



PERÚ

Sector  
Salud

Instituto Nacional de  
Enfermedades Neoplásicas



“Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres”  
“Año de la universalización de la salud”

# INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

## EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 011-2020

### REACTIVOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS – CÁNCER DE PULMÓN, DE PIEL NO MELANOMA Y DE PRÓSTATA

JEFATURA INSTITUCIONAL

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Lima, 15 de diciembre del 2020

Revisión Rápida N° 011-2020. REACTIVOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA  
PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS –  
CÁNCER DE PULMÓN, DE PIEL NO MELANOMA, DE PRÓSTATA

Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2020

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:**

Fradis Gil-Olivares

**Fuente de financiación:**

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

**Conflicto de intereses:**

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

**Citación:**

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

UFETS-INEN. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 011-2020. Reactivos de inmunohistoquímica para el diagnóstico diferencial de pacientes oncológicos – cáncer de pulmón, de piel no melanoma, de próstata. Lima, diciembre de 2020.

**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>  
[mesadepartesvirtualufets@inen.sld.pe](mailto:mesadepartesvirtualufets@inen.sld.pe)

**Revisión Rápida N° 011-2020. REACTIVOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA  
PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS –  
CÁNCER DE PULMÓN, DE PIEL NO MELANOMA, DE PRÓSTATA**

Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2020

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 .....	6
A.	PREGUNTA CLÍNICA.....	6
B.	RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR .....	7
V.	INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA .....	9
VI.	RESUMEN DE LA EVIDENCIA .....	10
VIII.	RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS .....	21
IX.	RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO .....	22
A.	AGENCIAS REGULADORAS .....	22
X.	DISCUSIÓN.....	22
XI.	CONCLUSIONES.....	24

**Revisión Rápida N° 011-2020. REACTIVOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS – CÁNCER DE PULMÓN, DE PIEL NO MELANOMA, DE PRÓSTATA**

Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2020

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

Elaboración: 2020

Versión: V.01

**I. RESUMEN EJECUTIVO**

1. El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), al ser la entidad de Perú de máxima complejidad para el manejo de enfermedades oncológicas, necesita contar con diversos exámenes de diagnóstico diferencial.
2. Consciente de ello, el Departamento del Equipo Funcional de Patología Quirúrgica y Necropsia del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, realizó una solicitud de nuevos reactivos de inmunohistoquímica para diagnóstico oncológico.
3. El presente informe incluye en un primer momento la revisión rápida realizada a los grupos de reactivos de inmunohistoquímica de cáncer de pulmón (BAP 1 y BER-EP4), cáncer de piel no melanoma (BER-EP4) y cáncer de próstata (NKX3.1 y ERG). Para ello; se realizó una búsqueda sistemática, un análisis, síntesis de la evidencia y conclusiones para cada uno de los reactivos de inmunohistoquímica.
4. En un segundo momento, se estableció una discusión de panel en la cual participaron todos los grupos de interés (Representantes de la jefatura institucional, del equipo de gestión y áreas administrativas involucradas y del departamento solicitante). En dicha reunión se mostró la evidencia encontrada y se reforzó las conclusiones del informe con los aportes de las áreas antes mencionadas.
5. Finalmente, la UFETS en consenso con el Comité de ETS, emite opinión favorable para el uso de la tecnología del marcador BAP1 y BER-EP4 en el diagnóstico diferencial de mesotelioma maligno; el uso de BER-EP4 en el caso de probable diagnóstico de carcinoma de células o carcinoma escamoso y el uso de los marcadores Nkx3.1 y ERG cuando se sospeche una neoplasia metastásica de probable origen prostático.

<b>Revisión Rápida N° 011-2020. REACTIVOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS – CÁNCER DE PULMÓN, DE PIEL NO MELANOMA, DE PRÓSTATA</b>		Código: <b>UFETS-INEN.RR N° 011-2020</b>
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2020	Versión: V.01

## 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 oncológico.

## III. DATOS DE LA SOLICITUD

<b>Intervención solicitada:</b>	Pruebas reactivas de inmunohistoquímica para diagnóstico diferencial oncológico
<b>Indicación específica:</b>	A) Diagnóstico diferencial en cáncer de pulmón con BAP-1 y BER-EP4. B) Diagnóstico diferencial en cáncer de piel no melanoma con BER-EP4 C) Diagnóstico diferencial en cáncer de próstata con ERG y NKX3.1
<b>Población</b>	A) El cáncer de pulmón es el sexto cáncer más común y la segunda causa de muerte por cáncer en el Perú. Según las estadísticas de Globocan, en 2018 se proyectaron 3210 casos nuevos y 2844 muertes, con tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas de 9,5 y 8,9, respectivamente, y una razón mortalidad-incidencia de 0,93 <sup>1</sup> . B) El cáncer de piel no melanoma tiene una tasa de incidencia mundial de 11.0 <sup>2</sup> C) El cáncer de próstata tiene una tasa de incidencia mundial de 30.7 <sup>3</sup>

<sup>1</sup> Ruiz R, Galvez-Nino M, Poquioma E, Limache-García A, Amorin E, Olivera M, Valdiviezo N, Trejo JM, Heredia A, Sarria G, Aguilar A, Ruez L, Neciosup SP, Gomez HL, Payet E, Mas L. Lung Cancer in Peru. J Thorac Oncol. 2020 Jun;15(6):891-898. doi: 10.1016/j.jtho.2020.01.018. PMID: 32471564.

<sup>2</sup> Globocan. [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=10&group\\_cancer=1&include\\_nmssc=1&include\\_nmssc\\_other=0&type\\_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type\\_sort=0&type\\_nb\\_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=0&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D)

<sup>3</sup> Globocan. [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=10&group\\_cancer=1&include\\_nmssc=1&include\\_nmssc\\_other=0&type\\_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type\\_sort=0&type\\_nb\\_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2020&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=0&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D)

**Revisión Rápida N° 011-2020. REACTIVOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS – CÁNCER DE PULMÓN, DE PIEL NO MELANOMA, DE PRÓSTATA**

Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2020

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

Elaboración: 2020

Versión: V.01

**IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN****a. PREGUNTA CLÍNICA****SECCIÓN: CÁNCER DE PULMÓN**

En pacientes con cáncer de pulmón, ¿Cuál es la utilidad de las pruebas de inmunohistoquímica de BAP 1 y BER-EP4?

<b>P</b>	Pacientes con cáncer de pulmón
<b>I</b>	1: BAP 1 2: BER-EP4
<b>C</b>	Biopsia y diagnóstico histológico
<b>O</b>	Utilidad diagnóstica u otros desenlaces

**SECCIÓN: CÁNCER DE PIEL NO MELANOMA.**

En pacientes con cáncer de piel no melanoma, ¿Cuál es la utilidad de las pruebas de inmunohistoquímica de BER-EP4?

<b>P</b>	Pacientes con cáncer de piel no melanoma
<b>I</b>	1: BER-EP4
<b>C</b>	Biopsia y diagnóstico histológico
<b>O</b>	Utilidad diagnóstica u otros desenlaces

**SECCIÓN: CÁNCER DE PRÓSTATA.**

En pacientes con cáncer de próstata ¿Cuál es la utilidad de las pruebas de inmunohistoquímica de ERG y Nkx3.1?

