

ORIGINAL

Ecografía axilar prequirúrgica en pacientes con cáncer de mama. Estudio prospectivo para valorar la capacidad de predecir la carga tumoral axilar



P. Neira Vallejos^{a,*}, B. Aguirre Donoso^a, P. Arancibia Hernández^a,
 C. Behnke Arriagada^a, M. Jacard Cangas^a, S. Torres Castro^b, Á. Ibarra Valencia^c
 y M. Castro Cruz^d

^a Departamento de Radiología, Clínica Las Condes, Las Condes, Santiago, Chile

^b Departamento de Cirugía, Clínica Las Condes, Las Condes, Santiago, Chile

^c Departamento de Anatomía Patológica, Clínica Las Condes, Las Condes, Santiago, Chile

^d Escuela de Medicina, Universidad Finis Terrae, Providencia, Santiago, Chile

Recibido el 18 de abril de 2021; aceptado el 12 de julio de 2021

Disponible en Internet el 24 de agosto de 2021

PALABRAS CLAVE

Axila;
 Ultrasonido;
 Cáncer de mama;
 Etapificación axilar;
 Carga tumoral axilar

Resumen

Objetivo: El objetivo de este estudio fue determinar la capacidad del ultrasonido axilar para predecir el número de ganglios con metástasis encontrados en la cirugía axilar de ganglio centinela o linfadenectomía axilar, en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama efectuado por biopsia percutánea.

Métodos: Estudio prospectivo que incluyó pacientes diagnosticadas con cáncer de mama infiltrante mediante biopsia percutánea, que fueron evaluadas con ultrasonido axilar, caracterizando los ganglios en no sospechosos o sospechosos, cuantificando estos últimos y comparando este número con el resultado patológico de la cirugía axilar.

Resultados: fueron incluidas 142 pacientes, cuatro de ellas con cáncer bilateral. Ciento treinta y tres de los 146 tumores se presentaron clínicamente como T1-T2 N0. La mediana de ganglios sospechosos en ultrasonido fue de 2 (1-6) y la mediana de ganglios sospechosos resultantes en la biopsia quirúrgica fue de 1 (1-16), sin diferencia significativa ($p=0,1$). La correlación entre el número de ganglios positivos encontrados por ultrasonido axilar y el número de ganglios axilares metastásicos hallados en cirugía fue del 72,7% ($p=0,0002$), y la concordancia del 79% (IC95% 62,4-95,6%; $p=0,0001$). La sensibilidad del ultrasonido axilar para diagnosticar alta carga tumoral axilar, con tres o más ganglios metastásicos versus baja carga tumoral, con 0, 1 o 2 ganglios metastásicos, fue del 86,6%; la especificidad, del 83,3%; el valor predictivo positivo, del 92%, y valor predictivo negativo del 71,4%.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pneira@clinicalascondes.cl (P. Neira Vallejos).

Conclusión: Nuestros resultados muestran que el ultrasonido axilar dirigido antes de la cirugía es capaz de diferenciar entre una axila de baja carga tumoral y una de alta carga tumoral, y puede ser usado como una herramienta para seleccionar qué tipo de tratamiento elegir, lo que debe ser demostrado en estudios aleatorizados multiinstitucionales.

© 2021 SERAM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Axilla;
Ultrasound;
Breast cancer;
Axillary staging;
Axillary tumor load

Preoperative axillary ultrasonography in patients with breast cancer: a prospective study to evaluate its ability to predict axillary tumor load

Abstract

Objective: This study aimed to determine the ability of axillary ultrasonography to predict the number of lymph nodes with metastases found in sentinel node axillary surgery or axillary lymph node resection in patients recently diagnosed with breast cancer after percutaneous biopsy.

Methods: This prospective study included patients diagnosed with invasive breast cancer by percutaneous biopsy. Axillary lymph nodes were classified at ultrasound examination as suspicious or not suspicious, and the number of suspicious nodes was compared with the number classified as suspicious in the surgical specimen.

Results: We included 142 patients, 4 of whom had bilateral cancer; 133 of the 146 tumors were clinically classified as T1-T2 N0. The median number of suspicious lymph nodes at ultrasound was 2 (1–6), and the median number of suspicious lymph nodes in the surgical biopsy specimen was 1 (1–16); the difference was not significant ($p=0.1$). The correlation between the number of positive lymph nodes on axillary ultrasound and the number of metastatic lymph nodes in the surgical specimen was 72.7% $p=0.0002$ and the concordance was 79% (95%CI 62.4%–95.6%) $p=0.0001$. For diagnosing high axillary tumor load (≥ 3 metastatic lymph nodes) versus low axillary tumor load (< 3 metastatic lymph nodes), axillary ultrasound had 86.6% sensitivity, 83.3% specificity, 92% PPV, and 71.4% NPV.

