INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 009-2020

REACTIVOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA PARA DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO, ESTÓMAGO, PÁNCREAS Y TUMORES NEUROENDOCRINOS

JEFATURA INSTITUCIONAL

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Lima, 03 de noviembre del 2020

Firmado digitalmente por ALIAGA LLERENA DE NUÑEZ Karina Mayra FAU 20514964778 hard
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 17.02.2021 23:10:32 -05:00

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° 009-2020. Reactivos de inmunohistoquímica para diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello, estómago, páncreas y tumores neuroendocrinos. Lima, noviembre 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

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. RECOLECCIÒN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR 6
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA 9
VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA 10
VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS 15
IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO 15
A. AGENCIAS REGULADORAS 15
X. DISCUSIÓN 16
XI. CONCLUSIONES 17

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, ha solicitado la opinión técnica de la UFETS.

2. En relación con el cáncer de cabeza y cuello: El carcinoma de la línea media NUT (*Nuclear protein in testis*) es altamente agresivo y esta normalmente confinada a las células germinales del testículo y ovario, sin embargo, surge con mayor frecuencia en el tórax y cabeza y cuello. Así mismo, Galectina-3 pertenece a la familia de lectinas que se unen a beta galactósido y está involucrada en la adhesión celular, la cual puede expresarse en el carcinoma tiroideo y diferenciarlo de lesiones tiroideas benignas.

3. En relación con el cáncer de estómago/páncreas/tumores neuroendocrinos del sistema gastrointestinal: La Proteína 1 homeobox1 pancreática y duodenal (PDX-1) es un gen que tiene un rol determinantemente regulador durante la formación del páncreas embrionario y juega un papel en la diferenciación del páncreas exocrino y regula la función de las células beta en el páncreas maduro. La Tripsina es la forma activa del tripsinógeno, enzima involucrada en el metabolismo de proteínas, que es producida por las células acinares del páncreas exocrino, siendo útil para carcinoma de páncreas con diferenciación acinar. La Quimiotripsina es una enzima involucrada en el metabolismo de proteínas, que es producida por células acinares del páncreas exocrino. Útil para carcinoma páncreas con diferenciación acinar.

4. La evidencia científica respecto al uso de los marcadores para cáncer de cabeza y cuello fue de 87% de sensibilidad y 100% especificidad para NUT, y 87% de sensibilidad y 87% especificidad para galectina-3

5. La evidencia respecto a los marcadores inmunohistoquímicos en cáncer de estómago/páncreas/tumores neuroendocrinos fue que el uso de tripsina y quimotripsina fueron reactivos en el 95% de los casos de carcinoma acinar pancreático, y el uso de PDX-1 es útil para diagnóstico de tumores neuroendocrinos pancreáticos.

6. El marcador inmunohistoquímico PDX-1 tiene su registro sanitario en DIGEMID con Número DM-DIV3030-E, mientras que, los otros marcadores inmunohistoquímicos no están disponibles en el Perú según lo comunicado por el departamento solicitante y en la búsqueda en DIGEMID.

7. Por lo expuesto, la UFETS en consenso con el Comité de ETS, emite opinión favorable para el uso de la tecnología del marcador PDX-1 para detección de cáncer de cabeza y cuello por estar actualmente comercializado y valoración del marcador.

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.

III. DATOS DE LA SOLICITUD

Intervención solicitada:	Pruebas reactivas de inmunohistoquímica para diagnóstico diferencial oncológico
Indicación específica:	A) Detección de cáncer de cabeza y cuello con Galectina-3 y NUT. B) Detección de cáncer de estómago/páncreas/ tumores neuroendocrinos PDX-1/tripsina/Quimiotripsina

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO.

En la población con cáncer de cabeza y cuello, ¿Cuál es la utilidad de los marcadores Galectina 3/NUT como diagnóstico oncológico?

P	Pacientes con cáncer de cabeza y cuello
I	1: Galectina-3 2: NUT
C	Análisis histopatológico
O	Utilidad diagnóstica

CÁNCER DE ESTÓMAGO/PANCREAS/TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL.

En la población con cáncer de estómago/páncreas/tumores neuroendocrinos, ¿Cuál es la utilidad de los marcadores de PDX-1/Tripsina/Quimiotripsina como diagnóstico oncológico?

