



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 016-2021

**UTILIDAD DEL NANOCOLOIDE DE ALBUMINA
COMBINADO CON LA TINCIÓN DE "PATENT BLUE" EN
LA DETECCIÓN DE GANGLIO CENTINELA EN
PACIENTES CON TUMORACIÓN MALIGNA EN REGIÓN
MAMARIA, VULVAR O MELANOMA CUTANEO**

JEFATURA INSTITUCIONAL

**UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

Lima, 20 de julio del 2021

Revisión Rápida N° 016-2021. Utilidad del Nanocoloide de Albumina combinado con la Tinción de "Patent Blue" en la detección de ganglio centinela en pacientes con tumoración maligna en región mamaria, vulvar o melanoma cutáneo		Código: UFETS-INEN.RR N° 016-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

MC. Mg. Eduardo Payet Meza

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Jorge Dunstan Yataco

Director General de la Dirección De Control Del Cáncer

MC. Karina Aliaga

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

Fradis Gil Olivares

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 016-2021. Utilidad del Nanocoloide de Albumina combinado con la Tinción de "Patent Blue" en la Detección de Ganglio Centinela en Pacientes con Tumoración Maligna En Región Mamaria, Vulvar O Melanoma Cutáneo. Lima, julio de 2021.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>

mesadepartesevirtualufets@inen.sld.pe

Revisión Rápida N° 016-2021. Utilidad del Nanocoloide de Albumina combinado con la Tinción de “Patent Blue” en la detección de ganglio centinela en pacientes con tumoración maligna en región mamaria, vulvar o melanoma cutáneo		Código: UFETS-INEN.RR N° 016-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

INDICE

I.	RESUMEN EJECUTIVO	4
II.	ANTECEDENTES	5
III.	DATOS DE LA SOLICITUD	5
IV.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	5
V.	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA ..	7
VI.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA	9
VII.	RESUMEN DE DISPONIBILIDAD.....	14
VIII.	RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS.....	14
IX.	RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO.....	15
X.	DISCUSIÓN	15
XI.	CONCLUSIONES	16

Revisión Rápida N° 016-2021. Utilidad del Nanocoloide de Albumina combinado con la Tinción de “Patent Blue” en la detección de ganglio centinela en pacientes con tumoración maligna en región mamaria, vulvar o melanoma cutáneo	Código: UFETS-INEN.RR N° 016-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

I.RESUMEN EJECUTIVO

- Anualmente, en el Instituto Nacional de Enfermedades Oncológicas (INEN) se realizan entre 800 a 900 de linfogammagrafías previas a la biopsia del ganglio centinela. La linfogammagrafía consiste en la toma de una imagen del ganglio centinela mediante el uso de soluciones radiactivas como el coloide hierro, azufre o albumina sérica humana que suelen ir unidas a un isótopo radioactivo (Tc99m). En INEN se usaba el dextran como solución radioactiva el cual era adquirido a IPEN; sin embargo, IPEN ya no está produciendo esta solución. Por lo cual, se propone realizar linfogammagrafía con nanocoloide de albumina sérica humana unido al Tc99m.
- Se realizó una búsqueda sistemática en pubmed y una búsqueda dirigida en las principales asociaciones y páginas sobre el tema. En la búsqueda dirigida se encontró 05 sociedades científicas que avalan el uso del nanocoloide de albumina sérica humana y debido a su tamaño es preferido en Europa comparado con otras soluciones radioactivas. En la búsqueda sistemática se encontró diferentes estudios que mostraban una sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verisimilitud mejores cuando se usaba la estrategia combinada del uso de nanocoloide de albumina Tc99m en la linfogammagrafía y el uso de “patent blue” durante la biopsia del ganglio centinela. Además, se encontró evidencia que el uso combinado puede disminuir los falsos negativos hasta en menos del 5%.
- Durante la discusión con el panel de ETS, se agregó información sobre los otros marcadores y las ventajas que tiene el uso de nanocoloide sobre ellos. Con respecto al verde de indocianina se encontró que si bien es usado también previo a la biopsia su uso requiere de otros equipos biomédicos, que no se encuentran disponibles en INEN. Por lo cual, el insumo de nanocoloide de albumina Tc99m tendría mayor accesibilidad para su adquisición. Además, se hizo énfasis en que la evidencia encontrada solo avala su uso en cáncer de mama, cáncer de vulva y melanoma cutáneo; por lo cual, mientras no se encuentre evidencia más sólida con respecto a otro tipo de cánceres no debería ser usado en otras neoplasias.
- Con respecto a las regulaciones nacionales, se ha encontrado que el insumo cuenta con registro sanitario a nivel nacional otorgado por DIGEMID y que su precio oscila en 370 soles por frasco el cual puede usarse hasta en 05 pacientes.
- Finalmente, en base a la evidencia encontrada tanto a nivel internacional como a nivel nacional el panel establece que la intervención de coloide de albumina sérica humana más Tc-99m y combinada con “patent blue” es útil en la detección del ganglio centinela de neoplasias de mama, vulva y melanoma; además, disminuye la cantidad de falsos negativos. Por lo cual, se aprueba su uso a nivel institucional