Conclusion: Our results show that preoperative axillary ultrasound can differentiate between low and high tumor load and can be used as a tool to select the type of treatment. These results need to be confirmed in randomized multicenter studies.

© 2021 SERAM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Objetivo

El objetivo de este estudio es determinar la capacidad del ultrasonido axilar para predecir el número de ganglios con metástasis encontrados en la cirugía axilar de ganglio centinela o linfadenectomía axilar, en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama efectuado por biopsia percutánea.

Introducción

La evaluación de los ganglios axilares es una parte esencial en el manejo del cáncer de mama, considerado como un procedimiento de estadificación, para determinar el tratamiento de esta enfermedad. El manejo quirúrgico de la axila en el cáncer de mama se ha vuelto menos agresivo, sustituyendo en muchos casos la linfadenectomía axilar por la biopsia de ganglio centinela, y particularmente en las últimas dos décadas, después de la publicación del estudio ACOSOG Z0011 que demostró que en las pacientes con cánceres de mama infiltrantes T1 y T2 con metástasis axilar y sin adenopatías palpables no hubo beneficio en supervivencia de la disección axilar después de la biopsia de ganglio

centinela positiva si solo 1 o 2 ganglios estaban comprometidos (baja carga tumoral axilar)¹. El estudio Z0011 hizo necesario redefinir el rol del ultrasonido axilar, método no invasivo y de bajo costo, que sumado a la punción aspirativa con aguja fina (PAAF) o biopsia *core* se utilizaba para seleccionar los casos positivos que irían directamente a linfadenectomía axilar evitando el paso previo de la biopsia del ganglio centinela.

Desde entonces se ha discutido la necesidad de la evaluación preoperatoria de la axila con ultrasonido y eventualmente la realización de PAAF en las pacientes con cáncer de mama antes de la cirugía. Hay estudios que mostraron que las pacientes con ganglios sospechosos en la axila detectados con ultrasonido preoperatorio tuvieron finalmente un número de ganglios positivos mayor en la linfadenectomía axilar, comparado con aquellas con ganglios positivos identificados en la cirugía de ganglio centinela^{2–6}. Así como hay estudios que se han enfocado en el uso del ultrasonido axilar para identificar a las pacientes con alta carga tumoral en la axila, es decir con tres o más ganglios comprometidos^{2,3,7}, también hay estudios para identificar al grupo de pacientes con baja carga tumoral (uno, dos o ninguno)^{8–11}.

El objetivo de este estudio fue correlacionar el número de ganglios patológicos detectados en la ecografía axilar

preoperatoria con el número de ganglios patológicos detectados en el estudio patológico axilar definitivo; es decir, determinar la capacidad del ultrasonido axilar para distinguir entre axilas de baja y alta carga tumoral.

Metodología

Estudio prospectivo de pruebas diagnósticas de pacientes con cáncer de mama infiltrante diagnosticados en Clínica Las Condes de Santiago entre abril de 2018 y abril de 2020. Se obtuvo el consentimiento informado de todas las pacientes incluidas en el estudio.

Fueron incluidas todas las pacientes consecutivas con cáncer de mama infiltrante de diagnóstico inicial en nuestra institución mediante biopsia percutánea y también las diagnosticadas con este procedimiento en centros externos y que fueron reevaluadas con imágenes y revisión del material histológico en nuestra institución antes de la cirugía. Se excluyó a las pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante, pacientes en estadio T4, recurrencia local posterior a tratamiento, pacientes que habían tenido cirugía axilar previa por tratamiento de cáncer de mama, pacientes que fueron operadas en otra institución y pacientes que no tuvieron cirugía axilar.

Todas las pacientes incluidas fueron evaluadas por médicos especialistas en radiología de mama mediante ultrasonido dirigido a la axila con un equipo Epiq Siemens con transductor de 18 MHz. La evaluación de la axila con ultrasonido se realizó durante el examen diagnóstico de lesión mamaria altamente sospechosa o una vez obtenido el diagnóstico de cáncer de mama previo a la cirugía. Los ganglios se caracterizaron como no sospechosos o sospechosos y se contabilizaron los ganglios clasificados como sospechosos. Se consideró como signo sospechoso un ganglio con engrosamiento cortical excéntrico o difuso $\geq 3,5$ mm (se subdividió en $\geq 3,5$ mm a < 4 mm y ≥ 4 mm) o un ganglio con pérdida del hilio. Se clasificó como baja carga tumoral a las axilas con 0, 1 o 2 ganglios metastásicos y alta carga tumoral a aquellas con 3 o más ganglios metastásicos. Se registró a las pacientes a las que por petición de su médico tratante se les realizó PAAF de las adenopatías axilares sospechosas, lo que quedó a criterio del tratante.