<b>P</b>	Pacientes con cáncer de próstata
<b>I</b>	1: ERG 2: Nkx3.1
<b>C</b>	Biopsia y diagnóstico histológico
<b>O</b>	Utilidad diagnóstica u otros desenlaces

ey=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\_group=0&ages\_group%5B%5D=0&ages\_group%5B%5D=17&nb\_items=10&group\_cancer=1&include\_nmsc=1&include\_nmsc\_other=0&type\_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type\_sort=0&type\_nb\_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D

<b>Revisión Rápida N° 011-2020. REACTIVOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS – CÁNCER DE PULMÓN, DE PIEL NO MELANOMA, DE PRÓSTATA</b>		<b>Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2020</b>
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 incluyó a todos los estudios publicados sin límite de antigüedad

### Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones en el idioma ni en periodo de publicación. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta noviembre de 2020.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
<b>CÁNCER DE PULMÓN</b>		
<b>PUBMED</b>	<b>Árbol de búsqueda</b>  <b>Población:</b> <b>#1:</b> (("cancer"[Tiab] OR "neoplasm"[Tiab] OR "malignancy"[Tiab] OR "tumor"[Tiab] OR "carcinoma"[Tiab] OR "adenocarcinoma"[MeSH] OR "adenocarcinoma"[Tiab] OR "lymphoma"[Tiab] OR "tumorigenesis"[Tiab] OR "carcinogenesis"[Tiab])) AND (((lung cancer[Title/Abstract] OR neoplasms*[Title/Abstract]) OR neoplasms[MeSH Terms]))	<b>MET/RS</b>  <b>BAP1: 1</b>  <b>BER-EP4: 0</b>

<b>Revisión Rápida N° 011-2020. REACTIVOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS – CÁNCER DE PULMÓN, DE PIEL NO MELANOMA, DE PRÓSTATA</b>		<b>Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2020</b>
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2020	Versión: V.01

	<b>Intervención:</b> <b>BAP1: #2</b> (BRCA1-Associated Protein 1[Title/Abstract]) OR (BAP1[Title/Abstract])  <b>BER-EP4: #3</b> Ber-EP4[Title/Abstract]  <b>Búsqueda final:</b>  <b>BAP1: #1 AND #2 = 130 Resultados</b>  <b>BER-EP4: #1 AND #3 = 55 Resultados</b>  <b>Fecha de búsqueda: 12 de Noviembre de 2020</b>	
<b>CÁNCER DE PIEL NO MELANOMA</b>		
<b>PUBMED</b>	<b>Árbol de búsqueda</b>  <b>Población:</b> <b>#1:</b> (("cancer"[Tiab] OR "neoplasm"[Tiab] OR "malignancy"[Tiab] OR "tumor"[Tiab] OR "carcinoma"[Tiab] OR "adenocarcinoma"[MeSH] OR "adenocarcinoma"[Tiab] OR "lymphoma"[Tiab] OR "tumorigenesis"[Tiab] OR "carcinogenesis"[Tiab])) AND ((non-melanoma skin cancer[Title/Abstract]) OR (Head and Neck Neoplasms[MeSH Terms]))  <b>Intervención:</b> <b>BER-EP4: #2</b> Ber-EP4[Title/Abstract]  <b>Búsqueda final:</b>  <b>PDX-1: #1 AND #2 = 47 Resultados</b>  <b>Fecha de búsqueda: 12 de noviembre de 2020</b>	<b>MET/RS</b>  <b>BER-EP4:</b> 0
<b>CÁNCER DE PRÓSTATA</b>		
<b>Pubmed</b>	<b>Árbol de búsqueda</b>  <b>Población:</b> <b>#1:</b> ((((((carcinoma[Title/Abstract]) OR (tumor[Title/Abstract])) OR (malignancy[Title/Abstract])) OR (neoplasm[Title/Abstract])) OR (cancer[Title/Abstract])) OR (Prostatic Neoplasms[Title/Abstract])) OR (Prostatic Neoplasms[MeSH Terms])	<b>MET/RS</b>  <b>ERG: 14</b>  <b>NKX3.1:</b> 01

**Revisión Rápida N° 011-2020. REACTIVOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA  
PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS –  
CÁNCER DE PULMÓN, DE PIEL NO MELANOMA, DE PRÓSTATA**
**Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2020**

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

Elaboración: 2020

Versión: V.01

	<p><b>Intervención:</b></p> <p><b>ERG: #2</b> ((((((erg oncogene[Title/Abstract]) OR (ERG protein, human[MeSH Terms])) OR (ERG protein, human[Supplementary Concept])) OR (Erg oncogene protein, human[Title/Abstract])) OR (transforming protein ERG, human[Title/Abstract])) OR (v-ets erythroblastosis virus E26 oncogene like (avian) protein, human[Title/Abstract])) OR (transcriptional regulator ERG protein, human[Title/Abstract])</p> <p><b>Nkx3.1: #3</b> ((NKX3-1 protein, human[MeSH Terms]) OR (NKX3-1 protein, human[Supplementary Concept])) OR (NKX3-1 protein, human[Title/Abstract])</p> <p><b>Búsqueda final:</b></p> <p><b>TMPRSS2: ERG: #1 AND #2 = 1296</b> Resultados</p> <p><b>Nkx3-1: #1 AND #3 = 268</b> Resultados</p> <p><b>Fecha de búsqueda: 12 Noviembre de 2020</b></p>	
--	---	--

## V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

La inmunohistoquímica (IHQ) es un procedimiento histopatológico. Se basa en la utilización de anticuerpos que mediante reacciones antígeno-anticuerpo permiten identificar marcadores antigénicos en los tejidos embebidos en parafina y que luego se observan en el microscopio óptico. Esta técnica tiene más de 70 años de historia pero su uso en la patología quirúrgica, para el estudio de biopsias, se estableció en 1990. En la actualidad se ha logrado la automatización del método inmunohistoquímico con anticuerpos mono y/o policlonales de calidad internacional. Esto permite una determinación más segura y estandarizada, en tiempos optimizados, con la consecuente mayor rapidez para la obtención de los resultados.<sup>4 5</sup>

Las pruebas inmunohistoquímicas se usan para ayudar a diagnosticar enfermedades como el cáncer. También se utilizan para ayudar a diferenciar entre tipos de cáncer. Si bien su aplicación se ha vuelto extensiva en el cáncer de mama. Se ha encontrado estudios en los cuales estas pruebas pueden

<sup>4</sup> Ramos-Vara JA. Principles and Methods of Immunohistochemistry. Methods Mol Biol. 2017;1641:115-128. doi: 10.1007/978-1-4939-7172-5\_5. PMID: 28748460

<sup>5</sup> Sukswai N, Khoury JD. Immunohistochemistry Innovations for Diagnosis and Tissue-Based Biomarker Detection. Curr Hematol Malig Rep. 2019 Oct;14(5):368-375. doi: 10.1007/s11899-019-00533-9. PMID: 31338668

**Revisión Rápida N° 011-2020. REACTIVOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS – CÁNCER DE PULMÓN, DE PIEL NO MELANOMA, DE PRÓSTATA**

Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2020

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

Elaboración: 2020

Versión: V.01

ser útiles en identificar tipos u subtipos de cáncer en otras enfermedades oncológicas como pueden ser pulmón, piel o próstata.<sup>6 7 8</sup>

En el caso de cáncer de pulmón se ha identificado la importancia de BAP1 en casos específicos de los mesoteliomas y su mutación también se ha asociado a un alto riesgo de enfermedad así como establecer diagnósticos diferenciales en enfermedades oncológicas pulmonares. En el caso de Ber-EP4 se ha identificado en la mayoría de células epiteliales a excepción del epitelio escamoso y del mesotelio: por ello, se ha planteado como marcadores útiles en los diagnósticos diferenciales de adenocarcinoma pulmonar y el mesotelioma.

