

Evaluación de las lesiones adicionales de RM de mama mediante técnicas avanzadas de fusión de imagen ecografía-RM con navegación en tiempo real.

Tipo: Presentación Electrónica Científica

Autores: **María Culiáñez Casas**, Francisco Miras Azcón, María Dolores García Roa, Salvador Martínez Meca, Elena Pastor Pons

Objetivos

• OBJETIVO PRINCIPAL:

- Validar la ecografía navegada en tiempo real con fusión de imágenes de RM (ECO-NAV) como técnica para el diagnóstico de lesiones incidentales sospechosas de malignidad (LISM) detectadas en RM de mamas y ocultas en ecografía de segunda mirada

• OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Evaluar la técnica ECO-NAV en la caracterización de las LISM según la categoría BIRADS y en función de su evolución durante el seguimiento y/o resultado histológico
- Mejorar la estadificación locorregional del cáncer de mama
- Disminuir la necesidad de realizar biopsias de mama guiadas con RM

Material y métodos

1. SELECCIÓN DE PACIENTES:

Estudio descriptivo de casos prospectivos de mujeres que se realizaron ECO-NAV de mamas en el período comprendido entre mayo-2011 y septiembre-2015 (54 meses).

Criterios de inclusión:

- Pacientes con LISM en RM de mama con contraste realizada en prono
- Ecografía 2ª mirada negativa
- Firma del consentimiento informado para la realización de la técnica

Definición LISM en RM: Todas las lesiones clase BI-RADS 4 ó 5 y aquellas BI-RADS 3 con decisión de BAG en el comité de tumores de la Unidad de mama.

2. REALIZACIÓN DE RM DE MAMAS CON CONTRASTE EN SUPINO:

Previa a la navegación se realizó RM de mamas en equipo de 1.5T con la paciente en decúbito supino y con antena de superficie de body o cardio para obtener un estudio que posteriormente pudiéramos fusionar con la ecografía. La paciente debía tener la misma postura en ambas exploraciones, con los brazos extendidos sobre la cabeza; y necesitábamos unas referencias que permitieran fusionar ambos estudios en forma de 3 marcas lineales trazadas sobre la piel en la unión de cuadrantes superiores, medios e inferiores, sobre las que se colocaron unas cápsulas de gel de D-a tocopherol (Vitamina E) (Fig.1). Estas cápsulas, por su efecto paramagnético, se visualizaban en la resonancia, mientras que las marcas en la piel nos sirvieron para localizarlas en la ecografía y así hacer la fusión.

El protocolo de RM incluyó una secuencia 3D T1 fast spoiled gradient-echo con supresión grasa (LAVA) en plano axial (TR/TE=4,3/2,0; flip angle=12°; FOV=38mm; spacing=0; thickness=1,5 mm; matrix= 350x350), con una fase precontraste y 4 postcontraste (80s cada fase), tras la administración intravenosa de contraste gadobutrol (Gadovist 1mmol/ml) 0,1mmol/kg, 2ml/s, seguido de 20ml de suero salino en una vena antecubital o dorsal metacarpiana.

3. NAVEGACIÓN VOLUMÉTRICA CON ECOGRAFÍA EN TIEMPO REAL COMBINADA CON IMÁGENES DE RM SUPINO (ECO-NAV):

Las ecografías convencional en modo B y ECO-NAV se realizaron en un equipo con software específico que permitía navegación en tiempo real (LOGIC E9, GE). Se utilizó un transductor lineal convencional con matriz de 6-15 MHz.

En primer lugar las imágenes de RM de mama fueron evaluadas en una consola de post-procesamiento para elegir la fase vascular más adecuada y almacenadas en un *universal serial bus* (USB) en formato DICOM.

Los componentes del equipo de ecografía necesarios para realizar la fusión y navegación fueron:

- a) dos sensores electromagnéticos conectados a la punta del transductor de 6-15 MHz
- b) un transmisor electromagnético portátil que se colocó cerca de la mama objeto del examen
- c) ambos se conectaron a un receptor instalado en el panel frontal del ecógrafo, que permitía el seguimiento de la posición y orientación de la sonda dentro del campo electromagnético (Fig 2).

La paciente debía adoptar la misma posición que tenía durante la realización de la RM supino, con los brazos extendidos alrededor de la cabeza.

El primer paso para iniciar la navegación fue el volcado de imágenes de la secuencia volumétrica de RM desde el USB al equipo de ecografía.

A continuación se realizó la fusión de las imágenes de ecografía en tiempo real con los datos del volumen de RM, acoplando los tres puntos de referencia correspondientes a las marcas en la piel con el artefacto en RM de las cápsulas de vitamina E y confirmando la adecuada sincronización con el pezón y la mamaria interna. El marco verde que aparece en la imagen de RM corresponde al FOV de la ecografía (Fig.3).

A partir de aquí se comenzó la navegación apoyados con un programa GPS que señalaba con una T (target) las LISM identificadas en el estudio de RM y su correspondencia con la imagen de ecografía en tiempo real. El Doppler color y la elastonografía también estaban disponibles durante el examen (Fig. 4: video 1).

4. BIOPSIA Y MARCAJE DE LAS LESIONES GUIADAS POR ECO-NAV:

Se realizó con un dispositivo automático por resorte, de un solo uso, con doble mecanismo de disparo (ACECUT), calibre 14 x 22 mm. Tras la biopsia se dejó un marcador de titanio en la zona de la biopsia (Fig. 4: video 1).