El estudio quirúrgico de la axila incluyó biopsia de ganglio centinela, linfadenectomía axilar o ambas, y se llevó a cabo en un promedio de 33 días (0-95) después de realizado el ultrasonido axilar. En nuestra institución, la elección de proceder a la linfadenectomía axilar directamente puede ser por axila clínicamente positiva con imágenes sospechosas y con confirmación por PAAF. La biopsia de ganglio centinela se llevó a cabo con radioisótopo y azul de isozulfan y fue practicada por cirujanos especialistas en mama.

Tras la cirugía se registraron las características del tumor, incluyendo el tipo de tumor, el grado histológico, los marcadores tumorales, el tamaño, la multifocalidad y la bilateralidad, qué tipo de cirugía axilar se realizó, presencia de ganglios metastásicos y el número de ganglios comprometidos y las características de la metástasis tumoral en el ganglio.

El resultado patológico de los ganglios de la cirugía axilar (sea biopsia de ganglio centinela o linfadenectomía axilar si

es que la hubo) fue considerado como el *gold standard* para el análisis.

Análisis estadístico

Para la descripción de las variables categóricas se usó frecuencia absoluta y porcentual, y para las variables continuas se usó mediana e intervalo mínimo-máximo, porque no distribuyeron de forma paramétrica. En las comparaciones se usaron prueba de la χ^2 en variables categóricas y para las variables continuas, test de Wilcoxon.

En el rendimiento diagnóstico del ultrasonido se realizaron una serie de análisis estadísticos: primero una correlación de Spearman (Rho), segundo se determinó la asociación con una regresión logística (OR). Luego una curva ROC (%ABC) y el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN).

Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Se usó el *software* Stata 13 y Excel.

Resultados

Un total de 142 pacientes, todas ellas mujeres, fueron incluidas en este estudio. Cuatro pacientes tenían cáncer bilateral, por lo que los tumores estudiados fueron 146. Las características clínicas de las pacientes y patológicas de los tumores están resumidas en la [tabla 1](#). Ciento treinta y tres de los 146 tumores se presentaron clínicamente como T1-T2 N0.

La mayoría (122/146) de las evaluaciones de la axila con ultrasonido se hicieron antes de la biopsia percutánea del cáncer mamario. En 11 de las pacientes se realizó PAAF de adenopatía axilar, las cuales fueron solicitadas por su médico tratante por adenopatías palpables; en 9 de estas, la PAAF resultó positiva para malignidad.

Hubo 2 cánceres microinvasores. Un cáncer bilateral tuvo estudio de marcadores en uno solo de los cánceres.

La cirugía axilar correspondió en primera instancia en un 91,7% (134/146) a biopsia de ganglio centinela, con 7 pacientes en las que se convirtió a linfadenectomía axilar durante el acto quirúrgico por biopsia rápida positiva. La mediana de ganglios centinelas obtenidos fue de 2 (1-5). Hubo 12 pacientes en las que el cirujano decidió ir directamente a linfadenectomía por axila clínicamente sospechosa. Las características de la axila en el ultrasonido y cirugía están resumidas en la [tabla 2](#).

La mediana de ganglios sospechosos en ultrasonido fue de 2 (1-6) y la mediana de ganglios sospechosos resultantes en la biopsia quirúrgica fue de 1 (1-16), sin diferencia significativa ($p = 0,1$)

El área bajo la curva (ROC) del ultrasonido axilar versus biopsia de ganglio axilar fue de 0,9087.

La correlación entre el número de ganglios positivos encontrados por ultrasonido axilar y el número de ganglios axilares metastásicos encontrados en la cirugía fue del 72,7%, $p = 0,0002$, y la concordancia del 79% [intervalo de confianza (IC)95% 62,4-95,6%; $p = 0,0001$].

