



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres"
"AÑO DEL BICENTENARIO DEL PERÚ: 200 AÑOS DE INDEPENDENCIA"

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 001-2021

REACTIVOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ONCOLÓGICO DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

JEFATURA INSTITUCIONAL

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Lima, 05 de enero del 2021

Revisión Rápida N° 001-2021. Reactivos de inmunohistoquímica para diagnóstico oncológico de neoplasias hematológicas	Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2020	Versión: V.01

MC. Mg. Eduardo Payet Meza

Jefe Institucional

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

MC. Karina Aliaga

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

Virgilio Efrain Failoc Rojas

Fuente de financiación:

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

Conflicto de intereses:

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

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 001-2021. Reactivos de inmunohistoquímica para diagnóstico diferencial oncológico de neoplasias hematológicas. Lima, enero de 2021.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:
Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

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

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

Revisión Rápida N° 001-2021. Reactivos de inmunohistoquímica para diagnóstico oncológico de neoplasias hematológicas	Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2020	Versión: V.01

INDICE

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	4
II. ANTECEDENTES	5
III. DATOS DE LA SOLICITUD	5
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	5
A. PREGUNTA CLÍNICA.....	5
B. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR	6
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA	8
VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA	9
VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS	14
IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	15
A. AGENCIAS REGULADORAS	15
X. DISCUSIÓN.....	15
XI. CONCLUSIONES.....	17

Revisión Rápida N° 001-2021. Reactivos de inmunohistoquímica para diagnóstico oncológico de neoplasias hematológicas	Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2020	Versión: V.01

I.RESUMEN EJECUTIVO

1. El Departamento de Equipo Funcional de Patología Quirúrgica y Necropsia del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, en relación a nuevos reactivos de inmunohistoquímica para diagnóstico oncológico de neoplasias hematológicas, ha solicitado la opinión técnica de la UFETS.
2. El CD13 es un antígeno de línea mieloide y su uso es útil en el Diagnóstico diferencial entre Leucemia Mieloide Aguda M0 y Leucemia Linfoide Aguda. Además, diagnóstico diferencial entre leucemia mieloide aguda en pacientes con síndrome de Down (generalmente CD13 +) y trastorno mieloproliferativo transitorio (generalmente CD13-)
3. El CD14 es un antígeno de línea mieloide llamado receptor de lipopolisacárido (LPS), antígeno de diferenciación de monocitos y es útil en la identificación de monocitos/ macrófagos maduros. Es útil en Leucemia mielomonocítica crónica y sarcoma histiocítico.
4. El CD278 (ICOS) se expresa principalmente en los linfocitos T activados CD4+ y CD8+, regulando la respuesta inmune y juega un rol en la regulación de las células T helper foliculares. Es útil en el diagnóstico de Linfomas T de origen T helper folicular (Linfoma de Células T angioinmunoblástico y linfoma de células T periférico con inmunofenotipo T helper).
5. El TCR DELTA es la expresión del receptor Delta de células T se ve en un subgrupo de células T. El reconocimiento de Linfomas de Células T que se derivan de este subgrupo con expresión de células T delta, es importante por su comportamiento clínico más agresivo. Es útil en el diagnóstico de Linfomas de Células T derivados de T delta.
6. La evidencia científica menciona que CD13 y CD14 se enfocaron en población con linfomas de células B maduras y en pequeños subconjuntos de células B normales. Ambos marcadores han sido considerados esenciales por el 75% de los participantes para la caracterización inicial del linaje de leucemia. La expresión de CD13 presenta una sensibilidad del 88.3% y una especificidad del 87.9% para el diagnóstico de linfoma linfoplasmocítico (LLP); y se encuentra expresado en aproximadamente el 80% de los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) M0, siendo expresado en menor frecuencia en niños (56%) que adultos jóvenes (83%).
7. La evidencia científica encontró que la positividad de ICOS fue específica de los linfomas de células T y no fue positiva en ninguno de los linfomas de células B. En LCT-periféricos, la expresión más consistente de ICOS se observó en LCT-A (85/86 muestras), en PTCL de la variante folicular (18/18 casos), y en una porción descrita de PTCL-NOS con 24 de 56 casos.
8. Los marcadores inmunohistoquímicos CD13, CD14 están disponibles en el mercado peruano, y según lo comunicado por el departamento solicitante y búsqueda en laboratorios peruanos estos se están comercializando. CD278 y TCR DELTA según informaron laboratorios peruanos actualmente no se comercializan.