El Ber-EP4 también está siendo de utilidad en algunos cánceres de piel no melanoma debido a que su adherencia epitelial/EPCAM no se da en epitelio escamoso ni mesotelio. Por este motivo, se ha planteado su utilidad en el diagnóstico diferencial entre el carcinoma de células basales y carcinoma escamoso.

En el caso de cáncer de próstata también se han identificado diversos marcadores de inmunohistoquímica útiles. Dentro de ellos ha resaltado la importancia de ERG (ETS-related gen) y NKX3.1. Con respecto a ERG, se le ha descrito como un miembro de la familia de factores de transcripción específicos de transformación eritroblástica, su expresión es observada en el cáncer de próstata con rearrreglos genéticos TMPRSS2-ERG y por ello se le propone como útil en el diagnóstico de adenocarcinoma prostático con PIN de alto grado y carcinoma neuroendocrino de próstata. Por otro lado, el NKX3.1 es una proteína prostática específica y que se ha identificado su utilidad como marcador altamente específico para el diagnóstico de cáncer prostático y otras neoplasias metastásicas que se originan en la próstata

## 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 y estudios primarios se obtuvieron referencias que tras la lectura se detallan a continuación.

<sup>6</sup> Tan WCC, Nerurkar SN, Cai HY, Ng HHM, Wu D, Wee YTF, Lim JCT, Yeong J, Lim TKH. Overview of multiplex immunohistochemistry/immunofluorescence techniques in the era of cancer immunotherapy. *Cancer Commun (Lond)*. 2020 Apr;40(4):135-153. doi: 10.1002/cac2.12023. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32301585; PMCID: PMC7170662.

<sup>7</sup> Bellizzi AM. An Algorithmic Immunohistochemical Approach to Define Tumor Type and Assign Site of Origin. *Adv Anat Pathol*. 2020 May;27(3):114-163. doi: 10.1097/PAP.0000000000000256. PMID: 32205473; PMCID: PMC7700753.

<sup>8</sup> Tan WCC, Nerurkar SN, Cai HY, Ng HHM, Wu D, Wee YTF, Lim JCT, Yeong J, Lim TKH. Overview of multiplex immunohistochemistry/immunofluorescence techniques in the era of cancer immunotherapy. *Cancer Commun (Lond)*. 2020 Apr;40(4):135-153. doi: 10.1002/cac2.12023. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32301585; PMCID: PMC7170662.

**Revisión Rápida N° 011-2020. REACTIVOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS – CÁNCER DE PULMÓN, DE PIEL NO MELANOMA, DE PRÓSTATA**
**Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2020**

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

Elaboración: 2020

Versión: V.01

TECNOLOGÍA	NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DE LA RS/MA O ESTUDIO PRIMARIO	CALIDAD EVIDENCIA
<b>CÁNCER DE PULMÓN</b>			
BAP1	Prognostic and Clinicopathological Significance of BAP1 Protein Expression in Different Types of Cancer—A Meta-Analysis <sup>9</sup>	El metanálisis incluyó 26 estudios (8043 pacientes). El “Hazard Ratio” (HR) de la expresión de BAP1 y la supervivencia general (SG) fue de 0,83 (intervalo de confianza [IC] 95%: 0,61-1,12) con heterogeneidad (I <sup>2</sup> = 85,8%, p <0,001), lo que indicó que la expresión de BAP1 no tuvo un impacto evidente en la supervivencia del paciente en la cohorte de todos los cánceres. Ello varía cuando se hace el análisis por cánceres específicos. La expresión de BAP1 fue un factor determinante favorable para la SG en el carcinoma de células renales de células claras (HR = 0,57, IC del 95%: 0,47 a 0,69), cáncer de pulmón de células no pequeñas (HR = 0,55, IC del 95%: 0,32 a 0,96) y melanoma uveal (HR = 0,41, IC del 95%: 0,27–0,62), mientras que la alta expresión de BAP1 se asoció con un peor resultado en el mesotelioma pleural maligno (HR = 2,03, IC del 95%: 1,67–2,47).	BAJA
	New Markers for Separating Benign From Malignant Mesothelial Proliferations <sup>10</sup>	El estudio hace una revisión de la literatura de los nuevos marcadores que permitan diferenciar las proliferaciones benignas de los mesoteliomas malignos. Identifica a p16 fluorescence in situ hybridization (FISH) y las pruebas de inmunohistoquímica de RCA1-associated protein 1 (BAP1). Con respecto a estos marcadores se encontró que ambos tienen limitada sensibilidad; sin embargo, su especificidad puede llegar a 100% para detectar los mesoteliomas malignos.	BAJA
	Recent	El estudio analiza las proliferaciones	BAJA

<sup>9</sup> Wang Z, Wang XY, Li J, Zhu WW. Prognostic and Clinicopathological Significance of BAP1 Protein Expression in Different Types of Cancer-A Meta-Analysis. Genet Test Mol Biomarkers. 2018 Feb;22(2):115-126. doi: 10.1089/gtmb.2017.0176. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29266978.

<sup>10</sup> Churg A, Sheffield BS, Galateau-Salle F. New Markers for Separating Benign From Malignant Mesothelial Proliferations: Are We There Yet? Arch Pathol Lab Med. 2016 Apr;140(4):318-21. doi: 10.5858/arpa.2015-0240-SA. Epub 2015 Aug 19. PMID: 26288396.

<b>Revisión Rápida N° 011-2020. REACTIVOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS – CÁNCER DE PULMÓN, DE PIEL NO MELANOMA, DE PRÓSTATA</b>		Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2020
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2020	Versión: V.01

	Advances in the Diagnosis of Malignant Mesothelioma: Focus on Approach in Challenging Cases and in Limited Tissue and Cytologic Samples <sup>11</sup>	mesoteliales en muestras pequeñas y las estrategias de los patólogos para separar las reacciones benignas de las proliferaciones mesoteliales malignas. El uso de BAP1 por inmunohistoquímica ha sido encontrada en los estudios que incluyen esta revisión y que permiten evidenciar que su utilidad permite diferenciar si la proliferación es benigna o maligna	
	BAP1 (BRCA1-associated protein 1) is a highly specific marker for differentiating mesothelioma from reactive mesothelial proliferations <sup>12</sup>	En el estudio se usa la técnica de inmunohistoquímica para evaluar la utilidad de la expresión BAP1 en diagnósticos diferenciales de casos de mesotelioma y otras proliferaciones en muestras por biopsia. La prueba BAP1 mostró utilidad en diferenciar los mesoteliomas de otros cánceres con una especificidad y sensibilidad de 99%/70% y 100%/70%, respectivamente. Con ello se puede establecer que BAP1 tiene una alta especificidad al distinguir mesoteliomas malignos de proliferaciones benignas.	BAJA
BER-EP4	Monoclonal antibody Ber-EP4: its use in the differential diagnosis	Se utilizaron muestras celulares embebidas en sublimado de formol. Se inmunotñieron con el anticuerpo monoclonal Ber-EP4 para evaluar su capacidad para distinguir el mesotelioma maligno (MM) de carcinoma. Solo 2 de 44 (4%) MM bien caracterizados fueron Ber-	MUY BAJA

<sup>11</sup> Monaco S, Mehrad M, Dacic S. Recent Advances in the Diagnosis of Malignant Mesothelioma: Focus on Approach in Challenging Cases and in Limited Tissue and Cytologic Samples. *Adv Anat Pathol.* 2018 Jan;25(1):24-30. doi: 10.1097/PAP.000000000000180. PMID: 29227332.

