



Revisão de Artigo Científico

RESEARCH

Open Access

Accuracy of axillary ultrasound in preoperative nodal staging of breast cancer - size of metastases as limiting factor

Angrit Stachs^{1*}, Katja Göde², Steffi Hartmann¹, Bernd Stengel³, Ulrike Nierling¹, Max Dieterich¹, Toralf Reimer¹ and Bernd Gerber¹

Abstract

Since the performance of surgical procedures of the axilla in the treatment of early breast cancer is decreasing, the role of axillary ultrasound (AUS) as staging procedure has newly to be addressed. The aim of this study was to determine which patient or histopathological characteristics are related to false-negative AUS. In a retrospective study design data of 470 women with primary breast cancer were collected from patient charts and imaging and pathology records were reviewed. True positive and false negative axillary ultrasound groups were compared in terms of tumor size, histological subtype, grade, estrogen receptor (ER) and HER2 status, proliferation index, number and size of nodal metastases, extracapsular extension (ECE) and lymphovascular invasion (LVI). Of 470 patients, 166 (35%) were node positive, 79 of them with suspicious AUS. Factors associated with false negative AUS by univariate analysis were included in a multivariate model. By multivariate analysis, only size of nodal metastases was an independent factor for false negative AUS. In the sentinel lymph node biopsy (SLNB) subgroup, 45% of patients had nodal metastasis size less than or equal to 5 mm. In conclusion, AUS in preoperative staging of early stage breast cancer is limited by small size of metastases in a substantial number of patients. Prospective studies have to show whether small metastatic deposits leaving in patients in case of no axillary surgery have no negative effect on disease free and overall survival.

Introdução

- Durante as últimas décadas, as metástases ganglionares axilares têm sido um dos factores de prognóstico mais importante.
- Actualmente, a biópsia do gânglio sentinela é o *gold standard*.
- Mais de 60% dos doentes com cancro da mama não têm metástases ganglionares.
- O papel da ecografia axilar no estadiamento do cancro da mama ainda não está bem definido.
- O risco de desenvolver metástases depende principalmente do comportamento biológico do tumor primário.

Introdução

- A ecografia axilar, realizada por radiologistas experientes, pode dar informação muito valiosa. Não há critérios morfológicos estandardizados que definam os gânglios axilares suspeitos.
- Revisão de 16 estudos usando os critérios morfológicos em ecografia para definir positividade
 - Sensibilidade 26,4%-75,9% e especificidade 88,4%-98,1%
 - Quando combinada a ecografia axilar com citologia aspirativa a sensibilidade variou 30,6%-62,9% e a especificidade chegou aos 100%.

Objetivos

1. Determinar os factores que influenciam a acuidade diagnóstica da ecografia axilar.
2. Determinar os pacientes com maior risco de metástases ganglionares tendo em conta os parâmetros biológicos dos tumores

Material e Métodos

- Estudo retrospectivo incluindo 470 doentes com carcinoma da mama.
- Todos realizaram ecografia axilar como política da instituição, se positiva realizaram biópsia core.
- Critérios ecográficos para axila positiva foram ausência de hilo adiposo ou gânglio arredondado hipoecogénico.
- Os doentes com axila negativa fizeram biópsia do gânglio sentinela (SLNB).
- Os doentes com axila positiva ou contra-indicação para SLNB fizeram linfadenectomia axilar (ALND).
- Doentes que realizaram quimioterapia neoadjuvante foram excluídos do estudo.

Material e Métodos

- Foram revistos os processos dos doentes: dados demográficos, histologia do tumor primário, tamanho do tumor, status dos receptores tumorais, status de HER2, resultados da ecografia axilar, número de gânglios sentinela (removidos/afectados), número de gânglios após ALND, número de gânglios positivos histologicamente, presença de invasão vascular e extensão extra-capsular.