Revisión Rápida N° 001-2021. Reactivos de inmunohistoquímica para diagnóstico oncológico de neoplasias hematológicas	Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2020	Versión: V.01

9. Por lo expuesto, la UFETS en consenso con el Comité de ETS, emite opinión favorable para el uso de la tecnología de marcadores CD13, CD14, TCR DELTA y CD278. El departamento solicitante expresó que CD13, CD14 y TCR DELTA se encuentran disponibles en el laboratorio a través de citometría de flujo.

II. ANTECEDENTES

Solicitud presentada por el Departamento de Equipo Funcional de Patología Quirúrgica y Necropsia del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, en relación a nuevos reactivos de inmunohistoquímica para diagnóstico diferencial oncológico de neoplasias hematológicas.

III. DATOS DE LA SOLICITUD

Intervención solicitada:	Pruebas reactivas de inmunohistoquímica para diagnóstico oncológico de neoplasias hematológicas
Indicación específica:	Detección de linfomas con: CD13, CD14, CD278 y TCR DELTA.
Población	Aproximadamente casos nuevos en el 2018 por: a) Leucemia: 673 casos. b) Linfoma No Hodgkin: 610 c) Linfoma de Hodgkin: 59

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En la población con linfomas, ¿Cuál es la utilidad de los marcadores de CD13, CD14, CD278 y TCR DELTA como diagnóstico oncológico?

P	Pacientes con linfomas
I	1: CD13 2: CD14 3: CD278 4: TCR DELTA.
C	Análisis histopatológico
O	Utilidad diagnóstica

Revisión Rápida N° 001-2021. Reactivos de inmunohistoquímica para diagnóstico oncológico de neoplasias hematológicas	Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2020	Versión: V.01

b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

Tipos de estudios:

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

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

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

Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: Pubmed

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados en los últimos 10 años.

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma y publicadas en los últimos 10 años. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta diciembre de 2020.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
Linfoma		
PUBMED	Árbol de búsqueda #1 P: ((Lymphoma [MeSH] Lymphomas [tiab] OR Sarcoma, Germinoblastic [tiab] OR Germinoblastic Sarcoma [tiab] OR Germinoblastic Sarcomas [tiab] OR Sarcomas, Germinoblastic [tiab] OR Reticulolymphosarcoma [tiab] OR Reticulolymphosarcomas [tiab] OR Germinoblastoma [tiab] OR Germinoblastomas [tiab] OR Lymphoma, Malignant [tiab] OR Lymphomas, Malignant [tiab] OR Malignant Lymphoma [tiab] OR Malignant Lymphomas)) #2	CD13: Evaluados: 22 Seleccionados: 3 CD14: Evaluados: 54 Seleccionados: 3 CD278: Evaluados: 14 Seleccionados: 2

<p>Revisión Rápida N° 001-2021. Reactivos de inmunohistoquímica para diagnóstico oncológico de neoplasias hematológicas</p>		<p>Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2021</p>
<p>Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)</p>		<p>Elaboración: 2020</p>
		<p>Versión: V.01</p>
<p>I (CD13): ("CD13 Antigens"[Mesh] OR "CD13"[Tiab] OR "Aminopeptidase M"[Tiab])</p> <p>#3</p> <p>I (CD14): ("Lipopolysaccharide Receptors"[Mesh] OR "CD14 protein, human" [Supplementary Concept] OR "LPS receptor"[Tiab] OR CD14[Tiab] OR "Lipopolysaccharide Receptors"[Tiab])</p> <p>#4</p> <p>I (CD278): (CD278[Tiab] OR "ICOS protein, human" [Supplementary Concept] OR "inducible T-cell co-stimulator protein"[Tiab])</p> <p>#5</p> <p>I (TCR DELTA): ("Genes, T-Cell Receptor delta"[Mesh] OR "Genes, T-Cell Receptor delta"[Tiab] OR "TCR Delta"[Tiab] OR "T Cell Receptor delta Chain Genes"[Tiab] OR "T Cell Receptor delta Chain Genes"[Tiab])</p> <p>Fecha de búsqueda: 20/12/2020</p> <p>Filtros: Últimos 10 años</p> <p>Resultados:</p> <p>CD13: #1 AND #2 AND #Filtros</p> <p>((Lymphoma [MeSH] Lymphomas [tiab] OR Sarcoma, Germinoblastic [tiab] OR Germinoblastic Sarcoma [tiab] OR Germinoblastic Sarcomas [tiab] OR Sarcomas, Germinoblastic [tiab] OR Reticulolymphosarcoma [tiab] OR Reticulolymphosarcomas [tiab] OR Germinoblastoma [tiab] OR Germinoblastomas [tiab] OR Lymphoma, Malignant [tiab] OR Lymphomas, Malignant [tiab] OR Malignant Lymphoma [tiab] OR Malignant Lymphomas)) AND ("CD13 Antigens"[Mesh] OR "CD13"[Tiab] OR "Aminopeptidase M"[Tiab])</p> <p>Total: 22</p> <p>CD14: #1 AND #3 AND #Filtros</p> <p>((Lymphoma [MeSH] Lymphomas [tiab] OR Sarcoma, Germinoblastic [tiab] OR Germinoblastic Sarcoma [tiab] OR Germinoblastic Sarcomas [tiab] OR Sarcomas, Germinoblastic [tiab] OR Reticulolymphosarcoma [tiab] OR Reticulolymphosarcomas [tiab] OR Germinoblastoma [tiab] OR Germinoblastomas [tiab] OR Lymphoma, Malignant [tiab] OR Lymphomas, Malignant [tiab] OR Malignant Lymphoma [tiab] OR</p>	<p>TCR DELTA: Evaluados: 6 Seleccionados: 1</p>	

