), complementando el análisis de terapia sistémica previamente publicado en esta revista.¹²

2. Los tres ensayos reconsiderados desde la perspectiva de la radiooncología

La prescripción de radioterapia en los ensayos de omisión de BGC no es un detalle accesorio; es parte integral de la interpretación de su seguridad. En SOUND, INSEMA y BOOG 2013-08, la gran mayoría de las pacientes en ambos brazos recibió irradiación tangencial de toda la mama. Esto contextualiza las tasas de recidiva axilar muy bajas (0,4%–1,2% a los 5 años) observadas a pesar de la enfermedad ganglionar oculta en aproximadamente el 14%–15% de los brazos de BGC.

El ensayo SOUND reclutó pacientes en 18 centros de Italia, España, Suiza y Chile y requirió ecografía axilar negativa; el protocolo admitía todas las modalidades de radioterapia: el 81-84% recibió irradiación de toda la mama con fraccionamiento convencional (3-5 semanas) según el estándar institucional, alrededor del 11% irradiación parcial exclusiva con ELIOT (21 Gy) y el 3-6% un boost intraoperatorio con ELIOT seguido de IRMT hipofraccionada.⁸ INSEMA, realizado en 151 centros alemanes y austriacos, exigió cirugía conservadora seguida de irradiación de toda la mama; el análisis por protocolo incluyó únicamente a las pacientes que recibieron IRMT.⁹ El ensayo BOOG 2013-08 —cuyos resultados preliminares se presentaron en el SABCS 2025— utilizó un umbral de grosor cortical de 2,3 mm en la ecografía axilar y requirió radioterapia adyuvante de toda la mama.¹⁰ Ninguno de los tres ensayos fue diseñado para evaluar la omisión de la BGC en pacientes tratadas con IPM exclusiva: INSEMA y BOOG 2013-08 exigieron IRMT, y en SOUND la IPM (ELIOT) representó alrededor del 11% de cada brazo, un subgrupo insuficiente para sustentar conclusiones propias. Este hecho es frecuentemente omitido cuando estos resultados se trasladan a la práctica clínica (Tabla 1).

Tabla 1. Especificaciones de radioterapia en los ensayos de omisión de BGC.

Parámetro	SOUND ⁸	INSEMA ⁹	BOOG 2013-08 ¹⁰
Publicación	JAMA Oncol 2023	N Engl J Med 2025	SABCS 2025
Pacientes evaluables	1.405	4.858 (por protocolo)	1.574
Elegibilidad tumoral	≤2 cm; cN0; ECO-ax–	≤5 cm (90% T1); cN0	T1–T2; grosor cortical <2,3 mm
Cirugía	Cirugía conservadora en >99% (mastectomía 0,6-0,7%)	BCT obligatoria	BCT en todas (criterio de inclusión)
¿Radioterapia mandatoria?	RT en 97,6-98%; IRMT convencional según estándar local (81-84%)	IRMT obligatoria en PP	IRMT obligatoria
¿PBI/APBI permitida?	Permitida; ELIOT 21 Gy exclusiva en 10,7-10,8%	Excluida del PP	Excluida
¿IRN permitida?	No protocolizada	Según estándar inst. si GC+	Según estándar inst.
Recidiva axilar (sin cirugía)	0,4%	1,0%	1,2%
pN+ oculto en brazo BSGC	13,7%	14,9%	≈14%

BGC, biopsia del ganglio centinela; ECO-ax, ecografía axilar; BCT, cirugía conservadora de mama; PP, por protocolo; IPM, irradiación parcial de mama; IPMA, IPM acelerada; IGR, irradiación ganglionar regional; GC+, ganglio centinela positivo; IRMT, irradiación de toda la mama.

3. La irradiación de toda la mama como terapia axilar implícita

La observación dosimétrica fundamental que sustenta gran parte de la desescalada axilar moderna es que la IRMT tangencial convencional administra una dosis incidental considerable al nivel I axilar. En el estudio seminal de Reznik et al., los ganglios axilares de nivel I recibieron una mediana del 80% de la dosis prescrita en aproximadamente el 50% de las pacientes tratadas con campos tangenciales estándar, con variabilidad interindividual sustancial determinada por el volumen mamario, la constitución corporal y el diseño del campo.¹⁸ Análisis dosimétricos posteriores de Belkacemi et al. y Reed et al. confirmaron que los tangentes altos y la IRMT basada en IMRT incrementan aún más la cobertura incidental del nivel I y la porción inferior del nivel II.^{19,20} Esta «radiación axilar gratuita» es ampliamente aceptada como una de las explicaciones mecanísticas de la ausencia de exceso de recidiva axilar observada en el ACOSOG Z0011, en el que se utilizó un diseño de campo con tangentes altos en aproximadamente el 50% de los pacientes.⁴