Revisión Rápida N° 016-2021. Utilidad del Nanocoloide de Albumina combinado con la Tinción de “Patent Blue” en la detección de ganglio centinela en pacientes con tumoración maligna en región mamaria, vulvar o melanoma cutáneo	Código: UFETS-INEN.RR N° 016-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

II.ANTECEDENTES

En cumplimiento del inciso e, sobre nuestras funciones como UFETS, que dice: “Evaluar las tecnologías sanitarias ya existentes en la entidad, y proponer estrategias para su uso eficiente y/o reposición”, realizamos esta revisión rápida sobre la utilidad del nanocoloide de albumina combinado con la tinción de “patent blue” en la detección de ganglio centinela en pacientes con tumoración maligna en la región mamaria, vulvar o melanoma cutáneo.

III.DATOS DE LA SOLICITUD

Intervención solicitada:	Nanocoloide de albumina
Indicación específica:	Detección de ganglio centinela de pacientes con enfermedad oncológica
Población	Entre 800 a 900 pacientes al año ^a

(a) Según los anexos 01 y 02 presentados por el Departamento de Medicina Nuclear¹ y la cantidad de casos atendidos en el servicio para la realización de linfogammagrafía.

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes con enfermedad oncológica ¿Cuál es la utilidad del nanocoloide de albumina Tc-99m combinado con la tinción de “patent blue” para la detección del ganglio centinela?

P	Pacientes con enfermedad oncológica de la región mamaria, vulvar y melanoma cutáneo
I	Nanocoloide de albumina Tc-99m + “patent blue”
C	Dextran + “patente blue” / “patent blue”
O	Sensibilidad

¹ Informe N° 000114-2021-DMN-DIRAD/INEN. Solicitud de Incorporación de Fármacos de Nanocoloides de Albumina.

Revisión Rápida N° 016-2021. Utilidad del Nanocoloide de Albumina combinado con la Tinción de "Patent Blue" en la detección de ganglio centinela en pacientes con tumoración maligna en región mamaria, vulvar o melanoma cutáneo	Código: UFETS-INEN.RR N° 016-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

	Especificidad Valor predictivo positivo Valor predictivo negativo Razón de verosimilitud (+) Razón de verisimilitud (-)
--	---

b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: Pubmed y Cochrane

Fecha de búsqueda: Desde el inicio de los tiempos hasta la actualidad

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma y año. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta julio 2021.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
PubMed	(((((((Sentinal Nodes[Title/Abstract]) OR (Nodes, Sentinal[Title/Abstract])) OR (Node, Sentinal[Title/Abstract])) OR (Sentinal Node[Title/Abstract])) OR (Sentinel Lymph Nodes[Title/Abstract])) OR (Lymph Nodes, Sentinel[Title/Abstract])) OR (Lymph Node, Sentinel[Title/Abstract])) OR (Sentinel Lymph Node[Title/Abstract])) OR (Sentinel Lymph Node[MeSH	347 Seleccionados : 05

Revisión Rápida N° 016-2021. Utilidad del Nanocoloide de Albumina combinado con la Tinción de "Patent Blue" en la detección de ganglio centinela en pacientes con tumoración maligna en región mamaria, vulvar o melanoma cutáneo	Código: UFETS-INEN.RR N° 016-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

	Terms])) AND (((((((((((((((Technetium Tc 99m Aggregated Albumin[MeSH Terms]) OR (Technetium Tc 99m Aggregated Albumin[Title/Abstract])) OR (Tc 99m Microalbumin[Title/Abstract])) OR (Tc-99m-Microalbumin[Title/Abstract])) OR (Serum Albumin, 99mTc-Human[Title/Abstract])) OR (Albumin, 99mTc-Human Serum[Title/Abstract])) OR (99mTc Human Serum Albumin[Title/Abstract])) OR (99mTc-Human Serum Albumin[Title/Abstract])) OR (99mTcAlbures[Title/Abstract])) OR (99mTc Albures[Title/Abstract])) OR (Tc99m Albumin[Title/Abstract])) OR (Tc99m-Albumin[Title/Abstract])) OR (Tc 99m Albumin[Title/Abstract])) OR (Tc 99m MAA[Title/Abstract])) OR (99mTc-HSA[Title/Abstract])) OR (Colloid, Technetium-99m Albumin[Title/Abstract]))	
Cochrane	(Sentinel Lymph Node):ti,ab,kw AND (Technetium Tc 99m Aggregated Albumin):ti,ab,kw	25 Seleccionados: 0

V.INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Un ganglio centinela es el primer ganglio linfático a donde las células cancerosas tienen más probabilidad de diseminarse desde un tumor primario ^{2 3 4}. Su detección es importante porque nos permite tanto para el diagnóstico, estadiaje o establecer el manejo clínico – quirúrgico. Diferentes intervenciones son usadas para la detección del ganglio centinela. Desde métodos invasivos como la extirpación de toda la región linfática (que llegan a limitar la movilidad del brazo) hasta métodos mínimamente invasivos como el uso de tintes inofensivos y soluciones radioactivas diluidas. ^{5 6 7}

² Gonzalez A. Sentinel Lymph Node Biopsy: Past and Present Implications for the Management of Cutaneous Melanoma with Nodal Metastasis. Am J Clin Dermatol. 2018 Nov;19(Suppl 1):24-30. doi: 10.1007/s40257-018-0379-0. PMID: 30374897; PMCID: PMC6244615.

