



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 014-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
“VALIDEZ DIAGNÓSTICA, EFICACIA Y SEGURIDAD DEL DEXTRAN
VERSUS AZUL DE ISOSULFÁN EN LA IDENTIFICACIÓN DE
GANGLIO CENTINELA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
CÁNCER DE MAMA”**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Marzo, 2019



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI – ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado - Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. José Alfredo Zavala Loayza - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – ESSALUD.
5. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – ESSALUD.
6. Arlene García Raymondi - Médico Asistente de Medicina Nuclear - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor declaran no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO:

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI- ESSALUD. Validez diagnóstica, eficacia y seguridad del dextran versus azul de isosulfán en la identificación de ganglio centinela en pacientes con diagnóstico de

cáncer de mama. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 014-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú. 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

99mTc-Dextran-500 Dextran radio-marcado con Tecnecio 99

ASBS Del inglés, *American Society of Breast Surgeons*

ASCO American Society of Clinical Oncology

BGC Biopsia de ganglio centinela

Bq Becquerel o becquerelio

Ci Curio

DGLA Disección de ganglios linfáticos axilares

DIGEMID Dirección General de Medicamentos insumos y Drogas.

EANM European Association of Nuclear Medicine

EMA European Medicines Agency

EMBASE Excerpta Medica database.

ESSO European Society of Surgical Oncology

ETS Evaluación de tecnologías sanitarias

FDA Food and Drug Administration

GPC Guía de práctica clínica

IETSI Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

LILACS Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud

NGC National Guideline Clearinghouse

NICE National Institute for Health and Care Excellence

OMS Organización Mundial de la Salud

PICO	Población, Intervención, Comparador, y Desenlaces
RS	Revisión sistemática.
SciELO	<i>Scientific Electronic Library Online.</i>
SLNMB	<i>Sentinel Lymph Node Biopsy.</i>
SNMMI	<i>Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.</i>
TD	Tasa de detección. También llamada tasa de identificación.
TFN	Tasa de falsos negativos.

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO	6
II. INTRODUCCIÓN	9
A. ANTECEDENTES	9
B. ASPECTOS GENERALES	10
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: DEXTRAN	13
III. METODOLOGÍA	16
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	16
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	17
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	17
IV. RESULTADOS	18
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	19
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	20
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	20
ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS O META-ANÁLISIS	24
V. DISCUSIÓN	27
VI. CONCLUSIONES	31
VII. RECOMENDACIONES	32
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
IX. ANEXOS	39
ANEXO N° 1: Condiciones de uso	39
X. MATERIAL SUPLEMENTARIO	40

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de mama es un problema de salud pública. A nivel mundial es el segundo cáncer más incidente y el quinto con mayor mortalidad. En Perú, el cáncer de mama ocupa el segundo lugar en incidencia (10.5 %) y el sexto lugar en mortalidad (5.61 %) de entre todos los tipos de cáncer. El ganglio centinela (GC) es aquél con la mayor probabilidad de recibir la primera metástasis. La estadificación del cáncer de mama, mediante biopsia de ganglio centinela (BGC) es considerada el factor pronóstico más importante.
- La BGC comienza con la inyección de un marcador cerca de la zona del tumor. Luego, este marcador es absorbido por el drenaje linfático y se acumula en los ganglios linfáticos. Se espera que las células metastásicas sigan la misma ruta que el marcador. Por lo tanto, los ganglios marcados son potenciales GC. Internacionalmente, existen varias opciones de marcadores para una BGC: colorantes, radioisótopos, o sistemas de detección magnéticos.
- El ^{99m}Tc-Dextran-500 es un radioisótopo que puede ser usado como marcador en las BGC. Luego de ser administrado, los ganglios donde se concentra el ^{99m}Tc-Dextran-500 pueden identificarse mediante un monitor de linfocentellografía o una sonda manual gamma. Ambos instrumentos permiten identificar los GC al detectar la radiación emitida por el ^{99m}Tc-Dextran-500. Lo anterior hace suponer que los radioisótopos tendrían mejores resultados que los colorantes ya que reduciría el error humano al no depender de la capacidad visual del especialista que realiza la BGC cuando se usan colorantes como marcadores. Actualmente, el Petitorio Farmacológico de EsSalud incluye azul de isosulfán como marcador para las BGC. Sin embargo, se ha solicitado el uso de ^{99m}Tc-Dextran-500 como una alternativa que brindaría un mayor beneficio que el azul de isosulfán.
- El presente dictamen preliminar expone la evaluación de la validez diagnóstica, eficacia y seguridad del ^{99m}Tc-Dextran-500; comparado con azul de isosulfán, como marcador para la identificación del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama.
- Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura científica que compara el ^{99m}Tc-Dextran-500 con azul de isosulfán en pacientes con cáncer de mama, en términos de validez diagnóstica: sensibilidad y/o tasa de falsos negativos (TFN), utilizando como estándar de oro la disección de ganglios linfáticos axilares (DGLA); eficacia: tasa de detección (TD); y seguridad: frecuencia de eventos adversos.

- No se encontró evidencia científica que compare el ^{99m}Tc -Dextran-500 con azul de isosulfán, en pacientes con de cáncer de mama. Sin embargo, se hallaron: cuatro guías de práctica clínica (GPC) y dos revisiones sistemáticas (RS) con meta-análisis, que aportaron evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO.
- Las dos GPC brindaron recomendaciones contradictorias sobre el tipo de marcador a utilizarse en las BGC. La GPC del *National Institute for Health and Care Excellence*, elaborada en 2009, recomendó usar la técnica dual (radioisótopo y colorante) debido a su mayor TD. Por otro lado, la GPC de la *Japanese Breast Cancer Society* elaborada en 2016 optó por recomendar el uso del colorante durante la BGC. Ninguna de las dos GPC mencionadas citó la evidencia utilizada para brindar dichas recomendaciones.
- La GPC de la *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* elaborada en 2005 y la GPC elaborada por la *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* y la *European Association of Nuclear Medicine* en 2013, no brindan recomendaciones; sino información sobre los tipos de marcadores empleados en el BGC. Los resultados descriptivos mostrados en estas GPC sugieren que los radioisótopos son ligeramente superiores a los colorantes, en términos de TD y TFN. Sin embargo, la ASCO no reportó diferencias estadísticamente significativas entre la TFN de ambos marcadores (7.0 % para los radioisótopos vs 9.9 % para los colorantes, $p=0.07$). Asimismo, ambas guías mencionan que los eventos adversos con los colorantes son infrecuentes. Por su parte, la GPC de la ASCO refiere que los radioisótopos son seguros y el nivel de radiación que emiten es muy bajo.
- Las RS, elaboradas por Kim en 2006 y Pesek en 2012, mostraron valores agrupados de TD y TFN ligeramente más favorables en las BGC que emplearon radioisótopos; comparado con las que emplearon colorantes. Sin embargo, la validez de estos valores agrupados de TD y TFN es cuestionable; porque en su cálculo se utilizaron resultados de estudios descriptivos con diferentes poblaciones de estudio, marcadores para la BGC, protocolos de BGC, experiencia de especialistas, entre otras características. Estas fuentes de variabilidad no solo afectan la fiabilidad de las estimaciones agrupadas; sino que además limitan la comparabilidad según el tipo de marcador ya que podrían introducir un efecto confusor. Ninguna RS mostró evidencia sobre los eventos adversos de los radioisótopos o los colorantes.
- La elección del marcador depende de múltiples factores; además de la eficacia. Uno de ellos es la experiencia de uso de la tecnología. Al respecto, algunos expertos en la materia refieren que el uso de colorante durante la BGC tiene la ventaja de un aprendizaje más rápido. Otro factor es el precio del marcador y

los gastos relacionados al procedimiento. Azul de isosulfán no requiere de equipamiento adicional; sin embargo, su precio supera los \$ 700.00. Por otro lado, el precio de 99mTc-Dextran-500 es poco más de S/ 100.00, pero requiere de equipamiento adicional (un monitor de linfocentellografía o una sonda manual gamma). Finalmente; debe tomarse en cuenta el tiempo de duración del procedimiento. En consecuencia, azul de isosulfán tiene a su favor que en EsSalud se cuenta con amplia experiencia en la realización de BGC utilizando colorantes como marcador, y que los colorantes no requieren de equipamiento adicional. Por otro lado, 99mTc-Dextran-500 tiene a su favor el menor precio.

- En síntesis, no se encontró evidencia científica directa que compare el 99mTc-Dextran-500 con el azul de isosulfán. La evidencia indirecta, que compara los resultados de las BGC realizadas con radioisótopos y colorantes, proviene de estudios descriptivos. Este diseño de estudio no permite demostrar que los radioisótopos sean más eficaces o seguros que los colorantes. Además, las modestas diferencias reportadas entre marcadores podrían ser consecuencia de diversos factores de confusión; tales como: las características de la población de estudio, las variaciones en los protocolos de realización de la BGC, la experiencia del personal en el uso de determinados marcadores durante la BGC, etc. Sin embargo, actualmente, azul de isosulfán no cuenta con registro sanitario en Perú y no puede ser utilizado en los pacientes atendidos en EsSalud; lo cual lo convierte al azul de isosulfán en un marcador de difícil acceso, en comparación con 99mTc-Dextran-500.
- En consecuencia, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de 99mTc-Dextran-500 para la identificación de GC en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo. Finalmente, se recomienda retirar el azul de isosulfán del Petitorio Farmacológico de EsSalud.
-

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen preliminar expone la evaluación de tecnología sanitaria de la validez diagnóstica, eficacia y seguridad del 99mTc-Dextran-500, comparado con azul de isosulfán, como marcador para la identificación del ganglio centinela (GC) en pacientes con cáncer de mama.

Así, el Dr. Danfer Wenceslao Huapaya García, médico especialista en medicina nuclear del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de la Red Prestacional Almenara, de acuerdo con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de 99mTc-Dextran-500 según la siguiente pregunta PICO inicial:

Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Almenara

P	Paciente mujer de 47 años con ecografía mamaria: lesión sospechosa de NM mama derecha 43x24x45mm y diagnóstico de cáncer de mama derecha por biopsia.
I	Uso de ganglio centinela con Dextran asociado a tumorectomía más linfadenectomía guiada.
C	Mastectomía más linfadenectomía radical.
O	Disminución del linfedema en miembro superior y otras complicaciones.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se realizaron reuniones técnicas con el médico asistencial, Dra. Arlene García Raymondi, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Pregunta PICO validada con los especialistas

P	Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama para la identificación de ganglio centinela.
I	Dextran 500
C	Azul de metileno*, Azul de Isosulfán

O	Validez de la prueba diagnóstica: ** <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidad y/o tasa de falsos negativos Eficacia y seguridad: <ul style="list-style-type: none"> • Tasa de detección • Eventos adversos
----------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

* En el Petitorio Farmacológico de EsSalud, azul de metileno solo está aprobado como antídoto para los casos de metahemoglobinemia; y no como marcador. Por lo tanto, en este dictamen, solo azul de isosulfán fue utilizado como comparador porque es el único marcador en EsSalud que cuenta con la aprobación necesaria para ser utilizado en BGC.

** Los desenlaces relacionados a la validez de la prueba diagnóstica debieron realizarse utilizando la DGLA como estándar de oro.

B. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de mama es un problema de salud pública. Esta neoplasia es el segundo cáncer con mayor incidencia en el mundo (más de 2.1 millones de los nuevos casos de cáncer, 11.6 %) y es el quinto en mortalidad (aproximadamente 627,000 de las muertes por cáncer, 6.6 %) (Bray et al. 2018). En Perú, el cáncer de mama ocupó el segundo lugar en frecuencia (aproximadamente 7000 casos nuevos, 10.5 %) y el sexto lugar en mortalidad (más de 1800 fallecidos, 5.61 %) de entre los casos registrados entre enero y septiembre del 2018. Sin embargo, al estandarizar por edad, el cáncer de mama ocupa el segundo lugar en incidencia (40.0 x 100,000 habitantes), primero en población femenina, y el tercero en mortalidad (10.3 x 100,000 habitantes) (International Agency for Research on Cancer 2018).

