

IMPORTANCIA DE LA ECOGRAFÍA DE LA AXILA LO QUE DEBEMOS SABER LOS RADIÓLOGOS

Base de la presentación efectuada en el Congreso Español de Mastología (octubre 2013)

Román Rostagno *

RESUMEN

Lo que los radiólogos debemos saber sobre la axila en el cáncer de mama

La intención de este trabajo, es integrar en el equipo mastológico al radiólogo dedicado a la patología mamaria y mostrar su potencial aporte y la resultante sinergia.

Se describe en forma sucinta la historia de la importancia de la axila a través del tiempo. Clásicamente, la estadificación de la axila ha sido fundamental en el manejo del cáncer invasivo de la mama. La biopsia negativa del ganglio centinela es el método definitorio para excluir la disección axilar. Se describen los distintos ensayos clínicos con ganglios centinela negativos y positivos, y a éstos con y sin disección axilar, y se comparan las recidivas y sobrevidas libres de enfermedad.

Recientemente, técnicas no agresivas como la ecografía se han desarrollado para poner de manifiesto el estado ganglionar. Siendo el tamaño de los ganglios un signo inespecífico, se recurre a su morfología, describiéndose los signos ecográficos, destacando sensibilidad y especificidad de cada uno. Se pasa revista a varias clasificaciones y se sugiere una de cinco categorías, remediando el ya incorporado léxico BI-RADS. Se ubica el Doppler color en su justo valor.

Se obtiene la certificación de la sospecha a través de punción con aguja fina y/o gruesa, guiada por ecografía, obviando en los positivos la investigación del ganglio centinela. A partir del *trial* Z0011 la ecografía certificada muestra su valor en los últimos ensayos clínicos. La investigación ecográfica demostró además su utilidad en la evaluación del tratamiento neoadyuvante.

Se enfatiza en el cáncer de mama el sistemático estudio ecográfico de la axila, describiendo el estado ganglionar estudiado.

Palabras clave

Ecografía. Axila.

SUMMARY

What the radiologists must know about the axilla in breast cancer

The purpose of this paper is to integrate the radiologists dedicated to breast diseases to the mastologic team and show their potential contribution and the resulting synergy.

It succinctly describes the historic value of the axilla through time. Classically the staging of the axilla has been fundamental in the treatment of invasive breast

* Grupo Médico Rostagno. Diagnóstico por imágenes
Correo electrónico del Dr. Román Rostagno: roman@gmrostagno.com.ar

cancer. Negative sentinel-node biopsy is the defining method to exclude axillary dissection. Here we describe several clinical trials with both negative and positive sentinel nodes, and these, in turn, with and without axillary dissection, and then compare relapse and disease-free survivals.

Recently, non-invasive techniques such as ultrasound have been developed to highlight the nodal status. The size of the lymph node being a nonspecific sign, we resort to its morphology and describe the different sonographic signs and emphasize the sensitivity and specificity of each. This paper reviews various classifications and suggests one of five categories, mimicking the already used BI-RADS classification. It attributes a precise value to the Doppler colour.

Final corroboration of suspicious reading is obtained through fine needle aspiration or core biopsy (cito/histological diagnosis), guided by ultrasound, obviating when it's positive, the study of the sentinel node. Since the Z0011 Trial, the US showed its value in the last clinical trials. Ultrasound investigation has demonstrated its utility in the neoadjuvant evaluation.

Finally, in the study of breast cancer, we suggest the systematic ultrasound study of the axilla, with a description of the condition of the axillary lymph node studied.

Key words

Ultrasound. Axilla.

INTRODUCCIÓN

Consideramos, como imaginólogos dedicados a la patología mamaria, que debemos conocer la gran implicancia del estado de la axila en pacientes con reciente diagnóstico de cáncer de mama.

Hasta ahora, la estadificación de los ganglios axilares es un importante factor de pronóstico y de estrategia terapéutica en los pacientes diagnosticados con cáncer de mama. La biopsia del ganglio centinela (GC) es actualmente la elección más frecuente como opción a la automática e histórica disección de la axila (DA).¹

Está aceptado que ante la biopsia negativa del ganglio centinela GC(-) se cancele la DA, con las obvias ventajas sobre al morbilidad del gesto quirúrgico, a pesar de algunos falsos negativos. Se acepta que ante un GC(+), no evaluando su volumen tumoral, debe continuarse con la DA.

Recordamos la clasificación de la carga tumoral de las metástasis por el tamaño: las ma-

crometástasis mayores 2 mm; las micrometástasis de 200 μ a 2 mm; y por último, las células tumorales aisladas menores de 200 μ .

Es importante la clasificación de la masa tumoral del GC por la posibilidad de metástasis en los otros ganglios. Siguiendo a Viale (IEO) y autores argentinos,² otros ganglios están involucrados aproximadamente en 50% acompañando a las macrometástasis, en 20% en las micrometástasis y en 15% en células tumorales aisladas. Ante la presencia de macrometástasis nadie duda en efectuar la DA, aunque no todas desarrollarán recurrencias.

Se han desarrollado varios estudios multicéntricos, analizando la evolución de las pacientes ante distintas circunstancias. El primero, ACOSOG Z0010, en donde en los GC(-) no se hace DA y los con GC(+) se los transfiere a otro ensayo: el Z0011. En el segundo, ACOSOG Z0011, en 900 pacientes con GC(+) separa un brazo con DA y otro brazo sin disección (sin dejar de hacer la radioterapia y la quimioterapia adyuvante en ambos); sorprende a los mastó-