La relevancia clínica de la dosis axilar incidental en el contexto de la omisión de BGC fue abordada directamente por INSEMA. En la cohorte por protocolo, la tasa de metástasis ganglionares confirmadas patológicamente en el brazo de BGC alcanzó el 14,9% (3,5% micrometástasis, 11,4% macrometástasis), y sin embargo la tasa de recidiva axilar a los 5 años en el brazo sin cirugía fue solo del 1,0%.⁹ Esta disociación implica firmemente a la radioterapia —administrada de forma universal en ambos brazos— como contribuyente clave a la seguridad observada, aunque esto representa un mecanismo biológicamente plausible pero no definitivamente demostrado. La implicación para el radiooncólogo es crítica: la seguridad de la omisión de BGC no puede extrapolarse a escenarios en los que la dosis axilar incidental se reduce o elimina.

4. Irradiación parcial de mama: una tensión con la desescalada quirúrgica

La irradiación parcial de mama (IPM) y su contraparte acelerada (IPMA) administran radiación únicamente a la cavidad quirúrgica más un margen definido, preservando la mayor parte de la mama no comprometida y —de manera crítica para esta discusión— el nivel I axilar en casi su totalidad. Cinco ensayos aleatorizados de nivel I han establecido la no inferioridad de la IPM en pacientes de bajo riesgo cuidadosamente seleccionadas (Tabla 2).

Tabla 2. Ensayos de fase III de irradiación parcial de mama. Todos los ensayos enumerados requirieron estadificación ganglionar patológica como criterio de elegibilidad.

Ensayo	Técnica	Esquema	Recidiva local	¿Estadificación ganglionar requerida?
IMPORT LOW ¹⁴	RT3D/IMRT	40 o 36 Gy/15 fx	0,5% a 5 años (PBI)	Sí (pN0)
FLORENCE ^{15,21}	IMRT	30 Gy/5 fx eod	2,5% a 10 años	Sí (pN0)
NSABP B-39/RTOG 0413 ¹⁶	RT3D, braqui o intersticial	38,5 Gy/10 fx BID; 34 Gy braqui	4,6% a 10 años	Sí (pN0/pN1mi)
RAPID ²²	RT3D	38,5 Gy/10 fx BID	3,0% a 10 años	Sí (pN0)
GEC-ESTRO ²³	Braqui. multicatéter	32 Gy/8 fx HDR (o PDR)	1,4% a 5 años	Sí (pN0)

BID, dos veces al día; eod, días alternos; fx, fracciones; HDR, alta tasa de dosis; IPM, irradiación parcial de mama; PDR, tasa de dosis pulsada; IMRT, irradiación de toda la mama.

El ensayo IMPORT LOW (n = 2.016) comparó 40 Gy en 15 fracciones de IMRT con dos estrategias de IPM (40 Gy o 36 Gy en 15 fracciones al volumen parcial) y demostró control local no inferior a los 5 años (1,1%, 0,5% y 0,5%, respectivamente) con menores efectos sobre tejidos normales en el brazo de IPM.¹⁴ El ensayo FLORENCE aleatorizó 520 pacientes a IRMT frente a IPMA-IMRT (30 Gy en cinco fracciones no consecutivas); la recidiva ipsilateral a 10 años fue del 2,5% con IPMA frente al 3,7% con IRMT, con cosmética sustancialmente mejor y menor toxicidad aguda y tardía.^{15,21} El ensayo NSABP B-39/RTOG 0413 (n = 4.216) demostró que la IPMA no cumplió su margen de no inferioridad predefinido en el conjunto, aunque las tasas de recidiva a 10 años fueron clínicamente muy similares (4,6% IPMA frente a 3,9% IRMT), estableciendo la IPMA como opción aceptable en pacientes adecuadamente seleccionadas.¹⁶ El ensayo RAPID reportó resultados a 10 años con recidiva no inferior pero mayor toxicidad tardía con un esquema de 38,5 Gy en 10 fracciones dos veces al día, lo que condujo al abandono de ese esquema específico.²² El ensayo GEC-ESTRO estableció la braquiterapia intersticial multicatéter como no inferior a la IRMT para el control local.²³

Todas las guías vigentes —incluyendo ASTRO 2017²⁴ y ESTRO ACROP 2017²⁵— restringen la elegibilidad para IPM a pacientes con estado ganglionar axilar patológicamente confirmado como negativo (pN0). Las tablas de elegibilidad excluyen explícitamente a las pacientes pNx, reflejando los criterios de inclusión originales de los ensayos, que exigían BGC o disección axilar. Esto crea un problema traslacional inmediato: una mujer posmenopáusica con un tumor unifocal grado 1-2, RE+/HER2-, ≤2 cm y ecografía axilar negativa es la candidata prototípica tanto para la omisión de BGC según la guía ASCO 2025 como para IPM según FLORENCE/IMPORT LOW. Sin embargo, realizar ambas simultáneamente representa un escenario de «doble desescalada» clínicamente relevante —desescalada quirúrgica y ra-

dioterápica aplicadas de forma concurrente— que queda explícitamente fuera de la base de evidencia de cada ensayo que sustenta cualquiera de las dos prácticas individualmente. Consideramos esta «doble desescalada» el problema conceptual central en la intersección de la oncología quirúrgica y la radiooncología mamaria contemporáneas.