Revisión Rápida N° 001-2021. Reactivos de inmunohistoquímica para diagnóstico oncológico de neoplasias hematológicas		Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2020
		Versión: V.01
	Malignant Lymphomas)) AND ("Lipopolysaccharide Receptors"[Mesh] OR "CD14 protein, human" [Supplementary Concept] OR "LPS receptor"[Tiab] OR CD14[Tiab] OR "Lipopolysaccharide Receptors"[Tiab]) Total: 54 CD278: #1 AND #4 AND #Filtros ((Lymphoma [MeSH] Lymphomas [tiab] OR Sarcoma, Germinoblastic [tiab] OR Germinoblastic Sarcoma [tiab] OR Germinoblastic Sarcomas [tiab] OR Sarcomas, Germinoblastic [tiab] OR Reticulolymphosarcoma [tiab] OR Reticulolymphosarcomas [tiab] OR Germinoblastoma [tiab] OR Germinoblastomas [tiab] OR Lymphoma, Malignant [tiab] OR Lymphomas, Malignant [tiab] OR Malignant Lymphoma [tiab] OR Malignant Lymphomas)) AND (CD278[Tiab] OR "ICOS protein, human" [Supplementary Concept] OR "inducible T-cell co-stimulator protein"[Tiab]) Total: 14 TCR DELTA: #1 AND #5 AND #Filtros ((Lymphoma [MeSH] Lymphomas [tiab] OR Sarcoma, Germinoblastic [tiab] OR Germinoblastic Sarcoma [tiab] OR Germinoblastic Sarcomas [tiab] OR Sarcomas, Germinoblastic [tiab] OR Reticulolymphosarcoma [tiab] OR Reticulolymphosarcomas [tiab] OR Germinoblastoma [tiab] OR Germinoblastomas [tiab] OR Lymphoma, Malignant [tiab] OR Lymphomas, Malignant [tiab] OR Malignant Lymphoma [tiab] OR Malignant Lymphomas)) AND ("Genes, T-Cell Receptor delta"[Mesh] OR "Genes, T-Cell Receptor delta"[Tiab] OR "TCR Delta"[Tiab] OR "T Cell Receptor delta Chain Genes"[Tiab] OR "T Cell Receptor delta Chain Genes"[Tiab]) Total: 6	

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

LINFOMA

CD13: Antígeno de línea mieloide

Uso útil en el Diagnóstico diferencial entre Leucemia Mieloide Aguda M0 de Leucemia Linfoide Aguda.¹ Diagnóstico diferencial entre la leucemia mieloide aguda

¹ Thalhammer-Scherrer R, Mitterbauer G, Simonitsch I, Jaeger U, Lechner K, Schneider B, Fonatsch C, Schwarzingler I. The immunophenotype of 325 adult acute leukemias: relationship to morphologic and molecular classification and proposal for a minimal screening program highly predictive for lineage discrimination. Am J Clin Pathol. 2002 Mar;117(3):380-9.

Revisión Rápida N° 001-2021. Reactivos de inmunohistoquímica para diagnóstico oncológico de neoplasias hematológicas		Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2020	Versión: V.01

en pacientes con síndrome de Down (generalmente CD13 +) de un trastorno mieloproliferativo transitorio (generalmente CD13-)

CD14: Es un antígeno de línea mieloide. También se llama receptor de lipopolisacárido (LPS), antígeno de diferenciación de monocitos.

Uso útil en la identificación de monocitos/ macrófagos maduros como Leucemia mielomonocítica crónica y sarcoma histiocítico.²

CD278 (ICOS): Se expresa principalmente en los linfocitos T activados CD4+ y CD8+, regulando la respuesta inmune a través de la regulación de las células T helper foliculares.

Uso útil en el diagnóstico de Linfomas T de origen T helper folicular (Linfoma de Células T angioinmunoblástico y linfoma de células T periférico con inmunofenotipo T helper)³.