³ Alsadoun N, Devouassoux-Shisheboran M. « Comment traiter histologiquement un ganglion sentinelle ? » [Pathological process for sentinel lymph node]. Bull Cancer. 2020 Jun;107(6):642-652. French. doi: 10.1016/j.bulcan.2019.11.003. Epub 2020 Feb 6. PMID: 32037014.

⁴ Apple SK. Sentinel Lymph Node in Breast Cancer: Review Article from a Pathologist's Point of View. J Pathol Transl Med. 2016 Mar;50(2):83-95. doi: 10.4132/jptm.2015.11.23. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26757203; PMCID: PMC4804148.

⁵ Nieweg OE, Uren RF, Thompson JF. The history of sentinel lymph node biopsy. Cancer J. 2015 Jan-Feb;21(1):3-6. doi: 10.1097/PPO.0000000000000091. PMID: 25611772.

⁶ Whitman GJ, AlHalawani RH, Karbasian N, Krishnamurthy R. Sentinel Lymph Node Evaluation: What the Radiologist Needs to Know. Diagnostics (Basel). 2019 Jan 17;9(1):12. doi: 10.3390/diagnostics9010012. PMID: 30658417; PMCID: PMC6468633.

⁷ Goyal A. New Technologies for Sentinel Lymph Node Detection. Breast Care (Basel). 2018 Oct;13(5):349-353. doi: 10.1159/000492436. Epub 2018 Sep 18. PMID: 30498420; PMCID: PMC6257081.

Revisión Rápida N° 016-2021. Utilidad del Nanocoloide de Albumina combinado con la Tinción de "Patent Blue" en la detección de ganglio centinela en pacientes con tumoración maligna en región mamaria, vulvar o melanoma cutáneo	Código: UFETS-INEN.RR N° 016-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

Uno de estos métodos mínimamente invasivos es la gammagrafía que ayuda a identificar el o los ganglios que reciben el drenaje linfático, analizarlo y plantear una conducta quirúrgica. Este procedimiento es realizado utilizando soluciones radiactivas como el coloide hierro, azufre o albumina sérica humana que suelen ir unidas a un isótopo radioactivo.^{8 9 10 11}

El procedimiento consiste en la administración de la fórmula de coloide de albúmina de suero humano marcada con tecnecio-99m (Tc-99m) e inyectados en la región cercana a la tumoración y que es fagocitada por los macrófagos en la región ganglionar a donde han sido diseminadas las células cancerosas. Posteriormente, se le realiza un examen imagenológico al paciente en el cual se identifican de manera destellante a los ganglios centinela. Por ello, se explica que sus propiedades permiten mejorar el diagnóstico por imágenes a través de la gammagrafía y permitir un manejo adecuado de la neoplasia.^{12 13 14}

Además, en el caso del uso de coloide de albumina, se explica que dentro de las ventajas de su uso está el tamaño de partículas coloides que suele ser más pequeño en comparación con otras fórmulas que contienen azufre o estaño. Ello permite obtener imágenes mejoradas del patrón de drenaje linfático durante los procedimientos de mapeo del ganglio linfático centinela o linfoescintigráfico. Su uso más frecuente en oncología está dado en la detección de ganglio centinela en cánceres ginecológicos y en melanoma¹⁵

⁸ Guerhazi A, Brice P, Hennequin C, Sarfati E. Lymphography: an old technique retains its usefulness. *Radiographics*. 2003 Nov-Dec;23(6):1541-58; discussion 1559-60. doi: 10.1148/rq.236035704. PMID: 14615563.

⁹ Partsch H. Practical aspects of indirect lymphography and lymphoscintigraphy. *Lymphat Res Biol*. 2003;1(1):71-3; discussion 73-4. doi: 10.1089/15396850360495727. PMID: 15624324.

¹⁰ KAINDL F, MANNHEIMER E, PFLEGER-SCHWARZ L, THURNHER B. SELECTION OF CONTRAST MEDIA IN LYMPHOGRAPHY. *Angiologica*. 1964;1:175-9. doi: 10.1159/000157567. PMID: 14163458

¹¹ Castellino RA, Marglin SI. Imaging of abdominal and pelvic lymph nodes: lymphography or computed tomography? *Invest Radiol*. 1982 Sep-Oct;17(5):433-43. doi: 10.1097/00004424-198209000-00001. PMID: 6754654.

¹² Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, Cochran AJ, Cody HS 3rd, Edge SB, Galper S, Hayman JA, Kim TY, Perkins CL, Podoloff DA, Sivasubramaniam VH, Turner RR, Wahl R, Weaver DL, Wolff AC, Winer EP; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 20;23(30):7703-20. doi: 10.1200/JCO.2005.08.001. Epub 2005 Sep 12. PMID: 16157938.