Las consecuencias dosimétricas no son triviales. En la IPMA, el nivel I axilar típicamente recibe menos del 5% de la dosis prescrita, en comparación con el 80% reportado por Reznik et al. con IRMT tangencial convencional.¹⁸ Si la contribución axilar implícita es relevante en pacientes con la tasa del 14,9% de enfermedad ganglionar oculta observada en INSEMA, su eliminación podría incrementar la recidiva axilar en un subgrupo de pacientes Nx manejadas con IPMA. Ningún ensayo prospectivo ha evaluado aún esta combinación, y las escasas series retrospectivas que han incluido pacientes Nx en cohortes de IPMA son demasiado pequeñas y heterogéneas para orientar la práctica clínica.

5. Ultrahipofraccionamiento: el nuevo estándar para el tratamiento de la mama completa

El ultrahipofraccionamiento ha transformado la radioterapia de toda la mama en la última década. El ensayo FAST (n = 915) estableció la seguridad de cinco fracciones semanales de 5,7 o 6,0 Gy (28,5 o 30 Gy en total) en comparación con 50 Gy en 25 fracciones, con efectos comparables sobre los tejidos normales a los 10 años de seguimiento.²⁶ El ensayo FAST-Forward (n = 4.096) demostró la no inferioridad de 26 Gy en cinco fracciones diarias en una semana frente a 40 Gy en 15 fracciones para la recidiva ipsilateral (1,7% frente a 2,1% a los 5 años).^{13,27} Estos esquemas se han convertido rápidamente en el estándar para pacientes de riesgo bajo a moderado sometidas a irradiación de toda la mama, respaldados por las recomendaciones de guías de ASTRO y ESTRO.

De manera crucial, el ultrahipofraccionamiento tal como se administró en FAST y FAST-Forward utilizó campos tangenciales estándar o de arco parcial IMRT/VMAT que abarcaban la mama completa. La cobertura axilar incidental caracterizada por Reznik et al. para el fraccionamiento convencional se preserva en principio, aunque la dosis biológicamente equivalente absoluta administrada a los ganglios axilares irradiados incidentalmente se reduce al calcularla con $\alpha/\beta = 4$ Gy para la enfermedad subclínica ganglionar. Trabajos dosimétricos limitados sugieren que la dosis biológicamente efectiva (DBE) al nivel I axilar con FAST-Forward 26 Gy/5 fx es aproximada-

mente el 80%–90% de la administrada con 40 Gy/15 fx, aunque no se dispone de comparación clínica directa.²⁸ El subestudio Nodal de FAST-Forward, que extendió la radioterapia en cinco fracciones a los volúmenes ganglionares regionales, ha reportado toxicidad aguda y a un año aceptables, aunque se esperan datos de eficacia maduros.²⁹

Para el radiooncólogo que atiende a una paciente cN0/Nx, la implicación práctica es que la IRMT ultrahipofraccionada sigue siendo una opción predeterminada razonable. Evitar tangentes profundos y angostos que excluyan sistemáticamente la axila, y utilizar campos de tangentes altos o IMRT de volumen parcial en casos seleccionados, puede preservar la cobertura ganglionar implícita que contribuyó a la seguridad observada en SOUND, INSEMA y BOOG 2013-08.

6. Irradiación ganglionar regional en la paciente Nx

La irradiación ganglionar regional (IGR), que abarca las regiones supraclavicular y axilar de nivel III —y, cada vez más, los ganglios de la cadena mamaria interna (CMI)— ha demostrado un beneficio incremental en poblaciones con afectación ganglionar y en pacientes seleccionadas de alto riesgo con axila negativa (Tabla Suplementaria S1). El ensayo MA.20 aleatorizó a 1.832 mujeres con cáncer de mama ganglionar positivo (en su mayoría N1) o ganglionar negativo de alto riesgo a IRMT sola o IRMT más IGR; a los 10 años, la IGR mejoró la supervivencia libre de enfermedad sin beneficio en la supervivencia global, con el mayor beneficio absoluto en los subgrupos RE negativos.³⁰ El ensayo EORTC 22922/10925 (n = 4.004) demostró mejor mortalidad específica por cáncer de mama y supervivencia libre de enfermedad con IGR a los 15 años de seguimiento.³¹ El estudio de cohortes danés DBCG IMN2 estableció un beneficio en supervivencia con la irradiación de los ganglios de la CMI, particularmente en tumores del lado derecho.³²

