

Ministerio de Salud Pública

Montevideo, 1-8 JUL 2022

VISTO: el Decreto N° 465/008 referido a la APROBACION DE LOS PROGRAMAS INTEGRALES DE SALUD Y CATÁLOGO DE PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL INTEGRADO DE SALUD;

RESULTANDO: I) que dicha norma incorporó a los Programas Integrales de Atención en Salud en el Anexo II, el procedimiento Linfocentellografía;

II) que la referida técnica se encuentra sin normatización;

III) que para su entrada en vigencia se requiere que el Ministerio de Salud Pública elabore las guías o pautas técnicas correspondientes;

CONSIDERANDO: I) que es prioritario para esta Secretaría de Estado poder completar el proceso asistencial que comprende a la atención del cáncer de mama y de piel, permitiendo el acceso universal a estos estudios dentro del Sistema Nacional Integrado de Salud;

II) que el Programa Nacional de Cáncer ha elaborado el documento técnico que contiene la normatización de la solicitud del procedimiento Linfocentellografía para el estudio del ganglio centinela en las patologías referidas;

III) que la Dirección General de la Salud otorga su visto bueno al documento técnico al que se hace referencia y entiende pertinente proceder con la normatización del procedimiento de referencia;

ATENTO: A lo precedentemente expuesto y a lo dispuesto en la Ley N° 18.211, de 5 de diciembre de 2007 y en el Decreto N° 465/008, de 3 de octubre de 2008;

EL MINISTRO DE SALUD PÚBLICA

RESUELVE:

- 1º) Apruébase el procedimiento Linfocentellografía en las situaciones correspondientes al estudio del ganglio centinela en las patologías de cáncer de mama y cáncer de piel del tipo melanoma, que luce como ANEXO y que forma parte integral de la presente Ordenanza.

- 2º) Dicho procedimiento deberá ser brindado y cubierto por los prestadores de salud del Sistema Nacional Integrado de Salud.
- 3º) Tome conocimiento la Junta Nacional de Salud y por su intermedio comuníquese a los Prestadores del Sistema Nacional Integrado de Salud.
- 4º) Publíquese en la página web del Ministerio de Salud Pública. Cumplido, archívese.

Ord. Min. N° 932

Ref.:12/001/3/3885/2022

//vc



Dr. DANIEL SALINAS
MINISTRO DE SALUD PÚBLICA

PROTOCOLO DE INDICACIONES DEL ESTUDIO DEL GANGLIO CENTINELA EN CANCER DE MAMA Y EN MELANOMA (LINFOCENTELLOGRAFIA)

Introducción. Biopsia del Ganglio Centinela en cáncer de mama y melanoma

La biopsia del ganglio centinela (BGC) es un estudio mínimamente invasivo basado en el concepto de que las células tumorales migran desde el tumor primario siguiendo patrones específicos de diseminación a través del drenaje linfático regional y comprometen inicialmente al primer o primeros ganglios (en general 1 o 2) que reciben el flujo de linfa antes de afectar otros ganglios linfáticos de la zona.

Se los denomina ganglios centinela, dado que si estos no están afectados por células tumorales predicen que todo el lecho de drenaje linfático está libre de metástasis. Si bien las vías de drenaje linfático siguen una ruta hacia una región específica, en ocasiones predecible, no es posible identificar al primer ganglio linfático dentro de cada lecho utilizando técnicas de imagen anatómicas, y estas pueden variar de un individuo a otro.

Esta técnica provee información pronóstica importante y permite identificar pacientes que se beneficiarán de tratamientos adicionales. Evita a los pacientes que son negativos el vaciamiento ganglionar regional que implica gran morbilidad. Requiere la participación de profesionales que hayan completado la curva de aprendizaje y tiene indicaciones específicas que serán analizadas a continuación.