Control inmediato del marcador radioopaco con Mamografía CC y Lateral pura y eventual RM sin contraste potenciada en GRE-T1 con supresión grasa.

5. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LAS LESIONES:

Según el resultado histológico las lesiones se clasificaron como benignas o malignas.

Se consideraron lesiones benignas todas las que no precisan tratamiento.
Los carcinomas in situ y lesiones preinvasoras se agruparon como malignas.

6. SEGUIMIENTO DE LAS LESIONES CONSIDERADAS BENIGNAS TRAS ECO-NAV:

Se realizó durante un período variable entre 3-51 meses, con una media de 25,7 meses. La técnica de imagen empleada para el seguimiento fue mamografía y ecografía, con RM adicional en casos seleccionados por el Comité multidisciplinar (mamas densas y mutación BRCA+).

7. ANALISIS DE LOS DATOS:

Descriptivo de las lesiones en cuanto a localización, forma en ecografía y RM (clasificadas como nódulos con ambas técnicas *versus* áreas de realce en RM o áreas de distorsión de la ecogenicidad en ecografía), tamaño, clase BIRADS.

Para las variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central y dispersión (media, mínimo, máximo y mediana); para las cualitativas, frecuencias absolutas y relativas (n y %).

Para calcular la asociación entre variables cualitativas, se utilizó el test X^2 de Pearson. Para analizar la concordancia entre las diferentes técnicas se calculó el índice de Kappa con intervalo de confianza al 95%. Además se calcularon los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para todas las pruebas.

El nivel de significación considerado para todos los análisis fue $p < 0.05$. Se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics 19 y EPIDAT 4.1.

Imágenes en esta sección:



Fig. 1: Figura 1. Preparación de la paciente antes de la RM de mamas en supino. Brazos extendidos sobre la cabeza, similar a la posición que tendrá posteriormente durante la ECO-NAV. Cápsula de vitamina E (flechas blancas) situadas encima de unas líneas trazadas sobre la piel (flecha negra). Ambos se utilizan posteriormente para hacer el registro y la fusión de ambas técnicas de imagen.



Fig. 2: Figura 2. Componentes del ecógrafo necesarios para la ECO-NAV. A) dos sensores electromagnéticos conectados a la punta del transductor de 6-15 MHz (flechas blancas). B) un transmisor electromagnético portátil que se sitúa cerca de la mama objeto del examen (flecha negra). C) receptor instalado en el panel frontal del ecógrafo al que se conectan los otros dos componentes y que permite el seguimiento de la posición y orientación de la sonda dentro del campo electromagnético.