La sensibilidad del ultrasonido axilar para diagnosticar las axilas con alta carga tumoral versus las de baja carga tumoral fue del 86,6%, la especificidad del 83,3%, el VPP del 92%

Tabla 1 Características clínicas y patológicas de las pacientes del estudio

Características clínicas		n	%
Edad (años)			
Promedio (rango)	55,1 (32-82)	142	100
Índice de masa corporal			
Promedio (rango)	24,9 (18-38)	142	100
Clasificación cTNM		146	100
	T1N0	116	79,5
	T1N1	5	3,4
	T2N0	17	11,6
	T2N1	6	4,1
	T2N2	1	0,7
	T3N0	1	0,7
Tipo de cirugía mama		146	100
	Mastectomía parcial	97	66
	Mastectomía total	49	34
Tipo de cirugía axila		146	100
	Ganglio centinela	127	87
	Linfadenectomía	12	8
	Ambas	7	5
Características patológicas			
Tipo histológico		146	100
	Carcinoma ductal infiltrante	113	77
	Carcinoma lobulillar infiltrante	23	16
	Otros	10	7
Grado histológico		144	100
	1	28	19,4
	2	91	63,2
	3	25	17,4
Invasión linfovascular		144	100
	Negativa	125	87
	Positiva	19	13
Receptores de estrógenos		145	100
	Negativo	12	8
	Positivo	133	92
Receptores de progesterona		145	100
	Negativo	27	19
	Positivo	118	81
Human epidermal Receptor 2-neu		143	100
	Negativo	135	94
	Positivo	8	6
Ki-67		143	100
	≤20%	88	62
	>20%	55	38
Tipo molecular		143	100
	Luminal A	85	60
	Luminal B HER2 -	42	29
	Luminal B HER2+	5	3
	HER2+	3	2
	Triple negativo	8	6
Multifocalidad		146	100
	Unifocal	119	81,5
	Multifocal	27	18,5
Bilateralidad		146	100
	Unilateral	142	97
	Bilateral	4	3
Clasificación pTNM		146	100
pT			
	T1mic-T1a-T1b	59	40
	T1c	49	34
	T2	35	24
	T3	3	2
pN		146	100
	N0	109	75
	N1mi	8	5
	N1a-b-c	23	15
	N2-N3	7	5

Tabla 2 Características de la axila en ultrasonido y cirugía

	n	%
<i>Ganglios en ultrasonido axilar</i>	146	
No sospechoso	124	85
Sospechoso	22	15
<i>Ganglios metastásicos en cirugía</i>	146	
Sin metástasis	108	74
Con metástasis	38	26
<i>Tipo de metástasis</i>	38	
Micrometástasis	8	21
Macrometástasis	30	79
Compromiso extracapsular	19	50
<i>Axila con ganglios metastásicos sospechosos en ultrasonidos</i>	21/38	55
<i>Características en ultrasonidos de los ganglios sospechosos positivos</i>	21	
Engrosamiento cortical 3,5-3,9 mm	1	4,8
Engrosamiento cortical \geq 4 mm	10	47,6
Pérdida del hilio	10	47,6
<i>Axila con ganglio metastásico no sospechoso en US</i>	17/38	45

Tabla 3 Capacidad del ultrasonido axilar de diferenciar las axilas de baja carga tumoral (0, 1 y 2 ganglios metastásicos) y las axilas de alta carga tumoral (\geq 3 ganglios metastásicos)

Histología	Carga tumoral alta \geq 3	Carga tumoral baja < 3	Total
Ultrasonido			
Axila \geq 3	VP 13 (92%)	FP 1 (8%)	14 (100%)
Axila < 3	FN 2 (28,5%)	VN 5 (71,4%)	7 (100%)
Total	15	6	21

Especificidad: 83,3%; sensibilidad: 86,6%; VPP: 92%; VPN: 71,4%.

FN: falsos negativos; FP: falsos positivos; VN: verdaderos negativos; VP: verdaderos positivos.

y VPN del 71,4% (tabla 3). No hubo diferencia significativa al comparar por tipo de procedimiento quirúrgico.

En relación con el rendimiento diagnóstico global del ultrasonido axilar para detectar metástasis axilares, del total de pacientes hubo 1 falso positivo y 17 falsos negativos de ultrasonido sospechoso; de estos últimos, 6 fueron micrometástasis axilar. Por consiguiente, en nuestra serie obtuvimos una sensibilidad del 55%, una especificidad del 99%, un valor predictivo positivo del 95% y un valor predictivo negativo del 86%. Si consideramos que el ultrasonido es un método que se basa en cambios morfológicos, entonces el diagnóstico de micrometástasis queda fuera de su alcance. Así, los valores calculados sin considerar las micrometástasis fueron 63%, 99%, 95% y 91%, respectivamente (tablas 4 y 5).

