

Efectos Dualistas de la cirugía bariátrica disminución o aumento de riesgo en cáncer esófago-gástrico. Parte II factores de riesgo

Italo Braghetto-Miranda¹, Antonio Mercandino-Sepulveda¹, Cristian Gallegos-Caro¹

Dualistic Effects of Bariatric Surgery: Decrease or Increase in Risk of Esophagogastric Cancer. Part II Risk Factors

Obesity has established itself as a significant risk factor for the development of various oncological pathologies, and bariatric surgery has emerged as an effective strategy to achieve sustained weight loss and improve associated metabolic and neoplastic comorbidities. However, concerns arise regarding the potential increase in the risk of esophageal and gastric cancer following the procedure, due to the associated anatomical and pathophysiological changes. As bariatric surgery expands, it becomes essential to establish prevention and monitoring strategies that allow for a better understanding of the long-term oncological implications and improve the health of patients undergoing these interventions.

Keywords: obesity and gastric cancer; obesity; bariatric surgery; esophagogastric cancer; pathophysiological mechanisms; carcinogenesis; risk factors.

Resumen

La obesidad se ha consolidado como un factor de riesgo relevante para el desarrollo de diversas patologías oncológicas, y la cirugía bariátrica se ha posicionado como una estrategia eficaz para lograr una pérdida de peso sostenida, mejorar las comorbilidades metabólicas y neoplásicas asociadas. Sin embargo, la preocupación surge en relación con el posible incremento del riesgo de cáncer de esófago y estómago tras la realización, debido a los cambios anatómicos y fisiopatológicos asociados. Por ello, los objetivos del trabajo son analizar los mecanismos fisiopatológicos y moleculares, y los resultados reportados en la literatura sobre estos tumores. A medida que la cirugía bariátrica se expande, se vuelve esencial establecer estrategias de prevención y monitoreo que permitan comprender mejor las implicancias oncológicas a largo plazo y mejorar la salud de los pacientes sometidos a estas intervenciones.

Palabras clave: obesidad y cáncer gástrico; cirugía bariátrica; cáncer gastroesofágico; mecanismos fisiopatológicos; carcinogénesis; factores de riesgo.

Introducción

La obesidad juega un rol importante como factor de riesgo de algunas patologías oncológicas, su rol etiopatogénico es multifactorial mediado por alteraciones hormonales, inflamatorias, metabólicas, microbianas y epigenéticas que desencadenan señales de respuestas pro oncogénicas. La cirugía bariátrica es una estrategia eficaz para lograr una pérdida de peso sostenida, mejorar las comorbilidades metabólicas y se ha establecido su impacto potencial en la

reducción de la incidencia de diversos tipos de cáncer¹⁻³. No obstante, los cambios morfofisiológicos inducidos por la cirugía, junto con las limitaciones de seguimiento endoscópico y la alta incidencia de cáncer gástrico en determinadas regiones, podrían favorecer un entorno biológico propicio para la aparición de neoplasias de esófago y estómago.

El objetivo de este trabajo es analizar críticamente la posible asociación entre las técnicas bariátricas más utilizadas –el *bypass* gástrico en Y de Roux y la gastrectomía vertical en manga– y el riesgo de

¹Universidad de Chile, Hospital Clínico. Santiago, Chile.

Recibido el 2025-06-25 y aceptado para publicación el 2025-08-09

Correspondencia a:
Dr. Italo Braghetto M.
ibraghet@hcuch.cl

E-ISSN 2452-4549



neoplasias esofagogástricas, considerando los mecanismos fisiopatológicos involucrados y la evidencia clínica disponible.

Bypass Gástrico y Riesgo de Cáncer Gástrico

El Bypass gástrico en Y de Roux (RYGB) es una de las cirugías bariátricas más comunes para el tratamiento de la obesidad, sin embargo, ha surgido preocupación debido a su posible asociación con un aumento del riesgo de cáncer gástrico, especialmente en el estómago excluido. Aunque esta incidencia es baja en términos absolutos (0,003%)⁴, el riesgo oncológico debe contextualizarse según la carga epidemiológica local, siendo potencialmente mayor en regiones con alta incidencia de cáncer gástrico, como Asia y América Latina. Desde hace algunos años, se han reportado casos de cáncer gástrico en pacientes sometidos a RYGB.

Una revisión sistemática identificó 35 casos de cáncer gástrico posteriores al RYGB, de los cuales 77% se localizaron en el estómago excluido y el 23% en el *pouch* gástrico o unión gastroesofágica⁵. Esta revisión identificó además la presencia de factores de riesgo conocidos, como el tabaquismo (17%), la infección por *Helicobacter pylori* (6%) y los antecedentes familiares de cáncer gástrico (3%). El reflujo biliar, considerado un factor promotor de carcinogénesis, también se reportó en el 18% de los casos. Un hallazgo relevante es que 19 de los 35 casos reportados fueron diagnosticados dentro de los primeros 10 años posteriores a la cirugía⁵. Estos datos refuerzan la necesidad de una evaluación individualizada del riesgo oncológico, incluyendo una endoscopia preoperatoria exhaustiva que oriente la elección de la técnica quirúrgica. Cabe señalar que estos resultados deben interpretarse con cautela, dado que gran parte de los seguimientos aún no alcanzan la duración necesaria para reflejar con precisión la incidencia de cáncer a largo plazo, especialmente ante la exposición prolongada a factores carcinogénicos.

Desde una perspectiva fisiopatológica, diversos factores contribuyen al desarrollo de adenocarcinoma en el estómago excluido tras un RYGB. Uno de los más relevantes es la exposición prolongada al reflujo biliar. Posterior a la cirugía, el estómago excluido queda expuesto a un ambiente alcalino, debido a la presencia continua de ácidos biliares y enzimas pancreáticas, lo que favorece la inflamación crónica y la aparición de metaplasia intestinal en la mucosa gástrica. En un estudio Ravacci et al⁶, reportó que hasta el 68% de los pacientes sometidos a RYGB presentan reflujo biliar crónico, lo

que incrementa significativamente la inflamación y altera el epitelio gástrico, predisponiendo a cambios premalignos como la displasia y, eventualmente, al desarrollo de adenocarcinoma gástrico.

Otro estudio en pacientes con dolor epigástrico crónico posterior a RYGB evaluó la presencia de reflujo biliar mediante cintigrafía hepatobiliar, evidenciando reflujo prepilórico en el 100% de los casos⁷. Estos pacientes fueron sometidos a gastrectomía del remanente por vía mínimamente invasiva, lo que permitió la resolución completa de los síntomas en el 90% de los casos, sin morbilidad asociada. Otros estudios de autores escandinavos y brasileños confirman un reflujo biliar aumentado en estos pacientes en comparación con sujetos normales^{8,9}.

Además del reflujo biliar, otros factores pueden contribuir a la carcinogénesis en el estómago excluido posterior a RYGB. Entre ellos destacan la proliferación bacteriana intragástrica junto a ácidos biliares secundarios carcinogénicos del remanente gástrico, que aumentan el potencial desarrollo de cáncer⁶. Los déficits nutricionales también podrían contribuir al desarrollo de lesiones premalignas, al comprometer la capacidad de regeneración celular del epitelio gástrico (Figura 1).