¹³ Perera A, Pérez C. Radiomarcage de anticuerpos con Tecnecio-99m [Antibody radiolabeling with technetium-99m]. *Rev Esp Med Nucl*. 1998;17(4):302-9. Spanish. PMID: 9721347.

¹⁴ Culebras Fernández JM, Manrique Legáz AJ, Moreno González-Bueno C, Ortiz Berrocal J. Diagnóstico del esófago distal tapizado de epitelio columnar por gammagrafía con tecnecio 99m [Diagnosis of the distal esophagus lined with columnar epithelium using technetium 99m gammagraphy]. *Rev Esp Enferm Apar Dig*. 1975 Jun;45(6):669-80. Spanish. PMID: 1135500.

¹⁵ Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, Cochran AJ, Cody HS 3rd, Edge SB, Galper S, Hayman JA, Kim TY, Perkins CL, Podoloff DA, Sivasubramaniam VH, Turner RR, Wahl R, Weaver DL, Wolff AC, Winer EP; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for

Revisión Rápida N° 016-2021. Utilidad del Nanocoloide de Albumina combinado con la Tinción de "Patent Blue" en la detección de ganglio centinela en pacientes con tumoración maligna en región mamaria, vulvar o melanoma cutáneo	Código: UFETS-INEN.RR N° 016-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

VI.RESUMEN DE LA EVIDENCIA

6.1.- RECOMENDACIONES DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.

Entre las recomendaciones emitidas de sociedades reconocidas afines al tema, tenemos las siguientes:

- **“ASCO Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer”:** En la publicación realizada en la revista de ASCO se menciona que el mapeo ganglionar aumenta cuando se utilizan los coloides radiomarcados o cuando éstos son combinados con el clásico tinte azul (patent blue dye). Además, se menciona que al utilizar la combinación de ambos disminuye las tasas de falsos negativos ¹⁵
- **The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer:** El nanocoloide de albumina es el más usado en Europa. Se avala su uso en la linfoscintigrafía y localización de ganglio centinela en cáncer de mama ¹⁶
- **The EANM practice guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in melanoma:** El nanocoloide de albumina es el más preferido en Europa. Se brindan recomendación con respecto a etiquetado, actividad y forma de uso ¹⁷
- **The EANM clinical and technical guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in gynaecological cancers:** el documento encontrado avala el uso de nanocoloide de albumina en cánceres de la región ginecológica. Además, así como los documentos anteriormente mencionados, hace referencia a la preferencia de este marcador en Europa. ¹⁸
- **European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and**

sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. J Clin Oncol. 2005 Oct 20;23(30):7703-20. doi: 10.1200/JCO.2005.08.001. Epub 2005 Sep 12. PMID: 16157938.

¹⁶ Giammarile F, Alazraki N, Aarsvold JN, Audisio RA, Glass E, Grant SF, Kunikowska J, Leidenius M, Moncayo VM, Uren RF, Oyen WJ, Valdés Olmos RA, Vidal Sicart S. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 Dec;40(12):1932-47. doi: 10.1007/s00259-013-2544-2. Epub 2013 Oct 2. PMID: 24085499.

¹⁷ Bluemel C, Herrmann K, Giammarile F, Nieweg OE, Dubreuil J, Testori A, Audisio RA, Zoras O, Lassmann M, Chakera AH, Uren R, Chondrogiannis S, Colletti PM, Rubello D. EANM practice guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in melanoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015 Oct;42(11):1750-1766. doi: 10.1007/s00259-015-3135-1. Epub 2015 Jul 25. PMID: 26205952.

¹⁸ Giammarile F, Bozkurt MF, Cibula D, Pahisa J, Oyen WJ, Paredes P, Olmos RV, Sicart SV. The EANM clinical and technical guidelines for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in gynaecological cancers. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014 Jul;41(7):1463-77. doi: 10.1007/s00259-014-2732-8. Epub 2014 Mar 8. PMID: 24609929.

Revisión Rápida N° 016-2021. Utilidad del Nanocoloide de Albumina combinado con la Tinción de "Patent Blue" en la detección de ganglio centinela en pacientes con tumoración maligna en región mamaria, vulvar o melanoma cutáneo	Código: UFETS-INEN.RR N° 016-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

diagnosis: Se menciona que el nanocoloide de albumina sérica humana es usada en la localización de lesiones ocultas radioguiadas.¹⁹

6.2.- ESTUDIOS ENCONTRADOS:

Se encontraron referencias en Medline/PubMed publicadas desde el inicio de los tiempos; de las cuales al buscar las revisiones sistemáticas/metaanálisis se incluyeron 03 manuscritos que tras la lectura se detallan a continuación.

NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN	CERTEZA DE LA EVIDENCIA
A systematic review of the accuracy of diagnostic tests for inguinal lymph node status in vulvar cancer (Selman, Et.al-2005) ²⁰	El estudio es una revisión sistemática que tuvo como objetivo determinar la precisión de las pruebas mínimamente invasivas y no invasivas para evaluar el estado de los ganglios inguinales en el cáncer de vulva de células escamosas. En base a ello realizaron una búsqueda sistemática en donde incluyeron a 11 estudios en los cuales se utilizó diferentes técnicas mínimamente invasivas y no invasivas para determinar el estado del ganglio centinela comparado con el análisis histológico. Basados en los análisis de sensibilidad, especificidad, valores predictivos, razones de verosimilitud se evidenció que el uso del nanocoloide de albumina Tc99m tuvo los mejores valores de sensibilidad y razón de verosimilitud negativa (97% y 0.12, respectivamente).	BAJA
Sentinel node assessment for diagnosis of groin lymph node involvement in vulvar cancer	Revisión sistemática realizada por el equipo de Cochrane para evaluar la precisión de las pruebas de diagnóstico de diversas técnicas que utilizan agentes rastreables para la evaluación del ganglio centinela en cánceres de la región vulvar. Se realizó una búsqueda sistemática en las principales bases de datos	ALTA

¹⁹ Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L. European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth edition--summary document. Ann Oncol. 2008 Apr;19(4):614-22. doi: 10.1093/annonc/mdm481. Epub 2007 Nov 17. PMID: 18024988.

²⁰ Selman TJ, Luesley DM, Acheson N, Khan KS, Mann CH. A systematic review of the accuracy of diagnostic tests for inguinal lymph node status in vulvar cancer. Gynecol Oncol. 2005 Oct;99(1):206-14. doi: 10.1016/j.ygyno.2005.05.029. PMID: 16081147.

Revisión Rápida N° 016-2021. Utilidad del Nanocoloide de Albumina combinado con la Tinción de “Patent Blue” en la detección de ganglio centinela en pacientes con tumoración maligna en región mamaria, vulvar o melanoma cutáneo	Código: UFETS-INEN.RR N° 016-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

(Review) (Lawrie Et. al. – 2014) ²¹	que al final incluyó 34 estudios, 1614 mujeres y un total de 2396 evaluaciones ganglionares. Se evaluaron diferentes técnicas de tinción y se encontró que la combinación de estrategia múltiple con coloide de albumina-TC99m y luego el uso de “blue dye” permiten mejorar la sensibilidad diagnóstica y disminuir la cantidad de falsos negativos. Los autores concluyen en que el uso combinado podría resultar beneficioso para los pacientes sobre todo en la identificación de aquellos ganglios centinelas difíciles de encontrar.	
Role of routine preoperative lymphoscintigraphy in sentinel node biopsy for breast cancer (Goyal Et. al – 2005) ²²	El estudio evaluó si la linfogammagrafía preoperatoria agrega precisión diagnóstica para compensar el tiempo y el costo adicionales requeridos. El estudio consistió en un ensayo en dos fases: la primera consistió en una estandarización del procedimiento entre el equipo quirúrgico y de radiodiagnóstico. En la segunda fase se incorporó a la linfogammagrafía antes de la biopsia y ello permitió un aumento en la sensibilidad y una disminución de los falsos negativos.	MUY BAJA
Validation of the accuracy of the sentinel lymph node procedure in patients with vulvar cancer: results of a multicenter study in Germany (Hampl Et. al. – 2008) ²³	El estudio investigó la exactitud diagnóstica del procedimiento de identificación del ganglio centinela mediante el uso de nanocoloide Tc99m en pacientes con cáncer vulvar. El estudio fue multicéntrico y reportó una sensibilidad de 92.3% con una tasa de falsos negativos de 7.7% (3 casos). El estudio propone que es factible la identificación del ganglio centinela en células escamosas de cáncer de vulva y se propone la implementación de la linfogammagrafía sobre todo por equipos experimentados.	BAJA

²¹ Lawrie TA, Patel A, Martin-Hirsch PP, Bryant A, Ratnavelu ND, Naik R, Ralte A. Sentinel node assessment for diagnosis of groin lymph node involvement in vulvar cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jun 27;2014(6):CD010409. doi: 10.1002/14651858.CD010409.pub2. PMID: 24970683; PMCID: PMC6457826.

²² Goyal A, Newcombe RG, Mansel RE, Chetty U, Ell P, Fallowfield L, Kissin M, Sibbering M; ALMANAC Trialists Group. Role of routine preoperative lymphoscintigraphy in sentinel node biopsy for breast cancer. Eur J Cancer. 2005 Jan;41(2):238-43. doi: 10.1016/j.ejca.2004.05.008. PMID: 15661548.

²³ Hampl M, Hantschmann P, Michels W, Hillemanns P; German Multicenter Study Group.