Biopsia de ganglio centinela en cáncer de mama

El estatus ganglionar axilar es uno de los factores pronósticos más importantes en pacientes con cáncer de mama. El estudio histológico es el método más preciso para evaluar la presencia de metástasis ganglionares axilares, teniendo en cuenta que aproximadamente uno de cada cuatro pacientes con axila clínicamente negativa tendrá metástasis ganglionares identificadas patológicamente. Cuando la axila es negativa por palpación y examen de ultrasonido la tasa de ganglios patológicos positivos disminuye a aproximadamente el 18 por ciento, por lo que está indicada su realización.

La BGC utiliza la técnica de mapeo linfático para localizar y extirpar uno o más (en promedio tres) ganglios linfáticos axilares en pacientes con cáncer de mama en etapa temprana. Estos son enviados para examen patológico orientando el tratamiento adicional, incluyendo la indicación o no de vaciamiento ganglionar axilar.

Esta técnica tiene menor morbilidad que el vaciamiento ganglionar axilar. Varios estudios han demostrado que el riesgo de morbilidad del brazo, en particular linfedema, pérdida sensorial y déficit de abducción del hombro, es significativamente menor para la BGC.

Indicaciones de Biopsia de ganglio centinela en cáncer de mama

La BGC es el método estándar de evaluación de los ganglios linfáticos axilares en pacientes con cáncer de mama, está indicada en:

- **Cáncer de mama invasor en estadio precoz (T1, T2 o T3 de la clasificación TNM) con ganglios clínicamente y/o ecográficamente negativos.**
- **Cáncer de mama invasor luego de tratamiento sistémico neoadyuvante cuando previo a la neoadyuvancia hay ganglios clínicamente negativos o cN1 con resolución clínica del compromiso ganglionar post neoadyuvancia (ycN0).**
- **Carcinoma ductal in situ (DCIS) cuando tiene indicación de mastectomía total o resección de un sector de la mama que puede afectar el drenaje linfático posterior (por ejemplo la extensión axilar de la mama). Después de una mastectomía total, el patrón de drenaje linfático se alterará permanentemente, lo que hará imposible realizar una BGC precisa si se encontrara un carcinoma invasor en la pieza de anatomía patológica final.**

Las indicaciones son las mismas para el cáncer de mama en hombres.

Los ganglios linfáticos axilares clínicamente positivos y el cáncer de mama inflamatorio (T4d) son contraindicaciones absolutas para la BGC.

Los resultados se subdividen según no presente células tumorales, detección de grupos aislados de células tumorales, micrometástasis, y macrometástasis, basadas en el tamaño del mayor depósito tumoral presente según el examen histológico con tinción de hematoxilina y eosina. La tinción por inmunohistoquímica no está indicada en el examen patológico de los ganglios linfáticos centinela para cáncer de mama.

Biopsia de ganglio centinela en melanoma cutáneo

La resección quirúrgica oncológica es el tratamiento estándar para el melanoma cutáneo localizado. Sin embargo, este a menudo se disemina hacia los ganglios linfáticos regionales (respecto a la lesión primaria). La estadificación precisa en el momento del diagnóstico es importante para evaluar el pronóstico y determinar si el paciente se beneficiará de tratamientos adicionales.

El examen físico de los ganglios linfáticos regionales a menudo es inexacto, aproximadamente el 20% de los pacientes con ganglios clínicamente negativos tienen afectación metastásica y el 20 % de los pacientes con ganglios clínicamente positivos son patológicamente negativos.

En este sentido, el mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela (BGC) por marcación con Tc-99 solo o acompañado de colorante azul (azul de metileno o isosulfán azul) y detección por linfogammagrafía, con o sin SPECT, es el método estándar para la estadificación regional de pacientes con melanoma en los que hay un riesgo significativo de metástasis a nivel ganglionar, proporcionando información pronóstica esencial. El estatus ganglionar regional es el factor pronóstico más importante de supervivencia melanoma-específica en los pacientes sin metástasis a distancia, la presencia de afectación microscópica del ganglio linfático centinela es un predictor significativo de recaída. Se asocia con menor número de complicaciones quirúrgicas que la linfadenectomía regional.