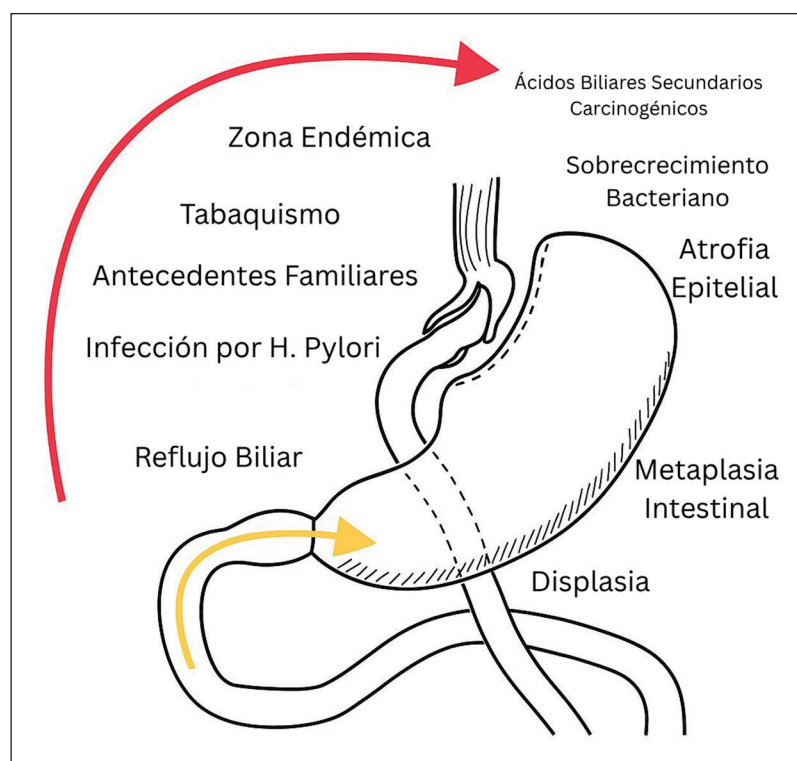


Figura 1. Mecanismos implicados en el desarrollo de neoplasia en el estómago excluido posterior a RYGB.

Considerando el riesgo asociado al desarrollo de cáncer gástrico en el estómago excluido tras el RYGB, es esencial establecer estrategias efectivas de prevención y seguimiento adecuado. La evaluación endoscópica previa es fundamental para identificar alteraciones gástricas, especialmente en aquellos pacientes con factores de riesgo significativos como la infección por *Helicobacter pylori*, y la presencia de atrofia o metaplasia intestinal en la mucosa gástrica. En estadios avanzados de atrofia y metaplasia intestinal (OLGA/OLGIM III-IV) están asociados a un aumento del riesgo de cáncer gástrico comparado con estadios más iniciales, con riesgos relativos de 2,64 para atrofia y 3,99 para metaplasia¹⁰. Otro factor de riesgo a considerar es el antecedente familiar de cáncer gástrico; sobre todo en familiares de primer grado. La magnitud del riesgo relativo difiere según el estudio y el país, oscilando entre 2 y 10. El cáncer gástrico difuso hereditario, la poliposis adenomatosa familiar y el síndrome de Peutz-Jeghers deben tener atención en pacientes obesos candidatos a cirugía bariátrica⁶. En este contexto, diversos autores han propuesto la resección del estómago excluido como una estrategia potencial para reducir el riesgo de adenocarcinoma a largo plazo, especialmente en pacientes con factores predisponentes identificables^{11,12}.

Aunque menos frecuente, el cáncer de *pouch* gástrico puede alcanzar hasta el 25% de los casos. A diferencia de los tumores del estómago excluido, el tiempo de presentación de los cáncer del *pouch* gástrico fue considerablemente menor 11,5 vs 4,7 años respectivamente¹³. Este hallazgo refuerza no solo la importancia del estudio endoscópico preoperatorio, sino también la relevancia de mantener un seguimiento endoscópico desde los primeros años desde la cirugía.

Gastrectomía vertical en manga y riesgo de cáncer

Se ha planteado que la gastrectomía vertical en manga (SG) no incrementa el riesgo de cáncer esofagogástrico e incluso podría tener un efecto protector, sin embargo, nuevos estudios han señalado la posibilidad de un riesgo latente, especialmente en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), esofagitis erosiva o esófago de Barrett (EB) previos a la cirugía.

El desarrollo de adenocarcinoma en estómago, unión gastroesofágica (UGE) y esófago distal tras SG aún no está claramente definido. Lazzati et al, no identificaron un aumento significativo del riesgo de adenocarcinoma esofágico posterior a la SG¹⁴. De forma similar, Hurtado et al, en su trabajo titulado

Bariatric surgery protects against Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: a national database study, concluyeron que la cirugía bariátrica se asocia a una disminución en el riesgo de ERGE y EB¹⁵. Esta aparente protección ha sido atribuida a la pérdida de peso, considerando que la obesidad se relaciona con formas más graves de esofagitis y EB¹⁴. Sin embargo, estas conclusiones deben interpretarse con cautela, ya que los estudios presentan limitaciones metodológicas importantes, como sesgos de selección, escaso seguimiento a largo plazo y ausencia de vigilancia endoscópica sistemática. Por tanto, el riesgo de adenocarcinoma esofágico distal permanece como una preocupación clínica válida¹⁶.

Una revisión de casos identificó 17 neoplasias posteriores a SG: 9 localizadas en el estómago, 4 en la UGE y 4 en el esófago distal. El 88% de los casos correspondía a adenocarcinomas, y la mayoría de los pacientes recibió tratamiento endoscópico o quirúrgico, con una supervivencia cercana al 90% al año de seguimiento¹⁷. Este diagnóstico precoz probablemente se relaciona con la aparición de síntomas y la posibilidad de realizar seguimiento endoscópico tras la cirugía.

Desde un punto de vista fisiopatológico, la SG implica mecanismos favorecedores del reflujo gastroesofágico atribuido a alteraciones anatómicas¹⁸⁻²⁰ y funcionales que se resumen en la Figura 2. Estos mecanismos anatómicos y funcionales favorecen

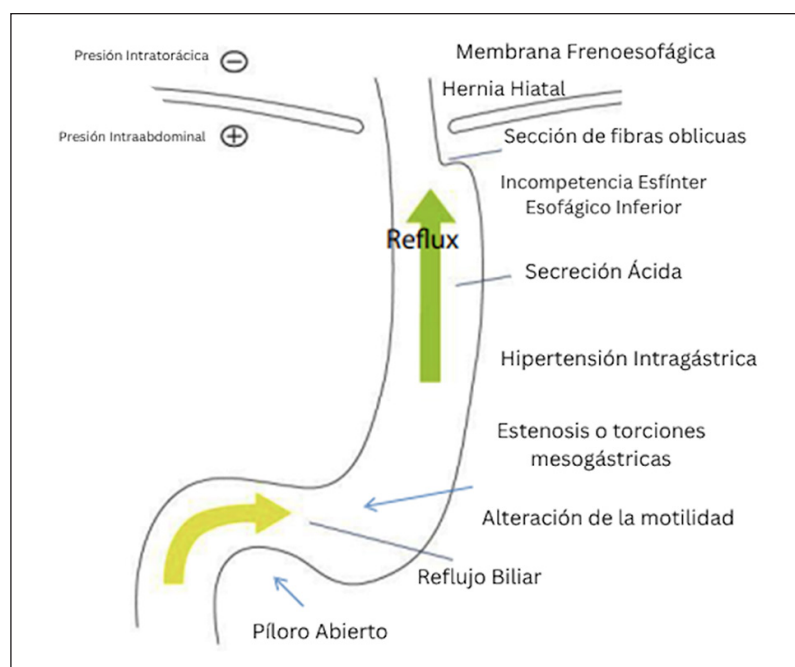


Figura 2. Mecanismos promotores del desarrollo de neoplasia en el estómago remanente, UGE y esófago distal posterior a gastrectomía vertical en manga.

el reflujo tras la SG, lo que puede contrarrestar los beneficios metabólicos atribuibles a la pérdida de peso. Una revisión sistemática de estudios con manometría y pHmetría demostró una reducción de la presión del EEI, aumento del tiempo de exposición esofágica al ácido y mayor prevalencia de motilidad esofágica ineficaz²¹, favoreciendo la progresión de esofagitis erosiva y EB.