El ganglio centinela (GC) es aquél ganglio linfático con la mayor probabilidad de recibir la primera metástasis (Kuhn 2011). El análisis histopatológico de los ganglios extraídos mediante cirugía ayuda a identificar si el tumor ha hecho metástasis o no; y así tomar una decisión sobre el tratamiento a seguir. En caso de no encontrarse células metastásicas, el médico tratante puede optar por un tratamiento conservador. Por otro lado, la evidencia de células metastásicas puede justificar el inicio de un tratamiento sistémico, la realización de una linfadenectomía radical o ampliar el área de extracción de los ganglios (Cantin et al. 2001). Por este motivo, la biopsia del ganglio centinela (BGC) es considerado el factor pronóstico más importante del cáncer de mama.

La BGC es un procedimiento quirúrgico cuyo objetivo es: identificar, localizar y extraer los potenciales GC para su posterior análisis histopatológico. La BGC comienza con la inyección de un marcador en la zona de localización del tumor. Luego, este marcador es absorbido por el drenaje linfático y se acumula en los ganglios linfáticos. Se espera que las células metastásicas sigan la misma ruta que el marcador. Por lo tanto, los ganglios marcados serían los que tienen la mayor probabilidad de recibir la primera metástasis; es decir, son potenciales GC (Vidal-Sicart et al. 2013).

Antes de la BGC, el método preferido de extracción de ganglios linfáticos era la disección de ganglios linfáticos axilares (DGLA). Durante la DGLA se removían todos los ganglios axilares del paciente con cáncer de mama. La DGLA tenía una alta incidencia de complicaciones: linfedema, lesiones nerviosas, infecciones del brazo y entorpecimiento en el movimiento de los brazos (Cheng et al. 2011). Gracias a la BGC, se puede reducir la realización de acciones cruentas (como la DGLA); disminuyendo los riesgos y complicaciones para el paciente y conservando su calidad de vida (Schrenk et al. 2000, Veronesi et al. 2003, Straver et al. 2010).

Internacionalmente, existen varias opciones de marcadores para una BGC. Las opciones incluyen una variedad de colorantes, radioisótopos o sistemas de localización magnéticos (U.S. Food & Drug Administration 2018). Estos marcadores compiten entre sí, en términos de tasa de detección (TD), tasa de falsos negativos (TFN) y sensibilidad. En muchas ocasiones, se utilizan dos marcadores durante el mismo procedimiento. Así, los potenciales GC no identificados por un marcador, podrían ser identificados por el otro; lo cual mejoraría el desempeño de la BGC. A este procedimiento se le conoce como una técnica dual de marcado. Actualmente, la técnica dual más utilizada emplea un colorante y un radioisótopo (Vidal-Sicart et al. 2013).

La TD, también llamada tasa de identificación, es el porcentaje de pacientes en los cuales el marcador (radioisótopo solo, colorante solo o técnica dual) permitió identificar al menos un ganglio linfático durante la BGC (Ecuación 1).

Ecuación 1: Tasa de identificación de la BGC.

La TFN es la proporción de pacientes, con determinada enfermedad o condición de estudio (caso), en quienes la prueba diagnóstica dio resultado negativa. En el contexto del presente dictamen, la condición de estudio es la metástasis. Por lo tanto, la TFN es la proporción de pacientes con cáncer de mama metastásico, en los cuales el marcador (radioisótopo solo, colorante solo o técnica dual) solo identificó ganglios linfáticos sin metástasis (Ecuación 2). Para definir si un paciente tiene o no la condición de estudio, se requiere de un estándar de oro. Para el diagnóstico de metástasis en cáncer de mama, el estándar de oro más utilizado es el análisis histopatológico de todos los ganglios obtenidos mediante DGLA.

Ecuación 2: Tasa de falsos negativos de la BGC.

La sensibilidad es la probabilidad que una prueba diagnóstica identifique correctamente a un paciente con la enfermedad o condición de estudio (caso); dentro de una población que tiene dicha enfermedad o condición (Porta 2014). Por lo tanto, dentro del contexto de este dictamen, la sensibilidad es el porcentaje de pacientes en quienes el marcador detectó al menos un ganglio linfático con metástasis; dado que, el paciente tiene cáncer de mama metastásico (Ecuación 3). Como en la TFN, el estándar de oro para identificar a la población con cáncer de mama metastásico es el análisis histopatológico de todos los ganglios obtenidos mediante DGLA. Los valores de sensibilidad y TFN son complementarios.

Ecuaciones 3 y 4: Sensibilidad de la BGC.

Los estudios que valoran la validez diagnóstica de la BGC no suelen evaluar la especificidad. La especificidad es la probabilidad que un sujeto sin la enfermedad o condición de estudio (no caso) sea correctamente identificado como "no caso" por la prueba en estudio (Porta 2014). Debe resaltarse que los marcadores ayudan a la identificación y mapeo de los ganglios con mayor probabilidad de recibir células metastásicas; así el tumor no haya hecho metástasis. Por lo tanto, dentro del contexto del presente dictamen, en pacientes con cáncer de mama no metastásico, los ganglios linfáticos localizados mediante BGC siempre resultarán negativos para células metastásicas en el análisis histopatológico (estándar de oro) y, en consecuencia, la especificidad siempre será del 100 % (McMasters et al. 2000).

Los valores de la TD, TFN y sensibilidad dependen de varios factores relacionados al protocolo de realización de la BGC; como por ejemplo el tipo de marcador a emplearse, la ruta de la inyección, el tamaño de las partículas de los radioisótopos, el tiempo de espera antes de la linfocentellografía o la búsqueda intraoperatoria, entre otros (Vidal-Sicart et al. 2013). Estos valores también dependen directamente de la curva de aprendizaje. Es decir, a medida que más se usa determinado marcador, mayor es la TD y menor la TFN (Cantin et al. 2001). Estos factores deberían ser controlados al comparar las TD y TFN de los distintos marcadores utilizados.

Actualmente, dentro del Petitorio Farmacológico de Essalud se cuenta con azul de isosulfán y azul de metileno (metiltionino cloruro) (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación 2017). Ambos colorantes son reportados en la literatura científica como marcadores utilizados en las BGC. Azul de isosulfán está aprobado para el reconocimiento de los vasos linfáticos en patología mamaria

oncológica (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación 2017); sin embargo, no está incluido en el PNUME (Ministerio de Salud del Perú 2018), ni cuenta con registro sanitario vigente en Perú («Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos» s. f.). Por otro lado, azul de metileno solo está aprobado como antídoto para los casos de metahemoglobinemia; y no como marcador (Ministerio de Salud del Perú 2018; Food & Drug Administration 2018; European Medicines Agency 2018). Por lo tanto, en este dictamen, solo azul de isosulfán fue utilizado como comparador porque es el único marcador, incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, que cuenta con la aprobación necesaria para ser utilizado en BGC.

Algunos especialistas manifiestan que la búsqueda de los ganglios linfáticos marcados con colorantes, como azul de isosulfán, está sujeta a la capacidad visual del personal que realiza la BGC y, por lo tanto, a mayor probabilidad de error humano. Por el contrario, los ganglios linfáticos marcados con radioisótopos como el 99mTc-Dextran-500 reducen este tipo de error debido a que los ganglios linfáticos son detectados objetivamente mediante la detección de la radiación emitida por el radioisótopo. Esta característica ayudaría a obtener mejores resultados en la TD y la TFN. En ese sentido, el presente dictamen preliminar expone la validez diagnóstica, eficacia y seguridad del 99mTc-Dextran-500; comparado con el azul de isosulfán, como marcador empleado en las BGC para la identificación de GC en pacientes con cáncer de mama.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: DEXTRAN

El 99mTc-Dextran-500 (Linfotect ®) es un polvo liofilizado para solución inyectable. Este marcador puede ser administrado de forma intratumoral, peritumoral o intradérmica. En general, su volumen y concentración variará de acuerdo con el radioisótopo utilizado y el lugar de administración. En las inyecciones intratumorales se prefieren grandes volúmenes (4 mL o más) del radioisótopo para incrementar la presión intratumoral y forzar el drenaje linfático; y altas concentraciones (37 - 370 MBq¹, 1 - 10 mCi²) porque la fracción del radioisótopo que deja el tumor es mínima. En las inyecciones peritumorales se colocan entre 4 y 6 alícuotas del radioisótopo dentro de los 2 mm del perímetro del tumor. Cada alícuota de 0.5 - 1.0 mL contiene de 7 - 18mBq (0.2 - 0.5 mCi). Finalmente, en la administración intradérmica solo requiere una alícuota de 0.15 - 0.3 mL que contiene 10 - 20 mBq (0.3 - 0.6 mCi) del radioisótopo directamente en la piel encima del tumor (Mariani et al. 2001). Luego de inyectada la solución, el tiempo de espera también es variable. En las inyecciones intratumorales el tiempo de espera antes del mapeo debe ser mayor a las 18 - 24 horas para evitar que la fracción del radioisótopo retenida dentro del tumor impida la identificación de los

¹ Bq: Becquerel o becquerelio. Unidad derivada del Sistema Internacional de Unidades que mide la actividad radiactiva. Equivale a una desintegración nuclear por segundo.

² Ci: Curio. Unidad de actividad radiactiva. Representa 3.7×10^{10} desintegraciones nucleares por segundo.

ganglios linfáticos. En las inyecciones peritumorales el tiempo de espera se reduce a 3 - 4 horas; y en las inyecciones intradérmicas a 20 - 30 minutos (Mariani et al. 2001).

Los ganglios donde se concentra el radioisótopo pueden identificarse mediante (i) un monitor de linfocentellografía o (ii) mediante una sonda manual gamma. La BGC puede realizarse con uno o ambos equipos. En el preoperatorio, la linfocentellografía permite visualizar, mediante una pantalla, la localización de los ganglios linfáticos. Por otro lado, la sonda manual gamma permite detectar, intraoperatoriamente, los puntos calientes. Estos son zonas donde se concentra la mayor cantidad de radiación; la cual puede ser 10 o 100 veces mayor a la radiación de fondo. En ambos casos, la localización se marca sobre la piel del paciente y luego se procede con la extracción. La ventaja de la sonda es que esta puede utilizarse durante todo el acto quirúrgico hasta asegurarse que todos los ganglios marcados fueron extraídos. Luego, los ganglios extraídos son evaluados histopatológicamente en busca de células metastásicas (Mariani et al. 2001). Tanto la linfocentellografía, como la sonda manual gamma reducirían las fallas debidas al factor humano y; por lo tanto, aumentarían la TD de los ganglios linfáticos.

El 99mTc-Dextran-500 no se encuentra aprobado por la FDA o el EMA. En estos países se utilizan otro tipo de radioisótopos; por ejemplo, en Canadá y Australia se utiliza con mayor frecuencia el trisulfuro de antimonio; en Europa, los nanocoloides de albúmina o de azufre; en Estados Unidos, los nanocoloides de azufre; y en Japón, los coloides de estaño (Vidal-Sicart et al. 2013). En Perú, el 99mTc-Dextran-500 cuenta con registro sanitario (RN00016), hasta octubre de 2020, con el nombre Linfotec® cuya presentación es de polvo liofilizado para solución inyectable endovenosa, fabricado por el Instituto Peruano de Energía Nuclear.

Tabla 4. Registros sanitarios del 99mTc-Dextran-500 y azul de isosulfán.

DCI	Registro Sanitario	Presentación	Costo x unidad
Dextran (Linfotec®)	RN00016	Caja de cartón con 2 viales de vidrio tipo I incoloro. Cada vial contiene 50 mg de dextran 500.	S/ 125.04 por una caja con dos frascos*
Azul de isosulfán	Sin registro sanitario	Concentración: 10mg/mL. Cada vial de 5mL de solución.	\$748.42 - \$936.96 USD**

Fuente: * Sitio web del Instituto Peruano de Energía Nuclear. Sitio web <http://www.ipen.gob.pe/> Fecha de último acceso: 22 de marzo de 2019.