La mayoría de los ganglios axilares que resultaron con metástasis y que fueron sospechosos en ultrasonido tenían macrometástasis y compromiso extracapsular. Hubo 38 casos con ganglios metastásicos en la axila y 21 de 38 presentaron signos ecográficos de sospecha. De estos 21 casos, solo hubo uno que tenía como único signo sospechoso un engrosamiento cortical de menos de 4 mm (3,6 mm) y que fue

micrometástasis. En 10 de 21 pacientes, el signo ecográfico sospechoso fue un engrosamiento cortical igual o superior a 4 mm. De estas diez, una tenía micrometástasis y nueve, macrometástasis, y de estas nueve, seis tenían compromiso extracapsular. Los otros 10 casos sospechosos en el ultrasonido tenían ganglio con pérdida de hilio, todos ellos con macrometástasis, y 6 de 10 con compromiso extracapsular.

Discusión

La evaluación de la axila con ultrasonido es parte del estudio preoperatorio de las pacientes con cáncer de mama y es ampliamente usado en la práctica clínica. Con los criterios actuales de manejo de la axila establecidos en el ACOSOG Z0011¹, la cuantificación de los ganglios axilares para diferenciar baja y alta carga tumoral en la axila son de gran importancia en el manejo de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.

En este estudio no hubo diferencia significativa entre el número de ganglios sospechosos detectados con ultrasonido axilar y el número de ganglios metastásicos diagnosticados

Tabla 4 Rendimiento diagnóstico del ultrasonido axilar con micrometástasis

Histología	Axila positiva	Axila negativa	Total
Ultrasonido			
Axila positiva	VP 21 (95%)	FP 1 (5%)	22 (100%)
Axila negativa	FN 17 (13,8%)	VN 107 (86,2%)	124 (100%)
Total	38	108	146

Especificidad: 99%; sensibilidad: 55,2%; VPP: 95%; VP: 86,2%.
FP:; FN:; VN:;VP:.

Tabla 5 Rendimiento diagnóstico del ultrasonido axilar sin micrometástasis

Histología	Axila positiva	Axila negativa	Total
Ultrasonido			
Axila positiva	VP 19 (95%)	FP 1 (5%)	20 (100%)
Axila negativa	FN 11 (8,8%)	VN 115 (91,2%)	126 (100%)
Total	30	116	146

Especificidad: 99%; sensibilidad: 63%; VPP: 95%; VP: 91,3%.
FP:; FN:; VN:;VP:.

en la cirugía, en una muestra de pacientes predominantemente en estadio clínico temprano (T1-T2 N0). La sensibilidad del ultrasonido axilar para diagnosticar las axilas con alta carga tumoral (tres o más ganglios metastásicos) versus las de baja carga tumoral (0, 1 o 2 ganglios metastásicos) fue del 86,6%, la especificidad del 83,3%, el VPP del 92% y VP: del 71,4%.

En el estudio de Caudle, dos o menos ganglios anormales en el ultrasonido tuvieron un 45% de probabilidad de tener tres o más ganglios con histología positiva en cirugía³; en el de Farrell, un ganglio axilar sospechoso en el ultrasonido tuvo 5,2 ganglios positivos en histología definitiva⁴, y en el de Pilewskie más de un ganglio anormal en imágenes axilares se asoció significativamente a tres o más en histología final⁵. La mejor correlación y concordancia entre nuestro estudio y los antes mencionados puede estar en relación con que nuestra investigación es prospectiva, con un especialista que revisó la axila dirigidamente con criterios determinados y contó el número de ganglios axilares anormales mientras realizaba el examen y no retrospectivamente como en los otros estudios. También pueden haber influido los signos ecográficos de sospecha de metástasis axilar que utilizamos, ya que, en vez de elegir criterios morfológicos clásicos, como los de Bedi¹², que tienen un bajo valor predictivo positivo, o los de Amonkar¹³ donde un 47% de los ganglios definidos como sospechosos tuvieron en la linfadenectomía axilar una



Figura 1 Paciente de 38 años con diagnóstico de carcinoma lobulillar infiltrante de grado 3, luminal B HER2 negativo. Ultrasonido axilar con 1 ganglio con engrosamiento cortical de 3,6 mm. Cirugía de ganglio centinela: 3/5 con micrometástasis.

baja carga tumoral, optamos por hacer una búsqueda en la bibliografía para criterios de sospecha que pudiesen predecir una alta carga tumoral axilar. Estos fueron engrosamiento cortical de más de 3,5 mm y pérdida del hilio, que fueron los que en el estudio de Zhu¹⁴ obtuvieron el mejor valor de sensibilidad y especificidad para diagnosticar tres o más ganglios metastásicos.