La probabilidad de detectar depósitos metastásicos en una BGC aumenta con el espesor de la lesión primaria (espesor de Breslow), lo que proporciona una justificación para decidir qué pacientes pueden beneficiarse de este procedimiento.

Indicaciones de BGC en melanoma cutáneo

La BGC debe realizarse en la misma oportunidad quirúrgica que la ampliación de márgenes oncológica, en paciente con biopsia exéresis cuya anatomía patológica confirma el diagnóstico de melanoma, ganglios linfáticos regionales clínicamente negativos, sin evidencia de diseminación a distancia y que cumplen las siguientes condiciones, implicando un riesgo elevado de compromiso ganglionar subclínico:

- **Espesor de Breslow (intermedio) entre 1 y 4 mm (T2 y T3 de TNM).**
- **Espesor de Breslow (amplio) mayor a 4 mm (T4 de TNM).**
- **Espesor de Breslow entre 0.8 y 1 mm con factores de riesgo adicionales.**

La indicación de BGC en melanomas con espesor de Breslow entre 0,8 y 1 mm en presencia de otros factores de riesgo como ulceración del tumor primario (T1b), alto índice mitótico (>1/mm²) e invasión linfovascular continua en discusión. Podría evaluarse su indicación por equipo multidisciplinario según características individuales de cada paciente y teniendo en cuenta que el riesgo de un ganglio linfático centinela positivo es pequeño en este grupo (5 a 10%).

Estas recomendaciones deben individualizarse según edad, comorbilidades y la discusión con el paciente sobre posibles riesgos y beneficios.

Cuando no se han identificado micrometástasis por tinción con hematoxilina y eosina, debe realizarse tinción inmunohistoquímica con al menos dos marcadores de melanoma como S100, HMB45 o Melan-A / Mart-1, lo que mejora aún más la sensibilidad de la BGC, detectando 1 célula de melanoma en 100.000 células en comparación con 1 en 10.000 células con tinciones de rutina.

Bibliografía

1. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines. Breast Cancer, 2021.
2. Seth P Harlow, MD, Donald L Weaver, MD, Anees B Chagpar, MD, MSc, MA, MPH, Daniel F Hayes, MD, Lori J Pierce, MD, Wenliang Chen, MD, PhD. Overview of sentinel lymph node biopsy in breast cancer, UpToDate, 2021. Literature review current through: Aug 2021.
3. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:927.
4. Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, et al. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women With Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318:918.
5. Giuliano AE, Ballman K, McCall L, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection With or Without Axillary Dissection in Patients With Sentinel Lymph Node Metastases: Long-term Follow-up From the American

- College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg* 2016; 264:413.
6. Brennan ME, Turner RM, Ciatto S, et al. Ductal carcinoma in situ at core-needle biopsy: meta-analysis of underestimation and predictors of invasive breast cancer. *Radiology* 2011; 260:119.
 7. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Guidelines. Melanoma: Cutaneous, 2021.
 8. Michael D Stone MD, Michael B Atkins, MD, Russell S Berman, MD, Kathryn A Collins, MD, PhD. Evaluation and treatment of regional lymph nodes in melanoma, UpToDate, 2021. Literature review current through: Aug 2021.
 9. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2014; 370:599.
 10. Van der Ploeg AP, Haydu LE, Spillane AJ, et al. Outcome following sentinel node biopsy plus wide local excision versus wide local excision only for primary cutaneous melanoma: analysis of 5840 patients treated at a single institution. *Ann Surg* 2014; 260:149.
 11. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 376:2211.
 12. Leiter UM, Stadler R, Mauch, et al. Final analysis of DECOG-SLT trial: Survival outcomes of complete lymph node dissection in melanoma patients with positive sentinel node. *J Clin Oncol* 2018; 36S: ASCO #9501.

Programa Nacional de Control del Cáncer