** Sitio web de ScriptSave WellRx. Sitio web <https://www.wellrx.com/> Fecha de último acceso: 22 de marzo de 2019.

De acuerdo con la página web del Instituto Peruano de Energía Nuclear, el precio de Dextran (Linfotec®) es de S/ 125.04; y, según la fuente americana ScriptSave WellRx - Medical Security Card Company, el precio de azul de isosulfán 10 mg/mL por 5 mL

oscila entre \$748.42 a \$936.96 dólares americanos. De acuerdo con lo referido por la especialista en medicina nuclear, Dra. Arlene García Raymondi, autora del presente dictamen, cada uno de los dos viales de dextran contenidos en la presentación comercializada es suficiente para realizar BGC a 5-10 pacientes. Por otro lado, la presentación de 5mL de azul de isosulfán solo permite realizar 3 BGC como máximo (Food & Drug Administration 2007).

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la validez diagnóstica, eficacia y seguridad del 99mTc-Dextran-500, comparado con azul de isosulfán, para la identificación de ganglio centinela en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como:

- *Food and Drug Administration (FDA)*
- *European Medicines Agency (EMA)*
- *Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID)*
- *Organización Mundial de la Salud (OMS)*

Se realizó tanto una búsqueda sistemática como una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica (GPC) descritas a continuación:

- *National Guideline Clearinghouse (NGC)*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*
- *Institute for Clinical and Economic Review (ICER)*

Asimismo, se consultaron las páginas web de sociedades especializadas en cáncer; sobre todo aquellas dedicadas al diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama:

- *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*
- *American Society of Breast Surgeons (ASBS)*
- *European Society of Medical Oncology (ESMO)*

Se emplearon además motores de búsqueda para las bases de datos de Pubmed-Medline, Embase, Cochrane Library, LILACS y Scielo. La búsqueda se enfocó, sobre todo, en GPC, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA). Se identificaron términos de búsqueda en lenguaje simple; así como términos controlados relacionados a la población de interés, la intervención y el comparador según la pregunta PICO especificada.

La estrategia de búsqueda de evidencia científica en las bases de datos PubMed, EMBASE y Cochrane Library se encuentran en las Tablas 1, 2 y 3 del Material Suplementario, respectivamente.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés, el fármaco en evaluación y el fármaco comparador. Se emplearon términos MeSH³ y términos generales de lenguaje libre.

Población de interés: "Breast neoplasms" (término MeSH), breast (término general), sentinel (término general), sentinel lymph node (término general), SLN (término general) SLNB (término general).

Intervención: Dextran (término general), 99mTc-Dextran (término general), 99mTc-Dx (término general), 99mTc Dx (término general).

Comparador: Isosulfan blue (término general), patent blue violet (término general), lymphazurin (término general), lymphazurine (término general).

La búsqueda sistemática se realizó utilizando una metodología escalonada. La búsqueda inicial se centró en estudios secundarios (GPC, ETS, RS de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), o similares) que respondieran a la pregunta PICO. Luego, se realizó una búsqueda adicional de literatura científica publicada después de la fecha de última búsqueda bibliográfica, según lo reportado en las RS.

Los artículos, producto de esta búsqueda, fueron luego elegidos manualmente; tal y como se presenta en el diagrama de flujo en la sección IV.

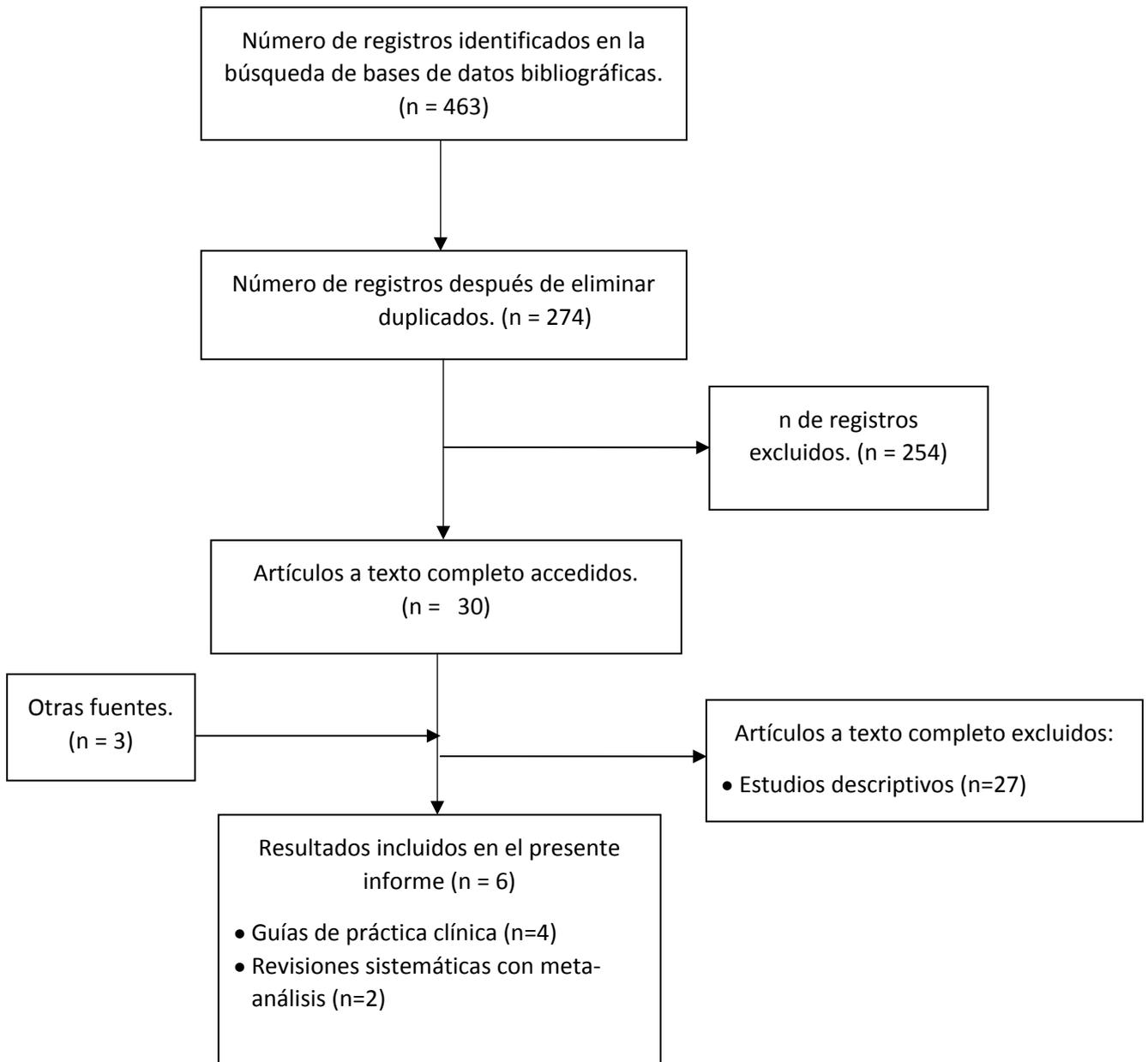
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

El proceso de selección de evidencia se realizó utilizando un proceso escalonado. Primero, se incluyeron aquellas GPC que brindasen recomendaciones sobre los marcadores que pueden emplearse en las BGC de pacientes con cáncer de mama. Luego se procuró incluir toda ETS, RS (con o sin MA), ECA (fase III o fase IV), o similares, que comparase la validez diagnóstica, seguridad y eficacia de 99mTc-Dextran-500 con la de azul de isosulfán, acorde con lo expresado en la pregunta PICO. Dado que no se encontraron ETS, RS o ECA que respondieran directamente a la pregunta PICO, se optó por incluir RS que hayan reportado resultados descriptivos sobre la validez diagnóstica, eficacia y/o seguridad de 99mTc-Dextran-500 (solo o como parte de una evaluación de los radioisótopos en general) y/o de azul de isosulfán (solo o como parte de una evaluación de los colorantes en general) para la identificación de GC en pacientes con cáncer de mama. Se excluyeron los estudios realizados en modelos no humanos, o que hayan utilizado alguna forma de diagnóstico *in vitro*.

³ Término MeSH: es el acrónimo de Medical Subject Headings), es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Diagrama de flujo de selección de la bibliografía encontrada



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

Guías de práctica clínica:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* - "American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer" 2005 (Lyman et al. 2005).
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* – "Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment" 2009 (National Institute for Health and Care Excellence 2009).
- *European Association of Nuclear Medicine (EANM)* y la *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI)* - "The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer" 2013 (Giammarile et al. 2013).
- *Japanese Breast Cancer Society* - "The Japanese Breast Cancer Society clinical practice guideline for surgical treatment of breast cancer, 2015 edition" 2016 (Jinno et al. 2016).

Publicaciones **No** incluidas en la evaluación de la evidencia:

- *Association of Breast Surgery (ABS)* - "Best practise guidelines for surgeons in breast cancer screening" 2018 (Association of Breast Surgery 2018).
Esta GPC fue excluida porque no menciona la metodología usada para la búsqueda, revisión, selección o valoración de la evidencia. Tampoco menciona el proceso mediante el cual se elaboraron las recomendaciones, ni cita la evidencia utilizada para sustentar dichas recomendaciones.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias:

No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitaria que pudiesen incluirse en la revisión.

Revisiones sistemáticas y metaanálisis:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Kim, T. Giuliano, A.E., and Lyman, G.H., 2006 – “Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Carcinoma: A Metaanalysis” 2006 (Kim, Giuliano, and Lyman 2006).
- Pesek, S. et al., 2012 – “The false-negative rate of sentinel node biopsy in patients with breast cancer: a meta-analysis” 2012 (Pesek et al. 2012).

Ensayos clínicos aleatorizados publicados:

No se encontraron ECA que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen.

Ensayos clínicos en curso o no publicados registrados en clinicaltrials.gov:

No se encontraron ensayos clínicos en curso, no publicados o suspendidos que respondan a la pregunta PICO en el sitio web www.clinicaltrials.gov.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

American Society of Clinical Oncology – “American Society of Clinical Oncology Guideline Recommendations for Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Cancer, 2005” (Lyman et al. 2005)

Esta GPC tuvo como objetivo: desarrollar las pautas para el uso de BGC en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano. Esta GPC fue elaborada por un panel compuesto principalmente por expertos en medicina clínica e investigación relevante al manejo del cáncer de mama. Luego de llegar a un consenso, el manuscrito fue revisado y aprobado por el comité de servicios de salud y por la junta directiva de la ASCO. La búsqueda bibliográfica incluyó las bases de datos: Medline, *Cochrane Library*, *ACP Journal Club and Evidence-Based Medicine*, *Database of Abstract of Reviews of Effectiveness*, y *Dissertation Abstracts*. No se reporta el método utilizado para la evaluación de la calidad de la evidencia. Solo se incluyeron los estudios que utilizaron DGLA; independientemente de los resultados de la BGC. Aunque existen actualizaciones de esta GPC (Lyman et al. 2017, Lyman et al. 2014); estas no ofrecen nueva información que ayude a responder la pregunta PICO.

Esta GPC estimó que la TFN promedio de las BGC en que se utiliza un solo marcador (colorante o radioisótopo) es 9.9 %; comparado con el 7.0 % de las BGC que utilizan la técnica dual (valor-p=0.07). Además, esta GPC observó que en aquellos estudios cuya

TD fue igual o mayor al 90 %, la TFN promedio fue de 6.3 %, comparado con el 11.1 % obtenido en estudios cuya TD fue menor al 90 % (valor-p=0.003). Otras diferencias, identificadas por esta GPC, estuvieron relacionadas al tamaño de muestra del estudio y la cantidad de información reportada. Por otro lado, la información sobre los factores asociados al éxito de la BGC proviene de una RS; la cual es descrita más adelante (Kim, Giuliano, and Lyman 2006). Sobre los efectos adversos, esta GPC reporta que la incidencia de reacciones alérgicas con el colorante fluctúa entre el 1 % - 2 % de los casos, pero estas responden adecuadamente al tratamiento antihistamínico. Además, menciona que las reacciones anafilácticas con los colorantes son raras (0.25 - 0.5 % de los pacientes) (Montgomery et al. 2002). Por otro lado, la GPC refiere que, en las BGC con radioisótopos, la exposición a radiación es pequeña; aproximadamente 4 % de la recibida en una gammagrafía ósea convencional (Waddington et al. 2000).