Un estudio prospectivo mostró que, a diez años de seguimiento, el 61,5% de los pacientes presentaban síntomas persistentes de ERGE, el 27,6% tenía esofagitis erosiva y el 8,3% desarrolló EB²². De igual manera, un estudio italiano en 110 pacientes sometidos a SG, con un seguimiento de 58 meses, evidenció un aumento significativo de los síntomas de reflujo, mayor uso de inhibidores de bomba de protones, migración de la línea Z en el 73,6% de los casos y reflujo biliar esofágico en el 74,5%. La incidencia de esofagitis erosiva fue mayor, y se observó esófago de Barrett *de novo* en 17,2% de los pacientes²³.

En contraste con la hipótesis de un posible efecto protector de la SG y cáncer esofagogástrico, un estudio suco observacional determinó que el riesgo de adenocarcinoma esofágico posterior a cirugía bariátrica no era inferior al observado en la población obesa sin cirugía²⁴, sin embargo, la corta duración del seguimiento podría haber limitado la capacidad del estudio para detectar diferencias significativas a largo plazo.

Un estudio de cohorte canadiense comparó pacientes sometidos a SG y derivación duodenal (SD) con aquellos intervenidos con *bypass* gástrico en Y de Roux y con una cohorte de pacientes obesos sin cirugía. La incidencia de adenocarcinoma esofágico fue de 22,3, 15,4 y 6,5 casos por 100.000 personas, respectivamente. No obstante, al ajustar los análisis por variables confundentes, no se observaron diferencias significativas, lo que podría atribuirse, nuevamente, al seguimiento limitado²⁵.

La relación entre ERGE, cáncer en la UGE y esófago distal está ampliamente documentada. La SG, a pesar de sus beneficios metabólicos, ha demostrado exacerbar los síntomas de reflujo, aumentar la estasis biliar y favorecer alteraciones mucosas como esofagitis erosiva y EB. Si bien algunos pacientes permanecen asintomáticos, estos cambios pueden evolucionar en forma subclínica hacia lesiones premalignas²⁶.

Respecto a otras técnicas bariátricas como el *bypass* gástrico con una sola anastomosis, el procedimiento de Santoro o el SADIS, solo se han reportado casos aislados de cáncer gástrico o esofágico, no obstante, dado que comparten mecanismos

fisiopatológicos similares, sus riesgos podrían ser comparables y merecen ser objeto de investigación sistemática.

El aumento sostenido de la cirugía bariátrica en Chile, sobre todo después de la implementación del programa bono PAD en el año 2022, obliga a proyectar sus implicancias oncológicas más allá del beneficio metabólico inmediato. Establecer programas estructurados de vigilancia endoscópica postoperatoria permitirá no solo detectar lesiones premalignas en fases iniciales, sino también generar evidencia prospectiva que contribuya a clarificar el verdadero riesgo oncológico de la SG.

Discusión general

La incidencia de cáncer esofagogástrico posterior a la cirugía bariátrica aún es incierta y no ha podido establecerse con precisión en grandes estudios. La evidencia disponible sigue siendo limitada y, en su mayoría, no muestra diferencias significativas en incidencia entre pacientes sometidos a cirugía y aquellos manejados conservadoramente. Si bien algunos estudios han sugerido una reducción del riesgo, muchos presentan limitaciones metodológicas, como sesgos de selección, corto seguimiento, escasa estandarización de técnicas quirúrgicas y ausencia de mediciones objetivas. Los metaanálisis disponibles, además de ser pequeños, exhiben alta heterogeneidad, diferencias en criterios de inclusión y variabilidad en la duración del seguimiento, lo que impide extraer conclusiones definitivas.

La posible asociación entre cirugía bariátrica y neoplasias esofagogástricas obliga a reevaluar críticamente su impacto a largo plazo, particularmente en regiones con alta incidencia de cáncer gástrico, como Chile. Más allá de comprender los mecanismos involucrados, resulta fundamental anticipar su expresión clínica en las próximas décadas, a medida que las primeras grandes cohortes de pacientes alcanzan seguimientos prolongados.

Este escenario plantea desafíos relevantes. En primer lugar, es indispensable incorporar un enfoque oncológico en la evaluación preoperatoria de candidatos a cirugía bariátrica. Esto implica una historia familiar detallada, endoscopia con toma de biopsias y cuando esté disponible, técnicas avanzadas como cromoendoscopia y magnificación. En contextos de alta prevalencia, estas medidas deberían considerarse parte del estándar de atención.

La erradicación confirmada de *Helicobacter pylori* debe exigirse antes de cualquier procedimiento bariátrico, tanto por su efecto carcinogénico recono-

cido como por su asociación con úlceras marginales tras RYGB. En zonas con alta resistencia antibiótica, esta erradicación debe verificarse mediante pruebas no invasivas previas a la cirugía.

El seguimiento endoscópico postoperatorio cumple un rol fundamental en la detección precoz de lesiones con potencial maligno. En pacientes sometidos a SG, permite identificar tempranamente esofagitis erosiva o esófago de Barrett, ambas condiciones con riesgo de progresión hacia adenocarcinoma esofágico distal. En el caso del RYGB, si bien la evaluación del estómago excluido no es factible, el *pouch* gástrico permanece accesible por vía endoscópica, y su estudio puede facilitar un diagnóstico oportuno.

En pacientes con alto riesgo oncológico, como antecedentes familiares de cáncer gástrico o hallazgos de metaplasia, displasia o atrofia en la endoscopia preoperatoria, el *bypass* gástrico resectivo (R-RYGB) debería considerarse como alternativa quirúrgica. Esta técnica elimina el estómago excluido, principal sitio de aparición tumoral, y facilita el seguimiento postoperatorio. Su indicación debe individualizarse según el perfil clínico, anatómico y epidemiológico del paciente.

Han transcurrido más de 30 años desde la realización del primer *bypass* gástrico laparoscópico, pero la adopción masiva de esta cirugía se consolidó recién a partir de la década de 2000. Desde entonces, la cirugía bariátrica se ha transformado en un pilar terapéutico para la obesidad, aunque aún no se han documentado cohortes con seguimientos superiores a 20 años las alteraciones anatómicas y fisiológicas inducidas por estas técnicas deben ser consideradas como posibles facilitadores de inflamación crónica y carcinogénesis.