<sup>12</sup> Cigognetti M, Lonardi S, Fisogni S, Balzarini P, Pellegrini V, Tironi A, Bercich L, Bugatti M, Rossi G, Murer B, Barbareschi M, Giuliani S, Cavazza A, Marchetti G, Vermi W, Facchetti F. BAP1 (BRCA1-associated protein 1) is a highly specific marker for differentiating mesothelioma from reactive mesothelial proliferations. *Mod Pathol.* 2015 Aug;28(8):1043-57. doi: 10.1038/modpathol.2015.65. Epub 2015 May 29. PMID: 26022455.

<b>Revisión Rápida N° 011-2020. REACTIVOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS – CÁNCER DE PULMÓN, DE PIEL NO MELANOMA, DE PRÓSTATA</b>		Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2020
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2020	Versión: V.01

	of malignant mesothelioma and carcinoma in cell blocks of malignant effusions and FNA specimens <sup>13</sup>	EP4 +, mientras que ninguna de las 8 proliferaciones mesoteliales benignas reaccionó con el anticuerpo. El 57% de los 23 adenocarcinomas pulmonares (AC) y el 60% de los 43 carcinomas pulmonares de todos los demás tipos histológicos fueron Ber-EP4 +. De 40 cáncer metastásicos originados en mama, tracto gastrointestinal, ovario, endometrio y riñón, el 80% eran Ber-EP4 +. El valor predictivo de la tinción Ber-EP4 positiva para distinguir AC de MM fue del 96%. El valor predictivo de un Ber-EP4 negativo al excluir MM fue del 70%, cuando el diagnóstico diferencial fue de adenocarcinoma.	
	Value of the Ber-EP4 antibody in differentiating epithelial pleural mesothelioma from adenocarcinoma. The M.D. Anderson experience and a critical review of the literature <sup>14</sup>	Se observó reactividad en 18 (26%) de 70 mesoteliomas y en los 20 (100%) de los adenocarcinomas pulmonares, en 55 (93%) de los 59 adenocarcinomas no pulmonares, en 4 (100%) de los 4 carcinomas de células escamosas de pulmón, en 4 (67%) de los 6 carcinomas de células de transición, y en 26 (84%) de 31 adenocarcinomas de origen desconocido que metastatizaron a la pleura. Se concluyó que, Ber-EP4 parece ser útil para separar los mesoteliomas pleurales epiteliales de los adenocarcinomas pulmonares.	MUY BAJA
<b>CÁNCER DE PIEL NO MELANOMA</b>			
BER-EP4	Ber-EP4, CK1, CK7 and CK14	Se obtuvieron cuarenta y cinco casos de carcinoma escamoso basal (BSCC) y 34 casos de carcinoma de células escamosas	MUY BAJA

<sup>13</sup> Maguire B, Whitaker D, Carrello S, Spagnolo D. Monoclonal antibody Ber-EP4: its use in the differential diagnosis of malignant mesothelioma and carcinoma in cell blocks of malignant effusions and FNA specimens. *Diagn Cytopathol.* 1994;10(2):130-4. doi: 10.1002/dc.2840100207. PMID: 8187591.

<sup>14</sup> Ordóñez NG. Value of the Ber-EP4 antibody in differentiating epithelial pleural mesothelioma from adenocarcinoma. The M.D. Anderson experience and a critical review of the literature. *Am J Clin Pathol.* 1998 Jan;109(1):85-9. doi: 10.1093/ajcp/109.1.85. PMID: 9426522.

<b>Revisión Rápida N° 011-2020. REACTIVOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS – CÁNCER DE PULMÓN, DE PIEL NO MELANOMA, DE PRÓSTATA</b>		Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2020
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2020	Versión: V.01

are useful markers for basaloid squamous carcinoma: a study of 45 cases <sup>15</sup>	(SCC) de localización coincidente. Se encontró que Ber-EP4 es un marcador diagnóstico útil para BSCC, positivo en el 82% (37/45) de los casos y en el 68% (23/34) de los SCC.	
A Limited Immunohistochemical Panel to Distinguish Basal Cell Carcinoma of Cutaneous Origin From Basaloid Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck <sup>16</sup>	Se seleccionaron diez casos de resección de un carcinoma de células escamosas basaloide (bSCC) y un carcinoma de células basales (BCC) de cabeza y cuello en función de la ubicación primaria y las características morfológicas clásicas que caracterizan a estas 2 entidades. Se evaluaron los siguientes marcadores inmunohistoquímicos: antígeno de membrana epitelial (EMA), Ber-EP4, CD44, Bcl2, receptor de andrógenos, SOX2 y p16. Las diferencias estadísticamente significativas más fuertes en los patrones de tinción fueron para EMA, p16 y SOX2. La EMA fue positiva en todas las bSCC y negativa en todas las BCC. SOX2 fue positivo en todos los bSCC y solo en 3 de cada 10 BCC. La tinción fue débil y periférica en los BCC positivos para SOX2. p16 fue positivo en 8 de cada 10 bSCC y negativo en todos los BCC. Se concluyó que Ber-EP4 no fue útil en este tipo de cáncer.	MUY BAJA
Ber-EP4 is a useful marker for follicular germinative cell differentiation of cutaneous	Ber-EP4 es un cuerpo monoclonal que reconoce los glicopéptidos 34-kDa y 39-kDa que son expresados en la mayoría de células epideliales y carcinomas. Por ello, en el estudio de Ansai se buscó evaluar su utilidad a través de pruebas de inmunohistoquímica realizadas en 51 muestras epiteliales. Se encontró que en el 97% de los casos BAP1 reaccionó a	MUY BAJA

<sup>15</sup> Winters R, Naud S, Evans MF, Trotman W, Kasznica P, Elhosseiny A. Ber-EP4, CK1, CK7 and CK14 are useful markers for basaloid squamous carcinoma: a study of 45 cases. *Head Neck Pathol.* 2008 Dec;2(4):265-71. doi: 10.1007/s12105-008-0089-7. Epub 2008 Oct 19. PMID: 20614292; PMCID: PMC2807584.

<sup>16</sup> Villada G, Kryvenko ON, Campuzano-Zuluaga G, Kovacs C, Chapman J, Gomez-Fernandez C. A Limited Immunohistochemical Panel to Distinguish Basal Cell Carcinoma of Cutaneous Origin From Basaloid Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2018 Feb;26(2):126-131. doi: 10.1097/PAI.0000000000000394. PMID: 27438511.