Análisis crítico

Esta GPC responde indirectamente a la pregunta PICO porque no muestra la TFN del 99mTc-Dextran-500 o el azul de isosulfán específicamente; sino la TFN agrupada según el tipo de marcador (radioisótopo o colorante). Sin embargo, aunque la TFN agrupada de los radioisótopos puede ser diferente a la TFN del 99mTc-Dextran-500; la TFN agrupada nos brinda una idea del valor aproximado de la TFN del 99mTc-Dextran-500. Lo mismo sucede con la TFN agrupada de los colorantes y la TFN del azul de isosulfán. Por otro lado, esta GPC no está libre de limitaciones. Una limitación importante es no describir la metodología utilizada para valorar la calidad de la evidencia. Tampoco cita los estudios utilizados para el cálculo de las TFN y TD. Esta falta de información impide descartar la posibilidad que se haya introducido sesgo durante el análisis. Por lo tanto, los resultados mostrados deben tomarse con cuidado. Esta situación no sucede con los estudios utilizados para estimar las tasas de eventos adversos; los cuales si fueron citados.

National Institute for Health and Care Excellence – “Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment, 2009” (National Institute for Health and Care Excellence 2009)

Esta GPC tuvo como objetivo: proporcionar pautas útiles y apropiadas sobre el diagnóstico y manejo del cáncer de mama temprano y el localmente avanzado. Esta GPC fue desarrollada por un grupo de profesionales, representantes laicos y expertos técnicos según el manual de guías de NICE. No se presenta gradación de las recomendaciones brindadas. Aunque la GPC fue actualizada el año 2018, esta actualización no brinda nueva información que ayude a responder la pregunta PICO.

Esta GPC recomienda que la BGC debe realizarse mediante la técnica dual; utilizando un radioisótopo y un colorante, porque su TD es mayor a la obtenida con dichos marcadores usados de manera individual. Sin embargo, no recomienda algún radioisótopo o colorante en especial. La GPC no cita la evidencia utilizada para brindar

esta recomendación. Tampoco brinda información sobre la TFN o la frecuencia de eventos adversos de los radioisótopos o los colorantes.

Análisis crítico

Al igual que en la GPC anterior, la recomendación sobre la técnica dual no es específica para el 99mTc-Dextran-500 y el azul de isosulfán; sino para los radioisótopos y colorantes en general. Otra limitación de esta GPC es que se desconocen los estudios utilizados para brindar esta recomendación. Aunque esta GPC menciona que la evidencia (entre ECA y estudios de serie de casos) sobre la BGC es abundante, no especifica cuántos o cuáles de dichos estudios fueron utilizados para la brindar la recomendación de la técnica dual. Sin la información de la evidencia utilizada no podemos valorar su calidad y, como los estudios citados no fueron diseñados para comparar los marcadores empleados en la BGC, los resultados, relacionados con el tipo de marcador empleado, son susceptibles a sesgos que limitan su comparabilidad. Lo previamente mencionado resta objetividad a las recomendaciones brindadas a favor del uso de la técnica dual de marcado, con respecto al uso individual de un radioisótopo o un colorante.

European Association of Nuclear Medicine – “The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer, 2013” (Giammarile et al. 2013)

Esta GPC tuvo como objetivo: proporcionar información sobre la detección de GC en pacientes con cáncer de mama. Esta GPC fue elaborada por médicos especialistas en medicina nuclear y los resultados discutidos por expertos de la *European Association of Nuclear Medicine* (EANM), la *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (SNMMI), y la *European Society of Surgical Oncology* (ESSO). No se reporta el método utilizado para la evaluación de la calidad de la evidencia.

Esta GPC menciona que la mayoría de especialistas utiliza la técnica dual con radioisótopos y colorantes; para disminuir la TFN e incrementar la sensibilidad. Sin embargo, esta es solo una mención, más no una recomendación. Esta GPC refiere que las TD de los colorantes son razonablemente altas (75 % - 95 %); pese a ser ligeramente menores a las TD de los radioisótopos. El efecto adverso más importante de los colorantes es la reacción anafiláctica con necesidad de resucitación; sin embargo, se reporta que este ocurre con muy poca frecuencia (en el 0.5 % - 1.0 % de los casos). También se menciona que los colorantes no deben emplearse en: gestantes, pacientes con reacción alérgica a este tipo de productos o con insuficiencia renal severa. No hay mención sobre los efectos adversos relacionados al uso de radioisótopos.

Análisis crítico

Esta GPC responde indirectamente a la pregunta PICO porque la información no se refiere al ^{99m}Tc-Dextran-500 o al azul de isosulfán; sino a los radioisótopos y colorantes en general. Además, la información se presenta como un reporte, y no como recomendación. Por lo tanto, esta información debe analizarse con cuidado. Así, la GPC menciona que los especialistas prefieren la técnica dual porque disminuye la TFN. Sin embargo, esta es solo la preferencia de los especialistas. No se citan estudios que cuantifiquen la diferencia de las TFN entre los tipos de marcadores (radioisótopos vs colorantes) o la técnica empleada (un marcador vs técnica dual). Por lo tanto, no es posible llegar a una conclusión sobre la validez diagnóstica de ^{99m}Tc-Dextran-500 en comparación con el azul de isosulfán. Por otro lado, aunque las TD de los colorantes son altas, el rango es muy amplio (aproximadamente 20 %); lo cual reduce la fiabilidad, en torno a los resultados de eficacia. Lo contrario ocurre con la frecuencia de eventos adversos; la cual fue mucho menos variable (aproximadamente 0.5 %). No se presentó ninguna estimación (TD, TFN, frecuencia de eventos adversos) con el uso de radioisótopos.

Japanese Breast Cancer Society – “The Japanese Breast Cancer Society clinical practice guideline for surgical treatment of breast cancer, 2015 edition” (Jinno et al. 2016)

Esta GPC brindó recomendaciones sobre: (1) cirugía conservadora de mama; (2) DGLS y BGC; (3) tratamientos poco invasivos (cirugía endoscópica y ablación no quirúrgica); (4) reconstrucción de mama; (5) tratamiento quirúrgico para cáncer mama avanzado o metastásico; y (6) otros aspectos. La metodología usada para la formulación de las preguntas clínicas, la búsqueda bibliográfica, la revisión de la literatura, la gradación de la evidencia y la gradación de las recomendaciones fue publicada aparte (Mukai et al. 2015). Esta GPC es una actualización de la versión del 2013 (Komoike et al. 2015).

Esta GPC responde indirectamente a la pregunta PICO porque la información no se refiere al ^{99m}Tc-Dextran-500 o al azul de isosulfán; sino a los radioisótopos y colorantes en general. Ante la pregunta ¿La BGC debe realizarse con la combinación de colorante y radioisótopo? Esta guía recomienda lo siguiente: *“aunque la combinación de radioisótopos y colorante muestran una TD superior que cualquier marcador usado solo, la BGC puede realizarse con el colorante solo”*. Esta recomendación tiene grado B; es decir, la evidencia científica existe y su realización es recomendada. Sin embargo, la evidencia utilizada para brindar esta recomendación no fue citada.

Análisis crítico

De este modo, esta guía, a pesar de sugerir un beneficio adicional con la combinación de radioisótopos y colorantes, opta por recomendar el uso único de los colorantes, como el azul de isosulfán, como una alternativa de marcador para la identificación del

GC. Sin embargo, al igual que las otras guías revisadas, no refiere la evidencia que sustenta dicha recomendación, por lo que no es posible valorar la calidad metodológica de la misma.

ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS O METAANÁLISIS

Kim, T. Giuliano, A.E., and Lyman, G.H. (2006) – “Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Early-Stage Breast Carcinoma: A Metaanalysis” (Kim, Giuliano, and Lyman 2006)

Este estudio tuvo como objetivo: evaluar el desempeño de la BGC y explorar los motivos por los cuales los resultados observados en la literatura eran tan heterogéneos. La RS incluyó una búsqueda comprehensiva en las siguientes fuentes: *The Cochrane Library*, *Best Evidence (American College of Physicians Journal Club and Evidence-Based Medicine)*, *DARE (Database of Abstract of Reviews of Effectiveness)*, resúmenes de disertación, Pre-MEDLINE (estudios publicados que no estaban completamente indizados en la *National Library of Medicine*), y MEDLINE. No hubo restricción por idioma. Solo se incluyeron estudios cuya población muestral haya sido la original. Además, los artículos debían tener al menos un subgrupo definido de pacientes a quienes se les realizó DGLA; independientemente de los resultados de las BGC. El análisis estadístico incluyó un meta-análisis para obtener las estimaciones agrupadas de TD y TFN. Además, se crearon modelos de regresión, con efectos fijos, para identificar factores predictores de la TFN.

La RS incluyó 68 ensayos (8059 pacientes) publicados entre los años 1970 y 2003. En 18 estudios se utilizó sólo algún colorante, en 16 estudios se utilizó sólo algún radioisótopo y en 34 estudios se utilizaron ambos tipos de marcador. Sin embargo, dentro de esta RS solo se identificó un estudio que utilizó 99mTc-Dextran-500 y cinco que emplearon azul de isosulfán como marcador en las BGC. Los resultados de estos estudios se presentan en la tabla 4 del Material Suplementario. Para la totalidad de estudios, las TD agrupadas fueron: 83.1 %, 89.2 % y 91.9 % respectivamente ($p=0.007$). Las TFN agrupadas fueron: 10.9 %, 8.8 % y 7.0 % respectivamente ($p=0.047$). En el análisis de regresión, luego de ajustar por el tamaño de muestra de los estudios incluidos en el modelo, se identificaron los siguientes predictores de la TFN: (i) reportar la performance de la prueba ($p=0.009$), (ii) la TD ($p=0.011$) y (iii) la proporción de nodos positivos ($p=0.013$). Al categorizar la TFN, los predictores de TFN menores de 10 % fueron: (i) reportar las características del paciente (OR=5.98, IC95 %: 1.19-29.99, $p=0.030$), (ii) reportar el motivo por los cuales el paciente salió del estudio (OR=6.44, IC95 %: 1.23-33.73, $p=0.028$), y (iii) tener TD mayor al 90 % (OR=3.72, IC95 %: 1.14-12.13, $p=0.030$). El tipo de técnica empleada en la BGC (con colorante solo, con radioisótopo solo, o con ambos) no mostró ser un predictor independiente de la TFN.

Análisis crítico

Esta RS responde indirectamente a la pregunta PICO porque la información no se refiere al ^{99m}Tc-Dextran-500 o al azul de isosulfán; sino a los radioisótopos y colorantes en general. Por otro lado, aunque se hallaron diferencias estadísticamente significativas en las TD y TFN, según la técnica de marcado empleado en la BGC (solo colorante, solo radioisótopo, o ambos), este análisis tiene sus limitaciones. Primero, los estudios incluidos en la RS no tenían como objetivo comparar las tres técnicas de marcado empleados en la BGC. Al contrario, la mayoría son estudios descriptivos en los que se utilizó una sola técnica de marcado. Si a esto le añadimos los informes inconsistentes sobre las características de los pacientes, las características de la prueba, y el análisis estadístico (limitación reconocida por los autores), obtenemos resultados muy variables y cuya comparabilidad es limitada. Debido a esto, es poco factible comparar la validez diagnóstica y la eficacia entre marcadores empleados en la BGC; sin antes controlar los factores confusores. Segundo, la comparación de las TD y TFN agrupadas, según el tipo de marcador empleado en la BGC, no fue ajustada por potenciales confusores. Dichos confusores provendrían de las particularidades de cada estudio (población estudiada, metodología del estudio, procedimiento de la BGC, características del personal, etc). Tercero, las TFN menores al 10 % están asociadas a estudios con mejores reportes de información. Esto sugiere que al excluir los estudios con información incompleta y mayor riesgo de sesgo, las TFN según la técnica de marcado empleada en la BGC serían más consistentes y menos cuestionables.

La diferencia estadísticamente significativa entre los marcadores, reportada en la RS, sería un resultado poco confiable, producto de la selección de estudios de baja calidad metodológica y un análisis estadístico que no controla los potenciales confusores. En consecuencia, con la evidencia presentada, no es posible identificar la existencia de beneficios adicionales con el uso de radioisótopos frente a los colorantes.