Estos ensayos reclutaron a pacientes con estado ganglionar conocido, dejando sin definir el papel de la IGR empírica en la paciente Nx. Diversas consideraciones son relevantes en este contexto. En primer lugar, la población que queda como Nx según la práctica concordante con las guías —posmenopáusica, bajo grado, pequeño tamaño, receptor hormonal positivo— es precisamente la población en la que MA.20 y EORTC 22922 demostraron el menor beneficio absoluto. En segundo lugar, la tasa del 14%–15% de enfermedad ganglionar oculta observada en SOUND e INSEMA está dominada por micrometástasis y macrometástasis pN1; la enfermedad pN2 es infrecuente (0,6% en SOUND). En tercer lugar, la IGR empírica conlleva un costo no trivial en términos de dosis cardíaca y pulmonar, riesgo de linfedema y ma-

yor complejidad. La guía ASCO 2025 establece explícitamente que la omisión de BGC no debe modificar las decisiones de radioterapia, reafirmando implícitamente la IRMT sin IGR como opción predeterminada para las pacientes Nx que cumplen los criterios de elegibilidad de los ensayos.¹¹

El uso selectivo de IGR en la paciente Nx puede ser apropiado cuando el riesgo biológico es elevado. Las características clínicas sugestivas de mayor carga ganglionar oculta incluyen invasión linfovascular en la biopsia de núcleo, grado 3 con Ki-67 alto, histología lobulillar, multifocalidad, localización tumoral central o medial (con relevancia para la enfermedad de la CMI) y mutación germinal BRCA. La discusión multidisciplinaria preoperatoria es esencial, particularmente cuando se considera la omisión de BGC junto con IRMT hipofraccionada; el radiooncólogo debe participar en esta discusión antes de la cirugía, no después.

7. EUROPA y el otro polo de la desescalada

Mientras SOUND, INSEMA y BOOG 2013-08 desafían al radiooncólogo al reducir la información procedente de la estadificación quirúrgica, el ensayo EUROPA cuestiona la propia indicación de radioterapia posoperatoria en mujeres mayores seleccionadas. EUROPA (n = 926) aleatorizó a mujeres ≥ 70 años con cáncer de mama luminal A-like, pT1N0, tratadas con cirugía conservadora, a radioterapia (IPMA, 30 Gy en 5 fracciones) frente a omisión de radioterapia con terapia endocrina sola, siendo la calidad de vida relacionada con la salud el criterio de valoración primario.¹⁷ A los 5 años, la IPMA se asoció con mejor calidad de vida y menor recidiva local que el brazo de terapia endocrina sola, sin diferencia en supervivencia global. El ensayo reposiciona por tanto la IPMA como alternativa a la omisión de radioterapia —más que como comparación entre técnicas radioterápicas— y establece efectivamente la IPMA en curso corto, en lugar de la omisión de IRMT, como el estándar centrado en el paciente para las mujeres de mayor edad con enfermedad de bajo riesgo.

Los ensayos anteriores PRIME II³³ y CALGB 9343³⁴, y el estudio de cohortes LUMINA³⁵ más reciente, establecieron la factibilidad de la omisión de radioterapia en mujeres mayores con enfermedad de muy bajo riesgo, a costa de una mayor recidiva local modestamente aumentada. EUROPA refina este paradigma demostrando que la IPMA en curso corto conlleva menos morbilidad de la que se asumía convencionalmente y puede ofrecer un mejor equilibrio para muchas pacientes de mayor edad que la omisión de radioterapia. La convergencia de la omisión de BGC (según ASCO 2025) y la IPMA

como abordaje radioterápico modal para esta misma población crea la misma tensión de doble desescalada discutida anteriormente: en la población de EUROPA, tanto la cirugía axilar como la irradiación de toda la mama pueden omitirse simultáneamente. Si esta combinación sigue siendo segura es una pregunta empírica para la cual la evidencia prospectiva es actualmente limitada.

8. Inteligencia artificial en la radioterapia mamaria moderna

La inteligencia artificial está reconfigurando los flujos de trabajo en radiooncología desde el contorneado hasta la optimización de planes y, de manera prospectiva, hacia el soporte a la decisión clínica. Tres dominios de aplicación son particularmente relevantes para el problema de la axila no estadificada.