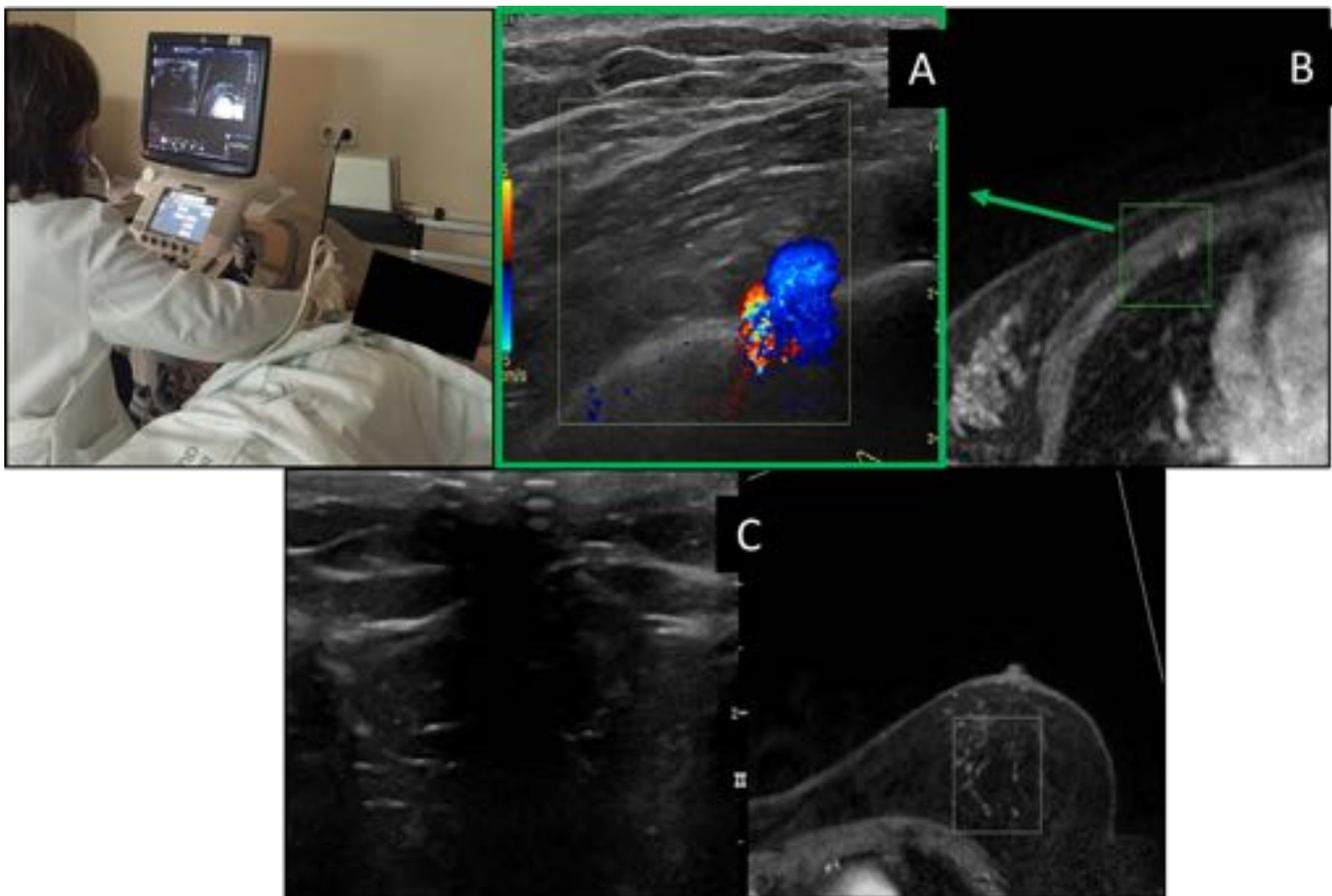


Fig. 3: Figura 3. Fusión de imágenes y comprobación de la sincronización. La pantalla del equipo de ecografía se divide en dos. La izquierda (A) es la ecografía en tiempo real y la derecha (B) es la RM. Comprobación de la sincronización entre ambas técnicas de imagen usando como referencia la arteria mamaria interna (A y B) y la sombra acústica posterior que deja el pezón (C). El cuadrado verde (B) de la imagen de RM (flecha) corresponde al FOV de la ecografía.

Fig. 4: Figura 4. Navegación. GPS: En RM se marca la lesión incidental con una T+ (target) de color

verde y simultáneamente aparece señalada en ecografía. Si con el transductor nos alejamos de la lesión desaparece la(+) y aparece un cuadrado de diferente color que aumenta de tamaño conforme nos alejamos de la misma. La elastosonografía y Doppler también están disponibles. Una vez localizada la lesión se biopsia y se coloca una marca mamaria radioopaca de titanio.

Resultados

1. FLUJO DE PACIENTES

De las 1470 mujeres a las que se realizó RM de mamas durante el período de estudio, un 16% presentaron LISM detectándose en ecografía de segunda mirada el 77,8%. Sin embargo 52 pacientes con 69 LISM quedaron ocultas en ecografía de segunda mirada, suponiendo el 3,5% del total de RM realizadas.

2. HALLAZGOS EN RM CON CONTRASTE EN PRONO

En la figura 5 se resumió la información clínico-patológica de las pacientes y las características en RM de las LISM. La principal indicación de estudio fue la estadificación de carcinoma de mama de reciente diagnóstico y la forma de presentación más frecuente de las LISM en RM fue de nódulo.

De las 69 lesiones se obtuvieron resultados histológicos con BAG o cirugía en 57 (47 con BAG y 10 con cirugía). La exactitud de la RM de mamas en la asignación de una categoría BIRADS a las LISM fue: S 100%, E 46.2%, VPP 68.9%, VPN 100%. Precisión diagnóstica 75.4%. La concordancia entre ambas técnicas (RM y resultado histológico) fue moderada, con un índice Kappa: 0.482, IC95% [0.281-0.684] ($p < 0.001$) (Fig. 6).

3. HALLAZGOS EN ECO-NAV

Se detectaron 56 LISM. La figura 7 corresponde al flujo de pacientes y la distribución de las LISM según categoría BIRADS y/o resultados histológico o de seguimiento.

13 LISM no fueron detectadas con ECO-NAV (falsos negativos), de ellas 8 fueron benignas (7 durante el seguimiento y 1 histológicamente) y 5 malignas confirmadas en cirugía.

La sensibilidad de la ecografía convencional para detectar LISM fue de 319/388 (82,2%) mientras que la sensibilidad de la ecografía convencional y la ECO-NAV fue de 375/388 (96,6%). La concordancia entre ambas técnicas fue baja, índice Kappa = 0.276, IC95% [0.155-0.397] ($p < 0.001$).

Las figuras 8-11 representan algunos casos de ECO-NAV.

4. MORFOLOGÍA DE LAS LESIONES EN ECO-NAV

El 46,4% de las LISM (32/69) fueron nódulos, el 33,3% (23/69) áreas de distorsión y el 20,3% (14/69) no visibles. Al comparar la morfología de las LISM en RM y ecografía se observó mayor concordancia en los nódulos (57,5%) que en las áreas de realce y distorsión (41,4%) aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (test chi-cuadrado, $p = 0.09$) y la concordancia fue baja, índice de kappa 0.243, IC95% [-0.0157-0.5026], $p = 0.070$. Nueve áreas de realce en RM (31%) se vieron como nódulos en ECO-NAV (Fig. 10 y 12).

5. RESULTADOS HISTOLÓGICOS TRAS BIOPSIA CON ECO-NAV

Se biopsiaron un total de 47 LISM, con resultados histológicos que se resumen en la figura 13. La correlación entre la categorización BI-RADS de las LISM biopsiadas con ECO-NAV y los resultados histológicos fue: Sensibilidad 90.9%, Especificidad 68%, VPP 71.4%, VPN 89.5%. La concordancia entre ambas técnicas fue moderada, índice de Kappa: 0.580, IC95% [0.356-0.803] ($p < 0.001$). La exactitud diagnóstica fue: 78.72%.

La sensibilidad de la ECO-NAV para detectar lesiones malignas fue del 81,2% y la sensibilidad para

detectar lesiones benignas del 78,4%. Si obtenemos un resultado positivo con ECO-NAV la probabilidad de que sea maligno es del 48,2% (VPP). Si obtenemos un resultado negativo la probabilidad de que sea benigno es del 61,5% (VPN). La técnica de ECO-NAV caracteriza las LISM que son malignas como tal ($p < 0.002$) (Fig. 14).