TCR DELTA: La expresión del receptor Delta de células T se ve en un subgrupo de células T. El reconocimiento de Linfomas de Células T que se derivan de este subgrupo con expresión de células T delta, es importante por su comportamiento clínico más agresivo. Uso útil en el diagnóstico de Linfomas de Células T derivados de T delta⁴.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Se encontraron referencias en Medline/PubMed publicados en los últimos 10 años; de las cuales al filtrar por revisiones sistemáticas/metaanálisis se obtuvieron referencias que tras la lectura se detallan a continuación.

TECNOLOGÍA	NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DE LA RS/MA	CALIDAD EVIDENCIA
LINFOMA			
CD14	Immunohistochemical analysis of monocytic leukemias: usefulness	En este estudio evaluaron el perfil de expresión inmunohistoquímica de leucemias monocíticas agudas y crónicas. Compararon los patrones de expresión de KLF4 y CD14 con los	Calidad: Baja

² Klco JM, Kulkarni S, Kreisel FH, Nguyen TD, Hassan A, Frater JL. Immunohistochemical analysis of monocytic leukemias: usefulness of CD14 and Kruppel-like factor 4, a novel monocyte marker. Am J Clin Pathol. 2011 May;135(5):720-30. doi: 10.1309/AJCPZ46PMMAWJROT. PMID: 21502426.

³ Marinelli O, Nabissi M, Morelli MB, Torquati L, Amantini C, Santoni G. ICOS-L as a Potential Therapeutic Target for Cancer Immunotherapy. Curr Protein Pept Sci. 2018;19(11):1107-1113. doi: 10.2174/1389203719666180608093913. PMID: 29879883.

⁴ Ciccone E, Grossi CE, Malorni W, Arancia G, Mingari MC, Ferrini S, Moretta A, Moretta L. Human lymphocytes expressing a TCR gamma/delta. Ann Ist Super Sanita. 1990;26(3-4):349-56. PMID: 2151106.

Revisión Rápida N° 001-2021. Reactivos de inmunohistoquímica para diagnóstico oncológico de neoplasias hematológicas		Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2020	Versión: V.01
	of CD14 and Kruppel-like factor 4, a novel monocyte marker⁵	de otros marcadores de uso común en el estudio de las proliferaciones monocíticas, incluidos CD34, CD68 (KP-1) y CD163. En cuanto a leucemias agudas con diferenciación monocítica evaluaron a 53 casos, y observaron la expresión de CD14 en 9 de los 52 casos. Solo 2 casos demostraron positividad para CD14 y CD163. En relación a leucemias mieloides agudas, evaluaron 14 pacientes, los estudios inmunohistoquímicos para CD14 y CD163 fueron negativos en los blastos en todos los casos. En Leucemias mielomonocíticas crónicas, la expresión de CD14 y CD163 estaban presentes en solo 3 (14%) de 22 casos. Concluyen que CD14, junto con CD163, es el marcador más específico para la diferenciación monocítica.	
CD13 y CD14	The immunophenotype of 325 adult acute leukemias: relationship to morphology and molecular classification and proposal for a minimal screening program highly predictive for lineage discrimination⁶	En este estudio inmunofenotipificaron células de médula ósea de 325 adultos con leucemia aguda utilizando un panel de anticuerpos monoclonales. Se estudiaron 254 leucemias mieloides agudas (LMA); 48 leucemias linfoblásticas agudas (LLA) de linaje de células B; 14 LLA de linaje de células T y el resto indiferenciado. La edad de los participantes fue de 16 a 88 años. Los antígenos mieloides expresados más frecuentes fueron CD33, MPO y CD13 en LMA. Se expresó CD13 en 187(73.9%) de LMA y 18(82%) de LMA M0; por el contrario CD14 se expresó en 71 (29.2%) y 0(0%) respectivamente. Los marcadores más valiosos para diferenciar entre los subtipos M0 de LMA con mieloperoxidasa negativa y LMA fueron CD13, CD33 y	Calidad: Baja

⁵ Klco JM, Kulkarni S, Kreisel FH, Nguyen TD, Hassan A, Frater JL. Immunohistochemical analysis of monocytic leukemias: usefulness of CD14 and Kruppel-like factor 4, a novel monocyte marker. Am J Clin Pathol. 2011 May;135(5):720-30.