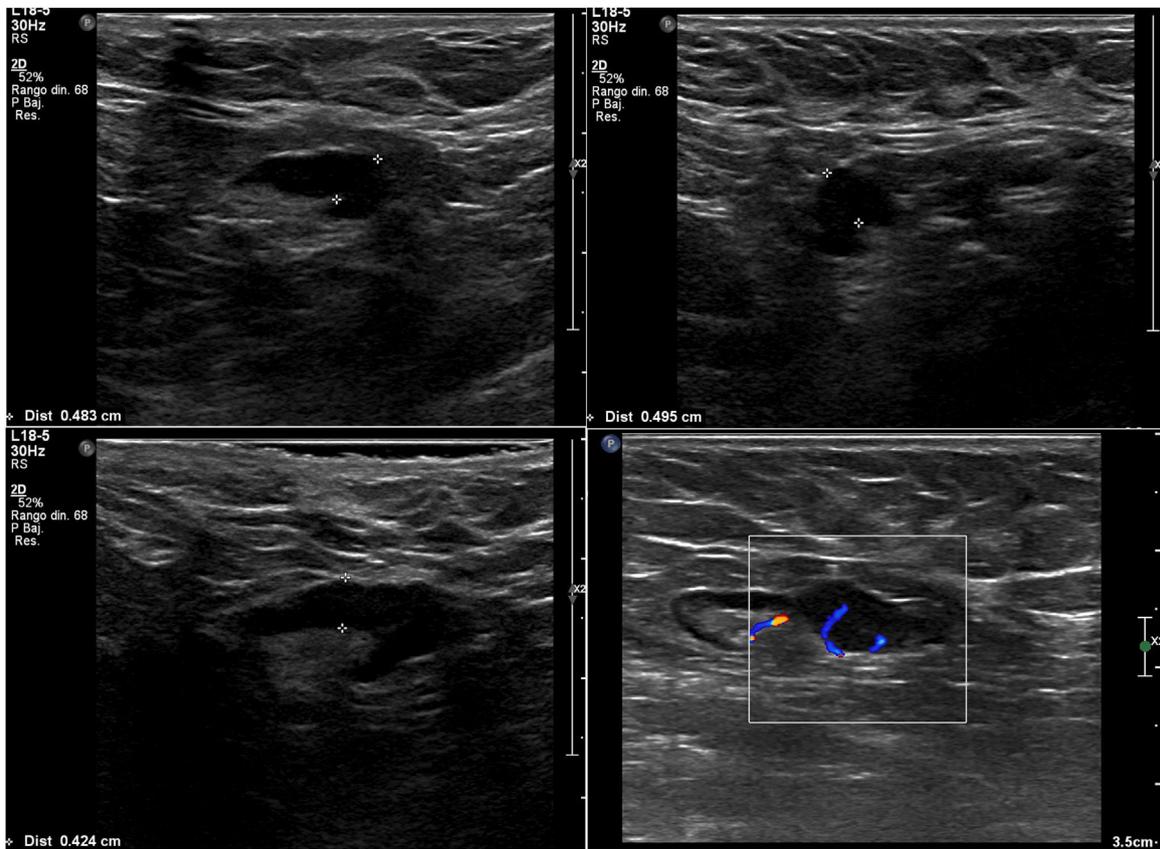


Figura 2 Paciente de 33 años con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante mediana a pobremente diferenciado de grado 3, HER2 positivo. Ultrasonido axilar con 4 adenopatías con engrosamiento cortical difuso de más de 4 mm. Linfadenectomía: 3/25 ganglios con macrometástasis.



Figura 3 Paciente de 38 años con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante de grado 3, luminal B HER2 negativo. Ultrasonido axilar con 3 adenopatías; una con engrosamiento cortical de 4 mm y dos con pérdida del hilio. Linfadenectomía: 2/16 ganglios con macrometástasis.

Nosotros subdividimos el engrosamiento cortical en dos grupos, el primero de 3,5 mm a menos de 4 mm y el segundo de 4 mm o más, y en la serie solo hubo una paciente que en cirugía tuvo ganglios metastásicos y en la cual el único signo sospechoso en ultrasonido fue un ganglio con engrosamiento cortical de 3,6 mm. En todas las demás pacientes, los ganglios metastásicos se presentaron en ultrasonido con un engrosamiento cortical mayor o igual a 4 mm y/o pérdida del hilio (figs. 1-3).