Pesek, S. et al., 2012 – “The false-negative rate of sentinel node biopsy in patients with breast cancer: a meta-analysis” (Pesek et al. 2012)

Esta RS tuvo como objetivo: comparar las TFN según el marcador empleado en la BGC y la localización de la inyección del marcador. Como parte de la metodología, se crearon tres grupos según el tipo de marcador: colorantes azules (azul isosulfán, azul de metileno, azul patente, verde de indocianina, indigo-carmín, y azul de Evans), radioisótopos (^{99m}Tc-coloide de albúmina, tecnecio coloide de azufre, ^{99m}Tc tin, ^{99m}Tc fitato, ^{99m}Tc dextran, sulfuro de antimonio, y ^{99m}Tc coloide de renio) y la combinación de ambos. Un servicio de información proporcionó una lista de 3588 artículos relacionados a GC en cáncer de mama, listados en PubMed entre 1993 y mediados del 2011. De estos, 302 reportaron TFN y fueron evaluados para ser incluidos en el meta-análisis. Adicionalmente, se buscaron en PubMed, otros meta-análisis que hayan abordado el tema de biopsias de ganglios centinela y tasas de

falsos negativos. En el meta-análisis se incluyeron artículos con: (i) grupos o subgrupos de pacientes a quienes se les realizó DGLA luego de una BGC con análisis patológico negativo para metástasis, y (ii) material usado para el marcado y la localización de la inyección claramente especificados. Se excluyeron (i) artículos que reportaron resultados basados en el mismo grupo de pacientes que otro artículo ya hubiese incluido, y (ii) artículos no disponibles en inglés. Finalmente, en el análisis, solo se incluyeron los resultados de los ganglios axilares.

De los 302 artículos que reportaron TFN, 183 cumplieron los criterios de inclusión. En la tabla 4 del Material Suplementario se presentan los resultados de los dos estudios que utilizaron ^{99m}Tc -Dextran-500 y los once estudios que utilizaron azul de isosulfán, como marcador en las BGC. Según la técnica de marcado empleada en la BGC, basado en la totalidad de estudios, la TFN fue 8.6 % (IC95 %: 6.7 % – 10.8 %) para los colorantes, 7.4 % (IC95 %: 5.6 % – 9.3 %) para los radioisótopos y 5.9 % (IC95 %: 4.8 % – 7.1 %) para la técnica dual. Solo se reportó una diferencia estadística entre las TFN de la técnica dual y el colorante solo ($p=0.018$). Las estimaciones agrupadas y las conclusiones de la comparación entre grupos se mantuvieron luego de excluir aquellos estudios con tasa de falsos negativos de 0 %.

Análisis crítico

Como en la RS anterior, esta RS analiza los radioisótopos y colorantes de manera general; y no específicamente para la intervención y comparador de interés para el presente dictamen, esto es, ^{99m}Tc -Dextran-500 y el azul de isosulfán. A pesar del gran volumen de artículos incluidos en esta RS, deben tomarse ciertas consideraciones al momento de valorar sus resultados. Por ejemplo, la búsqueda se realizó en una sola base de datos (PUBMED), y solo se incluyeron artículos disponibles en inglés. Al utilizarse una sola base de datos, y restringirlas a un solo idioma, se incrementa el riesgo de introducir sesgo de publicación; porque no se toman en cuenta resultados de publicaciones indexadas en otras bases de datos. Por lo tanto, la extrapolación de los resultados podría estar limitada. Además, la mayoría de estudios incluidos en esta RS son de tipo observacional descriptivo y valoraron los resultados de un solo marcador. Por lo tanto, la comparación de estimaciones agrupadas provenientes de estos estudios, poco comparables entre sí, es poco confiable. Por otro lado, el análisis estadístico no controló posibles factores confusores. Al no controlar por potenciales confusores, la diferencia estadística encontrada entre las TFN de la técnica dual y el colorante podría ser espúrea. Debido a todo lo mencionado previamente, la diferencia estadísticamente significativa entre los marcadores de la BGC, reportada en esta RS, es un resultado sesgado; a consecuencia del análisis de estudios de baja calidad metodológica, y cuyos diseños no son adecuados para extraer conclusiones sobre la validez diagnóstica (TFN) comparativa. En consecuencia, no podemos afirmar que los radioisótopos tengan una mejor TFN que los colorantes en las BGC realizadas en pacientes con cáncer de mama.

V. DISCUSIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad con alta incidencia y mortalidad a nivel mundial (Bray et al. 2018). El ganglio centinela (GC) es aquél ganglio con la mayor probabilidad de recibir la primera metástasis (Kuhn 2011). La BGC es un procedimiento quirúrgico mínimamente invasivo, que permite marcar los GC para luego ser extraídos. El análisis histopatológico de los GC, en busca de metástasis, permite tomar mejores decisiones sobre el tratamiento a seguir (Cantin et al. 2001). Internacionalmente, existen varias opciones de marcadores para una BGC (colorantes, radioisótopos o sistemas de localización magnéticos) (U.S. Food & Drug Administration 2018). Uno de estos marcadores es el 99mTc-Dextran-500; un radioisótopo que puede ser administrado de forma intratumoral, peri-tumoral o intradérmica. La radiación emitida por el 99mTc-Dextran-500 acumulado en los GC permite localizarlos mediante imágenes en un monitor de linfocentellografía o mediante la cuantificación de la radiación con una sonda manual gamma. Estos métodos de detección de los ganglios marcados hacen suponer que los radioisótopos tendrían mejores resultados que los colorantes ya que se reduciría el error humano al no depender de la capacidad visual del especialista que realiza la BGC cuando se usan colorantes como marcadores. Actualmente, el petitorio farmacológico de EsSalud incluye al azul de isosulfán como marcador para realizar BGC. Sin embargo, se ha solicitado la aprobación de uso del radioisótopo dextrán como una alternativa que ofrecería un beneficio adicional respecto al azul de isosulfán en la identificación del GC en pacientes con cáncer de mama.

En ese sentido, el presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible hasta enero del 2019 acerca de la validez diagnóstica (sensibilidad y/o TFN), eficacia (TD) y seguridad (frecuencia de eventos adversos) de dextran en comparación con azul de isosulfán para la identificación de los ganglios centinela en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

A través de nuestra búsqueda sistemática de literatura, no se identificó evidencia científica que compare directamente el 99mTc-Dextran-500 con el azul de isosulfán, en pacientes con de cáncer de mama. Sin embargo, se hallaron: cuatro GPC realizadas por la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), (Lyman et al. 2005), el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), (National Institute for Health and Care Excellence 2009), la *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (SNMMI) y la *European Association of Nuclear Medicine* (EANM), (Giammarile et al. 2013), y la *Japanese Breast Cancer Society* (Jinno et al. 2016), y dos RS (Kim, Giuliano, and Lyman 2006, Pesek et al. 2012).

Con respecto a las GPC, dos de ellas brindaron recomendaciones propiamente dichas (National Institute for Health and Care Excellence 2009) (Jinno et al. 2016), y las otras dos solo brindaron información sin una recomendación propiamente dicha (Lyman et

al. 2005) (Giammarile et al. 2013). Entre las GPC que brindaron recomendaciones, estas fueron contradictorias. Una de ellas recomendó usar la técnica dual (radioisótopo y colorante) durante la BGC (National Institute for Health and Care Excellence 2009) debido a su mayor TD; mientras que la segunda GPC recomendó el uso del colorante durante la BGC como una alternativa para la identificación del GC (Jinno et al. 2016). Ambas guías tienen la limitación de evaluar los tipos de marcadores utilizados durante la BGC de manera general (radioisótopos vs colorantes), y no de forma específica para nuestra intervención y comparador de interés (99mTc-Dextran-500 vs azul de isosulfán). En ninguno de los casos se citó la evidencia utilizada para brindar dichas recomendaciones; lo cual limita la valoración de la calidad de la evidencia utilizada y, en consecuencia, crea incertidumbre en torno a la objetividad de las recomendaciones formuladas.

Por otro lado, las otras dos GPC reportan que los radioisótopos son ligeramente superiores a los colorantes, en términos de TD (Giammarile et al. 2013) y TFN (Lyman et al. 2005). Sin embargo, la ASCO no reportó diferencias estadísticamente significativas entre la TFN de ambos marcadores ($p=0.07$), además las estimaciones para cada grupo fueron muy cercanas entre sí (7.0 % vs 9.9 %) (Lyman et al. 2005). No se citan estudios que cuantifiquen la diferencia de las TFN entre los tipos de marcadores (radioisótopos vs colorantes) o la técnica empleada (un marcador vs técnica dual). Dos limitaciones importantes de ambas GPC fueron: no describir la metodología utilizada para valorar la calidad de la evidencia y no citar los estudios utilizados para el cálculo de las TFN y TD. La falta de información impide valorar el riesgo de sesgo introducido en el análisis. Por lo tanto, no es posible llegar a una conclusión sobre la validez diagnóstica, eficacia y seguridad de los radioisótopos en comparación con los colorantes.

Estas dos últimas GPC también presentaron información sobre la seguridad de los colorantes (Lyman et al. 2005) (Giammarile et al. 2013). La GPC desarrollada por la ASCO menciona que los eventos adversos son infrecuentes (menos del 2 % de los casos) y ambas señalan que los casos más serios, debidos a una reacción anafiláctica, son raros (menos del 1 %). Con respecto a los efectos adversos de los radioisótopos, solo la GPC de la ASCO menciona que estos son seguros y que el nivel de radiación que emiten es muy pequeña para causar daño (Lyman et al. 2005). Sin embargo, en ese punto es importante tener en cuenta que el especialista que realiza la BGC requiere del uso de equipo de protección adecuado, dada la exposición continua al radioisótopo con cada nueva BGC (Cox et al. 1998, Mariani et al. 2001).

Es importante mencionar que dos GPC tuvieron actualizaciones posteriores. Sin embargo, estas actualizaciones no hacían cambios sobre la recomendación brindada inicialmente (National Institute for Health and Care Excellence 2018), o no presentaban información sobre el tipo de marcador a utilizarse en una BGC (Lyman et al. 2017, Lyman et al. 2014).

Con respecto a las RS, una de ellas comparó las TD (Kim, Giuliano, and Lyman 2006), y ambas compararon las TFN según el tipo de marcador empleado en la BGC (solo colorante, solo radioisótopo, o ambos) (Kim, Giuliano, and Lyman 2006, Pesek et al. 2012). Según los resultados de estas RS, los valores de TD y TFN fueron ligeramente más favorables en las BGC que emplearon solo radioisótopos; comparado con las que emplearon solo colorantes. Sin embargo, la mayoría de estudios incluidos en ambas RS son de tipo descriptivo y valoraron los resultados de un solo marcador. Cada uno de estos estudios tiene sus propios sesgos y particularidades lo cual limita la comparabilidad de las estimaciones agrupadas según el tipo de marcador empleado en la BGC. Además, los potenciales confusores no fueron controlados; por lo tanto, la validez de las diferencias estadísticas encontradas es cuestionable.

Al revisar los estudios incluidos en las RS, solo se identificaron dos estudios que utilizaron ⁹⁹Tc-Dextran (Offodile et al. 1998; Xu et al. 2002), y once que utilizaron azul de isosulfán como marcador en las BGC (Asoglu et al. 2005; Deo et al. 2004; Giuliano et al., s. f.; Giuliano y Morton 1994; Kern 1999; Koukouraki et al. 2009; Morgan et al. 1999; Ozmen et al. 2002; Ratanawichitrasin et al., s. f.; Shimazu et al. 2002; Turner y Giuliano 1997). A pesar que ambos marcadores estuvieron sub-representados en las RS, sus resultados individuales están acorde con los resultados agregados reportados en las RS; mostrando que no hay diferencia entre las TD y TFN del ^{99m}Tc-Dextran y el azul de isosulfán (ver tabla 4). Debido a todo lo mencionado previamente, no podemos afirmar que ^{99m}Tc-Dextran tenga mejor TD o TFN que el azul de isosulfán en las BGC realizadas en pacientes con cáncer de mama.