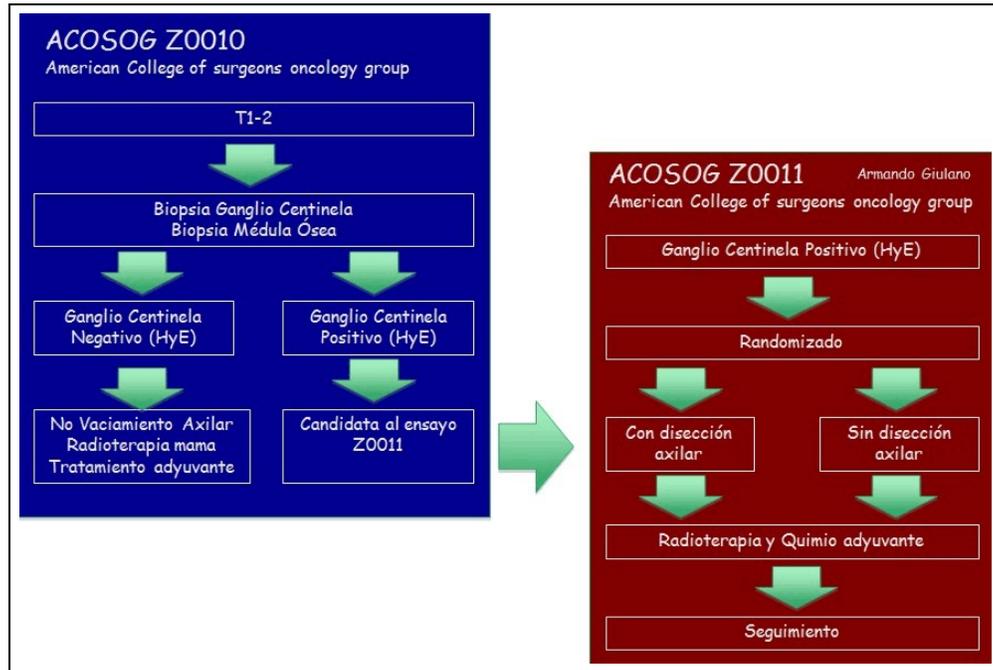


Figura 1. American College of Surgeons Oncology Group Trials.

logos el resultado, que en estos grupos no mostraran diferencias en la sobrevida global ni libre de enfermedad, en 8 años (Figura 1).³⁻⁶

Un tercer ensayo del EORTC (Grupo Europeo de Investigación y Tratamiento del Cáncer), el AMAROS, divide en tres ramas, la primera con GC(-) con seguimiento y a los GC(+) en dos ramas, una con DA y otra sólo con radioterapia, como se ve en el esquema de la Figura 2. Destácase en el AMAROS que en las últimas dos ramas con GC+ se *randomizaron* 1.425 pacientes, 744 casos con DA y 681 casos con radioterapia axilar (RxA).

Se evaluaron las recurrencias y a 6 años los casos con DA fueron 0,54% y con las con RxA 1,03%. La sobrevida global fue 93,3% (DA) y 92,5% (RxA). Obviamente se destaca la diferente morbilidad de los procedimientos.⁷

A pesar de la tendencia universal, cada vez más conservadora, por ahora y hasta tener más resultados, sigue la indicación habitual: GC(+) → disección axilar. Se sigue discutiendo qué hacer con los GC(+) con micrometástasis. Existe la

tendencia de no hacer nada, pero los ensayos aún no son concluyentes. Las conclusiones finales vendrán con el tiempo y con mayor número de pacientes.

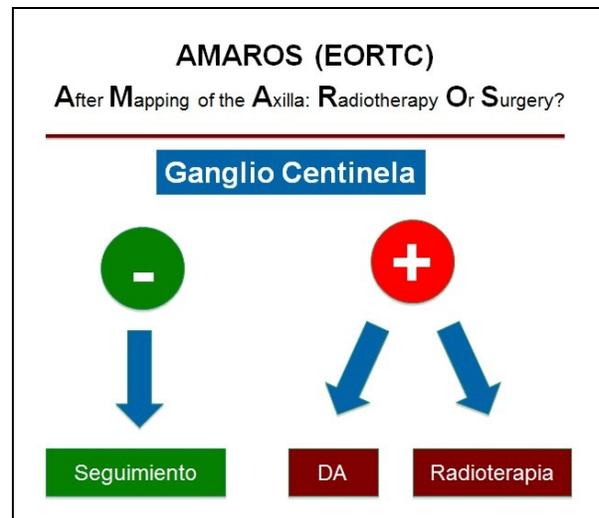


Figura 2. European Organization for the Research of Treatment of Cancer (EORTC) Trials.

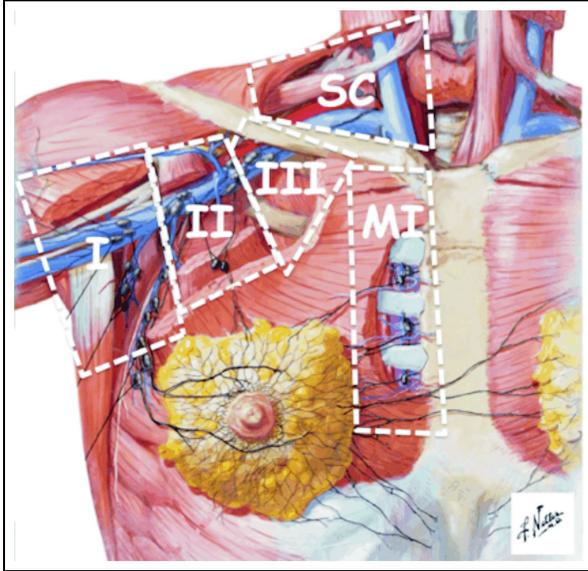


Figura 3. Ganglios en niveles I, II y III; supraclavicular (SC); mamaria interna (MI).

Vayamos a la potencial función del imagi-nólogo. Aceptando que la evaluación clásica de la axila con palpación tiene muchas limitaciones, salvo signos groseros, recurrimos a las imá-

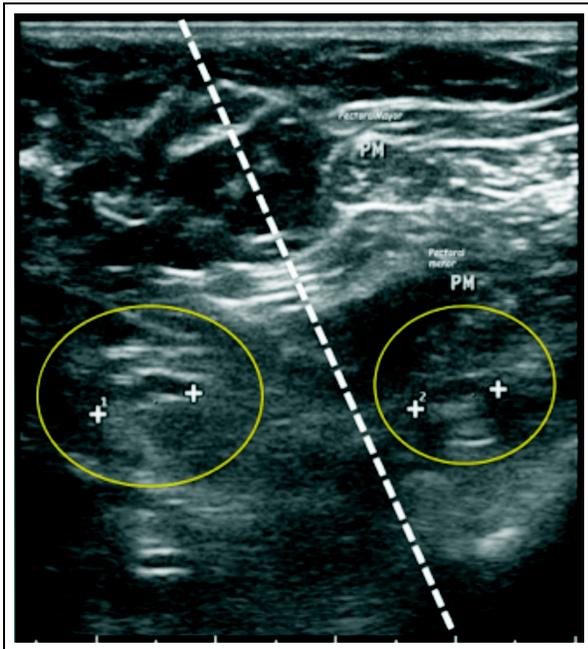


Figura 3a. Ganglios en niveles I / II.