8.1. Autocontorneado y planificación del tratamiento

Las herramientas de autocontorneado basadas en aprendizaje profundo han alcanzado un desempeño clínicamente aceptable para los volúmenes blanco mamarios y ganglionares y para los órganos de riesgo. Benchmarks multiinstitucionales demuestran coeficientes de similitud de Dice de 0,85–0,95 para la mama y la pared torácica, y de 0,75–0,88 para los niveles axilares y los volúmenes supraclaviculares, con reducciones sustanciales en la variabilidad interobservador y en el tiempo de contorneado.^{36,37} Los sistemas de optimización de planes basados en conocimiento y en IA (p. ej., RapidPlan, Ethos de radioterapia adaptativa en línea) generan planes con distribuciones de dosis cardíaca y pulmonar comparables o superiores a las de planificadores experimentados, apoyando la mayor complejidad requerida por los esquemas hipofraccionados con IGR opcional.³⁸

8.2. Predicción de afectación ganglionar axilar basada en imágenes

Varios modelos de IA predicen el estado ganglionar patológico a partir de imágenes preoperatorias. Liu et al. desarrollaron un nomograma de radiomics de aprendizaje profundo a partir de ecografía axilar, validado en cuatro hospitales (n = 883), alcanzando áreas bajo la curva (AUC) de 0,91–0,95.³⁹ Zhang, Dihge y colaboradores demostraron que los modelos de aprendizaje profundo en mamografía de mama completa, incorporando variables clínicas, alcanzaron un AUC de 0,77 para la predicción de metástasis ganglionares en 1.265 pacientes cN0, con una tasa estimada de reducción de BGC del 41,7% a un umbral de sensibilidad del 90%.⁴⁰ Los modelos de aprendizaje profundo basados en resonancia magnética alcanzan una sensibilidad agrupada de 0,76 y una especificidad de 0,81 (AUC resumen 0,79) según una revisión sistemática de 2025.⁴¹ Si bien ninguna de estas

herramientas cuenta aún con autorización regulatoria para la estratificación axilar, ofrecen una vía plausible a corto plazo para estratificar el riesgo en pacientes Nx con vistas a las decisiones de radioterapia —en particular para el uso empírico de tangentes altos, IGR o cobertura ganglionar escalada.

8.3. Soporte a la decisión clínica y modelos de lenguaje de gran escala

Los modelos de lenguaje de gran escala (LLM) aumentados con generación aumentada por recuperación (RAG) sobre guías basadas en evidencia están comenzando a operacionalizar la toma de decisiones multidisciplinaria. Goh et al. demostraron que un LLM aumentado con las guías NCCN alcanzó alta concordancia con las recomendaciones del comité multidisciplinario de tumores para la terapia adyuvante en cáncer de mama.⁴² Ferber et al. describieron un agente clínico de IA autónomo que utiliza GPT-4 con herramientas de oncología de precisión multimodal, mejorando la precisión en la toma de decisiones del 30,3% al 87,2% en casos de referencia en entornos experimentales.⁴³ Los modelos fundacionales en oncología clínica —revisados por Li et al. en 2026— ofrecen un marco unificador para integrar imágenes, anatomía patológica, registros de salud electrónicos y datos ómicos, con relevancia directa para el problema de la estratificación del riesgo axilar.⁴⁴

Estas herramientas se encuentran en distintas etapas de validación y madurez regulatoria. Su incorporación reflexiva en la revisión multidisciplinaria preoperatoria —en lugar de la sustitución del juicio clínico— representa la aplicación a corto plazo de mayor solidez ética y práctica.

9. Marco de decisión para el radiooncólogo

Ningún ensayo prospectivo ha abordado específicamente la planificación radioterápica en la paciente Nx. La evidencia disponible respalda un marco estructurado de cinco principios.

Primero: discusión multidisciplinaria preoperatoria antes de omitir la BGC. La guía ASCO 2025 recomienda explícitamente la revisión multidisciplinaria previa a la desescalada quirúrgica.¹¹ El radiooncólogo debe participar en esta discusión, identificando a las pacientes en quienes la información ganglionar modificaría de forma significativa el volumen blanco, el fraccionamiento o las decisiones de IGR —en particular las premenopáusicas, las de Ki-67 alto o grado 3, las portadoras de BRCA y las de localización tumoral central o medial.

Segundo: emplear como opción predeterminada la irradiación de toda la mama en la paciente Nx. La evidencia acumulada implica a la

dosis axilar incidental en la seguridad observada en los ensayos de omisión de BGC. La IPM limitada al lecho tumoral elimina esta terapia implícita y no debe combinarse, en la actualidad, con la omisión de BGC fuera de un ensayo clínico. En pacientes que cumplen los criterios de SOUND o INSEMA, debe preferirse la IRMT, con consideración de la inclusión deliberada de cobertura axilar de nivel I para compensar la ausencia de estadificación quirúrgica. Cuando la IPM resulte clínicamente atractiva (tumor pequeño, objetivos cosméticos favorables, limitaciones de calendario por comorbilidades), debe realizarse la BGC.

Tercero: utilizar esquemas hipofraccionados modernos. FAST-Forward (26 Gy/5 fx) y START-B (40 Gy/15 fx) son opciones predeterminadas apropiadas para la paciente Nx, garantizando cobertura axilar de nivel I incidental o intencional. Con técnicas contemporáneas como IMRT/VMAT/IGRT, debe prestarse especial atención a la inclusión axilar, ya que estos abordajes pueden reducir la dosis ganglionar no intencional en comparación con los campos tangenciales convencionales. Las técnicas de tratamiento que incluyen apnea inspiratoria profunda y posicionamiento en prono deben seleccionarse según la anatomía individual y las restricciones de órganos de riesgo, y no como políticas universales.