En el estudio retrospectivo de Rooney¹⁵, en que igualmente buscaron qué signos predicen mejor el compromiso axilar mayor o igual a 3 ganglios, también se incluyeron como ganglios sospechosos los que presentaron signo ecográfico de

engrosamiento cortical mayor de 4 mm, aunque en este estudio debían tener además forma redondeada y/o pérdida del hilio. Lamentablemente, la mayoría de los estudios dirigidos a evaluar el ultrasonido axilar para detectar metástasis axilares son retrospectivos y no detallan qué signos ecográficos utilizaron, quedando a apreciación del especialista en imágenes si los catalogaba como sospechoso o no^{3,5,10,16}.

La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del ultrasonido axilar para diagnosticar metástasis axilar en nuestro estudio fue del 55,2%, 99%, 95% y 86,2%, respectivamente, similares a otros estudios como el de Barco, en el que estos valores fueron del 48%, 94%, 83% y 74%¹⁰, y en el estudio de Farshid, que fueron del 39,8%, 94,6%, 79,8% y 78,1%¹⁶. Si no incluimos

las micrometástasis, que están fuera del alcance de las imágenes actuales, y considerando que hay estudios que muestran que no tendrían impacto en la supervivencia¹⁷, en nuestro estudio estos valores fueron del 63%, 99%, 95% y 91,3%.

Entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentra el número pequeño de pacientes con ganglios metastásicos y la muy poca representación de cánceres HER2 positivos y triples negativos, ya que la mayoría de estas pacientes fueron a quimioterapia neoadyuvante. Tuvimos un 91,7% de cirugía de ganglio centinela en primera instancia (134/146), con una obtención de ganglios con una mediana de 2 y con 35/134 casos con un solo ganglio centinela, por lo que puede ser que algunas pacientes tuviesen más de 2 ganglios metastásicos no diagnosticados en la cirugía axilar. Pero cabe notar que en las axilas con metástasis que tuvieron cirugía de ganglio centinela solo en tres se obtuvo un solo ganglio, con dos de ellas con linfadenectomía como segunda cirugía, y que en las pacientes con dos o más ganglios metastásicos en cirugía de ganglio centinela, solo tres no fueron a linfadenectomía posteriormente. De ellas, en una se obtuvieron 5 ganglios centinela con tres de ellos con micrometástasis, en otra se obtuvieron 2 ganglios centinela con 2 ganglios con micrometástasis y en la tercera se obtuvieron 5 ganglios centinela con 2 ganglios con macrometástasis. De este modo, parece poco probable que en nuestra serie haya habido una significativa subrepresentación del número de ganglios metastásicos en las pacientes que solo tuvieron cirugía de ganglio centinela. También se puede considerar como una limitación que es un estudio de una institución con radiólogos especialistas en mama, lo que puede influir en la reproducibilidad de sus resultados.

A pesar de estas limitaciones, los hallazgos de nuestro estudio demuestran una buena capacidad del ultrasonido para diferenciar entre una axila negativa o con baja carga tumoral y una con alta carga tumoral, lo que puede ser de gran utilidad para determinar la conducta quirúrgica. En este contexto cabe mencionar el estudio SOUND (Sentinel Node Vs Observation After Axillary Ultra-sound), que es una investigación en curso aleatorizada que compara biopsia de ganglio centinela versus ninguna cirugía axilar en pacientes con cáncer de mama de menos de 2 cm con axila clínicamente negativa y con ultrasonido axilar negativo preoperatorio.

El ultrasonido axilar, al ser capaz de detectar axilas con alta carga tumoral, permitiría seleccionar pacientes que pueden beneficiarse más con la indicación de quimioterapia neoadyuvante en vez de cirugía primaria.

Conclusión

El ultrasonido axilar es capaz de diferenciar entre una axila de baja y alta carga tumoral y puede ser usado como una herramienta para seleccionar qué tipo de tratamiento elegir, lo que debe ser demostrado en estudios aleatorizados multiinstitucionales.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Autorías

1. Responsable de la integridad del estudio: PNV.
2. Concepción del estudio: PNV.
3. Diseño del estudio: PNV.
4. Obtención de los datos: PNV, BAD, PAH, MJC, CBA.
5. Análisis e interpretación de los datos: PNV, BAD, PAH, MJC, CBA.
6. Tratamiento estadístico: MCC.
7. Búsqueda bibliográfica: PNV, BAD, PAH, MJC, CBA.
8. Redacción del trabajo: PNV, BAD, PAH, MJC, CBA.
9. Revisión crítica del manuscrito con aportaciones intelectualmente relevantes: STC, AIV.
10. Aprobación de la versión final: PNV.