La aportación de la ECO-NAV en la estadificación del cáncer de mama se resume en la figura 15:

- 4 pacientes con cáncer de mama (CM) ocultos
- 7 CM multicéntricos (Fig. 8)
- 3 CM multifocales
- 1 CM multifocal y bilateral
- 5 CM bilateral
- 2 recidivas de CM

Por lo que en 22 pacientes (42,3%) hubo un cambio en la estadificación y en la actitud terapéutica. En las 30 pacientes restantes (57,7%) el resultado fue benigno.

6. LISM OCULTAS EN ECO-NAV

13 (18,8%) LISM quedaron ocultas en ECO-NAV. Por categoría BIRADS se agruparon en:

- 7 LISM BIRADS 3: todas fueron benignas. En 2 casos se hizo biopsia guiada con RM (resultado de adenosis y fibroadenoma). En las otras 5 se ha hecho seguimiento durante 22,8 meses (5-42), sin cambios.
- 6 LISM BIRADS 4-5: en 2 se hizo biopsia guiada con RM (1 con resultado de benignidad y 1 maligna) y 4 lesiones fueron extirpadas, todas con histología de malignidad.

Por tanto se realizó biopsia con aguja de vacío guiada con RM en 3 pacientes con 4 LISM (5,8%) (en una paciente fue doble con 2 lesiones): de las que 1 fue un CDI y 3 fueron lesiones benignas. Las 4 lesiones intervenidas se extirparon con tumorectomía o en el contexto de una mastectomía por un carcinoma multifocal o multicéntrico ya conocidos.

7. SEGUIMIENTO DE LAS LESIONES BENIGNAS TRAS ECO-NAV

54% (37/69) de las LISM se consideraron benignas tras ECO-NAV. En 28 de ellas tuvimos confirmación histológica y se dejó alojado un marcador de titanio con un seguimiento medio posterior de 28,6 meses (5-51), sin modificaciones. Las 9 restantes se consideraron benignas por su morfología en ECO-NAV, no se biopsiaron y se sometieron a un seguimiento medio de 17,5 meses (3-42).

Se detectaron 2 falsos negativos de la técnica ECO-NAV (5,4%).

- 1 nódulo BIRADS 3 que se biopsió con resultado histológico de CDI confirmado en tumorectomía como carcinoma multifocal (Fig. 16).
- 1 nódulo BIRADS 4-5 biopsiado con resultado histológico de fibrosis. Se hizo mastectomía por ser un CDI multicéntrico confirmando que se trataba de otro foco de tumor.

Un nódulo BIRADS 4-5 con resultado en biopsia de adenosis mostró progresión bilateral durante el tratamiento de quimioterapia neoadyuvante, aunque la lesión biopsiada no se modificó (Fig. 17).

8. LIMITACIONES DE LA ECO-NAV

Esta técnica es fácil de realizar y con unos resultados reproducibles, sin embargo requiere de una curva de aprendizaje para obtener resultados óptimos.

La sincronización entre ecografía y RM supino es más complicada en las mamas de mayor tamaño, especialmente en los cuadrantes infero-externos, más susceptibles a los cambios de posición.

Si la paciente o el campo magnético se mueven durante el procedimiento la sincronización entre ambas técnicas se pierde y es necesario reiniciar el proceso.

Los procedimientos intervencionistas guiados con ECO-NAV, tales como biopsia o colocación de marcador de titanio, pueden requerir cambios en la posición de las pacientes para evitar complicaciones. En estos casos una vez que se ha realizado la sincronización y se ha identificado la lesión la intervención deberá hacerse sin sincronización. Esta limitación ya está dejando de serlo con la reciente incorporación al mercado de los rastreadores que permiten hacer una sincronización automática de ambas técnicas de imagen (Fig.18)

Imágenes en esta sección:

Información clínico-patológica de las pacientes	N = 52
Edad media en años (rango)	53 (34-80)
Indicaciones de RM de mamas en prono	
- Estadificación de CM*	41 (79%)
- Seguimiento de CM y alto riesgo	7 (13,5%)
- CM oculto	4 (7,5%)
Tamaño de las mamas	
- Normotróficas	36 (70%)
- Hipertróficas	9 (17,3%)
- Hipoplásicas	7 (12,7%)
Localización de las LISM	
- Mama derecha	23 (44,3%)
- Mama izquierda	14 (26,9%)
- Multicéntrico	6 (11,5%)
- Bilateral	4 (7,7%)
- Bilateral + multicéntrico	3 (5,8%)
- Multifocal	2 (3,8%)
Lesiones en RM	N = 69
Medidas (mm): media, mediana, rango	12, 9, 4-58
Morfología:	
- Nodulo	40 (58%)
- Áreas de realce	29 (42%)
BIRADS	
- 3	19 (27,5%)
- 4 & 5	50 (72,5%)

Fig. 5: Figura 5. Datos clínico-patológicos de las pacientes y características en RM de las LISM

Resultado histológico de las LISM según la categoría BIRADS en RM			
	Malignas	Benignas	N
BIRADS 4-5	31	14	45
BIRADS 3	0	12	12
N	31	26	57

Fig. 6: Figura 6. Relación entre categoría BIRADS por RM y resultados histológicos de las LISM.