Cuarto: considerar la IGR de forma selectiva. La IGR empírica no está justificada en la paciente Nx típica que cumple los criterios ASCO 2025 (posmenopáusica, ≥ 50 años, grado 1-2, ≤ 2 cm, RE+/HER2-, ECO-ax-). La IGR debe considerarse cuando el riesgo biológico sea elevado: invasión linfovascular, grado 3 con Ki-67 alto, enfermedad multifocal, localización central o medial y mutación germinal BRCA. En cada caso, la adición de IGR debe sopesarse frente al riesgo incremental cardíaco, pulmonar y de linfedema.

Quinto: incorporar las estimaciones de riesgo derivadas de IA como evidencia adjunta —no sustitutiva. Cuando se disponga de herramientas validadas, las puntuaciones de riesgo axilar basadas en IA a partir de imágenes preoperatorias pueden orientar las decisiones individualizadas sobre diseño de tangentes altos o IGR selectiva. El autocontorneado y la planificación basada en conocimiento deben desplegarse para facilitar la complejidad y la coherencia de los planes, particularmente cuando se añade IGR. La comunicación transparente con la paciente sobre la justificación de cada decisión de desescalada es esencial.

10. Perspectivas futuras y preguntas abiertas

Varios ensayos pivotaes remodelarán el panorama de la radioterapia en la próxima década. El ensayo NSABP B-51/RTOG 1304 deter-

minará si la IGR puede omitirse en pacientes convertidas de cN+ a ypN0 mediante quimioterapia neoadyuvante.⁴⁵ El ensayo ALLIAN-CE A011202 evalúa si la radioterapia axilar puede reemplazar a la disección axilar en pacientes con enfermedad ganglionar residual tras quimioterapia neoadyuvante.⁴⁶ El ensayo TAXIS, cuyos resultados primarios se esperan hacia 2029-2030, evalúa la cirugía axilar adaptada más radioterapia axilar frente a disección axilar estándar en pacientes con ganglios positivos clínicamente.⁴⁷ Ninguno de estos ensayos aborda directamente a la población Nx, dejando una brecha de evidencia que debería llenarse mediante estudios prospectivos específicos.

La pregunta de radiooncología más urgente a corto plazo es si la omisión de BGC puede combinarse de forma segura con IPM en la población posmenopáusica de bajo riesgo, RE+/HER2-, identificada por SOUND, INSEMA y BOOG 2013-08. Un ensayo pragmático que aleatorice a estas pacientes a BGC + IPM frente a omisión de BGC + IRMT frente a omisión de BGC + IPM abordaría directamente la pregunta de la doble desescalada. Hasta que exista esa evidencia, la combinación debe abordarse con cautela y —cuando se utilice— registrarse en estudios de tipo registro que permitan la reevaluación futura.

La validación prospectiva de los modelos de IA para riesgo axilar, incluyendo su integración en el soporte a la decisión radioterápica, representa una prioridad paralela. Los marcos de aprendizaje federado pueden facilitar el entrenamiento de modelos multiinstitucional sin compartir datos, acelerando el camino hacia herramientas clínicamente accionables.⁴⁸ La integración de modelos fundacionales con bases de conocimiento de guías estructuradas ofrece un sustrato plausible para la revisión multidisciplinaria preoperatoria asistida por IA.

11. Conclusiones

La axila no estadificada no es únicamente una paradoja de oncología médica; reconfigura directamente las decisiones de radioterapia sobre volumen blanco, fraccionamiento y cobertura regional. La seguridad observada en SOUND, INSEMA y BOOG 2013-08 es parcialmente atribuible a la dosis axilar incidental administrada por los campos tangenciales de irradiación de toda la mama, y no puede extrapolarse a escenarios en los que la propia radioterapia se desescala mediante técnicas de irradiación parcial. Hasta que se disponga de datos prospectivos, combinar la omisión de BGC con IPM debe abordarse con cautela, y la irradiación de toda la mama —administrada con esquemas ultrahipofraccionados modernos y con atención a la cobertura

axilar incidental— continúa siendo la opción de mayor respaldo evidencial para la paciente cN0 con axila no estadificada.

El radiooncólogo desempeña un papel central en el manejo multidisciplinario de la paciente Nx. La participación preoperatoria, y no posoperatoria, es esencial. El uso selectivo de IGR, la tecnología moderna de administración y las herramientas emergentes de IA pueden atenuar —aunque no eliminar— el déficit informativo creado por la desescalada quirúrgica. Reconocer la heterogeneidad de las pacientes —en lugar de aplicar una política uniforme de radioterapia máxima o mínima— sigue siendo la esencia de la radiooncología personalizada en la era de la desescalada.