P	Pacientes con cáncer de estómago/páncreas/tumores neuroendocrinos
I	1: PDX-1 2: Tripsina 3: Quimiotripsina
C	Análisis histopatológico

O	Utilidad diagnóstica

b. RECOLECCIÒN 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 noviembre de 2020.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
Cáncer de cabeza y cuello		
PUBMED	**Árbol de búsqueda** #1 P: (("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 (head[tiab] OR neck[tiab] OR mediastinum[tiab])) #2	**NET:** Evaluados: 40 Seleccionados: 1 **Galectin 3:** Evaluados: 17 Seleccionados: 1

	I (NUT): ("NUT protein, human" [Supplementary Concept] OR "nuclear protein in testis"[Tiab] OR "nut protein"[tiab]) #3 I (Galectin 3): ("Galectin 3"[Mesh] OR "Galectin 3"[Tiab] OR "L-29 Lectin"[Tiab]) **Fecha de búsqueda:** 28/10/2020 Filtros: Últimos 10 años **Resultados:** **NUT:** #1 AND #2 AND #Filtros (("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 (head[tiab] OR neck[tiab] OR mediastinum[tiab])) AND ("NUT protein, human" [Supplementary Concept] OR "nuclear protein in testis"[Tiab] OR "nut protein"[tiab]) **Total: 40** **Galectin 3:** #1 AND #3 AND #Filtros (("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 (head[tiab] OR neck[tiab] OR mediastinum[tiab])) AND ("Galectin 3"[Mesh] OR "Galectin 3"[Tiab] OR "L-29 Lectin"[Tiab]) **Total: 17**	
Cáncer De Estómago/Páncreas/Tumores Neuroendocrinos Del Sistema Gastrointestinal		
PUBMED	**Árbol de búsqueda** #1: P: (("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 (("gastric"[Tiab] OR "stomach"[Tiab] OR "Upper digestive tract" OR "upper gastrointestinal tract") OR	**PDX-1:** Evaluados: 310 Seleccionados: 1 **Tripsina:** Evaluados: 225 Seleccionados:

	("pancreatic neoplasms"[MeSH] OR "pancreas"[MeSH] OR "pancreas"[Tiab] OR "pancreatic"[Tiab]) OR (gastrointestinal[Tiab] AND neuroendocrine[Tiab]))) #2: I (PDX-1): ("pancreatic and duodenal homeobox 1 protein" [Supplementary Concept] OR "pancreatic and duodenal homeobox 1 protein" [Tiab] OR Pdx1[Tiab] OR "insulin promoter factor 1"[Tiab]) #3 I (TRIPSINA): ("Trypsin"[Tiab] OR "Trypsin"[Mesh] OR Tripcellim[tiab] OR Trypure[tiab]) #4 I (QUIMIOTRIPSINA): ("Chymotrypsin"[Tiab] OR "Chymotrypsin"[Mesh] OR Alphacuta*[tiab] OR avazyme[Tiab]) **Fecha de búsqueda:** 28/10/2020 Filtros: Últimos 10 años **Resultados:** **PDX-1:** #1 AND #2 AND #Filtros (("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 (("gastric"[Tiab] OR "stomach"[Tiab] OR "Upper digestive tract" OR "upper gastrointestinal tract") OR ("pancreatic neoplasms"[MeSH] OR "pancreas"[MeSH] OR "pancreas"[Tiab] OR "pancreatic"[Tiab]) OR (gastrointestinal[Tiab] AND neuroendocrine[Tiab]))) AND ("pancreatic and duodenal homeobox 1 protein" [Supplementary Concept] OR "pancreatic and duodenal homeobox 1 protein" [Tiab] OR Pdx1[Tiab] OR "insulin promoter factor 1"[Tiab]) **Total: 310** **Tripsina:** #1 AND #3 AND #Filtros (("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	1 **Quimiotripsina:** Evaluados: 64 Seleccionados: 1

	(("gastric"[Tiab] OR "stomach"[Tiab] OR "Upper digestive tract" OR "upper gastrointestinal tract") OR ("pancreatic neoplasms"[MeSH] OR "pancreas"[MeSH] OR "pancreas"[Tiab] OR "pancreatic"[Tiab]) OR (gastrointestinal[Tiab] AND neuroendocrine[Tiab]))) AND ("Trypsin"[Tiab] OR "Trypsin"[Mesh] OR Tripcellim[tiab] OR Trypure[tiab]) **Total: 225** **Quimiotripsina:** #1 AND #4 AND #Filtros (("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 (("gastric"[Tiab] OR "stomach"[Tiab] OR "Upper digestive tract" OR "upper gastrointestinal tract") OR ("pancreatic neoplasms"[MeSH] OR "pancreas"[MeSH] OR "pancreas"[Tiab] OR "pancreatic"[Tiab]) OR (gastrointestinal[Tiab] AND neuroendocrine[Tiab]))) AND ("Chymotrypsin"[Tiab] OR "Chymotrypsin"[Mesh] OR Alphacuta*[tiab] OR avazyme[Tiab]) **Total: 64**	

V.INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO.