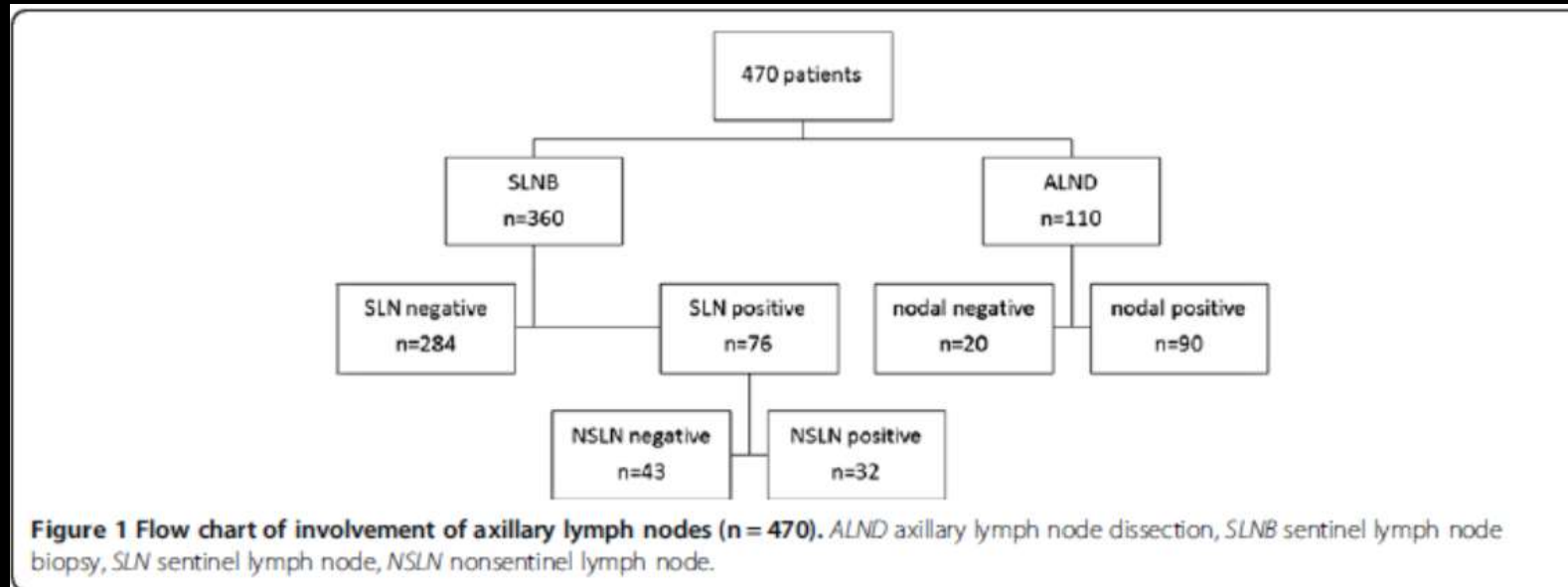
Resultados

- De 470, 166 (35,3%) tinham metástases ganglionares

Table 1 Patient characteristics (n = 470)

	Patients	pN+	%	p
Age (years)				n.s.
≤50	74	28	37.8	
>50	396	138	34.8	
BMI				n.s.
<25	180	60	33.3	
25-29.9	165	59	35.8	
≥30	124	46	37.1	
Tumour stage				<0.001
pT1	278	62	22.3	
pT2	164	81	49.4	
pT3 & pT4	28	23	82.1	
Histological subtype				0.045
Ductal	340	128	37.6	
Lobular	44	16	36.4	
Others	86	22	25.6	
Grading				<0.001
G1	67	6	9	
G2	261	88	33.7	
G3	142	72	50.7	
Lymphangiosis				<0.001
No	278	33	11.9	
Yes	192	133	69.3	
Growth pattern				<0.001
Unifocal	427	139	32.6	
Multicentric	40	25	62.5	
ER status				n.s.
Positive	383	129	33.7	
Negative	87	37	42.5	
PR status				0.024
Positive	339	109	32.2	
Negative	131	57	43.5	
HER2 status				n.s.
Negative	432	150	34.7	
Positive	38	16	42.1	
Ki-67				<0.001
≤14%	161	38	23.6	
>14%	282	122	43.3	
Total	470	166	35.3	