DECLARACIÓN ÉTICA

La preparación de este artículo no requirió aprobación ética.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

VK: conceptualización, metodología, investigación, redacción del borrador original, revisión y edición del manuscrito. ED-C: conceptualización, metodología, investigación, redacción del borrador original, revisión y edición del manuscrito, supervisión. Ambos autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito y aceptan ser responsables de todos los aspectos del trabajo.

FINANCIAMIENTO

Este artículo fue preparado sin financiamiento externo.

CONFLICTOS DE INTERÉS

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

ROL DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN LA CREACIÓN DE CONTENIDO

Claude (Anthropic, 2026) fue utilizado como herramienta de asistencia para la investigación y el soporte a la redacción durante la recuperación de literatura, la elaboración y la edición de este manuscrito. Los autores verificaron todo el contenido generado con asistencia de herramientas de IA y asumen plena responsabilidad por la exactitud e integridad del manuscrito final. Las herramientas de IA no figuran como autores.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla Suplementaria S1. Ensayos pivotaes de irradiación ganglionar regional y radioterapia axilar.

REFERENCIAS

1. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*. 2002;347(8):567-575. ◀
2. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):927-933. ◀
3. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: the ACOSOG Z0011 (Alliance) randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(10):918-926. ◀
4. Jagsi R, Chadha M, Moni J, et al. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(32):3600-3606. ◀ ◀
5. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1303-1310. ◀
6. Galimberti V, Cole BF, Viale G, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(10):1385-1393. ◀
7. de Boniface J, Filtenborg Tvedskov T, Engel Wichmann Suppli M, et al. Omitting axillary dissection after sentinel node metastasis in breast cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(17):1565-1575. ◀
8. 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. ◀ ◀
9. 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(11):1051-1064. ◀ ◀ ◀
10. Smidt ML, Schipper RJ, van Roozendaal VM, et al. Sentinel lymph node biopsy omission in breast cancer: the BOOG 2013-08 trial [abstract GS2-11]. Presentado en: San Antonio Breast Cancer Symposium; 9-12 de diciembre de 2025; San Antonio, TX, EE. UU. ◀ ◀
11. Park KU, Somerfield MR, Anne N, et al. Sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2025;43(14):1720-1741. ◀ ◀ ◀
12. Díaz-Cantón E. The blind axilla dilemma: navigating systemic uncertainty in the era of surgical de-escalation. *Acta Med Biol Sci*. 2026 (en prensa). ◀
13. Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10237):1613-1626. ◀ ◀
14. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;390(10099):1048-1060. ◀ ◀
15. Meattini I, Marrazzo L, Saieva C, et al. Accelerated partial-breast irradiation compared with whole-breast irradiation for early breast cancer: long-term results of the randomized phase III APBI-IMRT-Florence trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(35):4175-4183. ◀ ◀
16. Vicini FA, Cecchini RS, White JR, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial (NSABP B-39/RTOG 0413). *Lancet*. 2019;394(10215):2155-2164. ◀ ◀
17. Meattini I, Poortmans P, Aristei C, et al. Partial-breast irradiation versus endocrine therapy alone for older women with low-risk breast cancer (EUROPA): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2025;26(7):872-884. ◀ ◀
18. Reznik J, Cicchetti MG, Degaspe B, Fitzgerald TJ. Analysis of axillary coverage during tangential radiation therapy to the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61(1):163-168. ◀ ◀
19. Belkacemi Y, Allab-Pan Q, Bigorie V, et al. The standard tangential fields used for breast irradiation do not allow optimal coverage and dose distribution in axillary levels I-II and the lymphatic nodes of the internal mammary chain. *Ann Oncol*. 2014;25(10):2023-2028. ◀