Bibliografía

1. 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: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305:569–75.
2. van Wely BJ, de Wilt JH, Francissen C, Teerenstra S, Strobbe LJ. Meta-analysis of ultrasound -guided biopsy of suspicious axillary lymph nodes in the selection of patients with extensive axillary tumour burden in breast cancer. *Br J Surg*. 2015;102:159–68, <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.9663>.
3. Caudle AS, Kuerer HM, Le-Petross HT, Yang W, Yi M, Bedrosian I, et al. Predicting the extent of nodal disease in early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:3440–7, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-014-3813-4>.
4. Farrell TPJ, Adams NC, Stenson M, Carroll PA, Griffin M, Connolly EM, et al. The Z0011 Trial: Is this the end of axillary ultrasound in the pre-operative assessment of breast cancer patients? *Eur Radiol*. 2015;25:2682–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-015-3683-6>.
5. Pilewskie M, Mautner SK, Stempel M, Eaton A, Morrow M. Does a positive axillary lymph node needle biopsy result predict the need for an axillary lymph node dissection in clinically node-negative breast cancer patients in the ACOSOG Z0011 era? *Ann Surg Oncol*. 2016;23:1123–8, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-015-4944-y>.
6. Ahmed M, Jozsa F, Baker R, Rubio IT, Benson J, Douek M. Meta-analysis of tumour burden in pre-operative axillary ultrasound positive and negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1. 2017;66:329–66, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-017-4405-3>.
7. Lyang Y, Chen X, Tong Y, Zhan W, Zhu Y, Wu J, et al. Higher axillary lymph node metastasis burden in breast cancer patients with positive preoperative node biopsy: may not be appropriate to receive sentinel lymph node biopsy in the post-ACOSOG Z0011 trial era. *World Journal of Surgical Oncology*. 2019;17:37–45, <http://dx.doi.org/10.1186/s12957-019-1582-z>.
8. Moorman AM, Bourez RL, Heijmans HJ, Kouwenhoven EA. Axillary ultrasonography in breast cancer patients helps in identifying patients preoperatively with limited disease of the axilla. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:2904–10, <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-014-3674-x>.
9. Boone BA, Huynh C, Spangler ML, Sumkin J, Johnson R, McGuire KP, et al. Axillary lymph node burden in invasive breast cancer: a comparison of the predictive

- value of ultrasound-guided needle biopsy and sentinel lymph node biopsy. *Clin Breast Cancer*. 2015;15:e243-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2015.03.011>.
10. Barco I, Chabrera C, Garcia-Fernández A, Fraile M, González S, Canales L, et al. Role of axillary ultrasound, magnetic resonance imaging, and ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the preoperative triage of breast cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2017;19:704-10, <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-016-1589-7>.
 11. Jackson RS, Mylander C, Rosman M, Andrade R, Sawyer K, Sanders T, et al. Normal axillary ultrasound excludes heavy nodal disease burden in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2105;22:3289-95. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4717-7>.
 12. Bedi DG, Krishnamurthy R, Krishnamurthy S, Edeiken BS, Le-Petross H, Fornage BD, et al. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;191:646-52, <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.07.2460>.
 13. Amonkar SJ, Oates E, McLean L, Nicholson S. Pre-operative staging of the axilla in primary breast cancer. By redefining the abnormal appearing node can we reduce investigations without affecting overall treatment? *Breast*. 2103;22:1114-8. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2013.06.004>.
 14. Zhu Y, Zhou W, Zhou JQ, Fei XC, Ye TJ, Huang O, et al. Axillary staging of early-stage invasive breast cancer by ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. Which ultrasound criteria for classifying abnormal lymph nodes should be adopted in the post-ACOSOG Z0011 trial era? *J Ultrasound Med*. 2016;35:885-93, <http://dx.doi.org/10.7863/ultra.15.06019>.
 15. Rooney E, Fleming M, Patel J, Clifford K, Kim C, Chen Z, et al. Are lymph node characteristics on axillary ultrasound associated with ≥ 3 positive lymph nodes in patients managed by the American college of surgeons oncology group Z0011 trial criteria? *Am Surg*. 2018;84:1133-7.
 16. Farshid G, Kollias J, Grantley Gill P. The clinical utility of assessment of the axilla in women with suspicious screen detected breast lesions in the post Z0011 era. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;151:347-55, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-015-3388-1>.
 17. Maaskant-Braat AJ, van de Poll-Franse LV, Voogd AC, Coebergh JW, Roumen RM, Nolthenius-Puylaert MC, et al. Sentinel node micrometastases in breast cancer do not affect prognosis: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat*. 2104;127:195-203. <https://doi.org/10.1007/s10549-010-1086-6>.