<b>Revisión Rápida N° 011-2020. REACTIVOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS – CÁNCER DE PULMÓN, DE PIEL NO MELANOMA, DE PRÓSTATA</b>		Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2020
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)		Elaboración: 2020      Versión: V.01

	epithelial neoplasms <sup>17</sup>	células neoplásicas y que ninguno de los casos de poromas, queratosis seborreica queratosis actínica y enfermedad de Bowel resulto reactivo para BAP1. Por ello, se propone que esta prueba es una herramienta de utilidad para diagnosticar neoplasias con diferenciación folicular proliferativa (tricoblastoma, carcinoma de células basales) y de aquellas diferenciaciones como carcinoma escamosos in situ, poroma o queratosis seborreica.	
	The Use of BERP4 Immunohistochemistry and Staining for Detection of Basal Cell Carcinoma <sup>18</sup>	El estudio es una revisión cuyo objetivo fue evaluar estudios en los cuales se hayan utilizado pruebas de inmunohistoquímica con el marcador Ber-EP4 en muestras patológicas de varios tipos de carcinoma de células basales así como sus limitaciones. En los estudios revisados, se ha encontrado que Ber-EP4 tiene una sensibilidad y especificidad alta para detectar solamente las células de carcinoma de células basales. El uso de pruebas de inmunohistoquímica de Ber-EP4 para los exámenes de rutina en casos de carcinoma de células basales.	BAJA
<b>CANCER DE PROSTATA</b>			
ERG	ERG transcription factor as an immunohistochemical marker for vascular endothelial tumors and prostatic carcinoma	El estudio incluyó diferentes muestras de pacientes con posible enfermedad neoplásica a los cuales se les realizó tinciones inmunohistoquímicas para investigar la expresión nuclear ERG. Se encontró que en tejidos diferenciados, ERG se expresó en células endoteliales y a precursores específicos de la médula ósea. Basados en estas observaciones, se encuentra que a nivel de tumores epiteliales ERG muestra un avance prometedor como marcador para identificar carcinoma prostático tanto en	MUY BAJO

<sup>17</sup> Ansai S, Takayama R, Kimura T, Kawana S. Ber-EP4 is a useful marker for follicular germinative cell differentiation of cutaneous epithelial neoplasms. J Dermatol. 2012 Aug;39(8):688-92. doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01494.x. Epub 2012 Feb 2. PMID: 22300237.

<sup>18</sup> Anthony Paulo Sunjaya, Angela Felicia Sunjaya, Sukmawati Tansil Tan, "The Use of BERP4 Immunohistochemistry Staining for Detection of Basal Cell Carcinoma", Journal of Skin Cancer, vol. 2017, Article ID 2692604, 10 pages, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/2692604>

**Revisión Rápida N° 011-2020. REACTIVOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS – CÁNCER DE PULMÓN, DE PIEL NO MELANOMA, DE PRÓSTATA**
**Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2020**

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

Elaboración: 2020

Versión: V.01

	19	cánceres primarios como metastásicos.	
Nkx3-1	NKX3.1 as a Marker of Prostatic Origin in Metastatic Tumors <sup>20</sup>	El estudio tuvo como propósito determinar el rendimiento de NKX3.1 como un marcador en adenocarcinoma metastásico de origen prostático. La sensibilidad para identificar adenocarcinoma prostático metastásico fue de 98.6% (68/69 casos positivos) para NKX3. La especificidad de NKX3.1 fue 99.7% (1/349 tumores no prostáticos que hayan resultado positivo).	MUY BAJA
	Immunohistochemical Differentiation of High-grade Prostate Carcinoma From Urothelial Carcinoma <sup>21</sup>	En el estudio se estudiaron marcadores por inmunohistoquímica para identificar casos de cáncer de próstata. Dentro de los marcadores estudiados se incluyó el NKX3.1, antígeno específico prostático, proteína (p501s), antígeno de membrana específico de próstata. En el caso de NKX3.1 tuvo una sensibilidad de 94.7% por lo cual se concluyó que es un marcador útil en cáncer de próstata de alto grado.	MUY BAJA

**a. Análisis de la evidencia**
**➤ SECCIÓN: CÁNCER DE PULMÓN.**

El objetivo de este estudio de Wang fue identificar la importancia pronóstico y clínico-patológica de la expresión del gen BAP1. Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, Web of Science y Embase. Se realizaron las pruebas  $v_2$  e  $I_2$  para evaluar la heterogeneidad entre los artículos inscritos. Si  $p > 0.05$  e  $I_2 < 50\%$ , se aplicó un modelo de efectos fijos; y si  $p < 0.05$  e  $I_2 > 50\%$ , se usó un modelo de efectos aleatorios. En el metanálisis se incluyeron un total de 26 estudios que cubrieron 8043 pacientes. El "Hazard Ratio" (HR) de la expresión de BAP1 y la supervivencia general (SG) fue de 0,83 (intervalo de confianza [IC] 95%: 0,61-1,12) con heterogeneidad ( $I_2 = 85,8\%$ ,  $p < 0,001$ ), lo que indicó que la expresión de BAP1 no tuvo un impacto evidente en la supervivencia del paciente en la cohorte de todos los cánceres. Sin embargo, los análisis de subgrupos indicaron que el tipo de cáncer, más

<sup>19</sup> Miettinen M, Wang ZF, Paetau A, Tan SH, Dobi A, Srivastava S, Sesterhenn I. ERG transcription factor as an immunohistochemical marker for vascular endothelial tumors and prostatic carcinoma. Am J Surg Pathol. 2011 Mar;35(3):432-41. doi: 10.1097/PAS.0b013e318206b67b. PMID: 21317715; PMCID: PMC6880747.

<sup>20</sup> Gurel B, Ali TZ, Montgomery EA, et al. NKX3.1 as a marker of prostatic origin in metastatic tumors. Am J Surg Pathol. 2010;34(8):1097-1105. doi:10.1097/PAS.0b013e3181e6cbf3

<sup>21</sup> Chuang AY, DeMarzo AM, Veltri RW, Sharma RB, Bieberich CJ, Epstein JI. Immunohistochemical differentiation of high-grade prostate carcinoma from urothelial carcinoma. Am J Surg Pathol. 2007 Aug;31(8):1246-55. doi: 10.1097/PAS.0b013e31802f5d33. PMID: 17667550.

**Revisión Rápida N° 011-2020. REACTIVOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS – CÁNCER DE PULMÓN, DE PIEL NO MELANOMA, DE PRÓSTATA**

Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2020

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

Elaboración: 2020

Versión: V.01

que otros parámetros (región geográfica, método de detección, tamaño de la muestra o método de comparación), conducen a esta heterogeneidad. La expresión de BAP1 fue un factor determinante favorable para la SG en el carcinoma de células renales de células claras (HR = 0,57, IC del 95%: 0,47 a 0,69), cáncer de pulmón de células no pequeñas (HR = 0,55, IC del 95%: 0,32 a 0,96) y melanoma uveal (HR = 0,41, IC del 95%: 0,27–0,62), mientras que la alta expresión de BAP1 se asoció con un peor resultado en el mesotelioma pleural maligno (HR = 2,03, IC del 95%: 1,67–2,47).