⁶ Thalhammer-Scherrer R, Mitterbauer G, Simonitsch I, Jaeger U, Lechner K, Schneider B, Fonatsch C, Schwarzinger I. The immunophenotype of 325 adult acute leukemias: relationship to morphologic and molecular classification and

Revisión Rápida N° 001-2021. Reactivos de inmunohistoquímica para diagnóstico oncológico de neoplasias hematológicas		Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2020	Versión: V.01
		CD117, típico de M0. CD14 se asoció a subtipos LMA M4	
CD13 y CD14	Acute myeloid leukaemia M0: haematological, immunophenotypic and cytogenetic characteristics and their prognostic significance: an analysis in 241 patients⁷	Este estudio evaluó las características hematológicas, inmunofenotípicas y citogenéticas de 241 pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) M0, incluidos 58 niños. Evaluaron diversos marcadores inmunofenotípicos a través de citometría de flujo. Los niños menores de 3 años y los adultos entre 60 y 70 años fueron los más afectados. El marcador CD13 se expresó en el 56% en grupos de niños y 83% de adultos. A diferencia de CD14 que se expresó en 0% de niños y 6% de adultos. CD13 se expresó en el 80% de los pacientes, siendo más frecuente en adultos.	Calidad: Baja
ICOS	Application of a 5 Marker Panel to the Routine Diagnosis of Peripheral T-Cell Lymphoma With T-Follicular Helper Phenotype⁸	En este estudio evaluaron la utilidad de un panel inmunohistoquímico de 5 marcadores (CD10, BCL6, PD-1, CXCL13 e ICOS) para la identificación de linfomas de células T de tipo angioinmunoblástico (LCT-A) y no específico (LCT-NoE). Se evaluó 22 casos de LCT-A y 29 LCT-NoE. La expresión de ICOS resultó útil para distinguir los casos de hiperplasia reactiva (donde la expresión está en las células T del centro germinal) de los casos de AITL con folículos hiperplásicos (donde la expresión estaba en las células neoplásicas distribuidas de manera perifolicular). De los 5 marcadores, ICOS fue expresado con más frecuencia en el LCT-A	Calidad: Baja

proposal for a minimal screening program highly predictive for lineage discrimination. Am J Clin Pathol. 2002 Mar;117(3):380-9.

⁷ Béné MC, Bernier M, Casasnovas RO, Castoldi G, Doekharan D, van der Holt B, Knapp W, Lemez P, Ludwig WD, Matutes E, Orfao A, Schoch C, Sperling C, van't Veer MB. Acute myeloid leukaemia M0: haematological, immunophenotypic and cytogenetic characteristics and their prognostic significance: an analysis in 241 patients. Br J Haematol. 2001 Jun;113(3):737-45.

⁸ Basha BM, Bryant SC, Rech KL, Feldman AL, Vrana JA, Shi M, Reed KA, King RL. Application of a 5 Marker Panel to the Routine Diagnosis of Peripheral T-Cell Lymphoma With T-Follicular Helper Phenotype. Am J Surg Pathol. 2019 Sep;43(9):1282-1290.

Revisión Rápida N° 001-2021. Reactivos de inmunohistoquímica para diagnóstico oncológico de neoplasias hematológicas		Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2020	Versión: V.01
		20/22 (91%), y en el LCT-NoE (15/29)(52%). La positividad de ICOS fue específica de los linfomas de células T y no fue positiva en ninguno de los linfomas de células B que los investigadores analizaron. La expresión de ICOS resultó útil para distinguir los casos de hiperplasia reactiva de los casos de LCT-A con folículos hiperplásicos.	
ICOS	The inducible T-cell co-stimulator molecule is expressed on subsets of T cells and is a new marker of lymphomas of T follicular helper cell-derivation⁹	Las células T auxiliares foliculares residen en la zona clara de los centros germinales y se consideran la célula de origen del linfoma angioinmunoblástico de células T. En este estudio investigaron el patrón de expresión de la proteína ICOS mediante técnicas basadas en inmunohistoquímica en secciones de rutina de 20 tejidos linfoides normales y 633 linfomas humanos. Los linfomas de células B no Hodgkin fueron ICOS negativos. En Linfomas periféricos de células T (PTCL), la expresión más consistente de ICOS se observó en Linfoma angioinmunoblástico de células T (AITL) (85/86 muestras), en PTCL de la variante folicular (18/18 casos), y en una porción descrita de PTCL-No específicos con 24 de 56 casos. Su expresión restringida al linfoma angioinmunoblástico de células T y una proporción de linfomas periféricos de células T podría incluirse en los paneles diagnósticos.	Calidad: Baja
TCR DELTA	Diagnostic role of tests for T cell receptor	El reordenamiento del gen del receptor de células T (TCR) es un evento importante en la ontogenia de las células T que le permite reconocer antígenos	Calidad: No evaluable

⁹ Marafioti T, Paterson JC, Ballabio E, Chott A, Natkunam Y, Rodriguez-Justo M, Plonquet A, Rodriguez-Pinilla SM, Klapper W, Hansmann ML, Pileri SA, Isaacson PG, Stein H, Piris MA, Mason DY, Gaulard P. The inducible T-cell co-stimulator molecule is expressed on subsets of T cells and is a new marker of lymphomas of T follicular helper cell-derivation. Haematologica. 2010 Mar;95(3):432-9.