Revisión Rápida N° 016-2021. Utilidad del Nanocoloide de Albumina combinado con la Tinción de “Patent Blue” en la detección de ganglio centinela en pacientes con tumoración maligna en región mamaria, vulvar o melanoma cutáneo	Código: UFETS-INEN.RR N° 016-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

99mTc-human serum albumin: an effective radiotracer for identifying sentinel lymph nodes in melanoma (Bedrosian El. Al – 1999) ²⁴	El estudio buscó comparar eficacia de la biopsia del ganglio (GC) utilizando 99mTc-albúmina de suero humano (HSA) con biopsia del GC en base a coloide sulfúrico (CS), ambos realizados mediante la técnica de linfogammagrafía. El estudio incluyó a 106 pacientes y se encontró que usando HSA había una sensibilidad de 98% y que el porcentaje de concordancia era mayor que mediante el uso de CS. Por ello, los investigadores proponen que el HSA tiene tasas de éxito similares a SC y que podría resultar en una alternativa dentro de la técnica de linfogammagrafía.	BAJA
---	---	-------------

a. Análisis de la evidencia

En el estudio de Selman ²⁰ se realizó una revisión sistemática que finalmente terminó incluyendo a 197 casos para el diagnóstico de ganglio centinela mediante el uso de “patent blue” encontrándose 36 casos verdaderos positivos, 0 casos falsos positivos, 159 casos verdaderos negativos y 02 casos falsos negativos; con estos valores se obtuvo una sensibilidad de 95% (82–99), una especificidad de 100% (98– 100), razón de verosimilitud positiva de 27.39 (10.39– 72.24) y razón de verosimilitud negativa de 0.16 (0.07 –0.32). En el grupo de pacientes donde se uso Nanocoloide de albumina más “patent blue” (321 casos) se encontró 91 casos verdaderos positivos, 0 casos falsos positivos, 229 casos verdaderos negativos y 02 casos falsos negativos; con estos valores se obtuvo una sensibilidad de 97% (91–100), una especificidad de 100% (98– 100), razón de verosimilitud positiva de 33.43 (14.00– 79.81) y razón de verosimilitud negativa de 0.12 (0.053–0.28). En ambos grupos se obtuvieron valores aceptables de sensibilidad especificidad y razones de verosimilitud; sin embargo, fueron superiores en el grupo en donde se utilizó la combinación de ambos.

En el estudio de Lawrie ²¹ se realizó una revisión sistemática por el grupo de Cochrane con el fin de evaluar la precisión diagnóstica de distintas pruebas en la identificación del ganglio centinela de cáncer de vulva. Los datos con respecto al uso de “patent blue fueron reportados en base al análisis de 68 casos encontrándose 23 casos verdaderos positivos, 18 casos falsos positivos, 25 casos verdaderos negativos y 02 casos falsos negativos; con estos valores se obtuvo una sensibilidad de 92% (75–97.8), una especificidad de 58.1% (43.3– 71.6), valor

Validation of the accuracy of the sentinel lymph node procedure in patients with vulvar cancer: results of a multicenter study in Germany. Gynecol Oncol. 2008 Nov;111(2):282-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.08.007. Epub 2008 Sep 19. PMID: 18804850.

²⁴ Bedrosian I, Scheff AM, Mick R, Callans LS, Bucky LP, Spitz FR, Helsabeck C, Elder DE, Alavi A, Fraker DF, Czerniecki BJ. 99mTc-human serum albumin: an effective radiotracer for identifying sentinel lymph nodes in melanoma. J Nucl Med. 1999 Jul;40(7):1143-8. PMID: 10405134.

Revisión Rápida N° 016-2021. Utilidad del Nanocoloide de Albumina combinado con la Tinción de “Patent Blue” en la detección de ganglio centinela en pacientes con tumoración maligna en región mamaria, vulvar o melanoma cutáneo	Código: UFETS-INEN.RR N° 016-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

predictivo positivo de 56.1% (41– 70.1), valor predictivo negativo de 92.6% (76.6– 97.9), razón de verosimilitud positiva de 2.2 y razón de verosimilitud negativa de 0.14. En el grupo de pacientes donde se usó Nanocoloide de albumina más “patent blue” (390 casos) se encontró 28 casos verdaderos positivos, 02 casos falsos positivos, 359 casos verdaderos negativos y 01 casos falsos negativos; con estos valores se obtuvo una sensibilidad de 96.6% (82.8–99.4), una especificidad de 99.4% (98– 99.8), valor predictivo positivo de 93.3% (78.7– 98.2), valor predictivo negativo de 99.7% (98.4–100), razón de verosimilitud positiva de 174.3 y razón de verosimilitud negativa de 0.03. En este caso los autores mencionan que tanto los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos fueron superiores en el grupo de la técnica combinada. Además, las razones de verosimilitud tanto positivas como negativas fueron más favorables cuando se utilizó la técnica combinada estableciendo que es preferible su uso.