En el estudio de Chung se realizó una revisión rápida acerca de las pruebas de laboratorio que podrían tener utilidad para separar las proliferaciones benignas mesoteliales de los mesoteliomas malignos. Para ello se enfocó en la prueba p16 de fluorescencia por hidridación in situ (FISH) y la proteína 1 asociada a BRCA1 (BAP1) mediante inmunohistoquímica, ello debido a que estos dos inmunomarcadores solamente han sido identificados en mesoteliomas malignos y no en las proliferaciones mesoteliales benignos. En la revisión se encontraron diversos estudios en los cuales se reportaba una pérdida del marcador BAP1 en algunos tipos de cáncer como son los estudios de Nasu, Farzin, Yoshikawa, Sheffield y Cigognetti. En estos estudios se pudo identificar casos en los cuales hubo una pérdida de BAP1 en porcentajes que van desde 15% hasta 85%. Sin embargo, en las proliferaciones benignas no hubo reacción para este marcador como se puede observar en los estudios de Sheffield (0/53), Galateau-Salle (0/23) y Cigognetti (0/25).

El estudio de Monaco es una revisión que analiza las pruebas diagnósticas en los mesoteliomas malignos y su diagnóstico diferencial. En el estudio se puede evidenciar que dentro de los anticuerpos más frecuentes usados para establecer un diagnóstico diferencial entre mesotelioma maligno y proliferación benigna mesotelial, el BAP1 no se encuentra en las proliferaciones benignas mesoteliales en ninguno de los casos. En el caso de los mesoteliomas malignos según los estudios revisados se reporta entre el 15% al 81%. Además de ello, este autor propone que frente a proliferaciones mesoteliales atípicas se solicite una prueba de inmunohistoquímica de BAP1 y si ésta es negativa, podemos establecer un diagnóstico de mesotelioma maligno; sin embargo, de ser positiva tendríamos que recurrir a otros marcadores para poder excluir el diagnóstico de mesotelioma maligno.

El estudio de Cigognetti evalúa la utilidad de la expresión BAP1 usando inmunocitoluminiscencia para establecer diagnóstico diferencial entre mesotelioma maligno y otras proliferaciones mesoteliales. Se incluyeron en el análisis 212 mesoteliomas, 12 tumoraciones benignas mesoteliales y 42 reacciones proliferativas mesoteliales. En el caso de las proliferaciones mesoteliales benignas se encontró que BAP1 se expresó en todos los casos mientras que en el caso de mesoteliomas malignos se presentó en 139/212 (66%). La tinción BAP1 también mostró utilidad en la diferenciación de mesoteliomas malignos de imitaciones pleurales o peritoneales como el carcinoma de pulmón u ovario. En este caso se puede establecer que la proteína BAP1 se negativiza con frecuencia en el mesotelioma sobre todo en los subtipos epitelioide/bifásico y se asocia comúnmente con la delección homocigótica de BAP1. El hallazgo de pérdida de BAP1 en las células

**Revisión Rápida N° 011-2020. REACTIVOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA  
PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS –  
CÁNCER DE PULMÓN, DE PIEL NO MELANOMA, DE PRÓSTATA**

Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2020

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

Elaboración: 2020

Versión: V.01

mesoteliales debe impulsar la reevaluación inmediata del paciente; Además, podría ser útil para mapear la extensión del tumor y planificar la resección quirúrgica.

En el estudio de Maguire se utilizaron muestras celulares embebidas en sublimado de formol derivados de 129 derrames pleurales malignos (y algunos peritoneales), 8 derrames benignos con células mesoteliales reactivas y 23 muestras de PAAF se inmunoteararon con el anticuerpo monoclonal Ber-EP4 para evaluar su capacidad para distinguir el mesotelioma maligno (MM) de carcinoma. Solo 2 de 44 (4%) MM bien caracterizados fueron Ber-EP4 +, mientras que ninguna de las 8 proliferaciones mesoteliales benignas reaccionó con el anticuerpo. El 57% de los 23 adenocarcinomas pulmonares (AC) y el 60% de los 43 carcinomas pulmonares de todos los demás tipos histológicos fueron Ber-EP4 +. De 40 cánceres metastásicos originados en mama, tracto gastrointestinal, ovario, endometrio y riñón, el 80% eran Ber-EP4 +. El valor predictivo de la tinción Ber-EP4 positiva para distinguir AC de MM fue del 96%. El valor predictivo de un Ber-EP4 negativo al excluir MM fue del 70%, cuando el diagnóstico diferencial fue de adenocarcinoma. El estudio concluye que sus resultados sugieren que Ber-EP4 es útil para diferenciar MM y AC si se usa junto con otros anticuerpos discriminantes.

El estudio de Ordóñez tuvo como objetivo determinar si Ber-EP4 tiene algún valor para distinguir el mesotelioma del adenocarcinoma. Setenta mesoteliomas pleurales epiteliales fijados con formalina, 20 adenocarcinomas pulmonares, 59 adenocarcinomas no pulmonares, 4 carcinomas de células escamosas de pulmón, 6 carcinomas de células de transición y 31 adenocarcinomas de origen desconocido que hicieron metástasis a la pleura se tiñeron con este anticuerpo. Se observó reactividad en 18 (26%) de 70 mesoteliomas y en los 20 (100%) de los adenocarcinomas pulmonares, en 55 (93%) de los 59 adenocarcinomas no pulmonares, en 4 (100%) de los 4 carcinomas de células escamosas del pulmón, en 4 (67%) de los 6 carcinomas de células de transición, y en 26 (84%) de 31 adenocarcinomas de origen desconocido que metastatizaron a la pleura. Se concluyó que, aunque Ber-EP4 parece ser útil para separar los mesoteliomas pleurales epiteliales de los adenocarcinomas pulmonares, su valor para distinguir los mesoteliomas de otros tumores metastásicos a la pleura es más limitado y depende en gran medida del sitio de origen del tumor metastásico.

➤ **SECCIÓN: CÁNCER PIEL NO MELANOMA.**

El estudio de Winters evalúa el uso de una batería de tinciones inmunohistoquímicas para diagnosticar carcinoma basal de células escamosas (BSCC) en 45 casos. Se obtuvieron cuarenta y cinco casos de BSCC y 34 casos de carcinoma de células escamosas (SCC) de localización coincidente. Se llevó a cabo una revisión extensa de la literatura utilizando Medline. Ber-EP4 es un marcador diagnóstico útil para CCSM, positivo en el 82% (37/45) de los casos y en el 68% (23/34) de los CCE. Una alternativa es la combinación de las citoqueratinas CK14 y CK7, que se sabe que son

**Revisión Rápida N° 011-2020. REACTIVOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS – CÁNCER DE PULMÓN, DE PIEL NO MELANOMA, DE PRÓSTATA**

Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2020

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

Elaboración: 2020

Versión: V.01

negativas, y CK1, que se sabe que son positivas, que logra una precisión del 73% (33/45) en BSCC y del 88% (30/34) en carcinoma de células escamosas.

El estudio de Villada tuvo como objetivo evaluar un panel. Se seleccionaron diez casos de resección de un carcinoma de células escamosas basaloide (bSCC) y un carcinoma de células basales (BCC) de cabeza y cuello en función de la ubicación primaria y las características morfológicas clásicas que caracterizan a estas 2 entidades. Se evaluaron los siguientes marcadores inmunohistoquímicos: antígeno de membrana epitelial (EMA), Ber-EP4, CD44, Bcl2, receptor de andrógenos, SOX2 y p16. Las diferencias estadísticamente significativas más fuertes en los patrones de tinción fueron para EMA, p16 y SOX2. La EMA fue positiva en todas las bSCC y negativa en todas las BCC. SOX2 fue positivo en todos los bSCC y solo en 3 de cada 10 BCC. La tinción fue débil y periférica en los BCC positivos para SOX2. p16 fue positivo en 8 de cada 10 bSCC y negativo en todos los BCC. Llegamos a la conclusión de que bSCC y BCC de la cabeza y el cuello se pueden distinguir fácilmente por un panel limitado que consta principalmente de EMA, y apoyado por SOX2 y p16.