Revisión Rápida N° 001-2021. Reactivos de inmunohistoquímica para diagnóstico oncológico de neoplasias hematológicas		Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2020	Versión: V.01
	(TCR) genes¹⁰	específicamente. Esta revisión narrativa tuvo como objetivo evaluar la expresión genética de los TCR. En la expresión del TCR delta dentro de los análisis genéticos clonales. En células B no se expresó en ninguna célula. En células linfoblásticas malignas, TCR Delta se expresó en aproximadamente 75%.	

a. Análisis de la evidencia

CD13 y CD14:

El estudio de Klco et al evaluó el perfil de expresión inmunohistoquímica de leucemias monocíticas agudas y crónicas, el estudio realizó una buena clasificación de casos, usando los criterios FAB para LMA. Compararon los patrones de expresión de KLF4 y CD14 con los de otros marcadores de uso común en el estudio de las proliferaciones monocíticas, incluidos CD34, CD68 (KP-1) y CD163. El análisis inmunohistoquímico se realizó en secciones de 4 µm de espesor utilizando los anticuerpos mencionados. En las leucemias agudas monocíticas se observó CD14 en 9/52 casos, en leucemias mieloides agudas CD14 fue negativo. En Leucemias mielomonocíticas crónicas, la expresión de CD14 y CD163 estaban presentes en solo 3 (14%) de 22 casos. Los autores concluyen que CD14, junto con CD163, es el marcador más específico para la diferenciación monocítica. Las limitaciones de este estudio son debido al sesgo en la prueba índice (no cegamiento), así como el número limitado de muestras.

El estudio de Thalhammer et al, inmunofenotipificaron las células de médula ósea de 325 adultos con leucemia aguda utilizando un panel de anticuerpos monoclonales. En este estudio evaluaron 254 leucemias mieloides agudas (LMA); 48 leucemias linfoblásticas agudas (LLA) de linaje de células B; 14 LLA de linaje de células T y el resto indiferenciado. Los antígenos mieloides expresados más frecuentes fueron CD33, MPO y CD13 en LMA. Los marcadores más valiosos para diferenciar entre los subtipos M0 de LMA con mieloperoxidasa negativa y LMA fueron CD13, CD33 y CD117, típico de M0. CD14 se asoció a subtipos LMA M4. Los autores consideran que el examen inmunoespecífico podría ser una herramienta de detección rentable y altamente predictiva para predecir la diferenciación de linaje de las leucemias agudas. El estudio realizó un buen control y definición de casos, sin embargo no realizó un cálculo de tamaño de muestra y no puede ser extrapolable a otras realidades.

El estudio de Bene et al. evaluó las características hematológicas, inmunofenotípicas y citogenéticas de 241 pacientes con leucemia mieloides aguda (LMA) M0, incluidos 58 niños. El marcador CD13 se expresó en la mitad de niños y en un 83% de adultos. El marcador CD14 no se expresó en niños y un poco porcentaje de adultos. Al ser un estudio observacional, la evidencia no aumentó. El estudio realizó un buen control y definición de casos.

¹⁰ Hodges E, Krishna MT, Pickard C, Smith JL. Diagnostic role of tests for T cell receptor (TCR) genes. J Clin Pathol. 2003 Jan;56(1):1-11.

Revisión Rápida N° 001-2021. Reactivos de inmunohistoquímica para diagnóstico oncológico de neoplasias hematológicas

Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2021

Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)

Elaboración: 2020

Versión: V.01

ICOS

El estudio de Shi et al, evaluaron la utilidad de un panel inmunohistoquímico de 5 marcadores (CD10, BCL6, PD-1, CXCL13 e **ICOS**) para la identificación de linfomas de células T de tipo angioinmunoblástico (LCT-A) y no específico (LCT-NoE). Se evaluó 22 casos de LCT-A y 29 LCT-NoE. ICOS fue expresado en 91% de los LCT-A, y 52% de LCT-NoE. La positividad de ICOS fue específica de los linfomas de células T y no fue positiva en ninguno de los linfomas de células B. La expresión de ICOS resultó útil para distinguir los casos de hiperplasia reactiva de los casos de LCT-A con folículos hiperplásicos. Al ser un estudio observacional, la evidencia no aumentó. El estudio realizó una selección de series de casos, por lo que puede ser no representativo de otras poblaciones.