En los próximos años será posible observar una cohorte de pacientes con seguimiento a largo plazo, lo que permitirá identificar con mayor claridad las consecuencias oncológicas de estos procedimientos, tanto en su rol protector como en su riesgo potencial. Las estrategias de vigilancia deberán ser estandarizadas y difundidas, y se requerirá una planificación anticipada desde el ámbito de la salud pública para abordar adecuadamente las posibles implicancias futuras en esta población creciente de pacientes sometidos a cirugía bariátrica.

Conclusión

La cirugía bariátrica ha demostrado eficacia en la reducción de peso y en el control de comorbilidades metabólicas, pero podría asociarse a un riesgo oncológico a largo plazo. El *bypass* gástrico se ha vinculado con casos de cáncer gástrico en el estómago excluido, y la gastrectomía en manga con un potencial aumento del riesgo de adenocarcinoma esofágico. Ante estos hallazgos, se hace necesario implementar estrategias de seguimiento endoscópico estructurado y promover investigaciones a largo plazo que permitan clarificar el verdadero impacto oncológico de estas técnicas.

Es crucial implementar estrategias de prevención, que incluyan una evaluación exhaustiva de factores de riesgo antes de la cirugía, así como un seguimiento endoscópico riguroso postoperatorio, especialmente en pacientes con antecedentes familiares de cáncer gástrico o condiciones preexistentes como la metaplasia intestinal. La erradicación de *Helicobacter pylori* debe considerarse un paso fundamental antes de cualquier procedimiento bariátrico.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

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

Financiación: Ninguna.

Conflictos de interés: Ninguno.

Rol según taxonomía CRediT

Ítalo Braghetto M. Concepción y diseño, Redacción, Revisión y Aprobación final.

Antonio Mercandino S. Concepción y diseño, Redacción, Revisión y Aprobación final.

Cristian Gallegos C. Concepción y diseño, Redacción, Revisión y Aprobación final.

Bibliografía

- Bruno DS, Berger NA. Impact of bariatric surgery on cancer risk reduction. *Ann Transl Med.* 2020;8(Suppl 1):S13. doi: 10.21037/atm.2019.09.26.
- Miller JR, Borgert AJ, Fitzsimmons AJ, Mellion KM, Pfeiffer JD, Grover BT. Cancer incidence, type, and survival after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2024;20(7):644-51. doi: 10.1016/j.soard.2024.03.009.
- Lazzati A, Epaud S, Ortala M, Katsahian S, Lanoy E. Effect of bariatric surgery on cancer risk: results from an emulated target trial using population-based data. *Br J Surg.* 2022;109(5):433-8. doi: 10.1093/bjs/znac003.
- Musella M, Berardi G, Bocchetti A, Green R, Cantoni V, Velotti N, et al. Esophagogastric neoplasms following bariatric surgery: an updated systematic review. *Obes Surg.* 2019;29(8):2660-9. doi: 10.1007/s11695-019-03951-z.
- Doukas SG, Doukas PG, Vageli DP, Broder A. Gastric cancer after bariatric bypass surgery: do they relate? A systematic review. *Obes Surg.* 2023 Jun;33(6):1876-88. doi: 10.1007/s11695-023-06567-6. Epub 2023 Apr 11.
- Ravacci GR, Ishida R, Torrinhas RS, Sala P, Machado NM, Fonseca DC, et al. Potential premalignant status of gastric portion excluded after Roux en-Y gastric bypass in obese women: a pilot study. *Sci Rep.* 2019 Apr 3;9(1):5582. doi: 10.1038/s41598-019-42082-4.
- Vella E, Hovorka Z, Yarbrough DE, McQuitty E. Bile reflux of the remnant stomach following Roux-en-Y gastric bypass: an etiology of chronic abdominal pain treated with remnant gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2017 Aug;13(8):1278-83. doi: 10.1016/j.soard.2017.04.007. Epub 2017 Apr 15.
- Sundbom M, Hedenström H, Gustavsson S. Duodenogastric bile reflux after gastric bypass: a cholescintigraphic study. *Dig Dis Sci.* 2002 Aug;47(8):1891-6. doi: 10.1023/a:1016429603337.
- Kuga R, Safatle-Ribeiro AV, Faintuch J, Ishida RK, Furuya Jr CK, Garrido Jr AB, et al. Endoscopic Findings in the Excluded Stomach After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *Arch Surg.* 2007;142(10):942-946. doi: 10.1001/archsurg.142.10.942.
- Tjandra D, Busuttil RA, Boussioutas A. Gastric intestinal metaplasia: challenges and the opportunity for precision prevention. *Cancers (Basel).* 2023;15(15):3913. doi: 10.3390/cancers15153913.
- Voellinger DC, Inabnet WB. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass with remnant gastrectomy for focal intestinal metaplasia of the gastric antrum. *Obes Surg.* 2002 Oct;12(5):695-8. doi: 10.1381/096089202321019710.
- Madan AK, Lanier BJ, Tichansky DS, Ternovits CA. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass with subtotal gastrectomy. *Obes Surg.* 2005 Oct;15(9):1332-5. doi: 10.1381/096089205774512618.
- Youk KM, Kim J, Cho YS, Park DJ. Gastric cancer after bariatric surgeries. *J Metab Bariatr Surg.* 2022 Dec;11(2):20-9. doi: 10.17476/jmbs.2022.11.2.20. Epub 2023 Jan 24.
- Lazzati A, Poghosyan T, Touati M, Collet D, Gronnier C. Risk of esophageal and gastric cancer after bariatric surgery. *JAMA Surg.* 2023;158(3):264-71. doi: 10.1001/jamasurg.2022.6998.
- Hurtado A. Bariatric surgery protects against Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: a national database study. *Surg Obes Relat Dis.* 2024;20:4045.
- Braghetto I. Comment on: Bariatric surgery protects against Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: a national database study. *Surg Obes Relat Dis.* 2024 Jan;20(1):45-46. doi: 10.1016/j.soard.2023.09.015. Epub 2023 Sep 24.
- Chen W, Wang Y, Zhu J, Wang C, Dong Z. Esophagogastric cancer after sleeve gastrectomy: a systematic review of case reports. *Cancer Manag Res.* 2021 Apr 15;13:3327-34. doi: 10.2147/CMAR.S303590.
- Braghetto I, Gonzalez P, Lovera C, Figueroa-Giralto M, Piñeres A. Duodenogastric biliary reflux assessed by scintigraphic scan in patients with reflux symptoms after sleeve gastrectomy: preliminary results. *Surg Obes Relat Dis.* 2019 Jun;15(6):822-6. doi: 10.1016/j.soard.2019.03.034. Epub 2019 Mar 22. PMID: 31182413.
- Braghetto I, Molina JC. Lower Esophageal Sphincter is Weaker after Sleeve Gastrectomy: Its Clinical Consequences. *JSM Gastroenterol Hepatol.* 2017;5(2):1084.
- Csendes A, Braghetto I. Changes in the Anatomy and Physiology of the Distal Oesophagus and Stomach after Sleeve Gastrectomy. *J Obes Weight Loss Ther.* 2016;6:6-9. doi: 10.4172/2165-7904.1000297.
- Jaruvongvanich V, Matar R, Ravi K, Murad MH, Vantanasiri K, Wongjarupong N, et al. Esophageal pathophysiologic changes and adenocarcinoma after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11(8):e00225. doi: 10.14309/ctg.000000000000225.
- Barreteau T, Frey S, de Montrichard M, Dreant A, Budnik TM, Jacobi D, et al. Effect of sleeve gastrectomy on distal esophagus at 5 and 10 years. *Surg Endosc.* 2025;39(1):194-203.
- Genco A, Soricelli E, Casella G, Maselli R, Castagneto-Gissey L, Di Lorenzo N, et al. Gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus after laparoscopic sleeve gastrectomy: a possible, underestimated long-term complication. *Surg Obes Relat Dis.* 2017 Apr;13(4):568-74. doi: 10.1016/j.soard.2016.11.029. Epub 2016 Dec 9.
- Maret-Ouda J, Tao W, Mattsson F, Brusselsaers N, El-Serag HB, Lagergren J. Esophageal adenocarcinoma after obesity surgery in a population-based cohort study. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13(1):28-34.
- Andalib A, Bouchard P, Demyttenaere S, Ferri LE, Court O. Esophageal cancer after sleeve gastrectomy: a population-based comparative cohort study. *Surg Obes Relat Dis.* 2021 May;17(5):879-87. doi: 10.1016/j.soard.2020.12.011. Epub 2020 Dec 29.
- Castagneto-Gissey L, Casella-Mariolo J, Casella G, Mingrone G. Obesity surgery and cancer: what are the unanswered questions? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Apr 15;11:213. doi: 10.3389/fendo.2020.00213.