El manuscrito de Goyal ²² evaluó si la linfogammagrafía preoperatoria agrega precisión al diagnóstico del ganglio centinela y si ello conllevaba a una prolongación del tiempo hasta la intervención y un costo adicional. Se investigó en 823 pacientes con cáncer de mama a quienes se les iba a realizar biopsia de ganglio centinela basado en linfogammagrafía, con detección intraoperatoria y un mapeo del ganglio centinela usando nanocoloide Tc99m y “patent blue” con inyección peritumoral. Se reportó que la tasa de identificación del ganglio centinela fue significativamente superior en pacientes a los cuales se les había realizado la visualización por linfogammagrafía antes de la intervención quirúrgica ($P < 0.001$). En el caso de visualización prequirúrgica se identificó un mayor porcentaje de casos (95% vs. 68%; χ^2 (un grado de libertad (df)) $P < 0.001$). Por ello, los autores proponen que, si el ganglio centinela no ha sido identificado en la linfogammagrafía, la adición de “blue dye” intraoperatorio es recomendable para aumentar las razones de verosimilitud para identificar el ganglio centinela.

El manuscrito de Hampl ²³ es un estudio multicéntrico llevado a cabo en Alemania en 07 centros oncológicos y que investigó la precisión diagnóstica de los procedimientos de detección del ganglio centinela en pacientes con cáncer de vulva. Se incluyó a 127 mujeres con cáncer de vulva T1-T3 a quienes se les extrajo el ganglio centinela luego de la previsualización con nanocoloide Tc99m y “blue dye”. Se encontró 36 verdaderos positivos, 0 falsos positivos, 88 verdaderos negativos y 03 falsos negativos. Con estos datos se reportó una sensibilidad de 92.3% (79.7–97.3), especificidad de 100% (95.8– 100), valor predictivo positivo de 100% (90.4– 100) y valor predictivo negativo de 96.7% (93.3–99.2). Los autores del estudio concluyen que la identificación de ganglio centinela en el cáncer vulvar de células escamosas es factible; sin embargo, su exactitud depende de la localización tumoral y el tamaño. Además, concluyen que la implementación de la estrategia combinada (uso del coloide Tc99m y “blue dye”) debe ser realizada con cuidado y por un equipo experto para prevenir recurrencias ganglionares.

El estudio de Bedrosian ²⁴ fue elaborado para comparar la eficacia de la biopsia del GC utilizando albumina de suero humana con Tc99m con coloide sulfúrico Tc99m usando como técnica de detección la linfogammagrafía. El estudio fue prospectivo e incluyó a 106 participantes (61 hombres, 45 mujeres, edades entre 15 a 77 años) diagnosticados con melanoma cutáneo Clarks level > III o Breslow > 1mm. A los

Revisión Rápida N° 016-2021. Utilidad del Nanocoloide de Albumina combinado con la Tinción de "Patent Blue" en la detección de ganglio centinela en pacientes con tumoración maligna en región mamaria, vulvar o melanoma cutáneo	Código: UFETS-INEN.RR N° 016-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

pacientes se les realizó una linfogammagrafía para identificar el drenaje al ganglio centinela. Se usó en 85 pacientes coloide de albumina humana Tc99m y en 21 pacientes coloide sulfúrico Tc99m. No hubo randomización para la elección del radiotrazador. Se logró la localización del drenaje ganglionar en todos los pacientes. En los pacientes que se usó el coloide de albumina se encontró una sensibilidad de 98% de los casos. También se realizó un análisis de concordancia entre el radiotrazador y el "blue dye" en donde se encontró que existe una notable diferencia de 24% a favor del uso de coloide de albumina sérica humana (82% frente a 58%). Los autores concluyen que los datos encontrados abogan por el uso de coloide de albumina sérica Tc99m dentro de la linfogammagrafía por la sensibilidad elevada que presenta y un análisis de concordancia mayor comparado con el otro radiotrazador. Además, mencionan que durante una intervención quirúrgica lo que se desea es que la disección ganglionar sea mínima y que ello podría lograrse con el uso de coloide de albumina sérica humana Tc99m.

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Coloide de albumina se encuentra disponible en el mercado peruano y en nuestra institución. Además, cuenta con aprobación de DIGEMID y tiene registro sanitario vigente.

VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS

Tecnología	Proveedor	Costo unitario (Aprox.)
Nanocoloide de albumina	Tecnofarma S.A.	S/. 370.00
Tc99m	Instituto Peruano de Medicina Nuclear	S/. 10
Patent blue dye	-	S/. 359.90 ²⁵

²⁵ Según base de datos institucional de precios, INEN.

Revisión Rápida N° 016-2021. Utilidad del Nanocoloide de Albumina combinado con la Tinción de “Patent Blue” en la detección de ganglio centinela en pacientes con tumoración maligna en región mamaria, vulvar o melanoma cutáneo		Código: UFETS-INEN.RR N° 016-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2021	Versión: V.01

Denominación Común Internacional (DCI)	Forma Farmacéutica	Concentración	Vía de Administración	Dosis	Costo	Duración de Insumo	Costo del insumo
Nanocoloide	Polvo para solución inyectable	0.5 mg	Subcutanea	0.5 mg	S/. 370.00	Diagnóstico	S/370.00 (Cada frasco puede ser usado hasta en 05 pacientes)

IX.RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

TECNOLOGÍA	INDICACIONES APROBADAS	
	Dirección general de medicamentos, insumos y drogas (DIGEMID). ²⁶	
Nanocoloide de albumina Sérica Humana	El producto cuenta con Registro Sanitario RE00055 y está avalado su uso en Perú	