El estudio de Marafioti et al, realizaron una adecuada selección de casos para linfomas humanos (20 tejidos linfoides normales y 633 linfomas). Los linfomas de células B no Hodgkin fueron ICOS negativos. En Linfomas periféricos de células T (PTCL), la expresión más consistente de ICOS se observó en Linfoma angioinmunoblástico de células T (AITL) en gran frecuencia, en PTCL de la variante folicular en todos los casos, y en una porción descrita de PTCL-No específicos en la mitad de casos. Su expresión restringida al linfoma angioinmunoblástico de células T y una proporción de linfomas periféricos de células T podría incluirse en los paneles diagnósticos, al tener un espectro histológico de linfomas derivados T más amplios de lo conocido. Al ser un estudio observacional, la evidencia no aumentó a pesar de los adecuados criterios diagnósticos realizados.

TCR-DELTA

El estudio de Hodges et al, realizaron una revisión narrativa que tuvo como objetivo evaluar la expresión genética de los TCR. En células B no se expresó en ninguna célula el marcador TCR. En células linfoblásticas malignas, TCR Delta se expresó en aproximadamente 75%. El estudio al ser una revisión narrativa no se puede evaluar la calidad de evidencia.

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Los marcadores inmunohistoquímicos CD13, CD14 están disponibles en el mercado peruano, y según lo comunicado por el departamento solicitante y búsqueda en laboratorios peruanos estos se están comercializando. CD278 y TCR DELTA según informaron laboratorios peruanos actualmente no se comercializan.

VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS

El costo de los productos se resume en la siguiente tabla:

Tecnología	Proveedor	Presentación	Costo unitario
CD13	BioMaxin	7 ml	S/ 2700.00
CD13	Roche	5 ml	S/ 826.00
CD14	BioMaxin	7 ml	S/ 2700.00
CD14	Roche	5 ml	S/ 820.00

Revisión Rápida N° 001-2021. Reactivos de inmunohistoquímica para diagnóstico oncológico de neoplasias hematológicas			Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2021
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)			Elaboración: 2020
			Versión: V.01
CD 278 (ICOS)	BioMaxin	7 ml	Aún no comercializado
CD 278 (ICOS)	Roche	7 ml	Aún no comercializado
TCR DELTA	BioMaxin	7 ml	Aún no comercializado
TCR DELTA	Roche	7 ml	Aún no comercializado

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

TECNOLOGÍA	INDICACIONES APROBADAS
	DIGEMID
CD13, CD14, CD278, TCR DELTA	<p>El uso de los kits para detección de mutaciones por medio del panel NGS está aprobado y avalado por DIGEMID, pues de acuerdo a la Primera Disposición Complementaria Transitoria del D.S. N° 001-2012-SA donde establece que los dispositivos médicos de diagnóstico in vitro, no requieren registro sanitario.</p> <p>La Resolución Ministerial (RM) 116-118/MINSA ¹¹ que aprueba la directiva administrativa N 249-Minsa/2018/DIGEMID "Gestión del Sistema Integrado de Suministro Público de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios - SISMED". establece que todo insumo (productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios) debe ser registrado en el SISMED Institucional (Sistema de Suministro Público de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios-SISMED) y su gestión está a cargo de Farmacia. Es por ello que el presente insumo deberá contar con un registro SISMED, y cumplir con requisitos del proceso especificado en la resolución ministerial anteriormente mencionada.</p>

X. DISCUSIÓN

Tomando los criterios para un marco de valor de la Health Technology Assessment International (2018)¹² para la toma de decisiones y formulación de la recomendación, se describe:

Se encontró estudios observacionales, no se encontraron revisiones sistemáticas ni

¹¹ Ministerio de Salud. Resolución Ministerial 116-2018/MINSA. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2018/RM_116-2018.pdf

¹² Pichon-Riviere, A., Garcia-Marti, S., Oortwijn, W., Augustovski, F., & Sampietro-Colom, L. (2019). Definiendo el valor de las tecnologías sanitarias en Latino-América: Desarrollo de marcos de valor para informar la priorización de recursos sanitarios. *International Journal of Technology Assessment in HealthCare*, 35(1), 69-74.

Revisión Rápida N° 001-2021. Reactivos de inmunohistoquímica para diagnóstico oncológico de neoplasias hematológicas	Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2020	Versión: V.01

estudios diagnóstico.

La calidad de evidencia evaluada con metodología GRADE fue baja en todos los estudios, considerando el diseño de estudio observacional, y por un bajo tamaño de muestra pero una adecuada selección no hubo variaciones en la puntuación. Esta valoración de la calidad indica que los valores diagnósticos encontrados pueden ser sustancialmente diferentes al efecto que pueda tener en el mundo real.