Por otro lado, es importante mencionar que, de acuerdo con la evidencia incluida en el dictamen, las TD agrupadas de los radioisótopos y los colorantes no superaron el 90% y ninguna de las TFN agrupadas fue menor al 5%, que son los puntos de corte utilizados como referencia para abandonar la DGLA a favor de la BGC (McMasters et al. 2000, Lyman et al. 2005). Esto quiere decir que, aunque ignorásemos las limitaciones metodológicas, la evidencia disponible sugeriría que no existen diferencias clínicamente importantes entre los radioisótopos, como ^{99m}Tc-Dextran-500, y los colorantes, como el azul de isosulfán, que lleven a preferir uno de ellos; en lugar del otro.

La elección del marcador a utilizar debe tomar en considerar múltiples factores; además de la eficacia y seguridad. Como se ha mencionado previamente, la identificación del GC no solo depende del marcador utilizado durante la BGC, sino también de otros factores que pueden afectar los resultados de este procedimiento, incluido la experiencia del especialista con respecto a la tecnología a emplearse en la BGC. Al respecto, algunos expertos en la materia sugieren que el uso de colorante tiene la ventaja de un aprendizaje más rápido en comparación con otros marcadores (East et al. 2009). Además, debe considerarse el precio del marcador y los gastos

relacionados al procedimiento. Así, azul de isosulfán no requiere de equipamiento adicional; sin embargo, su precio supera los \$ 700.00 por frasco; el cual solo puede utilizarse en un procedimiento de BGC (ScriptSave WellRx s. f.). Por otro lado, 99mTc-Dextran-500 es producido y comercializado en Perú, lo cual permite tener acceso a bajo costo (poco más de S/ 100.00 por dos frascos; los cuales permiten realizar entre 5-10 procedimientos de BGC) (Instituto Peruano de Energía Nuclear s. f.), pero la BGC con radioisótopos requiere de equipamiento adicional (un monitor de linfocentellografía o una sonda manual gamma) y su respectivo mantenimiento periódico. Finalmente, también debe tomarse en cuenta el tiempo adicional que requiere la linfocentellografía preoperatoria y la búsqueda intraoperatoria con la sonda gamma (East et al. 2009). Lo previamente mencionado sugiere que azul de isosulfán tiene ventaja sobre 99mTc-Dextran-500 en lo técnico, porque los colorantes cuentan con amplia experiencia de uso en EsSalud y no requieren de equipamiento adicional; pero, estaría en desventaja en lo económico, porque su costo es mayor al de 99mTc-Dextran-500.

De este modo, concluimos que no existe evidencia suficiente para afirmar que el uso de 99mTc-Dextran-500 como marcador en las BGC realizada a pacientes con cáncer de mama se traduzca en un beneficio clínicamente relevante o en mayor nivel de seguridad, en comparación con azul de isosulfán. Sin embargo, azul de isosulfán no cuenta con registro sanitario vigente en Perú; lo cual dificulta su adquisición por parte de EsSalud. En consecuencia, 99mTc-Dextran-500 es un marcador, de bajo costo y de fácil acceso, que puede utilizarse en las BGC realizadas a pacientes con cáncer de mama; siempre y cuando se cuente con el equipamiento necesario para realizar el procedimiento.

VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la evidencia disponible hasta enero del 2019 en relación a la validez diagnóstica (sensibilidad y/o TFN), eficacia (TD) y seguridad (frecuencia de eventos adversos) del 99mTc-Dextran-500, comparado con el azul de isosulfán, para la identificación de GC en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.
- Tras la búsqueda sistemática de literatura, no se identificó evidencia que compare de forma directa el 99mTc-Dextran-500 con el azul de isosulfán, como marcador del GC en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama. Aunque se encontró evidencia indirecta que compara las TD y TFN, según el tipo de marcador, esta es cuestionable por los siguientes motivos: (i) Las dos GPC que brindaban recomendaciones sobre el material de marcado en la BGC no citaron la evidencia que las sustenta; por lo tanto, se desconoce la calidad de la evidencia utilizada (ii) Las otras dos GPC y las RS utilizaron, mayormente, información de estudios descriptivos; lo cual no permite demostrar que los radioisótopos sean más eficaces y seguros que los colorantes (iii) Las modestas diferencias reportadas entre las TD y TFN de los radioisótopos y los colorantes podrían deberse a factores de confusión no controlados, como: características de la población estudiada, protocolo de realización de la BGC, metodología del estudio, experiencia del personas con determinado marcador, etc.
- En consecuencia, desde el punto de vista clínico, no existen argumentos suficientes para concluir que 99mTc-Dextran-500 es más eficaz o seguro que azul de isosulfán. Sin embargo, actualmente, azul de isosulfán (único marcador para BGC presente en el Petitorio Farmacológico de EsSalud) no cuenta con registro sanitario en Perú; lo cual lo convierte en un marcador de difícil acceso, en comparación con 99mTc-Dextran-500.
- Por todo lo mencionado, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de 99mTc-Dextran-500 para la identificación de GC en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

VII. RECOMENDACIONES

Debido a que azul de isosulfán no cuenta con registro sanitario vigente y no se encuentra dentro del PNUME, se recomienda excluirlo del Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Luego de utilizar el 99mTc-Dextran-500 en las BGC en pacientes con cáncer de mama, los médicos tratantes deben de llevar un registro sistemático de los resultados clínicos y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N° 1)

- Reporte de eventos adversos asociados al medicamento.
- Reporte postoperatorio de ganglio centinela que muestre verificación de la extracción del ganglio marcado.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Asoglu, O., V. Ozmen, H. Karanlik, M. Kecer, M. Muzlumznoglu, A. Igci, y M. Parlak. 2005. «The Role of Sentinel Lymph Node Biopsy with Blue Dye Alone in Breast Cancer Patients with Excisional Biopsy». *Acta Chirurgica Belgica* 105 (3): 291-96. <https://doi.org/10.1080/00015458.2005.11679719>.

Association of Breast Surgery. 2018. Best practise guidelines for surgeons in breast cancer screening.

Bray, F., J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal. 2018. "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries." *CA Cancer J Clin.* doi: 10.3322/caac.21492.

Cantin, J., H. Scarth, M. Levine, M. Hugi, Care Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the, and Cancer Treatment of Breast. 2001. "Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 13. Sentinel lymph node biopsy." *CMAJ* no. 165 (2):166-73.

Carvalho, S. M. T., M. Mourão Netto, E. N. P. Lima, A. M. Pimentel, F. B. Makdissi, C. A. B. T. Osório, M. S. Maciel, H. Iyeyasu, J. B. Collins, C. M. Fontes, A. L. Perina, and F. A. Soares. 2010. "Sentinel node biopsy in breast cancer: results in a large series." *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* no. 43 (6):593-599. doi: 10.1590/s0100-879x2010007500048.

Clímaco, Flávia, Afrânio Coelho-Oliveira, Maria Célia Djahjah, Bianca Gutfilen, Ana Helena Pereira Correia, Rosângela Noé, y Lea Mirian Barbosa da Fonseca. 2009. «Sentinel Lymph Node Identification in Breast Cancer: A Comparison Study of Deep versus Superficial Injection of Radiopharmaceutical»: *Nuclear Medicine Communications* 30 (7): 525-32. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e32832cc25b>.

Coskun, Gokhan, Lutfi Dogan, Niyazi Karaman, Cihangir Ozaslan, y Can Atalay. 2012. «Value of Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients with Previous Excisional Biopsy». *Journal of Breast Cancer* 15 (1): 87. <https://doi.org/10.4048/jbc.2012.15.1.87>.

Cox, C. E., S. Pendas, J. M. Cox, E. Joseph, A. R. Shons, T. Yeatman, N. N. Ku, G. H. Lyman, C. Berman, F. Haddad, and D. S. Reintgen. 1998. "Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer." *Ann Surg* no. 227 (5):645-51; discussion 651-3.

Cheng, G., S. Kurita, D. A. Torigian, and A. Alavi. 2011. "Current status of sentinel lymph-node biopsy in patients with breast cancer." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* no. 38 (3):562-75. doi: 10.1007/s00259-010-1577-z.

Chintamani, Megha Tandon, Ashwani Mishra, Usha Agarwal, y Sunita Saxena. 2011. «Sentinel Lymph Node Biopsy Using Dye Alone Method Is Reliable and Accurate Even after Neo-Adjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Breast Cancer - a Prospective Study». *World Journal of Surgical Oncology* 9 (1). <https://doi.org/10.1186/1477-7819-9-19>.

Delazeri, GJ, NL Xavier, CH Menke, AC Bittelbrunn, BL Spiro, MP Mosmann, y MS Graudenz. 2010. «[Intraoperative injection of technetium-99m-dextran 500 for the identification of sentinel lymph node in breast cancer]». *Rev Bras Ginecol Obstet* 32 (10): 486-90.

Deo, S, A Samaiya, P Jain, S Asthana, M Anand, NK Shukla, y R Kumar. 2004. «Sentinel lymph node biopsy assessment using intraoperative imprint cytology in breast cancer patients: results of a validation study». *Asian J Surg* 27 (4): 294-98.

D'Eredita', Giovanni, Filippo Ferrarese, Vincenzo Cecere, Sara Tiziana Massa, Francesco de Carne, y Gennaro Fabiano. 2003. «Subareolar Injection May Be More Accurate Than Other Techniques for Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer». *Annals of Surgical Oncology* 10 (8): 942-47. <https://doi.org/10.1245/ASO.2003.01.022>.

East, J. M., C. S. Valentine, E. Kanchev, and G. O. Blake. 2009. "Sentinel lymph node biopsy for breast cancer using methylene blue dye manifests a short learning curve among experienced surgeons: a prospective tabular cumulative sum (CUSUM) analysis." *BMC Surg* no. 9:2. doi: 10.1186/1471-2482-9-2.

European Medicines Agency. 2018. «Methylthioninium Chloride Proveblue». Text. European Medicines Agency. 7 de mayo de 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/methylthioninium-chloride-proveblue>.

Food & Drug Administration. 2007. «Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products». Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products: Isosulfan blue. 2007. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=018310>.

Food & Drug Administration. 2018. «Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products». Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. 21 de mayo de 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varApplNo=204630>.

Giammarile, F., N. Alazraki, J. N. Aarsvold, R. A. Audisio, E. Glass, S. F. Grant, J. Kunikowska, M. Leidenius, V. M. Moncayo, R. F. Uren, W. J. Oyen, R. A. Valdes Olmos, and S. Vidal Sicart. 2013. "The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* no. 40 (12):1932-47. doi: 10.1007/s00259-013-2544-2.

Giuliano, Armando E, Ralph C Jones, Meghan Brennan, y Richard Statman. s. f. «Sentinel Lymphadenectomy in Breast Cancer», 6.

Giuliano, Armando E, y Donald L Morton. 1994. «Lymphatic Mapping and Sentinel Lymphadenectomy for Breast Cancer». *Ann. Surg.* 220 (3): 8.

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. 2017. *Petitorio Farmacológico de EsSalud 2011*. edited by EsSalud.

Instituto Peruano de Energía Nuclear. s. f. «Radioisótopos y radiofármacos». Accedido 19 de marzo de 2019. <http://www.ipen.gob.pe/>.

International Agency for Research on Cancer, WHO. 2018. *Population fact sheets: Peru 2018* [cited September 27th 2018]. Available from gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations.

Jinno, H., M. Inokuchi, T. Ito, K. Kitamura, G. Kutomi, T. Sakai, Y. Kijima, N. Wada, Y. Ito, and H. Mukai. 2016. "The Japanese Breast Cancer Society clinical practice guideline for surgical treatment of breast cancer, 2015 edition." *Breast Cancer* no. 23 (3):367-77. doi: 10.1007/s12282-016-0671-x.

Kern, Kenneth A. 1999. «Sentinel Lymph Node Mapping in Breast Cancer Using Subareolar Injection of Blue Dye». *Journal of the American College of Surgeons* 189 (6): 539-45. [https://doi.org/10.1016/S1072-7515\(99\)00200-8](https://doi.org/10.1016/S1072-7515(99)00200-8).