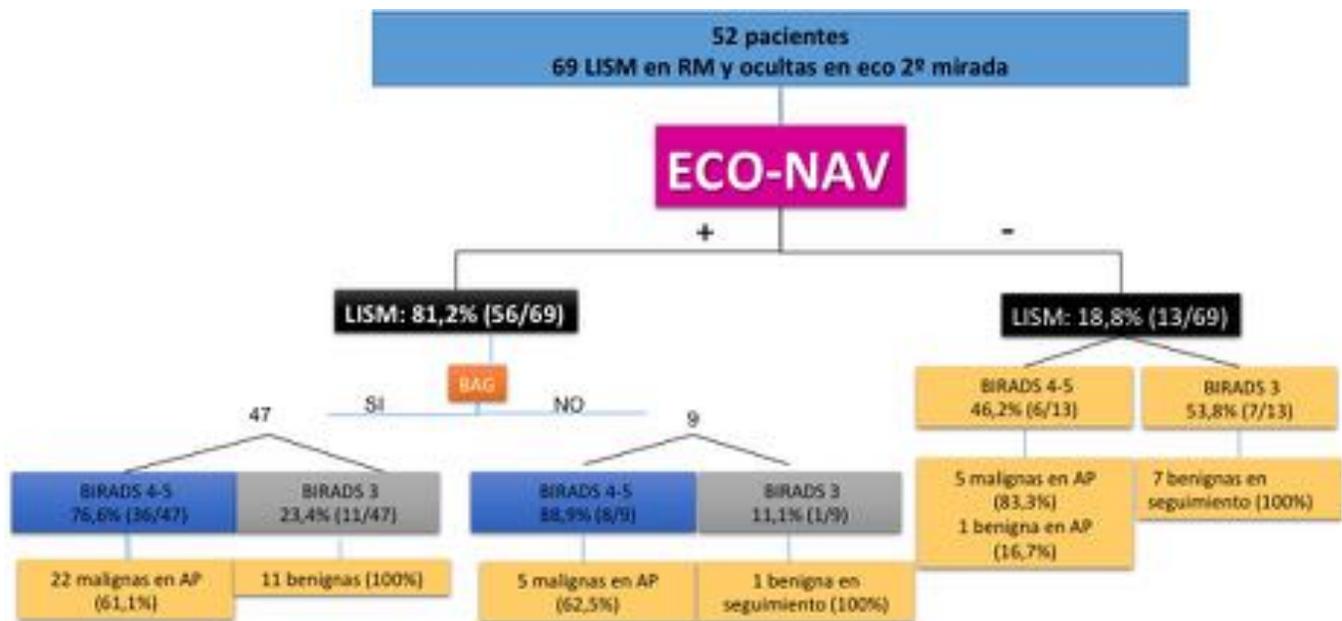


Fig. 7: Figura 7. Diagrama de flujo de pacientes. Resultados de ECO-NAV

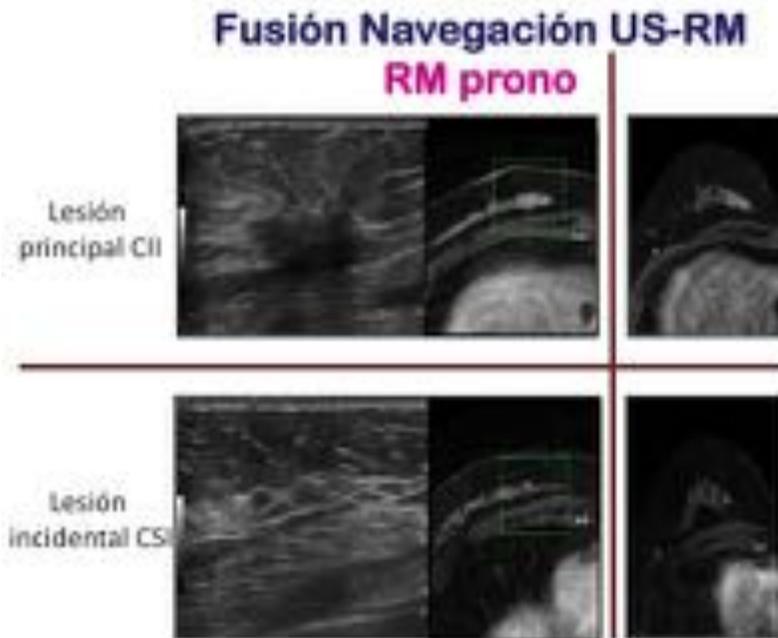


Fig. 8: Figura 8. Paciente de 67 años con lesión principal (BAG: carcinoma ductal infiltrante) en CII de mama derecha y LISM en CSI de la misma mama: nódulo de 3 mm en RM en prono. Correlación de imágenes de ECO-NAV y RM en prono.