La magnitud del beneficio es a favor, pues considerando que no existen pruebas en INEN que evalúen las patologías solicitadas, estos marcadores CD13, CD14, ICOS y TCR Delta puede ser beneficioso.

El impacto económico de esta prueba para el INEN es incierto, es necesario realizar un análisis de impacto presupuestario para estimar cuantitativamente el gasto sanitario del uso de esta prueba en la población con linfomas.

La incorporación de esta tecnología supone un impacto probablemente positivo en la equidad al considerar que poblaciones con enfermedades frecuentes y poco frecuentes puedan ser atendidos y diagnosticados para un tratamiento adecuado, evitando el infradiagnóstico.

CD13 y CD14:

Los estudios que evaluaron CD13 y CD14 se enfocaron en población con linfomas de células B maduras, pues la expresión de CD13 y CD14 se asociaban típicamente con el linaje de células mieloides, pero también se expresa en pequeños subconjuntos de células B normales.

Un estudio evaluó las características hematológicas, inmunofenotípicas y citogenéticas de 241 pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) M0, incluidos 58 niños. Evaluaron diversos marcadores inmunofenotípicos. Los niños menores de 3 años y los adultos entre 60 y 70 años fueron los más afectados. El marcador CD13 se expresó en el 56% en grupos de niños y 83% de adultos jóvenes. A diferencia de CD14 que se expresó en 0% de niños y 6% de adultos, este estudio concluye que el uso de CD13 es útil pues se expresa en aproximadamente el 80% de los pacientes, siendo CD13 expresado en menor frecuencia en niños que adultos.

Adicionalmente se encontró que en el 2000, la Clinical Citometry Society ¹³ realizó un consenso de expertos para conocer el número óptimo requerido para diagnóstico. De ello encontraron que para la leucemia aguda 10 marcadores (CD10, CD19, CD13, CD33, CD34, CD45, CD7, CD14, CD3, y HLADR) fueron considerados esenciales por el 75% de los participantes para la caracterización inicial del linaje de leucemia.

ICOS

Los dos estudios que se encontraron de la evaluación de ICOS para Linfomas T de origen T helper folicular (Linfoma de Células T angioinmunoblástico, linfoma de células T periférico con inmunofenotipo T helper).

¹³ Braylan RC, Orfao A, Borowitz MJ, Davis BH. Optimal number of reagents required to evaluate hematology neoplasias: results of an international consensus meeting. Cytometry. 2001 Feb 15;46(1):23-7.

Revisión Rápida N° 001-2021. Reactivos de inmunohistoquímica para diagnóstico oncológico de neoplasias hematológicas	Código: UFETS-INEN.RR N° 001-2021	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2020	Versión: V.01

La positividad de ICOS fue específica de los linfomas de células T y no fue positiva en ninguno de los linfomas de células B. En LCT-periféricos, la expresión más consistente de ICOS se observó en LCT-A (85/86 muestras), en PTCL de la variante folicular (18/18 casos), y en una porción descrita de PTCL-NOS con 24 de 56 casos.

TCR DELTA

El estudio que se encontró mencionaba que, en linfoblásticas malignas, TCR Delta se expresó en aproximadamente 75% de ellos, a diferencia por ejemplo de células inmaduras o células B. El departamento solicitante manifestó que este inmunomarcador lo tienen por citometría de flujo que está analizándose para linfomas y leucemias.

XI. CONCLUSIONES

- Dentro de la búsqueda, se encontró evidencia del uso de los marcadores para diferenciación de leucemias de diferentes estirpes usando CD13, CD14 y CD278 (ICOS), respecto a TCR DELTA la información era de baja calidad (reporte de casos).
- Las leucemias mieloides agudas con diferenciación mínima (F0) expresan CD13 y carecen de antígenos de diferenciación mieloides más madura como CD14.
- La sensibilidad para el diagnóstico de linfoma linfoplasmocítico para el marcador CD13 fue 88.3% (IC al 95%: 80.8-93.6) y la especificidad fue 87.9% (IC al 95%: 85.6-90.0).
- El marcador CD14 de linfomas no Hodgkin de células B obtuvo una sensibilidad que varió de 40% a 80%, y la especificidad fue de 85% a 90%.
- El marcador CD14, es el marcador más específico para la diferenciación monocítica madura.
- ICOS es un marcador útil en el diagnóstico de Linfomas T de origen T helper folicular y no se expresa en linfomas de células B.
- TCR Delta es un marcador útil en el diagnóstico de linfomas de células T derivados delta.
- Debido que los inmunomarcadores CD13, CD14 y TCR DELTA, se tiene en citometría de flujo pues se están analizando para linfomas y leucemias, se recomienda el uso del reactivo ICOS. De incorporarse debe tener un registro SIMED.