Desescalamiento del manejo axilar en cáncer de mama: revisión crítica y propuesta de guías CAS 2025

Carolina Barriga-Schneeberger¹, Claudia Carvajal-Contreras¹, Juan M. Donaire-Acevedo¹, Maria I. Añazco-Guzmán¹, Jamile Camacho-Neira¹

Axillary management de-escalation in breast cancer: critical review and CAS 2025 guideline proposal

Axillary management in breast cancer has undergone a remarkable transformation over the past decades, shifting from radical approaches to more conservative strategies guided by tumor biology, response to neoadjuvant therapy, and morbidity risk. Landmark trials such as Z0011, AMAROS, SOUND, INSEMA, and SENOMAC have supported surgical de-escalation in selected scenarios, demonstrating that oncologic outcomes can be preserved without compromising survival or increasing recurrence rates. This article critically reviews the current evidence surrounding seven key clinical questions that guide modern axillary management, including indications for sentinel lymph node omission, the role of extracapsular extension, treatment in the post-neoadjuvant setting, and management of local recurrence. Based on this review, we propose a management framework adapted to the national context, aiming to reduce complications, optimize the use of resources, and improve quality of life for patients with breast cancer.

Key words: breast neoplasms; sentinel lymph node biopsy; axillary lymph node dissection; neoadjuvant therapy; de-escalation strategies.

Resumen

El manejo axilar en cáncer de mama ha evolucionado significativamente en las últimas décadas, pasando de estrategias radicales a abordajes más conservadores basados en la biología tumoral, respuesta a terapias neoadyuvantes y riesgo de morbilidad. Diversos estudios como Z0011, AMAROS, SOUND, INSEMA y SENOMAC han apoyado el desescalamiento quirúrgico en escenarios seleccionados, demostrando que es posible preservar resultados oncológicos sin comprometer la sobrevida ni aumentar recurrencias. En este artículo se revisó críticamente la evidencia actual en torno a siete preguntas clínicas clave que orientan el manejo axilar moderno, incluyendo indicaciones de omisión de linfonodo centinela, papel del compromiso extracapsular, tratamiento en enfermedad post-neoadyuvancia y situaciones de recurrencia local. A partir de esta revisión, se propone una guía de manejo adaptada a la realidad nacional, orientada a reducir complicaciones, optimizar recursos y mejorar calidad de vida en pacientes con cáncer de mama.

Palabras clave: cáncer de mama; linfonodo centinela; disección axilar; terapia neoadyuvante; desescalamiento terapéutico.

Introducción

El manejo de la axila en cáncer de mama ha sido históricamente un componente central del tratamiento quirúrgico, tanto por su valor en la estadificación como por su impacto en el control locoregional de la enfermedad. Sin embargo, las complicaciones asociadas a procedimientos agresivos como

la disección axilar (DA), incluyendo linfedema, limitación funcional del brazo y dolor neuropático, han motivado una revisión crítica del rol real de esta intervención en distintos contextos clínicos^{1,2}.

En las últimas dos décadas, múltiples ensayos clínicos han demostrado que en pacientes seleccionadas, estrategias menos invasivas como la biopsia del linfonodo centinela (BLC) o incluso la omisión

¹Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

Recibido el 2025-09-08 y aceptado para publicación el 2025-10-03

Correspondencia a:

Dra. Carolina Barriga Sch. carolinabarrigasch@gmail.com

E-ISSN 2452-4549



de cirugía axilar pueden ser seguras y efectivas³⁻⁵. El estudio ACOSOG Z0011 marcó un cambio de paradigma al mostrar que, en pacientes con compromiso limitado de linfonodos centinela, no se requería DA si se acompañaba de radioterapia regional^{6,7}. Posteriormente, estudios como AMAROS, SOUND, INSEMA, SENOMAC e ICARO han profundizado esta línea, abriendo el camino al desescalamiento del tratamiento axilar⁸⁻¹².

A pesar de estos avances, persisten múltiples interrogantes clínicas, especialmente en escenarios complejos como enfermedad residual post quimioterapia neoadyuvante, compromiso extracapsular o recurrencia local. Frente a esta evidencia emergente, un grupo de expertos en cirugía oncológica de mama en Chile ha trabajado en la propuesta de una guía adaptada al contexto nacional, alineada con los principios de desescalamiento terapéutico, que busca reducir la morbilidad sin comprometer los resultados oncológicos.

Este artículo presenta una revisión crítica de la evidencia disponible en torno a siete preguntas clínicas clave y expone las recomendaciones preliminares de las Guías Clínica Alemana de Santiago (CAS) 2025 para el manejo axilar en cáncer de mama.

Se llevó a cabo una revisión narrativa de la evidencia más reciente y de mayor nivel disponible, considerando que las preguntas planteadas se sitúan en los límites de los paradigmas actuales, lo cual podría implicar cambios en las conductas clínicas.

Evolución del manejo axilar en cáncer de mama

El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama ha experimentado una transformación profunda en las últimas décadas, con una tendencia clara hacia el desescalamiento tanto en la cirugía mamaria como en el manejo axilar¹⁴. En este contexto, la axila ha pasado de ser abordada sistemáticamente mediante disección ganglionar completa a una evaluación más selectiva basada en el riesgo individual, la biología tumoral y la respuesta al tratamiento.

Uno de los hitos fundamentales en este proceso fue el desarrollo de BLC, que permitió evaluar el estado ganglionar con menor morbilidad que la DA. Estudios iniciales como el NSABP B-32 demostraron la equivalencia oncológica de BLC frente a la DA en pacientes con ganglios negativos, estableciendo esta técnica como el estándar para estadificación axilar en etapas tempranas^{15,16}.