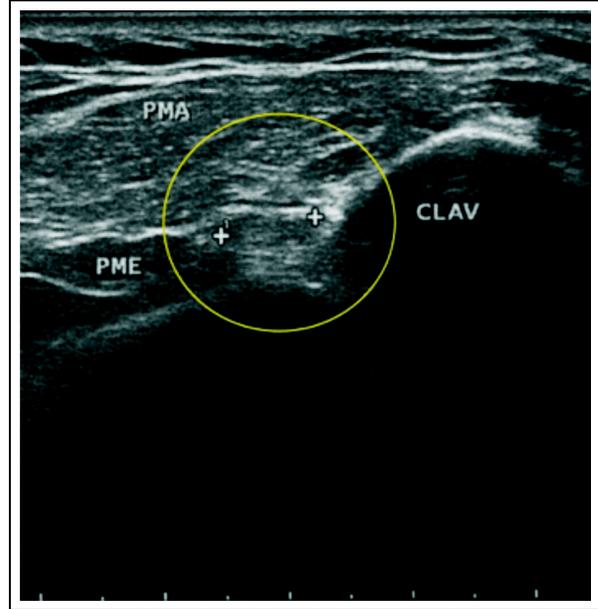


Figura 3b. Ganglio en nivel III.

genes. La mamografía sólo puede mostrar la presencia de ganglios y apreciar su volumen, todos éstos elementos muy inespecíficos. La tecnología elegida es la ecografía, técnica sencilla y que con equipos adecuados y buen entrenamiento del operador, puede ser muy redituable en el estudio de la axila. El ecografista recorre la axila reconociendo la proyección de los ganglios en los tres niveles, delimitados por el pectoral menor (Figuras 3, 3a, 3b, 3c, 3d).

¿Cómo se reconocen los ganglios metastásicos? El clásico concepto del tamaño de los ganglios ha perdido sustento. Ganglios grandes pueden no ser metastásicos y ganglios normales y/o pequeños pueden serlo.

Signos ecográficos en la axila. No considerando su tamaño, el ganglio linfático axilar normal debe ser oval, sus contornos lisos y bien definidos. El criterio morfológico en la estructura normal destaca una corteza, algo hipoeoica, uniformemente fina y no más ancha de 3 mm. Los ganglios que cumplen estos preceptos permiten asegurar un alto valor de predicción negativo para metástasis.⁸



Figura 3c. Ganglio supraclavicular.

Los signos morfológicos que sugieren la presencia de metástasis son el engrosamiento de la corteza (>3,5 mm) y la protuberancia o bulto de la misma (Figura 4). Otro signo sería la alteración de la relación entre los ejes menor y mayor del ganglio, que no debería superar el 50%. Estos son los primeros signos indicativos de la metástasis, aunque sean no específicos y de bajo valor de predicción positivo.⁹ Estos signos tendrán más valor cuando se asocian con el flujo vascular no hiliar en el Doppler color, cuando el flujo se muestra en el cortex (Figura 5).¹⁰

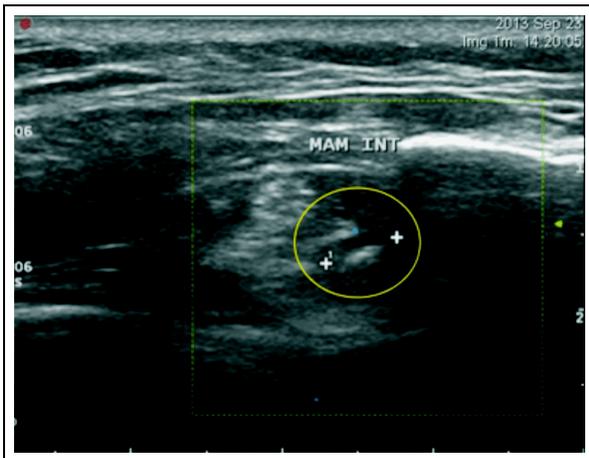


Figura 3d. Ganglio de mamaria Interna.

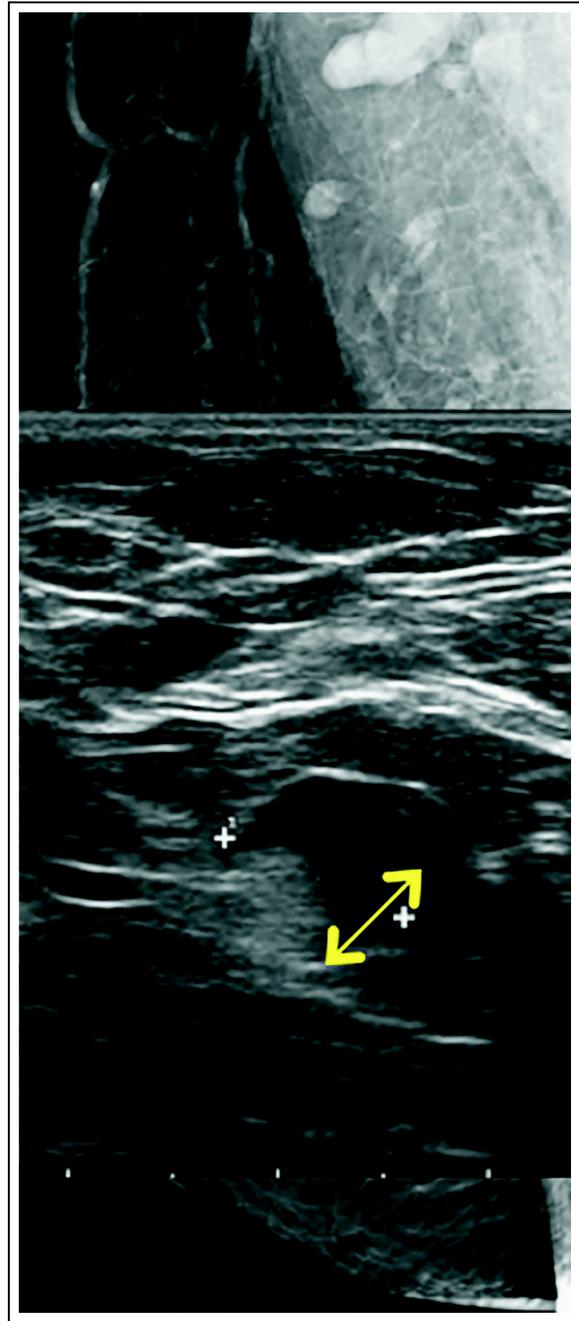


Figura 4. Engrosamiento cortical. BRN-4.

Un modelo de crecimiento¹¹ muestra la metástasis proliferando de la periferia a la profundidad, modificando la "angioestructura" (Figura 6).

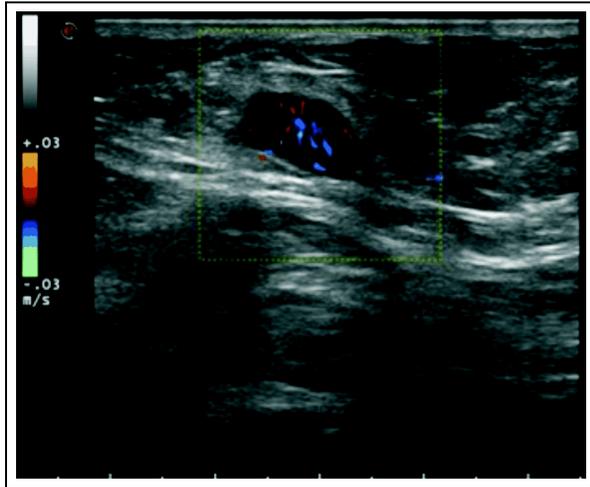


Figura 5. Doppler color. Vasos en la corteza engrosada. BRN-4.