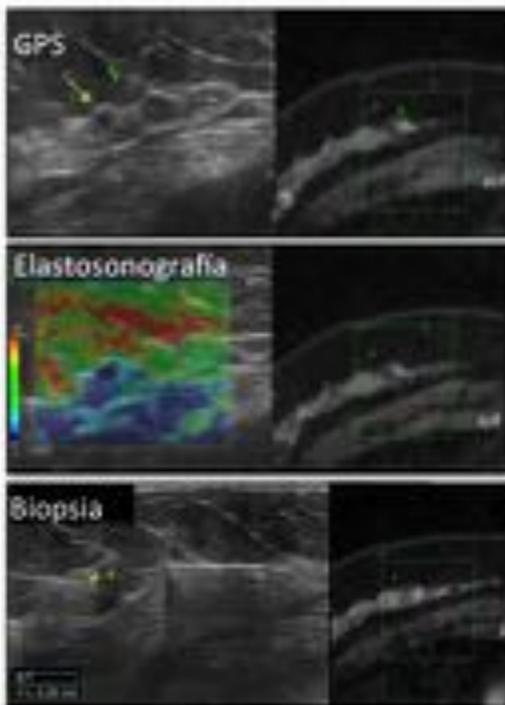


Fig. 9: Figura 9. ECO-NAV. GPS: al marcar el target (T) en la LISM de RM se identifica el nódulo en ecografía de 2,5 mm (flecha). La variación en la profundidad se debe a la compresión. Elastosonografía: Nódulo rígido. Biopsia ecoguiada del nódulo. Resultado histológico: carcinoma lobulillar in situ. Se realizó doble tumorectomía guiada con sendos arpones.



Fig. 10: Fig 10. Paciente de 46 años con lesión principal (BAG: carcinoma ductal infiltrante) en CSI de mama derecha y 2 LISM en mama derecha: nódulo benigno en CSI y LISM área de realce en CIE de 1cm. Correlación de imágenes de ECO-NAV y RM en prono.

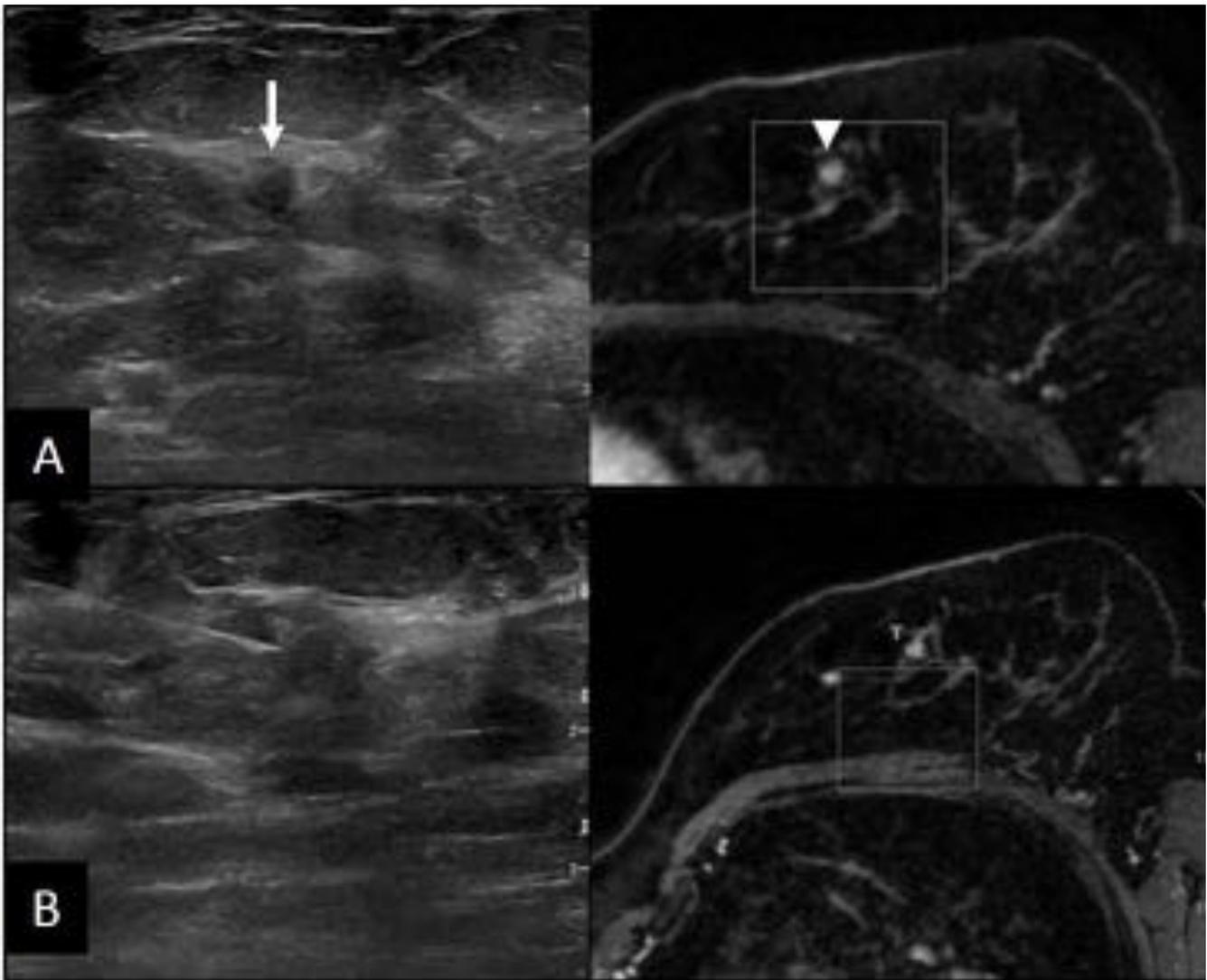


Fig. 11: Figura 11. Paciente de 70 años con metástasis axilares de carcinoma de mama, oculto en mamografía y ecografía iniciales. En RM en prono se identifica una LISM oculta en ecografía de segunda mirada. En RM supino la LISM tiene una morfología nodular de 5 mm (cabeza de flecha) y en ecografía navegada se corresponde con un nódulo hipocogénico (flecha blanca) de la misma morfología y localización. (B) Biopsia guiada con navegación. Resultado histológico final: carcinoma lobulillar infiltrante.