Kim, T., A. E. Giuliano, and G. H. Lyman. 2006. "Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in early-stage breast carcinoma: a metaanalysis." *Cancer* no. 106 (1):4-16. doi: 10.1002/cncr.21568.

Komoike, Y., M. Inokuchi, T. Itoh, K. Kitamura, G. Kutomi, T. Sakai, H. Jinno, N. Wada, S. Ohsumi, H. Mukai, and Society Japanese Breast Cancer. 2015. "Japan Breast Cancer Society clinical practice guideline for surgical treatment of breast cancer." *Breast Cancer* no. 22 (1):37-48. doi: 10.1007/s12282-014-0558-7.

Kuhn, T. 2011. "Sentinel Lymph Node Biopsy in Early Breast Cancer." *Breast Care (Basel)* no. 6 (3):185-191. doi: 10.1159/000329193.

Koukouraki, Sophia, Elias Sanidas, John Askoxilakis, Maria Stathaki, Vassilis Charalambakis, Maria Daboudi, Ioanna Voutoufianaki, et al. 2009. «Is There Any Benefit from Sentinel Lymph Node Biopsy Using the Combined Radioisotope/Dye Technique in Breast Cancer Patients with Clinically Negative Axilla?»: *Nuclear Medicine Communications* 30 (1): 48-53. <https://doi.org/10.1097/MNM.0b013e3283139302>.

Lyman, G. H., A. E. Giuliano, M. R. Somerfield, A. B. Benson, 3rd, D. C. Bodurka, H. J. Burstein, A. J. Cochran, H. S. Cody, 3rd, S. B. Edge, S. Galper, J. A. Hayman, T. Y. Kim, C. L. Perkins, D. A. Podoloff, V. H. Sivasubramaniam, R. R. Turner, R. Wahl, D. L. Weaver, A. C. Wolff, E. P. Winer, and Oncology American Society of Clinical. 2005. "American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer." *J Clin Oncol* no. 23 (30):7703-20. doi: 10.1200/JCO.2005.08.001.

Lyman, G. H., M. R. Somerfield, L. D. Bosserman, C. L. Perkins, D. L. Weaver, and A. E. Giuliano. 2017. "Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update." *J Clin Oncol* no. 35 (5):561-564. doi: 10.1200/JCO.2016.71.0947.

Lyman, G. H., S. Temin, S. B. Edge, L. A. Newman, R. R. Turner, D. L. Weaver, A. B. Benson, 3rd, L. D. Bosserman, H. J. Burstein, H. Cody, 3rd, J. Hayman, C. L. Perkins, D. A. Podoloff, A. E. Giuliano, and Practice American Society of Clinical Oncology Clinical. 2014. "Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update." *J Clin Oncol* no. 32 (13):1365-83. doi: 10.1200/JCO.2013.54.1177.

Mariani, G., L. Moresco, G. Viale, G. Villa, M. Bagnasco, G. Canavese, J. Buscombe, H. W. Strauss, and G. Paganelli. 2001. "Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery." *J Nucl Med* no. 42 (8):1198-215.

Masiero, Paulo R., Nilton L. Xavier, Bernardo L. Spiro, Maria F. Detanico, Miguel da C. Xavier, y Ana L.A. Pinto. 2005. «Scintigraphic Sentinel Node Detection in Breast Cancer Patients: Paired and Blinded Comparison of 99mTc Dextran 500 and 99mTc Phytate»: *Nuclear Medicine Communications* 26 (12): 1087-91. <https://doi.org/10.1097/00006231-200512000-00007>.

McMasters, K. M., T. M. Tuttle, D. J. Carlson, C. M. Brown, R. D. Noyes, R. L. Glaser, D. J. Vennekotter, P. S. Turk, P. S. Tate, A. Sardi, P. B. Cerrito, and M. J. Edwards. 2000. "Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used." *J Clin Oncol* no. 18 (13):2560-6. doi: 10.1200/JCO.2000.18.13.2560.

Ministerio de Salud del Perú. 2018. «Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud».

Montgomery, Leslie L, Alisa C Thorne, Kimberly J Van Zee, Jane Fey, Alexandra S Heerdt, Mary Gemignani, Elisa Port, Jeanne Petrek, Hiram S Cody Iii, y Patrick I Borgen. "Isosulfan Blue Dye Reactions During Sentinel Lymph Node Mapping for Breast Cancer". *Anesth Analg*, 95(2): 385-8.

Morgan, Alan, Robert L. Howisey, Hector C. Aldape, Richard G. Patton, Ronald K. Rowbotham, Elizabeth K. Schmidt, y Charles R. Simrell. 1999. «Initial Experience in a Community Hospital with Sentinel Lymph Node Mapping and Biopsy for Evaluation of Axillary Lymph Node Status in Palpable Invasive Breast Cancer». *Journal of Surgical Oncology* 72 (1): 24-30. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9098\(199909\)72:1<24::AID-JSO6>3.0.CO;2-X](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9098(199909)72:1<24::AID-JSO6>3.0.CO;2-X).

Mukai, H., S. Noguchi, F. Akiyama, H. Inaji, H. Iwase, J. Horiguchi, J. Kurebayashi, K. Hirata, M. Toi, M. Kurosumi, N. Kohno, R. Nishimura, S. Nakamura, S. Imoto, T. Iwase, T. Endo, T. Saeki, Y. Ogawa, Y. Ito, Y. Tokuda, and T. Ikeda. 2015. "2013 clinical practice guidelines (The Japanese Breast Cancer Society): history, policy and mission." *Breast Cancer* no. 22 (1):1-4. doi: 10.1007/s12282-014-0550-2.

National Institute for Health and Care Excellence. 2009. "Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment."

National Institute for Health and Care Excellence. 2018. "Early and locally advanced breast cancer diagnosis and management."

Nour, Ashraf. 2004. «Efficacy of Methylene Blue Dye in Localization of Sentinel Lymph Node in Breast Cancer Patients». *The Breast Journal* 10 (5): 388-91. <https://doi.org/10.1111/j.1075-122X.2004.21360.x>.

Offodile, Regina, Carl Hoh, Sanford H. Barsky, Scott D. Nelson, Robert Elashoff, Frederick R. Eilber, James S. Economou, y Mai Nguyen. 1998. «Minimally Invasive Breast Carcinoma Staging Using Lymphatic Mapping with Radiolabeled Dextran». *Cancer* 82 (9): 1704-8. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19980501\)82:9<1704::AID-CNCR17>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19980501)82:9<1704::AID-CNCR17>3.0.CO;2-8).

Ozmen, Vahit, Mahmut Muslumanoglu, Neslihan Cabioglu, Sitki Tuzlali, Ridvan Ilhan, Abdullah Igci, Mustafa Kecer, Yavuz Bozfakioglu, y Temel Dagoglu. 2002. «Increased False Negative Rates in Sentinel Lymph Node Biopsies in Patients with Multi-Focal Breast Cancer». *Breast Cancer Research and Treatment* 76 (3): 237-44. <https://doi.org/10.1023/A:1020890921238>.

Pesek, S., T. Ashikaga, L. E. Krag, and D. Krag. 2012. "The false-negative rate of sentinel node biopsy in patients with breast cancer: a meta-analysis." *World J Surg* no. 36 (9):2239-51. doi: 10.1007/s00268-012-1623-z.

Porta, Miquel, ed. 2014. A dictionary of epidemiology. In *A dictionary of epidemiology*: Oxford university press.

Ratanawichitrasin, A, L Levy, J Myles, y J P Crowe. s. f. «Experience with Lymphatic Mapping in Breast Cancer Using Isosulfan Blue Dye», 5.

«Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos». s. f. Accedido 19 de marzo de 2019. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

Schrenk, P., R. Rieger, A. Shamiyeh, and W. Wayand. 2000. "Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma." *Cancer* no. 88 (3):608-14.

ScriptSave WellRx. s. f. «Discount Prescriptions». Accedido 19 de marzo de 2019. <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:n6YKi7tpAQQJ:https://www.wellrx.com/+&cd=1&hl=en&ct=clnk&gl=pe>.

Shimazu, Kenzo, Yasuhiro Tamaki, Tetsuya Taguchi, Yuuki Takamura, y Shinzaburo Noguchi. 2002. «Comparison between Periareolar and Peritumoral Injection of Radiotracer for Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Breast Cancer». *Surgery* 131 (3): 277-86. <https://doi.org/10.1067/msy.2002.121378>.

Straver, M. E., P. Meijnen, G. van Tienhoven, C. J. van de Velde, R. E. Mansel, J. Bogaerts, N. Duez, L. Cataliotti, J. H. Klinkenbijn, H. A. Westenberg, H. van der Mijle, M. Snoj, C. Hurkmans, and E. J. Rutgers. 2010. "Sentinel node identification rate and nodal involvement in the EORTC 10981-22023 AMAROS trial." *Ann Surg Oncol* no. 17 (7):1854-61. doi: 10.1245/s10434-010-0945-z.

Turner, Roderick R, y Armando E Giuliano. 1997. «Histopathologic Validation of the Sentinel Lymph Node Hypothesis for Breast Carcinoma». *Ann. Surg.* 226 (3): 6.

U.S. Food & Drug Administration. 2018. *FDA approves magnetic device system for guiding sentinel lymph node biopsies in certain patients with breast cancer*. 2018 [cited September 27th 2018]. Available from www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm614550.htm.

Varghese, P., A. Mostafa, A.T. Abdel-Rahman, S. Akberali, J. Gattuso, A. Canizales, C.A. Wells, y R. Carpenter. 2007. «Methylene Blue Dye versus Combined Dye-Radioactive Tracer Technique for Sentinel Lymph Node Localisation in Early Breast Cancer». *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* 33 (2): 147-52. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2006.09.026>.

Veronesi, U., G. Paganelli, G. Viale, A. Luini, S. Zurrada, V. Galimberti, M. Intra, P. Veronesi, C. Robertson, P. Maisonneuve, G. Renne, C. De Cicco, F. De Lucia, and R. Gennari. 2003. "A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer." *N Engl J Med* no. 349 (6):546-53. doi: 10.1056/NEJMoa012782.

Vidal-Sicart, Sergi, Francesco Giammarile, Giuliano Mariani, and Renato A. Valdés Olmos. 2013. "Pre- and intra-operative imaging techniques for sentinel node localization in breast cancer." *Imaging in Medicine* no. 5 (3):275-291. doi: 10.2217/iim.13.31.

Waddington, W.A., M.R.S. Keshtgar, I. Taylor, S.R. Lakhani, M.D. Short, y P.J. Eli. 2000. "Radiation Safety of the Sentinel Lymph Node Technique in Breast Cancer". *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 27 (4): 377-91. <https://doi.org/10.1007/s002590050520>.

Wei, L., F. Chen, X. Zhang, D. Li, Z. Yao, L. Deng, and G. Xiao. 2015. "(99m)Tc-dextran lymphoscintigraphy can detect sentinel lymph node in breast cancer patients." *Exp Ther Med* no. 9 (1):112-116. doi: 10.3892/etm.2014.2048.

Xavier, N. L. 2001. "Sentinel Lymph Node Identification and Sampling in Women with Early Breast Cancer Using 99m Tc Labelled Dextran 500 and Patent Blue V Dye." *Nucl Med Commun* no. 22 (10):1109-17.

Xu, M, L Liu, Y Sun, y S Chen. 2002. «Sentinel lymph nodes lymphoscintigraphy and biopsy in breast cancer». *Chin Med J (Engl)* 115 (8): 1137-40.

Xu, Juan, Xinhong Wu, Yaojun Feng, Feng Yuan, and Wei Fan. 2013. "The clinical significance of axillary sentinel lymph node biopsy in different clinical stages breast cancer patients after neoadjuvant chemotherapy." *The Chinese-German Journal of Clinical Oncology* no. 12 (11):521-523. doi: 10.1007/s10330-013-1251-6.

Yu, Jvh-Cherng, Giu -Cheng Hsu, Yao -Chi Liu, Lai -Fa Sheu, Su -Hui Li, y Tsu -Yi Chao. 2002. «Sentinel Node Biopsy in Early Breast Cancer in Taiwan». *World Journal of Surgery* 26 (11): 1365-69. <https://doi.org/10.1007/s00268-002-6390-9>.