Figura 6. Desaparición del hilio y vascularización anómala en el cortex. BRN-5.

Cuando el tumor hace el reemplazo total, sería responsable del falso negativo del GC, ya que el radioisótopo o el contraste no pueden penetrar en el ganglio comprometido.¹² De ahí la importancia de la evaluación ecográfica en la que puede certificarse su rasgo positivo con la punción histológica.

En el ultrasonido (US) la alteración de la relación córtico-medular, el abombamiento o protrusión del contorno ganglionar, la desaparición

del hilio, han sido signos de sospecha bien estudiados por Bedi y colaboradores, con exámenes in vitro. Éstos clasifican el grado de sospecha en seis categorías (Figura 7).⁹ En este trabajo se se-

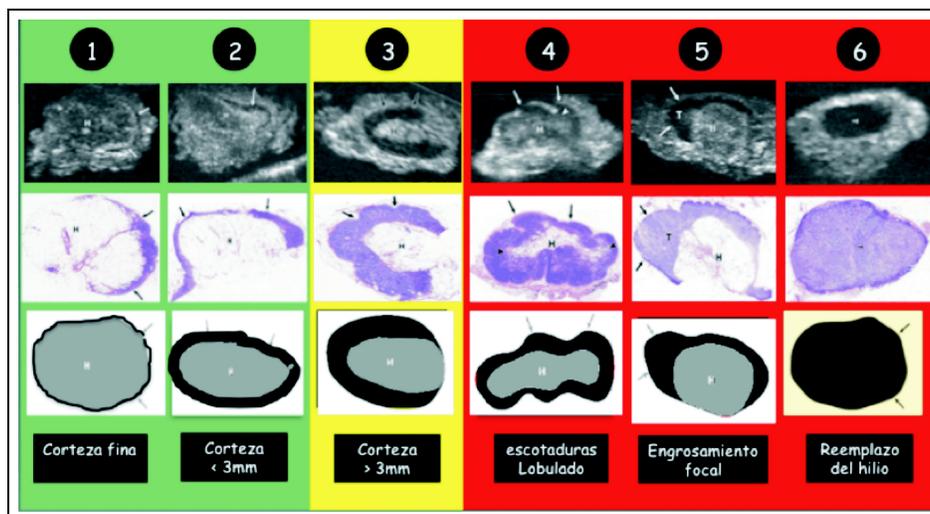


Figura 7. Clasificación de Bedi según grado de sospecha.

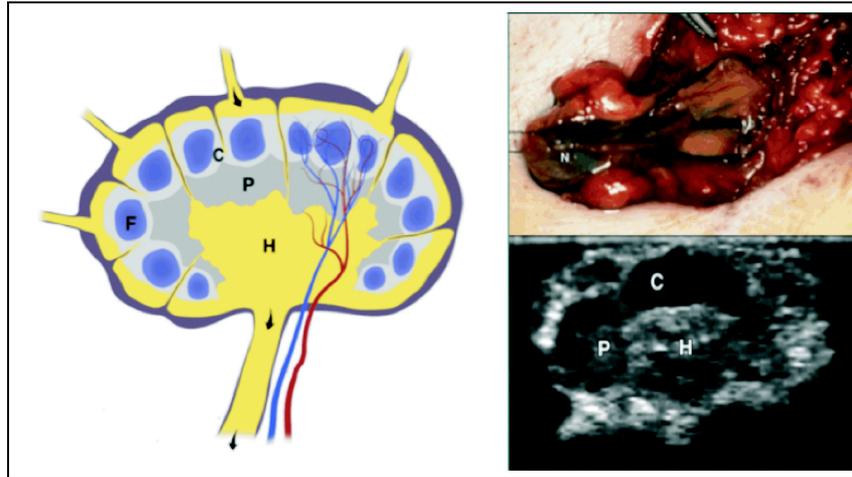


Figura 8. Bedi, et al., canales aferentes.

ñala la disposición de los linfáticos aferentes en el cortex, lo que explica el engrosamiento de la cortical, como primer signo de sospecha de metástasis (Figura 8).

La presencia de flujo vascular estudiada con color Doppler no es muy útil como criterio de diagnóstico diferencial entre benigno y maligno. Sin embargo, en estos últimos su ausencia en el hilio, indicaría el bloqueo de los vasos por la

metástasis. Este signo es bastante específico pero poco sensible y tardío.¹³

Revisando la bibliografía, se categorizaron según grado de sospecha las distintas presentaciones. Uno de ellos, Cho, et al.¹⁴ describe cinco categorías. Nosotros la tomamos y la adaptamos al BI-RADS (cinco categorías) para facilitar su interpretación, ya aceptada y utilizada por radiólogos y mastólogos (Figuras 9, 10a, 10b,

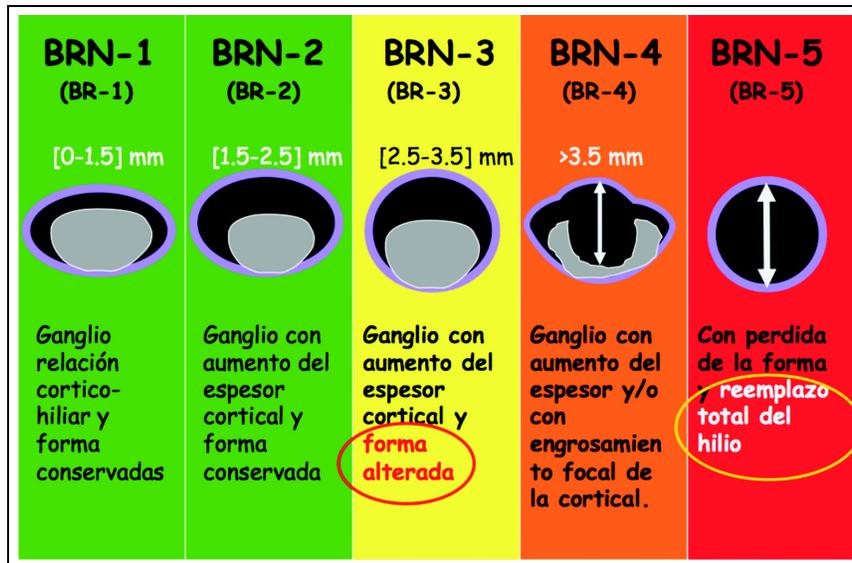


Figura 9. Clasificación sugerida de ganglios según grado de sospecha.