N= 69

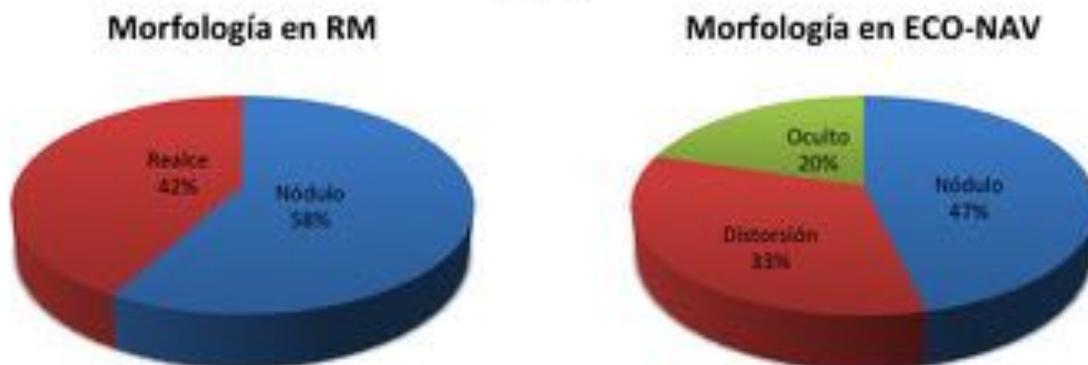


Fig. 12: Figura 12. Características morfológicas de las LISM en RM y ecografía.

Correlación entre categorización BIRADS de las LISM biopsiadas por ECO-NAV y los resultados histológicos			
	BIRADS 4-5	BIRADS 3	N
Lesiones malignas	20	2	22
- Ca. Ductal infiltrante	18	2	
- Ca- Lobulillar infiltrante	2	-	
Lesiones benignas	8	17	25
-Enf. Fibroquística	4	9	
-Fibroadenoma	2	3	
-Ganglio intramamario	-	3	
-Fibrosis	1	-	
-Quiste hemorrágico	-	1	
-Hiperplasia intraductal típica	-	1	
-Granuloma a cuerpo extraño	1	-	
N	28	19	47

Fig. 13: Figura 13. Histología y categoría BIRADS de las LISM biopsiadas mediante ECO-NAV.

Correlación entre LISM detectadas en ECO-NAV y resultado histológico			
	Malignas	Benignas	N
ECO-NAV+	27	29	56
ECO-NAV -	5	8	13
N	32	37	69

Fig. 14: Figura 14. Histología de las LISM identificadas en ECO-NAV.

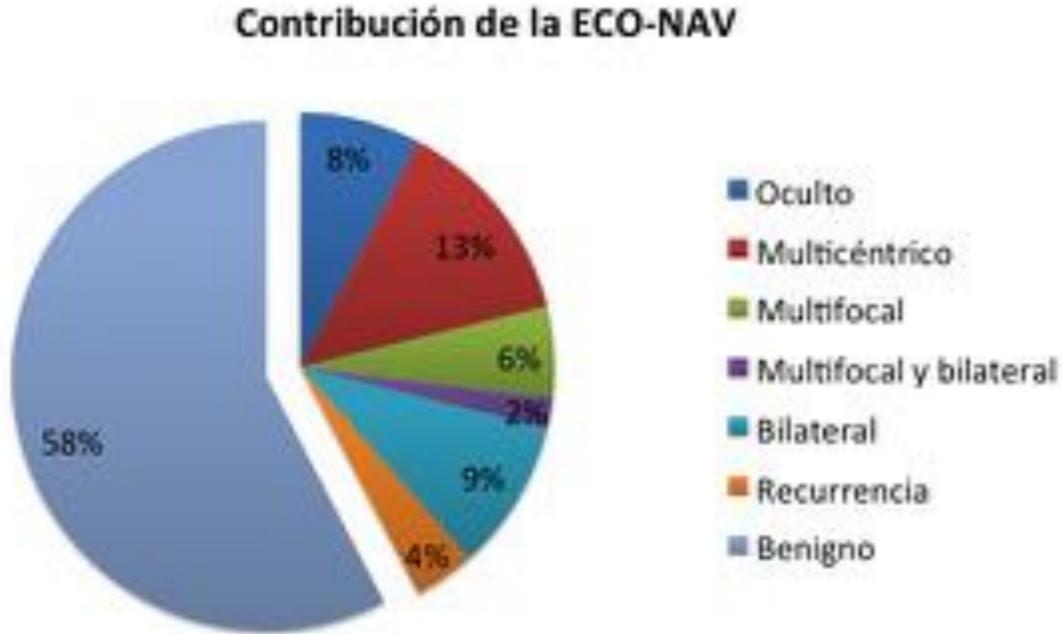


Fig. 15: Figura 15. Aportación de la ECO-NAV. En 22 pacientes (42,3%) hubo un cambio en la estadificación y en la actitud terapéutica. Las otras 33 pacientes (57,7%) tuvieron lesiones benignas.