El verdadero cambio de paradigma ocurrió con el estudio ACOSOG Z0011, que mostró que, en

pacientes con compromiso limitado del linfonodo centinela (1-2 linfonodos positivos), no era necesario realizar DA si se administraba radioterapia regional y terapia sistémica^{6,7}. Posteriormente, estudios como AMAROS e IBCSG 23-01 reforzaron la idea de que la irradiación nodal puede ser suficiente en ciertos contextos, reduciendo la necesidad de cirugía agresiva^{8,13}.

Más recientemente, estudios como SOUND, INSEMA, SENOMAC, ICARO, y *Alliance* A011202, han extendido las indicaciones de omisión de cirugía axilar en pacientes con linfonodos clínicamente negativos, respuesta completa post quimioterapia neoadyuvante o incluso enfermedad microscópica residual^{9-12,17}. Estas investigaciones han contribuido a redefinir el valor del estado ganglionar axilar, el cual ha perdido protagonismo como determinante del tratamiento sistémico, especialmente en tumores luminales HER2 negativos, donde la biología tumoral ha cobrado mayor relevancia¹⁸⁻²¹.

Este cuerpo de evidencia ha impulsado un cambio de enfoque, desde un tratamiento axilar uniforme y radical, hacia una estrategia personalizada que considera no sólo la estadificación, sino también la morbilidad asociada, la calidad de vida del paciente y la eficacia global del tratamiento oncológico. En este contexto, surge la necesidad de actualizar las recomendaciones clínicas a nivel local, adaptándolas al avance del conocimiento y a las particularidades del sistema de salud chileno.

Preguntas clínicas clave revisión crítica y propuesta CAS 2025

1. Enfermedad temprana y manejo en cirugía primaria

Preguntas abordadas

- Cáncer ductal in situ (CDIS) extenso que va a mastectomía: ¿Biopsia de linfonodo centinela o SentiNot?
- Estadios iniciales: ¿cuándo omitir centinela?

El CDIS tiene un riesgo muy bajo de metástasis axilar (0,2–0,7%) y un riesgo de invasión oculta entre 20% y 30% en pacientes que van a mastectomía. Esta incertidumbre ha llevado al uso frecuente de BLC, generando posiblemente un sobretatamiento. En este contexto, el estudio SentiNot propone una estrategia alternativa basada en la inyección preoperatoria de nanopartículas de óxido de hierro (SPIO) para evaluar el drenaje axilar sin necesidad de realizar BLC a todas las pacientes²². En el estudio, un 78,7% evitó el procedimiento, con una tasa

de identificación de 95%, posicionándolo como una opción válida en casos seleccionados.

Por otro lado, diversos estudios como SOUND, INSEMA y CALGB 9343 han demostrado que en pacientes con tumores T1, HR+/HER2-, axila clínicamente negativa y edad avanzada (particularmente > 70 años), es posible omitir incluso BLC sin comprometer el control oncológico^{9,10,23-27}. Esta evidencia ha sido recogida por guías internacionales como ASCO y SSO *Choosing Wisely*, que respaldan la omisión de biopsia de linfonodo centinela en mujeres mayores con bajo riesgo biológico y comorbilidades.

Propuesta CAS 2025

- En CDIS extenso que va a mastectomía, se recomienda realizar BLC; sin embargo, la técnica SentiNot puede ser una alternativa segura en centros con experiencia.
- En pacientes ≥ 50 años, posmenopáusicas, con tumores cT ≤ 2 cm, RH+/HER2-, G1-2, axila negativa por ecografía, que recibirán hormonoterapia adyuvante y cuya conducta no cambiaría con el resultado de BLC, se puede omitir la cirugía axilar.

2. Post-quimioterapia neoadyuvante (QTNA): redefiniendo la necesidad de disección axilar

Preguntas abordadas

- Células tumorales aisladas (ITCs) en centinela post QTNA: ¿DA?
- QTNA cN1 que pasa a cN0: ¿podemos omitir biopsia intraoperatoria?
- QTNA cN2 que se negativiza: ¿podemos hacer biopsia de linfonodo centinela?

El tratamiento axilar tras QTNA ha sido tradicionalmente quirúrgico, pero la respuesta patológica completa (pCR) ha cambiado esta visión, especialmente en tumores triple negativos (TN) o HER2 positivos. Estudios retrospectivos y ensayos como ICARO, *Alliance* A011202, ACOSOG Z1071, TAXIS, SN-FNAC y MARI han mostrado que en pacientes con cN1-2 que alcanzan una pCR, el uso del linfonodo centinela puede ser una estrategia válida y segura^{12,17,28-34}. La tasa de falsos negativos disminuye si se marcan previamente los ganglios sospechosos (clip o semilla) y se reevalúa con ecografía tras la QTNA.

En casos con ITCs post QTNA (ypN0(i+)), el estudio ICARO sugiere que no hay diferencias significativas en recurrencia local entre quienes reciben

DA y quienes no¹². Asimismo, el uso de biopsia intraoperatoria del linfonodo centinela no parece modificar la conducta, ya que la mayoría de las decisiones terapéuticas se basan en factores sistémicos y radioterapia nodal.

Propuesta CAS 2025

- En pacientes cN1-2 con respuesta completa clínica y por imagen tras QTNA, se puede omitir la DA si el linfonodo centinela es negativo, especialmente en tumores TN o HER2+.
- En presencia de ITCs post QTNA, se puede omitir la DA si hay pCR mamaria.
- La biopsia intraoperatoria del linfonodo centinela post QTNA no debiera condicionar la decisión quirúrgica salvo hallazgos de macrometástasis.
- Se recomienda marcar con clip al menos uno de los linfonodos sospechosos previo a QTNA para su evaluación postoperatoria.

3. Recurrencia local y situaciones complejas

Preguntas abordadas

- Compromiso extracapsular en centinela: ¿DA siempre?
- Recurrencia local y falla del re-centinela: ¿DA u observación?

El compromiso extracapsular (CEC) en el linfonodo centinela ha sido históricamente una indicación de DA. Sin embargo, datos del estudio SENOMAC muestran que en pacientes con 1-2 linfonodos centinela con macrometástasis, incluso con CEC, la omisión de DA no compromete la supervivencia ni la recurrencia cuando se administra radioterapia nodal¹¹. Asimismo, estudios como POSNOC (en curso) y datos preliminares de otros ensayos respaldan este abordaje³⁵.

En el contexto de recurrencia local, el re-mapeo ganglionar puede fallar hasta en el 20% de los casos^{36,37}. El estudio SNARB demuestra que, en pacientes con re-biopsia de linfonodo centinela fallido, la tasa de recurrencia axilar fue baja e independiente de la realización de DA, lo que apoya la observación como una alternativa segura³⁸.

Propuesta CAS 2025

- En tumores T1-T2 con 1-2 linfonodos centinela positivos con compromiso extracapsular, se puede omitir la DA si se realizará radioterapia nodal.
- En caso de recurrencia local con re-centinela fallido, y sin linfonodos clínicamente sospechosos, no se recomienda realizar DA rutinariamente.

Discusión y propuesta CAS 2025

El desescalamiento del manejo axilar en cáncer de mama refleja una tendencia global hacia la personalización del tratamiento oncológico¹⁴. Este cambio se sustenta en una creciente comprensión de la biología tumoral, el valor limitado del estado ganglionar en la decisión terapéutica sistémica y la necesidad de reducir complicaciones derivadas de la cirugía axilar³⁹.