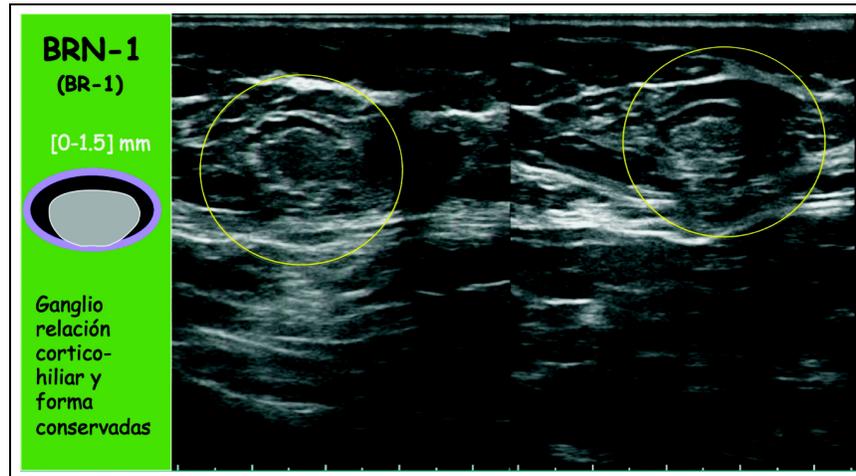


Figura 10a. Ganglio axilar normal. BRN-1.

11, 12a y 12b). Consideramos arbitrariamente el límite (*cutoff*) del grosor cortical en 3,5 mm, viendo la alta especificidad obtenida con esta medida en múltiples trabajos.¹⁵ No contraindicamos la investigación percutánea de BRN-3, aunque su especificidad sea más baja. Ante un resultado negativo por punción, la indicación del GC se impone. Otra posibilidad que ofrece la ecografía axilar es la marcación del ganglio positivo, con carbón o con clip, buscando la

coincidencia con el procedimiento quirúrgico.

Para dar mayor certeza a la estadificación preoperatoria de la axila, se puede complementar con PAAF y/o *core* biopsia (Figuras 13, 14 y 15). Distintos trabajos muestran sus ventajas.^{13,16} Desde ya que el máximo beneficio se obtiene en los tumores primarios más grandes y en los ganglios más sospechosos: BRN-5. Ambos procedimientos son de alta especificidad y respetable sensibilidad.

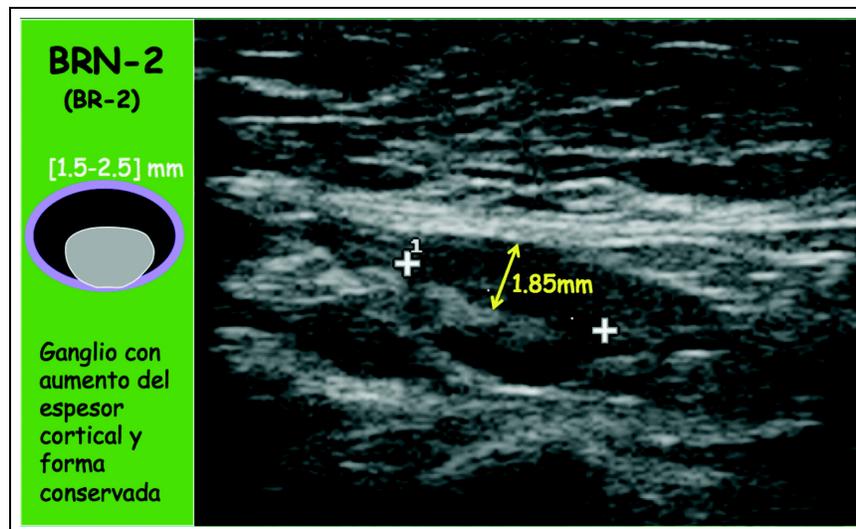


Figura 10b. Ganglio axilar inflamatorio. BRN-2.

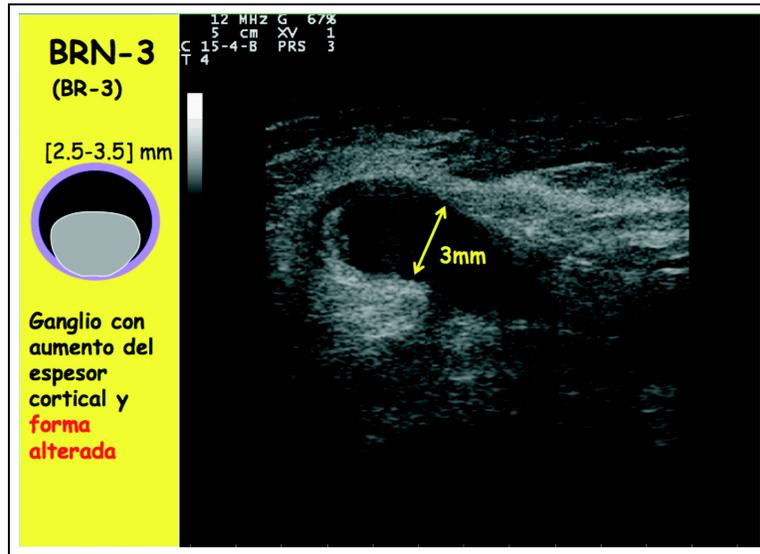


Figura 11. Ganglio axilar metastásico. BRN-3.

Siguiendo la tendencia ecologista, a la que también abogan autores argentinos,¹⁷ se trata de elegir pacientes con GC(+) que tengan ciertas características que puedan obviar la disección de la axila. Es la citología o histología bajo US una técnica rápida, sencilla y económica, que aporta mayor especificidad para constatar el estado ganglionar. Los datos obtenidos de la ecografía, con certificación citológica o histológica pueden ser tan confiables, tanto como para indicar la

DA, como para inhibir la investigación del ganglio centinela.