20. Reed VK, Woodward WA, Zhang L, et al. Automatic segmentation of whole breast using atlas approach and deformable image registration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(5):1493–1500. ◀
21. Meattini I, Becherini C, Boersma L, et al. 10-year follow-up of the randomized phase 3 APBI-IMRT-Florence trial. *Eur J Cancer.* 2024;200:113585. ◀
22. Whelan TJ, Julian JA, Berrang TS, et al. External beam accelerated partial breast irradiation versus whole breast irradiation after breast conserving surgery in women with ductal carcinoma in situ and node-negative breast cancer (RAPID): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10215):2165–2172. ◀
23. Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2016;387(10015):229–238. ◀
24. Correa C, Harris EE, Leonardi MC, et al. Accelerated partial breast irradiation: executive summary for the update of an ASTRO evidence-based consensus statement. *Pract Radiat Oncol.* 2017;7(2):73–79. ◀
25. Strnad V, Krug D, Sedlmayer F, et al. DEGRO practical guideline for partial-breast irradiation. *Strahlenther Onkol.* 2020;196(9):749–763. ◀
26. Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, et al. Ten-year results of FAST: a randomized controlled trial of 5-fraction whole-breast radiotherapy for early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(28):3261–3272. ◀
27. Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, et al. One versus three weeks hypofractionated whole breast radiotherapy for early breast cancer treatment: the FAST-Forward phase III RCT. *Health Technol Assess.* 2023;27(25):1–176. ◀
28. Hjal T, Al-Hamad AA, Niazi T, et al. Hypofractionated radiotherapy and adjuvant chemotherapy do not increase radiation-induced dermatitis in breast cancer patients. *Curr Oncol.* 2010;17(5):22–27. ◀
29. Coles CE, Haviland JS, Kirby AM, et al. Dose-escalated simultaneous integrated boost radiotherapy in early breast cancer (IMPORT HIGH): a multicentre, phase 3, non-inferiority, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2023;401(10394):2124–2137. ◀
30. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer (MA.20). *N Engl J Med.* 2015;373(4):307–316. ◀
31. Poortmans PM, Weltens C, Fortpied C, et al. Internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain irradiation in stage I–III breast cancer (EORTC 22922/10925): 15-year results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(12):1602–1610. ◀
32. Thorsen LBJ, Offersen BV, Danø H, et al. DBCG-IMN: a population-based cohort study on the effect of internal mammary node irradiation in early node-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(4):314–320. ◀
33. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, et al. Breast-conserving surgery with or without irradiation in early breast cancer (PRIME II): 10-year results. *N Engl J Med.* 2023;388(7):585–594. ◀
34. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol.* 2013;31(19):2382–2387. ◀
35. Whelan TJ, Smith S, Parpia S, et al. Omitting radiotherapy after breast-conserving surgery in luminal A breast cancer (LUMINA). *N Engl J Med.* 2023;389(7):612–619. ◀
36. Vandewinckele L, Claessens M, Dinkla A, et al. Overview of artificial intelligence-based applications in radiotherapy: recommendations for implementation and quality assurance. *Radiother Oncol.* 2020;153:55–66. ◀
37. Choi MS, Choi BS, Chung SY, et al. Clinical evaluation of atlas- and deep learning-based automatic segmentation of multiple organs and clinical target volumes for breast cancer. *Radiother Oncol.* 2020;153:139–145. ◀
38. Krayenbuehl J, Norton I, Studer G, Guckenberger M. Evaluation of an automated knowledge-based treatment planning system for head and neck. *Radiat Oncol.* 2015;10:226. ◀
39. Liu L, He Y, Xu Q, et al. Deep learning radiomics nomogram for preoperative prediction of axillary lymph node status in breast cancer. *npj Breast Cancer.* 2024;10:22. ◀
40. 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):425. ◀

41. Lee CF, Chiang HJ, Lin CJ, et al. Deep learning-based breast MRI for predicting axillary lymph node metastasis: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Imaging*. 2025;25(1):44. ◀
42. Goh S, Lee WW, Fong MK, et al. Retrieval-augmented generation with NCCN guidelines for adjuvant breast cancer therapy recommendations. *JCO Clin Cancer Inform*. 2025;9:e2400243. ◀
43. Ferber D, Wölflein G, Meneghetti AR, et al. Autonomous clinical AI agents for multistep agentic workflows in precision oncology. *Nat Cancer*. 2025;6:520–534. ◀
44. Li J, Fu J, Geng X, Wang H. Foundation models in clinical oncology: progresses and perspectives. *Cancer Lett*. 2026;639:218220. ◀
45. Mamounas EP, Bandos H, White JR, et al. NRG Oncology/NSABP B-51/RTOG 1304: phase III trial to determine if chest wall and regional nodal radiotherapy post mastectomy or the addition of regional nodal irradiation to whole breast irradiation post breast-conserving surgery reduces invasive breast cancer recurrence-free interval in patients with positive axillary nodes who convert to pathologically negative axillary nodes after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2019;37(suppl 15):TPS600. ◀
46. Boughey JC, Haffty BG, Hieken TJ, et al. Alliance A011202: a randomized phase III trial comparing axillary lymph node dissection to axillary radiation in breast cancer patients (cT1-3 N1) who have positive sentinel lymph node disease after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2018;36(suppl 15):TPS605. ◀
47. Weber WP, Matrai Z, Lopes Cardozo AM, et al. Tailored axillary surgery with or without axillary lymph node dissection followed by radiotherapy in patients with clinically node-positive breast cancer (TAXIS): study protocol for a randomized phase III trial. *Trials*. 2019;20(1):667. ◀
48. Ankolekar A, Bortsova G, Sikaroudi M, et al. Federated learning for cancer research: a systematic review of privacy-preserving techniques and clinical applications. *npj Digit Med*. 2025;8(1):95. ◀