Resultados



- 110 ALDN: 92 axila positiva, 18 CI SLNB (tumor grande tamanho, antecedentes de cirurgia mamária extensa)
- 92 axila positiva: (após ALND) 79 tinham metástases, 13 sem envolvimento axilar

Resultados

Table 2 Comparison of axillary lymph node status as assessed with pathology and axillary ultrasound

Axillary ultrasound	SLNB/ALND		Total
	Positive	Negative	
Positive	79	13	92
Negative	87	291	378
Total	166	304	470

Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy of axillary ultrasound in the detection of lymph node metastases: 47.6% (95%CI 40.1; 55.2), 95.7% (92.8; 97.5); 85.9% (77.3; 91.6); 77% (72.5; 80.9) and 78.7% (74.5; 82.9). SLNB Sentinel lymph node biopsy, ALND Axillary lymph node dissection, CI Confidence interval.

Sensibilidade - 47.6%

Especificidade - 95.7%

VPP - 85.9%

VPN - 77%

Acuidade Diagnóstica - 78,7%

Resultados

A proporção de falsos negativos foi significativamente inferior em tumores maiores, tumores G3, presença de linfangite, negatividade para ER/PR, positividade HER2 e Ki 67 > 14%

Table 3 False-negative rate of axillary ultrasound (AUS) in different subgroups of 166 nodal-positive patients

	pN+	AUS positive	AUS negative	p
	n	n	%	
Age (years)				n.s.
≤50	28	16	42.9	
>50	138	63	54.3	
BMI				n.s.
<25	60	28	53.3	
25-29.9	59	24	59.3	
≥30	46	26	43.5	
Tumour stage				0.001
pT1	62	20	42	67.7
pT2	81	42	39	48.1
pT3 & pT4	23	17	6	26.1
Histological subtype				n.s.
Ductal	128	66	62	48.4
Lobular	16	5	11	68.8
Others	22	8	14	63.6
Grading				0.005
G1	6	1	5	83.3
G2	88	34	54	61.4
G3	72	44	28	38.9
Lymphangiosis				0.001
No	33	7	26	78.8
Yes	133	72	61	45.9
Growth pattern				n.s.
Unifocal	139	65	74	53.2
Multicentric	25	14	11	44.0
ER status				0.024
Positive	129	55	74	57.4
Negative	37	24	13	35.1
PR status				0.014
Positive	109	44	65	59.6
Negative	57	35	22	38.6
HER2 status				0.007
Negative	150	66	84	56
Positive	16	13	3	18.8
Ki-67				<0.001
≤14%	38	9	29	76.3
>14%	122	69	53	43.4
Total	166	79	87	52.4

n.s. = not significant.

Table 4 False-negative rate of axillary ultrasound (AUS) depending on extension of nodal involvement (n = 166)

	nodal- positive n	AUS positive n	AUS negative n	%	p
Nodal metastasis size *					<0.001
≤5 mm	41	4	37	90.2	
5.1-10 mm	46	19	27	58.7	
>10 mm	76	55	21	27.6	
Number of metastatic involved lymph nodes					<0.001
N1 (1-3)	86	27	59	68.6	
N2 (4-9)	48	28	20	41.7	
N3 (≥10)	32	24	8	25.0	
Capsular infiltration					<0.001
No	83	23	60	72.3	
Yes	83	56	27	32.5	

* 3 missing value.