IX. ANEXOS

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir 99mTc-Dextran-500*, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante** al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016).

Diagnóstico / condición de salud	Pacientes con cáncer de mama.
Grupo etario	Sin rango de edad.
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de cáncer de mama. • Ganglios axilares no detectables clínicamente.
Presentar la siguiente información adicional debidamente documentada en el expediente del paciente de la solicitud del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> • Reporte del examen de mama con evaluación ecográfica y/o mamográfica.
Presentar la siguiente información debidamente documentada a los seis meses y al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación inmediata: <ul style="list-style-type: none"> • Reporte de eventos adversos asociados al medicamento. Reporte postoperatorio de ganglio centinela que muestre verificación de la extracción del ganglio marcado.

* La aprobación de 99mTc-Dextran-500 está condicionado a la disponibilidad del equipo que permita su uso (un monitor de linfocentelografía o una sonda manual gamma). Asimismo, el personal de salud debe estar debidamente capacitado respecto a la administración de 99mTc-Dextran-500 y el uso del equipo correspondiente.

** El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de medicina nuclear.

X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PUBMED

Búsqueda	Descriptores	Resultados
#1	Dextran[Title/Abstract]	34,005
#2	99mTc-Dextran[Title/Abstract]	28
#3	99mTc-Dx[Title/Abstract]	6
#4	99mTc Dx[Title/Abstract]	6
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	34,016
#6	Isosulfan blue [Title/Abstract]	359
#7	Patent blue violet [Title/Abstract]	55
#8	Lymphazurin [Title/Abstract]	63
#9	Lymphazurine [Title/Abstract]	0
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	463
#11	#5 AND #10	4
#12	Sentinel [Title/Abstract]	23,724
#13	sentinel lymph node[Title/Abstract]	9,071
#14	SLN [Title/Abstract]	5,424
#15	SLNB [Title/Abstract]	1,694
#16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	25,562
#17	Breast neoplasms[MeSH Terms]	273,186
#18	Breast [Title/Abstract]	399,391
#19	#17 OR #18	438,623
#20	#16 AND #19	7,079
#21	#5 AND #20	23
#22	#10 AND #20	183
#23	#21 OR #22	205

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en EMBASE

Búsqueda	Descriptores	Resultados
#1	'dextran':ti,ab	44,445
#2	'99mtc dextran':ti,ab	6
#3	'99mtc dx':ti,ab	3
#4	('99mtc'/exp OR 99mtc) AND dx:ti,ab	20
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	44,458
#6	isosulfan AND blue:ti,ab	583
#7	('patent'/exp OR patent) AND ('blue'/exp OR blue) AND violet:ti,ab	103
#8	lymphazurin:ti,ab	90

#9	lymphazurine:ti,ab	0
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	727
#11	#5 AND #10	6
#12	'sentinel lymph node':ti,ab	13,815
#13	sln:ti,ab	8,588
#14	slnb:ti,ab	3,244
#15	'sentinel lymph node biopsy'/exp OR 'sentinel lymph node biopsy'	15,721
#16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	23,314
#17	'breast cancer'/exp OR 'breast cancer'	522,045
#18	'breast tumor'/exp OR 'breast tumor'	516,538
#19	'breast disease'/exp OR 'breast disease'	549,403
#20	#17 OR #18 OR #19	595,994
#21	#16 AND #20	11,123
#22	#5 AND #21	29
#23	#10 AND #21	198
#24	#22 OR #23	227

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en The Cochrane Library

Búsqueda	Descriptores	Resultados
#1	(dextran):ti,ab,kw	1,212
#2	(99mTc-Dx):ti,ab,kw	0
#3	(99mTc Dx):ti,ab,kw	0
#4	(99mTc-Dextran):ti,ab,kw	0
#5	(breast):ti,ab,kw	36,185
#6	("breast cancer"):ti,ab,kw	28,200
#7	#5 OR #6	36,185
#8	#1 AND #7	16
#9	(isosulfán blue):ti,ab,kw	25
#10	(lymphazurin):ti,ab,kw	8
#11	#9 OR #10	30
#12	#7 AND #11	15
#13	#8 OR #12	31

Tabla 4. Características de los estudios con 99mTc-Dextran-500 o azul de isosulfán, incluidos en las RS identificadas en la evaluación.

Autor y año	Población	Otras características	Tamaño muestral	Tasa de detección	Sensibilidad	Tasa de falsos negativos	Eventos adversos
Offodile R et al. 1998	C. de inclusión: Pacientes con cáncer de mama operable. C. de exclusión: Pacientes gestantes o alérgicos al radiofármaco.	Marcador: 99mTc-Dextran-500 Inyección: intratumoral. Equipo: Sonda gamma.	41	40 (98 %)	18 de 18 (100 %)	0 (0 %)	No reportado.
Xu M et al. 2002	C. de inclusión: No reportado. C. de exclusión: No reportado.	Marcador: 99mTc-Dextran-500 Inyección: peritumoral. Equipo: linfocentelografía.	42	39 (92.9 %)	13 de 14 (92.9 %)	No reportado.	No reportado.
Giuliano et al. 1994	C. de inclusión: Pacientes con carcinoma mamario potencialmente curable, programados para DGLA como parte de su tratamiento. C. de exclusión: Pacientes con cirugía axilar previa (disección o biopsia excisional).	Marcador: azul de isosulfán (Lymphazurin, Hirsch Industries, Inc., Richmond, VA) Inyección: 0.5-10 mL (primero 20 pacientes), 3-5 (resto), peri-tumoral. Momento de la BGC: 1-20 minutos post-inyección (primeros 20 pacientes), 5 min (resto).	174	114 (65.5 %). 51/first 87 (58.6 %). 63/last 87 (72.4 %). 39/last 50 (78.0 %)	88 %	-	No reportado.
Giuliano et al. 1997	C. de inclusión: Pacientes con carcinoma mamario potencialmente curable, programados para DGLA como parte de su tratamiento. C. de exclusión: Pacientes con excisiones grandes, cirugía axilar previa, tumor en estadio T3, o multifocal.	Marcador: azul de isosulfán (Lymphazurin 1 %; Hirsch Industries, Inc, Richmond, VA) Inyección: 3-5 mL, peritumoral. Momento de la BGC: No especificado.	107	100 (93.5 %)	-	0 %	No se presentaron complicaciones debidas a la inyección de azul de isosulfán o la excisión quirúrgica. Varios pacientes reportaron una mancha azulada en la zona de la inyección que persistió por varios meses y muchos pacientes reportaron orina verdosa por 12-24 horas.
Kern 1999	C. de inclusión: Pacientes con cáncer de mama en estadios I y II. C. de exclusión: Pacientes con	Marcador: azul de isosulfán. Inyección: 5 mL, subareolar. Momento de la BGC: 1-2 minutos post-inyección.	40	39 (98 %)	15/15 (100 %)	0/15 (0 %)	No reportado.
Morgan et al.	C. de inclusión:	Marcador: azul de isosulfán	44	32 (73 %)	10/12 (83 %)	-	No reportado.

1999	<p>Pacientes con quimioterapia operatoria, tumor localizable y DGLA programada.</p> <p>C. de exclusión: Pacientes gestantes, con hipersensibilidad al colorante o compuestos relacionados, cáncer no operable, cáncer no invasivo o enfermedad benigna, contraindicación para recibir anestesia general o cirugía de mama, ganglio axilar clínicamente positivo.</p>	<p>(Lymphazurin, Hirsch Industries, Richmond, VA).</p> <p>Inyección: 4–6 ml, peritumoral.</p> <p>Momento de la BGC: 5 minutos post-inyección.</p>					
Ratanawichit rasin et al. 1998	<p>C. de inclusión: Pacientes con cáncer de mama programados para DGLA como parte de su tratamiento.</p> <p>C. de exclusión: Pacientes con cirugía axila ipsilateral previa, radiación mamaria previa, quimioterapia pre-operatoria o cáncer de mama inflamatorio.</p>	<p>Marcador: azul de isosulfán 1 % (Lymphazurin, Ben Venue Labs, Bedford, OH)</p> <p>Inyección: 3-5 mL, peritumoral.</p> <p>Momento de la BGC: dentro de los 20 minutos post-inyección.</p>	40	35 (88 %)	7/9 (78 %)	2/9 (22 %)	Se reportaron acumulaciones de colorante en el tracto linfático dermal, decoloración azulada de varios meses de duración en quienes recibieron radiación y excreción por la orina y heces durante horas o días. Ninguno de los casos presentó complicaciones mayores.
Turner 1997	<p>C. de inclusión: Pacientes con carcinoma mamario potencialmente curable.</p> <p>C. de exclusión: No especificado.</p>	<p>Marcador: azul de isosulfán 1 % (Lymphazurin, Hirsch Industries, Inc, Richmond, VA).</p> <p>Inyección: 3-5 mL, peritumoral.</p> <p>Momento de la BGC: 3-7 minutos post-inyección.</p>	103	-	-	1/60 (2 %)	No reportado.
Shimazu 2002	<p>C. de inclusión: Pacientes con cáncer de mama T1-2</p> <p>C. de exclusión: Pacientes gestantes o previamente tratadas mediante radioterapia o quimioterapia.</p>	<p>Marcador: azul de isosulfán 1 % (Lymphazurin; US Surgical Co, Norwalk, Conn).</p> <p>Inyección: 2 mL, peritumoral.</p> <p>Momento de la BGC: 5 minutos post-inyección.</p>	62	50 (81 %)	-	1/18 (6 %)	No reportado.
Ozmen 2002	<p>C. de inclusión: Pacientes con cancer de mama en estadio T1-3N0.</p>	<p>Marcador: azul de isosulfan (Lymphazurin; Zenith Parenterals, Rosemont, IL)</p>	122	111 (91 %)	-	7/62 (11.3 %)	No reportado.

	<p>C. de exclusión: Pacientes gestantes, con ganglios axilares positivos o tumor multicéntrico.</p>	<p>Inyección: 5mL, peritumoral.</p> <p>Momento de la BGC: 5-10 minutos post-inyección.</p>					
Deo 2004	<p>C. de inclusión: Pacientes mujeres con carcinoma de mama operable (estadio I, II o III).</p> <p>C. de exclusión: No reportado.</p>	<p>Marcador: azul de isosulfán 1 % (Sigma-Aldrich, Milwaukee, WI, USA)</p> <p>Inyección: 4 mL, peritumoral.</p> <p>Momento de la BGC: 2-3 minutos post-inyección.</p>	76	69 (91 %) 48/últimos 50 (96 %)	32/38 (84 %)	6/38 (16 %)	No reportado.
Asoglu 2005	<p>C. de inclusión: Pacientes con cáncer de mama unilateral, estado clínico T1-2N0.</p> <p>C. de exclusión: Pacientes con disección axilar previa, multicentricidad, carcinoma ductal in situ, radioterapia previa de mama, nódulo axilar clínicamente positivo.</p>	<p>Marcador: azul de isosulfán (Lymphazurin ; Zenith Parenterals, Rosemont, IL)</p> <p>Inyección: 5 mL, peritumoral.</p> <p>Momento de la BGC: 5-7 minutos post-inyección.</p>	Grupo 1: 104 Grupo 2: 162	Grupo 1: 98 (94.2 %) Grupo 2: 153 (94.4 %)	-	Grupo 1: 2/38 (5.3 %) Grupo 2: 3/52 (5.8 %)	No reportado.
Koukouraki 2009	<p>C. de inclusión: Pacientes con cáncer de mama invasivo.</p> <p>C. de exclusión: Pacientes con cirugía mayor de mama, cirugía axilar previa, cáncer de mama multicéntrico, gestantes, o pacientes previamente tratados con radioterapia.</p>	<p>Marcador: azul de isosulfán (Patent Blue Violet, isosulfan blue purified, Sigma Chemical, St Louis, USA)</p> <p>Inyección: 4mL, subreolar.</p> <p>Momento de la BGC: 3-7 minutos post-inyección.</p>	Grupo A: 26 Grupo B: 103 Grupo C: 121	Grupos A y B: 123/129 (95.3%) Grupo C: 113/121 (93.3%)	-	Grupo B: 3/31 (9 %) Grupo C: 12/83 (14 %)	No reportado.