X. DISCUSIÓN

En base a los estudios expuesto se ha evidenciado que se avala que el uso de la inclusión de la estrategia combinada (Uso del nanocoloide de albumina Tc99m como parte de la linfogammagrafía y posteriormente el uso de “patent blue” durante la biopsia) para la detección y extirpación del ganglio centinela sobre todo en los tipos de cáncer de vulva, mama y melanoma cutáneo. La estrategia combinada permite tener valores de sensibilidad superiores a 95% y razones de verosimilitud positiva por encima de 10. Además, lo más resaltante es que permiten disminuir los falsos negativos hasta en menos del 5% de los casos.

²⁶ <https://www.digemid.minsa.gob.pe/productosfarmaceuticos/principal/pages/default.aspx>

Revisión Rápida N° 016-2021. Utilidad del Nanocoloide de Albumina combinado con la Tinción de “Patent Blue” en la detección de ganglio centinela en pacientes con tumoración maligna en región mamaria, vulvar o melanoma cutáneo	Código: UFETS-INEN.RR N° 016-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

Adicionalmente, durante la sesión con el panel de ETS el representante del área solicitante mostró el estudio de Pesek ²⁷ el cual analiza la tasa de falsos negativos con el uso de diferentes estrategias y concluye que la estrategia combinada logra una reducción en el porcentaje falso negativo comparado cuando se usa solamente “patent blue” o el radiotrazador en hasta un 5% menos de cuando se usa el “patent blue” solo. También se mencionó que anteriormente se utilizaba Dextran que era adquirido al Instituto Peruano de Energía nuclear (IPEN); sin embargo, ya no se está produciendo. En el caso del Tc99m si se produce por parte del IPEN su costo es adicional al nanocoloide de albumina. Con respecto al verde de indocianina se mencionó que, si bien también puede usarse y está disponible en Perú, su uso requiere de equipos adicionales con los cuales el INEN no cuenta por lo cual no es un insumo con el que pueda compararse el nanocoloide de albumina; además que su precio es superior.

Por otro lado, si bien la evidencia encontrada en las diferentes guías y estudios abogan por el uso del nanocoloide de albumina sérica humana con Tc99m para su uso en la linfogammagrafía de pacientes que tienen cáncer de mama, cáncer de vulva o melanoma cutáneo. Esta estrategia aún no ha tenido mucho impacto en la detección del ganglio centinela en otros tipos de cáncer por lo cual su uso solo debe ser restringido a la detección en los cánceres de los tipos antes mencionados.

XI.CONCLUSIONES

- En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas se realizan anualmente aproximadamente entre 800 a 900 intervenciones que requieren la detección del ganglio centinela por Tc-900m con albumina sérica humana.
- Se realizó una búsqueda sistemática y una búsqueda dirigida de la evidencia para evaluar la utilidad del Tc-900m con albumina sérica humana en pacientes con tumoraciones malignas de vulva, mama y melanoma cutáneo en quienes se va a identificar la presencia de ganglio centinela. Se encontraron 06 guías de las principales sociedades científicas que abordan el tema; una revisión sistemática, una revisión no sistemática y 03 estudios prospectivos (Dentro de ellos un Ensayo Clínico Aleatorizado).
- Con respecto a las guías, se ha encontrado que todas avalan el uso de coloides unidos a Tc-99m e incluso las guías de la sociedad europea de medicina nuclear menciona que el coloide de albumina sérica humana es el preferido en Europa.
- Con respecto a la revisión sistemática y los estudios primarios se encontró valores aceptables de sensibilidad y una baja cantidad de falsos negativos lo cual permite mejorar la exactitud diagnóstica del ganglio centinela en los cánceres de vulva, mama y melanoma cutáneo.

²⁷ Pesek S, Ashikaga T, Krag LE, Krag D. The false-negative rate of sentinel node biopsy in patients with breast cancer: a meta-analysis. World J Surg. 2012 Sep;36(9):2239-51. doi: 10.1007/s00268-012-1623-z. PMID: 22569745; PMCID: PMC3469260.

Revisión Rápida N° 016-2021. Utilidad del Nanocoloide de Albumina combinado con la Tinción de “Patent Blue” en la detección de ganglio centinela en pacientes con tumoración maligna en región mamaria, vulvar o melanoma cutáneo	Código: UFETS-INEN.RR N° 016-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2021	Versión: V.01

- Con respecto a la adquisición, está disponible a nivel nacional y cuenta con más de 10 años en el mercado. Además, cada unidad puede ser usado hasta en 05 pacientes.
- Finalmente, en base a la evidencia encontrada tanto a nivel internacional como a nivel nacional el panel establece que la intervención de coloide de albumina sérica humana más Tc-99m y combinada con “patent blue” es útil en la detección del ganglio centinela de neoplasias de mama, vulva y melanoma; además, disminuye la cantidad de falsos negativos. Por lo cual, se aprueba su uso a nivel institucional.