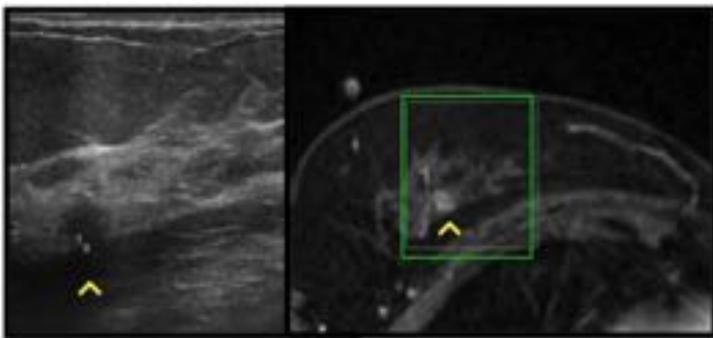


Fig. 16: Figura 16. 1 Falso negativo: Paciente de 54 a. Carcinoma ductal infiltrante en UC Inferiores de MD. En RM de estadificación LISM multifocal BIRADS 3 (cabeza de flecha) en ECO-NAV. BAG con resultado de malignidad (confirmado en tumorectomía)

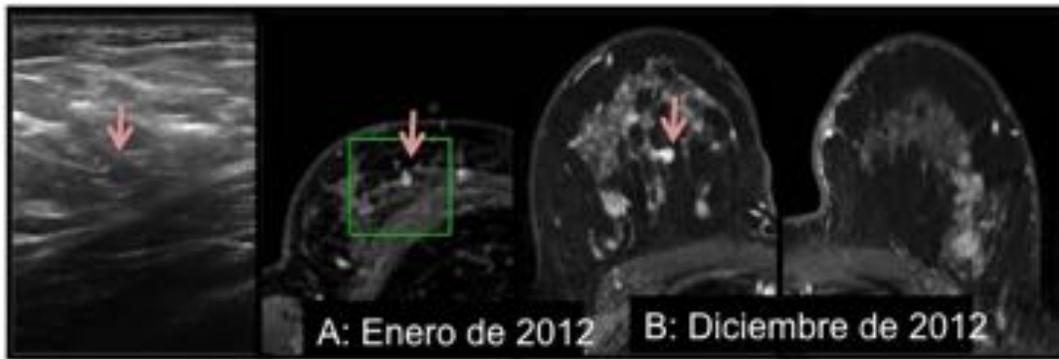


Fig. 17: Fig. 17. A. Estadificación de ca. mama con LISM que se biopsia con resultado de adenosis (flecha rosa). B. Progresión bilateral tras quimioterapia neoadyuvante sin cambios en la lesión biopsiada.



Fig. 18: Figura 18. Rastreador automático (tracker). Este dispositivo se sitúa en surco intramamario o en la mama contralateral a la de estudio y mediante un cable se une al receptor frontal del ecógrafo. Permite hacer la sincronización de manera automática, sin necesidad de marcar los 3 puntos, ahorrando así tiempo de exploración. Además permite cambiar a la paciente de posición sin tener que reiniciar todo el procedimiento.

Conclusiones

- La ecografía navegada en tiempo real con fusión de imágenes de RM (ECO-NAV) incrementa la detección ecográfica de lesiones incidentales sospechosas de malignidad (LISM) respecto a la ecografía de segunda mirada.
- La ECO-NAV presenta elevada S y VPN en la categorización BIRADS, importante para una técnica cuyo resultado determinará la necesidad de confirmación histológica mediante biopsia o cirugía.

- Algunas áreas de realce patológico en RM se presentan en ecografía con una morfología nodular.
- La ECO-NAV mejora la estadificación locorregional del cáncer de mama y permite detectar carcinomas ocultos en las técnicas de imagen convencional.
- La ECO-NAV permite la biopsia ecoguiada, disminuyendo los casos en los que la biopsia guiada con RM es necesaria, ahorrando costes y disminuyendo las molestias a las pacientes.
- Según nuestros resultados las lesiones clasificadas como BIRADS 3 en ECO-NAV, al igual que las BIRADS 3 por RM ocultas en esta técnica, son probablemente benignas y puede realizarse seguimiento, sin necesidad de biopsia.
- Aunque las LISM BIRADS 3 en ECO-NAV no se hayan detectado inicialmente en la mamografía o ecografía, el seguimiento se puede hacer con estas técnicas de imagen.
- La ausencia de recaída durante el seguimiento en las lesiones incidentales inicialmente sospechosas y no intervenidas nos permite la validación de esta técnica.

Bibliografía / Referencias

- Pastor-Pons E, Miras-Azcón F , Culiañez-Casas M, Martínez Meca S, García Espona, JL . Real-time MRI navigated US: Role in diagnosis and guided biopsy of incidental breast lesions and axillary lymph nodes detected on breast MRI but not on second look US. *European Journal of Radiology* 2014; 942–950. IF: 2,16. 0720-048X
- Fausto A, Rizzato G, Preziosa A, et al. A new method to combine contrast enhanced magnetic resonance imaging during live ultrasound of the breast using volume navigation technique: a study for evaluating feasibility, accuracy and reproducibility in healthy volunteers. *Eur J Radiol.* 2012; 81:e332-7.
- Nakano S, Kousaka J, Fujii K, et al. Impact of real-time virtual sonography, a coordinated sonography and MRI system that uses an image fusion technique, on the sonographic evaluation of MRI-detected lesions of the breast in second-look sonography. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 134:1179-1188.
- Chang JM, Han W, Moon HG, et al. Evaluation of tumor extent in breast cancer patients using real-time MR navigated ultrasound: preliminary study. *Eur J Radiol.* 2012; 81:3208-3215.
- Alderliesten T, Loo C, Paape A, et al. On the feasibility of MRI-guided navigation to demarcate breast cancer for breast-conserving surgery. *Med Phys.* 2010; 37:2617-2626.