Los estudios analizados coinciden en que, en pacientes con bajo riesgo biológico y respuesta favorable a QTNA, la omisión de la disección axilar o incluso del BLC no afecta negativamente la sobrevida global ni la sobrevida libre de recurrencia. Por el contrario, permite evitar morbilidades significativas, como linfedema, dolor neuropático, limitación funcional y deterioro en la calidad de vida^{1,2}.

Desde una perspectiva crítica, si bien la evidencia es sólida en poblaciones bien seleccionadas, persisten desafíos en su implementación clínica:

- La adecuada evaluación preoperatoria mediante ecografía axilar requiere estandarización.
- La marcación de linfonodos sospechosos previos a QTNA (ej. clip) no está implementada de forma universal.
- La disponibilidad de tecnologías como SPIO (SentiNot) puede estar restringida por costos o entrenamiento.

En respuesta a este escenario, las guías CAS 2025 proponen un marco práctico de acción para cirujanos oncológicos en Chile, basado en la mejor

evidencia internacional y adaptado a la realidad nacional (Tabla 1). Estas recomendaciones buscan equilibrar el principio de no dañar con el imperativo de asegurar un control oncológico adecuado, promoviendo un manejo más racional, seguro y centrado en la paciente.

La integración de estas guías requiere trabajo multidisciplinario, formación continua y monitoreo de resultados locales. Su implementación progresiva permitiría evaluar su impacto real en morbilidad, sobretratamiento y optimización de recursos en el sistema de salud.

Conclusiones

El manejo axilar en cáncer de mama está transitando desde estrategias quirúrgicas radicales hacia enfoques más conservadores, sustentados en evidencia robusta que demuestra que el desescalamiento es seguro en pacientes seleccionadas. La biopsia de linfonodo centinela ha sido superada en algunos escenarios por la observación clínica o técnicas alternativas como SentiNot, especialmente en pacientes con bajo riesgo biológico o con respuesta completa post quimioterapia neoadyuvante.

La propuesta de guías CAS 2025 sistematiza este cambio de paradigma, agrupando evidencia relevante en torno a siete preguntas clínicas clave. En conjunto, estas recomendaciones promueven un manejo más individualizado, menos invasivo y alineado con los objetivos terapéuticos actuales: preservar la calidad de vida sin comprometer los resultados oncológicos.

Tabla 1. Recomendaciones propuestas en Consenso CAS 2025 para el manejo axilar en cáncer de mama

Escenario clínico	Recomendación CAS 2025
1 CDIS extenso que va a mastectomía	Realizar BGC. Puede considerarse técnica SentiNot en centros con experiencia.
2 Tumores tempranos cT ≤ 2 cm, G1-2, HR+/HER2-, ≥ 50 años, axila negativa por ecografía	Se puede omitir BGC si el resultado no cambia la indicación de terapia adyuvante.
3 Mujeres ≥ 70 años, HR+/HER2-, comorbilidades, cT1N0	Se puede omitir BGC y radioterapia nodal en la mayoría de los casos.
4 Compromiso extracapsular en ganglio centinela (1-2 ganglios positivos)	No realizar DA si la paciente recibirá radioterapia nodal.
5 Enfermedad residual mínima post-QTNA (ITCs, ypN0(i+))	Omitir DA si hay pCR mamaria y radioterapia nodal está indicada.
6 Pacientes cN1-2 pre-QTNA con conversión clínica e imagenológica a cN0	Se puede realizar BGC, idealmente marcando ganglio sospechoso con clip antes de QTNA.
7 Recurrencia local, re-centinela fallido, sin ganglios clínicamente sospechosos	Observar. No realizar DA de forma rutinaria.

Su implementación requiere una evaluación cuidadosa del contexto clínico, disponibilidad de recursos diagnósticos y quirúrgicos, así como una coordinación estrecha entre cirujanos, oncólogos, radioterapeutas y radiólogos. A medida que se acumule experiencia local, estas guías podrán ajustarse y consolidarse como una herramienta práctica para la toma de decisiones en el ámbito quirúrgico nacional.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

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

Financiación: Ninguna.

Conflictos de interés: Ninguno.

Esfera de colaboración

Carolina Barriga: Conceptualización, Análisis formal, Investigación, Metodología, Validación, Escritura - Borrador original, Escritura - Revisión y edición.

Claudia Carvajal: Análisis formal, Investigación, Escritura - Borrador original, Escritura - Revisión y edición.

Juan Manuel Donaire: Análisis formal, Investigación, Metodología.

María Ignacia Añazco: Visualización, Escritura - Borrador original, Escritura - Revisión y edición.

Jamile Camacho: Supervisión, Escritura - Borrador original, Escritura - Revisión y edición.

Bibliografía

- DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphedema after breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):500-15. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70076-7
- McLaughlin SA, Brunelle CL, Taghian A. Breast cancer-related lymphedema: risk factors and management. *J Clin Oncol.* 2020;38(20):2341-50. doi: 10.1200/JCO.19.028968
- Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Zurrada S, Luini A, Robertson C, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomized controlled study. *Lancet Oncol.* 2006;7(7):983-90. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70947-0
- Ortega Expósito C, Falo C, Pernas S, Muñoz M, López-Tarruella S, Alba E, et al. Omission of axillary dissection after positive sentinel node biopsy: follow-up cohort. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;189(1):111-20. doi: 10.1007/s10549-021-06274-9
- Tseng J, Alban RF, Siegel E, Chung A, Giuliano AE, Amersi FF. Changes in utilization of axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis after the ACOSOG Z0011 trial. *Breast J.* 2021;27(3):216-21. doi: 10.1111/tbj.14191
- Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. *JAMA* 2011;305(6):569-75. doi: 10.1001/jama.2011.90
- Giuliano AE, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection: 10-year follow-up of ACOSOG Z0011. *Ann Surg.* 2016;264(3):413-20. doi: 10.1097/SLA.0000000000001863
- Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): 10-year results. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1303-10. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70460-7
- Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C, Galimberti V, Porpiglia M, Agresti R, et al; SOUND Trial Group. 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):1557-64. doi: 10.1001/jamaoncol.2023.3759
- Reimer T, Stachs A, Veselinovic K, Kühn T, Heil J, Polata S, et al. Axillary surgery in breast cancer — primary results of the INSEMA trial. *N Engl J Med.* 2025;392(11):1051-64. doi: 10.1056/NEJMoa2412063
- de Boniface J, Filtenborg Tvedskov T, Rydén L, Szulkin R, Reimer T, Kühn T, et al. Omitting axillary dissection in breast cancer with sentinel-node metastases. *N Engl J Med.* 2024;390(13):1163-75. doi: 10.1056/NEJMoa2313487.
- Montagna G, Laws A, Ferrucci M, Mrdutt MM, Sun SX, Bademler S, et al; ICARO Study Group. Nodal burden and oncologic outcomes in patients with residual isolated tumor cells after neoadjuvant chemotherapy (ypN0i+): the OPBC-05/ICARO study. *J Clin Oncol.* 2025;43(7):637-50. doi: 10.1200/JCO.24.01052
- Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al; International Breast Cancer Study Group Trial 23-01 investigators. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(4):297-305. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70035-4
- De-escalation Expert Panel. Axillary