En el ensayo del Instituto Europeo de Oncología de Milán (IEO) realizado entre 1999 y 2007,¹⁸ sobre 377 pacientes con GC+ estudiados consecutivamente (T <2 cm, bajo grado histológico y micrometástasis) y sin disección axilar; el IEO reconoció una recurrencia axilar del 1,6% en 6 años. Este estudio indujo a realizar el ensayo SOUND (Sentinel Node US Observa-

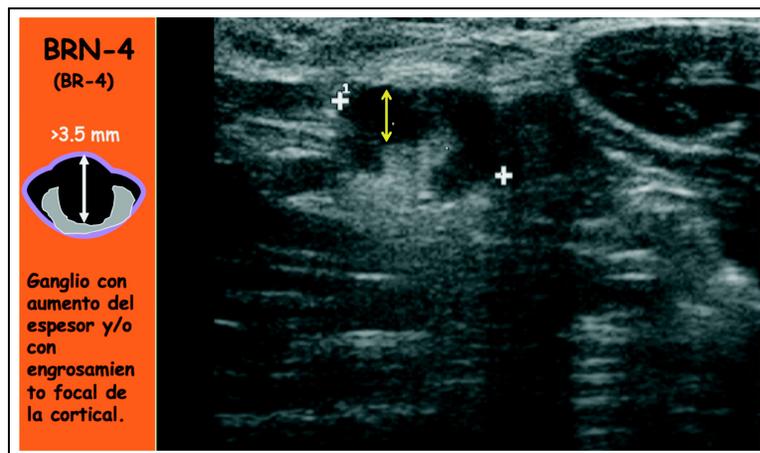


Figura 12a. Ganglio axilar metastásico. BRN-4.

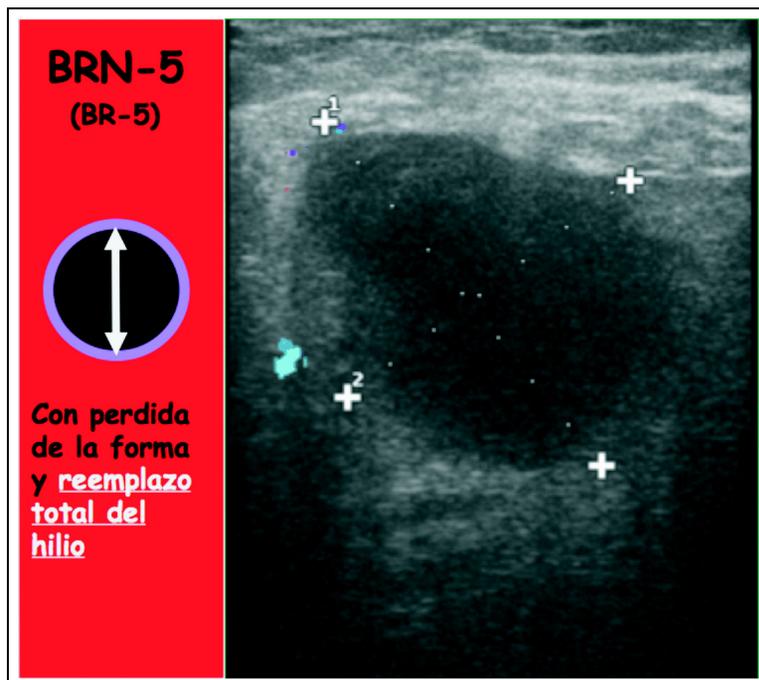


Figura 12b. Ganglio axilar metastásico. BRN-5.

tion After Axillary Ultrasound). El último ensayo del IEO, es el SOUND, es un estudio prospectivo, controlado, *randomizado* y multicéntrico.¹⁹ Este ensayo es un paso más adelante en el histórico criterio conservador del tratamiento del cáncer de mama, abogando en la mejor calidad

de vida de las pacientes. En el esquema de la Figura 16 se muestran los criterios de elegibilidad. Resaltamos la incidencia de la ecografía.

Otra consideración de la ecografía e intervencionismo de la axila la consigna el MD Anderson (Figura 17a)²⁰ y el Dana Farber / Har-

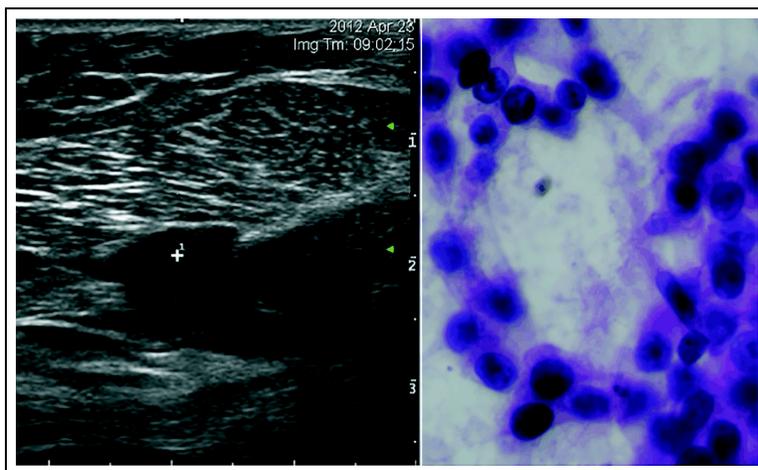


Figura 13. CDI. Ganglio patológico BRN-5. PAAF metástasis → DA.

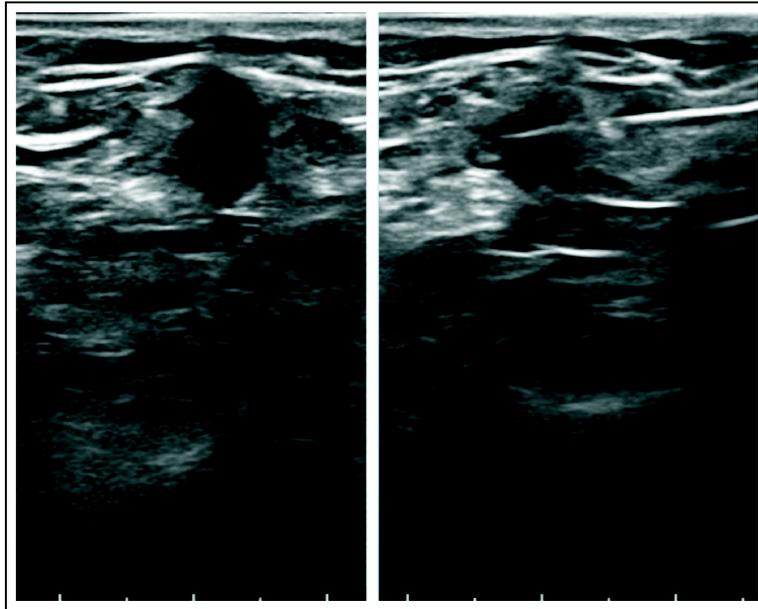


Figura 14. Adenopatía axilar BRN-5. Core biopsy. AP: Metástasis. DA confirmado.

vard, evaluando la respuesta al tratamiento neoadyuvante (Figura 17b).²¹

Los imaginólogos debemos estar atentos y preparados para detectar y categorizar los ganglios axilares en las pacientes con reciente diagnóstico de cáncer de mama. Muchas pacientes podrían ser eximidas de la investigación axilar pertinente. Se evalúan ecográficamente otros factores de predicción, como la presencia de

otros ganglios sospechosos y el tamaño tumoral, además de los factores histológicos. Es en esta circunstancia donde desplegaremos nuestro arsenal imaginológico.