...bem como metástases ganglionares >5mm, em doença ganglionar N2 ou N3 e presença de extensão extra-capsular

Resultados

Table 5 Significant predictors of false-negative axillary ultrasound (false-negative ratio = OR) in 470 patients with breast cancer according to univariate and multivariate logistic regression

	Univariate		Multivariate p-value
	p-value	OR (95% CI)	
Tumour stage			
T1	0,004	1.55 (1.17-2.04)	n.s.
T2-4		1	
Grading			
G1/2	0.003	1.61 (1.16-2.24)	n.s.
G3		1	
Lymphangiosis			
No	0.001	1.72 (1.33-2.22)	n.s.
Yes		1	
ER status			
Positive	0.024	1.63 (1.03-2.59)	n.s.
Negative		1	
PR status			
Positive	0.014	1.54 (1.08-2.22)	n.s.
Negative		1	
HER2 status			
Negative	0.007	2.99 (1.067-8.36)	n.s.
Positive		1	
Ki-67			
≤14%	<0.001	1.76 (1.34-2.30)	n.s.
>14%		1	
Size of nodal metastasis			
≤10 mm	<0.001	2.66 (1.81-3.91)	0,001
>10 mm		1	
Nodal stage			
N1	<0.001	1.96 (1.41-2.73)	n.s.
N2-3		1	
Capsular infiltration			
No	<0.001	2.22 (1.59-3.11)	n.s.
Yes		1	

OR= Odds ratio; CI= confidence interval; n.s. = not significant.

Discussão

- O papel da ecografia axilar no estadiamento do cancro da mama já foi estudado (Sensibilidade 26,4%-75,9% e especificidade 88,4%-98,1%).
- Neste trabalho observa-se sensibilidade de 47,6% e especificidade de 95,7%, confirmando-se a sensibilidade insatisfatória da ecografia no estadiamento axilar, com uma taxa de FN foi consideravelmente alta.
- Observa-se grande variabilidade de performance diagnóstica, sendo a experiência do examinador muito importante, bem como os critérios ecográficos utilizados.
- Neste trabalho não se observou diferença entre os vários examinadores.
- Associando-se citopunção aspirativa ou biópsia core aumenta a especificidade e pode ajudar a identificar os pacientes com metástases ganglionares axilares.

Discussão

- A prevalência de metástases ganglionares foi de 35,1% e a doença ganglionar foi associada com o aumento do tamanho e alto grau do tumor, presença de linfangite, doença multicêntrica e alto índice de proliferação Ki 67.
- Por experiência clínica, é muito mais difícil a avaliação ecográfica nos doentes com aumento do tecido adiposo. No entanto, neste trabalho não se observou diferença nos FN dependendo do Índice de Massa Corporal (BMI).

Discussão

- Trata-se do primeiro estudo a mostrar a forte associação entre a ecografia axilar falsamente negativa e o tamanho das metástases ganglionares. Outros estudos apenas diferenciaram entre micro e macrometastases.
- Neste estudo 41/163 (25%) dos doentes N+ tinha um tamanho máximo de metástases de $\leq 5\text{mm}$, com uma taxa de FN de 90%. Pode ser explicado parcialmente pelos fracos critérios morfológicos definidos.
- Outros trabalhos tem mostrado que o espessamento cortical $\geq 3\text{mm}$ é o critério preditivo mais útil de malignidade.

Discussão

Ponderando se outros métodos de imagem tem mais acuidade diagnóstica na estadiamento axilar:

- Estudo recente (Valente et al. 2012) comparando exame físico, mamografia, ecografia axilar e ressonância magnética (RM) não mostrou vantagem da RM quanto aos FN.
- Mortellaro et al. (2009) mostraram que em RM apenas a presença de gânglios sem hilo adiposo se relacionam com positividade.
- Ueda et al. comparando a 18FDG-PET/CT com a ecografia mostrou semelhante acuidade diagnóstica.

Conclusão

- A doença ganglionar foi associada com o aumento do tamanho e alto grau do tumor, presença de linfangite, doença multicêntrica e alto índice de proliferação Ki 67.
- A acuidade diagnóstica da ecografia axilar depende principalmente do tamanho das metástases ganglionares. Metástases até 10mm mostram um valor substancial de FN.