El estudio de Ansai tuvo por objetivo evaluar la utilidad del marcador Ber-EP4 para la diferenciación de células germinativas folicular de las neoplasias cutáneas epiteliales. Se evaluaron 31 casos de carcinoma de células basales, 20 casos de tricoblastoma, 16 casos de keratosis actínica, y 10 casos de pacientes con enfermedad de Bowen, poroma y keratosis seborreica. En el caso de los estudios revisados se encontró el marcador en el 100% de los casos de carcinoma de células basales y no se reportó positividad de Ber-EP4 en carcinoma de células escamosas. Por ello, el autor concluye que el Ber-EP4 es una herramienta útil para el diagnóstico de neoplasias con diferenciación germinal folicular en los casos de carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas.

El estudio de Sunjaya es un artículo de revisión que analiza el uso de la tinción por inmunohistoquímica Ber-EP4 para la detección de carcinoma de células basales. En la revisión se realizó una búsqueda sistemática en las diferentes bases de datos (MEDLINE, Pubmed, Science Direct, Pro Quest, SAGE, Taylor y Francis Online, Google Scholar, High Wire, y Elsevier Clinical Key. En el caso de Ber-EP4 se identificó 12 estudios que fueron metanalizados para identificar la sensibilidad (99.6%), especificidad (99.2%), valor predictivo positivo (99.6%) y valor predictivo negativo (99.1%) para establecer un diagnóstico diferencial entre detectar carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas. Además, se realizó análisis de sensibilidad y especificidad de todos los estudios que nos permitan establecer con el carcinoma de células basales con otros desórdenes epiteliales en donde se encontró valores superiores a 97% en sensibilidad y mayores a 83% en especificidad. Por ello, el autor concluye que las pruebas de inmunohistoquímica se han convertido en una herramienta de diagnóstico diferencial útil en enfermedades oncológicas y que el BerEP4 es una prueba

**Revisión Rápida N° 011-2020. REACTIVOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS – CÁNCER DE PULMÓN, DE PIEL NO MELANOMA, DE PRÓSTATA**

Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2020

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

Elaboración: 2020

Versión: V.01

diagnóstica diferencial entre carcinoma de células basales y otras patologías cutáneas.

➤ **SECCIÓN: CÁNCER DE PRÓSTATA.**

El estudio de Miettinen investigó la expresión de ERG por inmunohistoquímica para identificar carcinomas de próstata. En el estudio se incluyó muestras de células endoteliales vasculares (n=250), otros tumores mesenquimales (n=973) y epiteliales (n=657) para determinar la utilidad de ERG. Se encontró en el caso de las muestras prostáticas que 30/66 (45.4%) resultaron positivas para adenocarcinoma prostático y no hubo inmunoreactividad en casos de próstata normal. En estos casos también los casos de grados más altos del tumor fueron los que se detectaron con mayor frecuencia. Aunque se identificó reactividad en las neoplasias epiteliales no prostáticas en carcinomas no diferenciados pulmonares de células largas (1/42) y un caso en mesotelioma (1/27), cada uno mostró inmunoreactividad de modo esporádico. Por ello, el autor concluye que la presencia común de ERG en carcinoma prostático y su extremadamente rara expresión en otras enfermedades malignas epiteliales lo convierte en un marcador adecuado en la búsqueda de posible origen prostático de algún carcinoma metastásico. Por otro lado, la ausencia de ERG en otros tejidos indica que ERG es un potencial marcador para establecer malignidad prostática.

Gurel realizó un estudio para analizar la utilidad de NKX3.1 como marcador en los tumores metastásicos de origen prostático. Se llevó a cabo análisis de laboratorio por inmunohistoquímica para NKX3.1 en muestras de adenocarcinoma prostático de nódulos linfáticos, hueso y otros tejidos blandos. Para la determinación de la especificidad de NKX3.1 en los adenocarcinomas prostáticos se utilizó muestras de cánceres de varios sitios específicos, incluyendo vejiga, mama, colon, glándulas salivales, estómago, páncreas, tiroides, y sistema nervioso central. De los 349 tumores no prostáticos evaluados ninguno resultó NKX3.1 positivo y el porcentaje de células con tinción nuclear y con intensidad media fueron visualmente evaluadas. La sensibilidad para identificar adenocarcinoma prostático metastásico global fue de 98.6% (68/69 casos positivos) para el marcador NKX3.1. La especificidad del marcador NKX3.1 fue de 99.7% (1/349 casos positivos de tumores no prostáticos). En el caso del único tumor no prostático que resultó positivo fue un carcinoma lobular invasivo de mama. NKX3.1 parece ser un marcador altamente sensible y específico para la detección de adenocarcinoma metastásico prostático. En un apropiado entorno clínico, la adición de tinción por inmunohistoquímica para NKX3.1 podría ser utilizado para determinar carcinomas metastásicos de origen prostático.

El artículo de Chuang se estudió el uso de marcadores por inmunohistoquímica. Los marcadores prostáticos incluyeron: antígeno prostático específico (PSA), proteína (P501s), antígeno de membrana prostático específico (PSMA), NKX3.1 (gen supresor tumoral asociado a

**Revisión Rápida N° 011-2020. REACTIVOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS – CÁNCER DE PULMÓN, DE PIEL NO MELANOMA, DE PRÓSTATA**

Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2020

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

Elaboración: 2020

Versión: V.01

andrógenos) y proPSA (pPSA). Las muestras incluyeron 38 cánceres de próstata pobremente diferenciados y 35 carcinomas uroteliales de alto grado de prostatectomías radicales o cistectomías. Para el caso de NKX3.1 se reportó una sensibilidad de 94.7% para diferenciar los carcinomas prostáticos de carcinomas uroteliales y se encontró que ninguno de los carcinomas uroteliales fue teñido por el marcador NKX3.1. Con estos resultados el autor concluye que el marcador NKX3.1 como parte del grupo de tinciones (P501S, PSMA, NKX3.1, pPSA) puede ser de gran ayuda para la detección de cánceres de próstata que no expresan PSA. Con un resultado negativo de esta tinción es difícil que la metástasis sea debido a un adenocarcinoma prostático.

**VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD**

Según lo reportado por las empresas que venden los insumos hay disponibilidad en como mínimo 03 laboratorios a nivel nacional.

**VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS**

Tecnología	Proveedor	Presentación	Costo unitario
BAP1	CentaPharma	6 ml	S/ 1450.00
BAP1	BioMaxin	7 ml	S/ 2300.00
BER-EP4	CentaPharma	6 ml	S/ 1450.00
BER-EP4	Roche	5 ml	S/ 1382.96
ERG	Biocare	6 ml	S/ 1450.00
NKX3.1	Biocare	6 ml	S/ 1450.00
ERG	BioMaxin	7 ml	S/ 2700.00
NKX3.1	BioMaxin	7 ml	S/ 2300.00
BER-EP4	BioMaxin	7 ml	S/ 1700.00

**Revisión Rápida N° 011-2020. REACTIVOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS – CÁNCER DE PULMÓN, DE PIEL NO MELANOMA, DE PRÓSTATA**
**Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2020**

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

Elaboración: 2020

Versión: V.01

## IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

### a. AGENCIAS REGULADORAS

TECNOLOGÍA	INDICACIONES APROBADAS
Marcadores de Inmunohistoquímica	<p>Se realizó las consultas con las empresas farmacéuticas y las entidades regulatorias. Se nos respondió que los dispositivos médicos cuyo uso es “in vitro” o su uso no involucra el contacto con el ser humano están exceptuados de registro sanitario hasta la actualidad. Todo esto basado en el Decreto Supremo N° 001-2012-SA que modifican artículos del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarias.</p> <p>La Resolución Ministerial (RM) 116-118/MINSA 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)<sup>22</sup> para la toma de decisiones y formulación de la recomendación, se describe:

La calidad de evidencia evaluada con metodología GRADE para los marcadores BAP1, BER-EP4, ERG, NKX3.1 tuvieron valoración de baja a muy baja. 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 (diagnósticos diferenciales en cáncer de pulmón, cáncer de piel no melanoma y cáncer de próstata) pueden ser beneficiosos. Además, en algunos casos tener estos marcadores inmunohistoquímicos permitiría captar a pacientes con estas patologías y brindar un tratamiento más dirigido.

<sup>22</sup> 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° 011-2020. REACTIVOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS – CÁNCER DE PULMÓN, DE PIEL NO MELANOMA, DE PRÓSTATA**

Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2020

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

Elaboración: 2020

Versión: V.01

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 cáncer de tumores sólidos localmente avanzado y metastásicos.

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.

Con respecto a la discusión de panel los aspectos más resaltantes fueron:

- En cáncer de pulmón se revisó la evidencia respecto a 02 marcadores de inmunohistoquímica (BAP1 y BER-EP4). En BAP1 la búsqueda sistemática encontró 130 artículos de los cuales se escogió a 04 estudios (01 metaanálisis y 03 estudios primarios). Durante la discusión del panel se informó que el marcador BAP1 tuvo resultados favorables en cáncer de pulmón de células no pequeñas así como que en la mayoría de estudios revisados se reportó su utilidad con altos valores de sensibilidad y especificidad para la identificación de los mesoteliomas malignos en pacientes con cáncer de pulmón. Algunos estudios también reportan que permite establecer un diagnóstico diferencial entre los mesoteliomas malignos y los adenocarcinomas pulmonares.
- En cáncer de pulmón también se revisó la evidencia respecto al inmunomarcador BER-EP4. La búsqueda sistemática encontró 55 artículos de los cuales se escogió 04 estudios primarios. Durante la discusión de panel se mostró los resultados de los estudios encontrados en donde el marcador es analizado para evaluar su utilidad con respecto a los adenocarcinomas y los mesoteliomas malignos. Los estudios reportados tuvieron diferencias en establecer si son útiles o no, y las muestras con las que se trabajaron en los estudios fueron pequeñas y que la utilidad tiene algunas limitaciones dependiendo de la localización del origen de la enfermedad neoplásica.
- Con respecto al cáncer de piel no melanoma se revisó los estudios publicados a la fecha del marcador BER-EP4. La búsqueda sistemática reportó 47 estudios. De ellos se escogió 02 estudios primarios para la discusión con el panel. En estos estudios se analizó la utilidad del marcador en la diferenciación entre carcinoma de células basales y el carcinoma de células escamosas con altos valores de sensibilidad y especificidad.
- Respecto al marcador ERG en cáncer de próstata se encontró 1296 en la búsqueda sistemática. Luego de ello se decidió escoger 01 estudio primario. El estudio analizó la tinción con ERG para identificar carcinomas prostáticos. Uno de los datos resaltantes del estudio es que no se encontró inmunotinción en casos en los cuales la próstata era normal. Los porcentajes de inmunotinción en muestras prostáticas no fueron tan altos (45%) por lo cual el autor lo propone como un potencial marcador que permita establecer malignidad prostática.
- En el caso del marcador de NKX.3.1 se realizó la búsqueda sistemática que

**Revisión Rápida N° 011-2020. REACTIVOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE PACIENTES ONCOLÓGICOS – CÁNCER DE PULMÓN, DE PIEL NO MELANOMA, DE PRÓSTATA**

Código: UFETS-INEN.RR N° 011-2020

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

Elaboración: 2020

Versión: V.01

identificó 268 resultados. De ellos se escogió 02 estudios primarios. Ambos estudios analizan la importancia del marcador NKX3.1 en la identificación de adenocarcinomas de origen prostático. En ambos estudios se encontró valores altos de sensibilidad y especificidad del marcador en cáncer de próstata. Uno de ellos reporta que su utilidad es mayor aún en la identificación de cáncer de próstata de alto grado

## XI. CONCLUSIONES

1. Con respecto a BAP1 en cáncer de pulmón se realizó una búsqueda sistemática que encontró 130 resultados a los cuales luego de una revisión de título y resumen se decidió incluir 04 estudios (03 estudios primarios y una RS). En base a ellos podemos establecer que una prueba de IHQ de BAP1 nos permite diferenciar los mesoteliomas malignos de reacciones benignas en cáncer de pulmón.
2. Con respecto a BER-EP4 en cáncer de pulmón se realizó una búsqueda sistemática que encontró 55 resultados a los cuales luego de una revisión de título y resumen se incluyó 02 estudios. Los estudios incluidos no son concluyentes con respecto a la utilidad de BER-EP4 en cáncer de pulmón y que su utilidad ha sido estudiada sobre todo en diferenciar mesotelioma maligno y adenocarcinoma pulmonar y en algunos casos es necesario ser utilizado con otros anticuerpos discriminantes.
3. Con respecto a BER-EP4 en cáncer de piel no melanoma se realizó una búsqueda sistemática que encontró 47 resultados a los cuales luego de una revisión de título y resumen se incluyó 04 estudios. Basado en dichos estudios se encontró BER-EP4 es de utilidad se esté buscando establecer un diagnóstico diferencial entre carcinoma de células basadas y carcinoma escamoso.
4. Con respecto a Nkx3-1 en cáncer de próstata se realizó una búsqueda sistemática que encontró 268 resultados de los cuales luego de una revisión de título y revisión se decidió incluir 02 estudios. Los estudios revisados nos permiten establecer que este marcador es de utilidad para diferenciar el carcinoma prostático del carcinoma urotelial.
5. Con respecto a ERG en cáncer de próstata se realizó una búsqueda sistemática que encontró 1296 resultados dentro de los cuales hubo 14 revisiones sistemáticas/ metanálisis y luego de una revisión se tituló y resumen se incluyó 01 estudios. El estudio que evaluó la utilidad de este marcador en diferentes escenarios establece la posibilidad de que este marcador sea útil como parte de un panel para la detección de carcinoma prostático metastásico.
6. Por lo expuesto, la UFETS en consenso con el Comité de ETS, emite opinión favorable para el uso de la tecnología del marcador BAP1 y BER-EP4 en el diagnóstico diferencial de mesotelioma maligno; el uso de BER-EP4 en el caso de probable diagnóstico de carcinoma de células o carcinoma escamoso y el uso de los marcadores Nkx3.1 y ERG cuando se investigue a una neoplasia metastásica de probable origen prostático.