CONCLUSIÓN

Siguiendo la tendencia conservadora del tratamiento quirúrgico, es esencial la evaluación

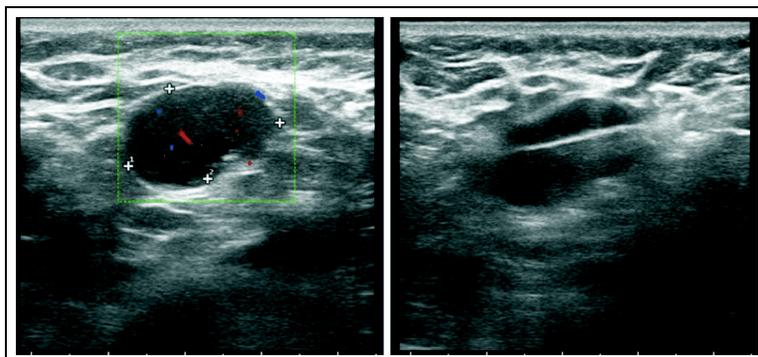


Figura 15. Adenopatía axilar. Reemplazo hilar total BRN-5. Doppler positivo. Core biopsy. AP: Infiltración por neoplasia maligna. DA confirmado.

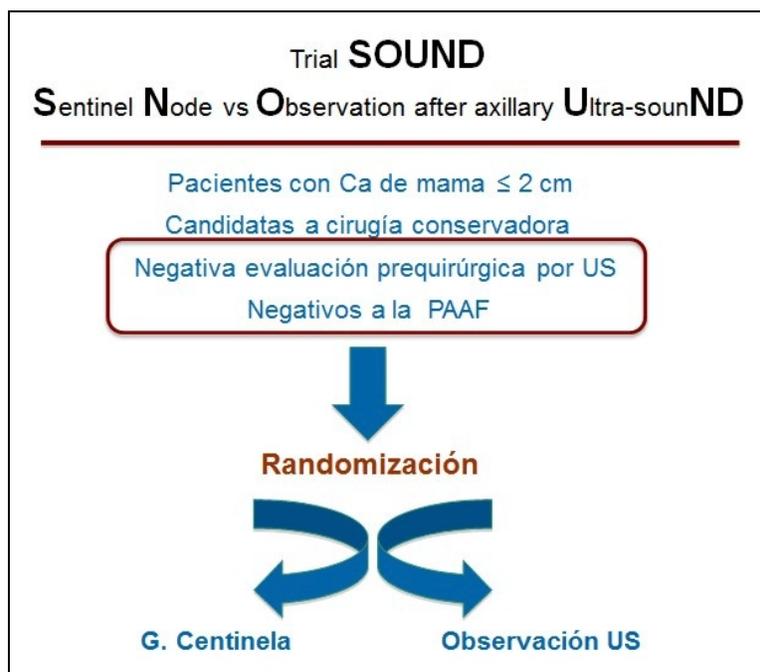


Figura 16. Trial SOUND del Instituto Europeo de Oncología de Milán (IEO). DA confirmado.

ecográfica de la axila para:

- Considerar su alto valor de predicción negativo.
- El reconocimiento de ganglios sospechosos por su morfología.
- Su eventual certificación con biopsias percutáneas.
- Evaluar la respuesta al tratamiento neoadyuvante.

Dadas estas premisas, consideramos que en el futuro la ecografía axilar puede ser un estudio valioso y determinante.

REFERENCIAS

1. Giuliano AE, Jones RC, Breman M, et al. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2345-50.
2. Loza J. Secuencia del ganglio centinela positivo. ¿Siempre vaciamiento axilar? Curso de Controversias en Mastología. *Rev Arg Mastol* 2011; 30(107): 148-274.
3. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs non axillary dissection in women with invasive breast cancer and setinel node metastasis: a randomized clinical trial. *J Am Med* 2011; 305(6): 569-75.
4. Caretta-Weyer J, Greenberg CG, Wilke LG, et al. Impact of the ACOSOG Z011 Trial on clinical management of the axilla in older breast cancer patients: A SEER-medicare analysis. *Am Surg Oncol* 2013; 20(13): 4145-52.
5. Ahmed M, Douek M. Life beyond Z11. *Breast* 2013; 22(6): 1226-7.
6. Amersi F, Giuliano AE. Management of the axilla. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013; 27(4): 687-702.
7. Rutgers EJ (investigador principal). EORTC Amoros Trial presented at ASCO 2013 EORTC study shows radiotherapy and surgery provide regional control for breast cancer patients.
8. Neal CH, Daly CP, Nees AV, Helvie MA. Can pre-operative axillary US help exclude N2 and N3 metastatic breast cancer? *Radiology* 2010; 257(2): 335-341.
9. Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, et al. Cortical morphologic features of axillary lymph node as a predictor of metastasis in breast cancer in vitro sonographic study. *AJR Am J. Roentgenol* 2008; 191(3): 646-652.

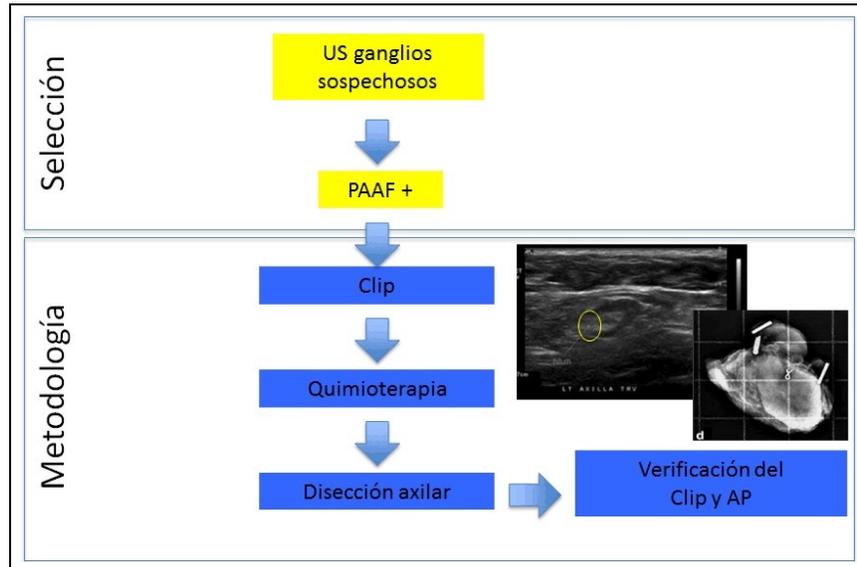


Figura 17a. Trial MD Anderson.