- management concise overview: ASBrS consensus statement 2019. *Breast Surg Clin.* 2019;29(1):1-9. Disponible en: <https://www.breastsurgeons.org/docs/statements/management-of-the-axilla.pdf>
15. Krag DN, Julian TB, Harlow SP, Weaver DL, Ashikaga T, Bryant J, Single RM, Wolmark N. NSABP-32: Phase III, randomized trial comparing axillary resection with sentinel lymph node dissection: a description of the trial. *Ann Surg Oncol.* 2004 Mar;11(3 Suppl):208S-10S. doi: 10.1007/BF02523630.
 16. Morrow M. The future of axillary surgery: is less more? Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS); 2023 Dec 5-9; San Antonio, TX.
 17. Boughey J, Haffty B, Buchholz T, Symmans WF, Hunt K, Armer J, et al; Alliance A011202 Trial Investigators. 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 receiving neoadjuvant chemotherapy. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS); 2024 Dec 10-14; San Antonio, TX.
 18. Tee SR, Devane LA, Evoy D, Rothwell J, Geraghty J, Prichard RS, et al. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in patients with initial biopsy-proven node-positive breast cancer. *Br J Surg.* 2018;105(12):1541-52. doi: 10.1002/bjs.10986.
 19. Giannakou A, Kantor O, Park KU, Waks AG, Punglia RS, Dominici LS, et al. Real-world implications of the SOUND trial. *Ann Surg Oncol.* 2024;31(13):8776-85. doi: 10.1245/s10434-024-16354-x.
 20. Morrow M. De-escalation of axillary surgery in breast cancer: update 2024. In: *Lynn Sage Breast Cancer Symposium; 2024; Chicago, IL, USA.*
 21. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, Meric-Bernstam F, Albain KS, Hayes DF, et al. 21-gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(25):2336-47. doi: 10.1056/NEJMoa2108873.
 22. Karakatsanis A, Eriksson S, Pistiolis L, Olofsson Bagge R, Nagy G, Man V, et al.; the SentiNot Trialists Group. Delayed sentinel lymph node dissection in patients with a preoperative diagnosis of ductal cancer in situ by preoperative injection with superparamagnetic iron oxide (SPIO) nanoparticles: the SentiNot Study. *Ann Surg Oncol.* 2023;30(7):4064-72. doi: 10.1245/s10434-022-13064-0.
 23. Pilewskie M, Mautner SK, Hughes KS, Wong SM, McDonough CA, Olivetto IA, et al. Prophylactic omission of axillary staging in low-risk older women with HR+/HER2- breast cancer (CALGB 9343). *Ann Surg Oncol.* 2017;24(12):3527-33. doi: 10.1245/s10434-017-6016-y.
 24. Hughes KS, Schnaper LA, Berry DA, Cirincione CT, McCaskill-Stevens W, Regan MM, et al. CALGB 9343: omitting axillary surgery in older women. *J Clin Oncol.* 2013;31(19):2382-7. doi: 10.1200/JCO.2013.49.2805.
 25. Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF, Holcombe C, Crivellari D, Coates AS, et al. Omission of axillary surgery in elderly patients. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):337-44. doi: 10.1200/JCO.2005.01.1547.
 26. Martelli G, Boracchi P, De Palo M, Pilotti S, Oriana S, Zucali R, et al. A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: results after 5 years of follow-up. *Ann Surg.* 2005;242(1):1-6; discussion 7-9. doi: 10.1097/01.sla.0000167759.15670.14.
 27. Minami CA, Bryan AF, Revette AC, Freedman RA, King TA, Mittendorf EA, et al. Oncologists' perspectives on omission of sentinel lymph node biopsy in women >70 years with early-stage hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39(28_suppl):48. doi: 10.1200/JCO.2020.39.28_suppl.48.
 28. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: ACOSOG Z1071 trial. *JAMA.* 2013;310(14):1455-61. doi: 10.1001/jama.2013.278932.
 29. Weber WP, Heidinger M, Hayoz S, Matrai Z, Tausch C, Henke G, et al. Impact of imaging-guided localization on performance of tailored axillary surgery in patients with clinically node-positive breast cancer: prospective cohort study within TAXIS (OPBC-03, SAKK 23/16, IBCSG 57-18, ABCSG-53, GBG 101). *Ann Surg Oncol.* 2024;31(1):344-55. doi: 10.1245/s10434-023-14404-4.
 30. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Hwang RF, Mittendorf EA, Boughey JC, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy using selective evaluation of clipped nodes: targeted axillary dissection. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1072-8. doi: 10.1200/JCO.2015.64.0094.
 31. Boileau JF, Poirier B, Basik M, Holloway CM, Gaboury L, Brochu G, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node-positive breast cancer: the SN-FNAC study. *J Clin Oncol.* 2015;33(3):258-64. doi: 10.1200/JCO.2014.55.7827.
 32. van Loevezijn AA, van der Noordaa MEM, Stokkel MPM, van Werkhoven ED, Groen EJ, Loo CE, et al. Three-year follow-up of de-escalated axillary treatment after neoadjuvant systemic therapy in clinically node-positive breast cancer: the MARI-protocol. *Breast Cancer Res Treat.* 2022;193(1):37-48. doi: 10.1007/s10549-022-06545-z.
 33. Lee HJ, Kim SY, Choi Y, Park S, Lim J, Kang H, et al. Feasibility of de-escalating axillary surgery in patients with clinical N2-3, pathological N0 breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Sci Rep.* 2025;15:11128. doi: 10.1038/s41598-024-84841-y.
 34. Morrow M. Prospective study of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant therapy in locally advanced breast cancer. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. 2017 Aug 17 [cited 2025 Sep 5]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03255577>.
 35. Goyal A, Mann GB, Fallowfield L, Duley L, Reed M, Dodwell D, et al. POSNOC-POSitive Sentinel NOde: adjuvant therapy alone versus adjuvant therapy plus clearance or axillary radiotherapy: a randomised controlled trial of axillary treatment in women with early-stage breast cancer who have metastases in one or two sentinel nodes. *BMJ Open.* 2021;11(12):e054365. doi: 10.1136/bmjopen-2021-054365.
 36. Poody IGM, Vugts G, Schipper RJ, van de Velde CJH, Roumen RMH, Nieweg OE, et al. Repeat sentinel lymph node biopsy

- for ipsilateral breast tumor recurrence: impact on prognosis. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(5):1329-33. doi: 10.1245/s10434-018-6358-0.
37. Woong B, Kim S, Lee J, Park H, Choi Y. Aberrant lymphatic drainage in re-sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol.* 2024;50(1):66-72. doi: 10.1016/j.ejso.2023.09.001.
38. Wolinsky JP, Gokaslan ZL. Editorial about “more than 10-year follow-up after total en bloc spondylectomy for spinal tumors”. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(4):1062-3. doi: 10.1245/s10434-013-3337-3.
39. Weber WP, Matrai Z, Hayoz S, Tausch C, Henke G, Zimmermann F, et al. Association of axillary dissection with systemic therapy in patients with clinically node-positive breast cancer. *JAMA Surg.* 2023;158(10):1013-20. doi: 10.1001/jamasurg.2023.2840.