10. Yang WT, Chang J, Metreweli C. Patients with breast cancer: differences in color Doppler flow and gray-scale US features of benign and malignant axillary lymph nodes. *Radiology* 2000; 215: 568-73.
11. Ching CD, Edge SB, Krishnamurty S, Singletary SE. Initial AJCC staging. In: Kuerer HM, ed. *Kuerer's Breast Surgical Oncology*. New York, NY: Mc Graw Hill, 2010; pp.141-144.
12. Brenot-Rossi I, Houvenaeghel G, Jacquemier J, et al. Nonvisualization of axillary sentinel node during lymphoscintigraphy: is there a pathologic significance in breast cancer? *J Nucl Med* 2003; 44: 1232-7.
13. Mainiero M. Regional lymph node staging in breast cancer: Ultrasound-guided axillary lymph node FNA. *Radiol Clin N Am* 2010; 48: 989-997.
14. Cho N, Moon WK, Han W, et al. Reoperative sonographic classification of axillary lymph nodes in patients with breast cancer with surgical and sentinel biopsy results. *AJR* 2009; 193: 1731-1737.
15. Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG, et al. Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39:1068-73.
16. Ecanow JS, et al. Axillary staging of breast cancer. *Radiographic* 2013; 33:1589-1612.
17. Bernardello E. La axila hoy. *Rev Arg Mastol* 2012; 31(113): 324-326.
18. Galimberti V, Botteri E, Chifu C, Gentilini O, et al. Can we avoid axillary dissection in the micrometastatic sentinel node in breast cancer? *Breast Cancer*

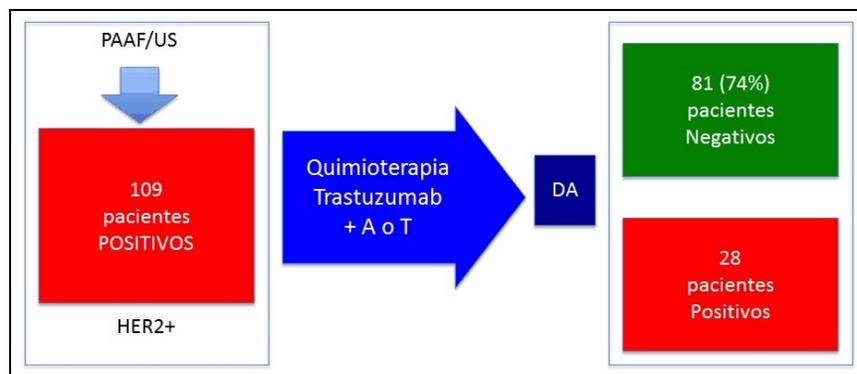


Figura 17b. Trial Dana Farber / Harvard / 2013.

- Res Treat* 2012; 131(3): 819-25.
19. Gentilini O, Veronesi U, et al. Abandoning sentinel node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel node vs Observation after axillary UltraSound). *Breast* 2012; 21: 678-681.
 20. M.D. Anderson Cancer Center. Selective image guided resection of axillary lymph nodes. Clinical trials. gov Identifier: NCT01880645.
 21. Dominici LS, et al. Cytologically proven axillary lymph node metastases are eradicated in patients receiving preoperative chemotherapy with concurrent trastuzumab for HER2-positive breast cancer. *Cancer* 2010; 116(12): 2884-2889.

DEBATE

Dr. Elizalde: Usted habló en las primeras imágenes y mostró la mamaria interna y después de todo se refirió a lo axilar. ¿Hay alguna relación?

Dr. Rostagno: Sí, cuando encontramos la mamaria interna con algún compromiso la axilar evidentemente ya superó esos estadios. La mamaria interna la mostré a propósito para mostrar que la podemos ver perfectamente bien, que no requerimos ningún estudio especial, ni de resonancia ni de angiorresonancia, ni mucho menos, y que podemos ver perfectamente bien al ganglio de la mamaria interna, eso seguro; pero no hemos visto patología de la mamaria interna. Recordamos también que si nosotros vemos que está negativo el primer plano, el primer nivel, no esperamos encontrar nada en los otros niveles y evidentemente no los hemos encontrado tampoco.

Dr. Elizalde: ¿Su sugerencia sería pedir un estudio ecográfico no sólo axilar, sino también de la mamaria interna?

Dr. Rostagno: No, lo hacemos de curiosos, pero de pedirlo no esperamos encontrar absolutamente nada; tampoco ustedes van a hacer absolutamente nada en la mamaria interna, sospecho.

Dr. Novelli: Es interesante realmente el trabajo. Tengo una pregunta y un comentario. La

pregunta es si la punción del ganglio la hacen a mano alzada o con guía del transductor ecográfico. El comentario es si en el BRN-3 la sugerencia es la expectación o la investigación quirúrgica.

Dr. Rostagno: La primera, a mano alzada. Venimos entrenados en la mama, y pasar a la axila no significó nada, solamente la presencia de vasos en el camino, que podemos evitarlos con reconocimiento del Doppler. Con respecto al BRN-3 no inhibimos que se investigue; para muchos hay que investigarlos, porque llegar de 3,0 a 3,5 y tener un cáncer, evidentemente casi está insinuando que lo investiguemos.

Dr. Etkin: Simplemente un comentario como cirujano. Complicaciones por la punción percutánea en el primer nivel no van a tener, es decir lesiones vasculares, porque a ese nivel es muy bajo así que ahí pueden trabajar tranquilos, eventualmente un pequeño sangrado que con una compresión se resuelve. Diferente si van arriba al segundo nivel, ahí no van.

Dr. Rostagno: Eventualmente hemos ido y por suerte no hemos tenido problemas. Pero lo hacemos con más que respeto, con temor.

Dr. González: Felicidades Dr. Rostagno por el trabajo, realmente es muy interesante. Un pequeño comentario. Estamos intentando hacer algo parecido en el hospital y hemos tenido algunos pequeños inconvenientes, como puede ser algún hematoma que nos pueda dificultar después hacer la biopsia del ganglio centinela. La pregunta es: ¿cuando hacen la punción del ganglio, lo marcan de alguna manera para ver si después hay alguna correlación entre ese ganglio punzado, y si hay coincidencia con ese ganglio y el ganglio centinela?

Dr. Rostagno: Hemos hecho, pero muy pocas. Hemos marcado con carbón para que lo reconozcan ustedes después en esos presuntos positivos, y ha coincidido. No hemos puesto el clip que pone la gente del Anderson; pero carbón sí y ha coincidido con la punción de ese ganglio que justamente hemos marcado.