NUT: Nuclear protein in testis: Esta normalmente confinada a las células germinales del testículo y ovario. El carcinoma de la línea media NUT es altamente agresivo. Este es un cáncer casi uniformemente letal que afecta a pacientes de todas las edades, pero predominantemente a adolescentes y adultos jóvenes. Se desconoce la célula de origen, pero el carcinoma de la línea media NUT surge con mayor frecuencia en tórax y cabeza y cuello[1].

Galectina-3: Familia de lectinas que se unen a beta galactósido y está involucrada en la adhesión celular. Tiene una amplia distribución en varias partes del cuerpo relacionadas con cáncer. No está expresada en la glándula tiroidea normal o benigna, pero puede expresarse en el carcinoma tiroideo y diferenciarlo de lesiones tiroideas benignas[2].

[1] French CA. NUT Carcinoma: Clinicopathologic features, pathogenesis, and treatment. Pathol Int. 2018 Nov;68(11):583-595.
[2] Nangia-Makker P, Hogan V, Raz A. Galectin-3 and cancer stemness. Glycobiology. 2018 Apr 1;28(4):172-181.

CÁNCER DE ESTÓMAGO/PANCREAS/TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL.

PDX-1:
Proteína 1 homeobox1 pancreática y duodenal. Es un gen que tiene un rol determinantemente regulador durante la formación del páncreas embrionario, se encuentra en el cromosoma 13q12.2[3]. PDX1 juega un papel en la diferenciación del páncreas exocrino y regula la función de las células beta en el páncreas maduro. Las mutaciones en PDX1 se han relacionado con la agenesia del páncreas y la diabetes de inicio en la madurez del joven (MODY), un trastorno hereditario dominante de la diabetes no autoinmune[4].

Tripsina:
Es la forma activa del tripsinógeno, enzima involucrada en el metabolismo de proteínas, que es producida por las células acinares del páncreas exocrino. Útil para carcinoma páncreas con diferenciación acinar[5]

Quimiotripsina:
Enzima involucrada en el metabolismo de proteínas, que es producida por células acinares del páncreas exocrino. Útil para carcinoma de páncreas con diferenciación acinar[6]

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
CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO			
NUT	Diagnosis of NUT Midline Carcinoma Using a NUT-Specific	En este estudio, evaluaron el anticuerpo monoclonal específico NUT para el diagnóstico del carcinoma de línea media NUT (NMC). Evaluaron 1068 cánceres (906 carcinomas, 110 tumores de	Calidad: Moderada

[3] Stoffers DA, Zinkin NT, Stanojevic V, Clarke WL, Habener JF. Pancreatic agenesis attributable to a single nucleotide deletion in the human IPF1 gene coding sequence. Nat Genet. 1997;15:106–110
[4] Tran R, Moraes C, Hoesli CA. Controlled clustering enhances PDX1 and NKX6.1 expression in pancreatic endoderm cells derived from pluripotent stem cells. Sci Rep. 2020 Jan 27;10(1):1190.
[5] Thompson ED, Wood LD. Pancreatic Neoplasms With Acinar Differentiation: A Review of Pathologic and Molecular Features. Arch Pathol Lab Med. 2019 Dec 23. doi: 10.5858/arpa.2019-0472-RA. Epub ahead of print. PMID: 31869246.
[6] Thompson ED, Wood LD. Pancreatic Neoplasms With Acinar Differentiation: A Review of Pathologic and Molecular Features. Arch Pathol Lab Med. 2019 Dec 23. doi: 10.5858/arpa.2019-0472-RA. Epub ahead of print. PMID: 31869246.

	Monoclonal Antibody[7]	células germinales y 40 de tejido normal). NUT obtuvo una sensibilidad del 87%, una especificidad del 100%, un valor predictivo negativo del 99% y un valor predictivo positivo del 100%. Concluyeron que la tinción con NUT es una prueba altamente sensible y específica que distingue de manera confiable el NMC de otros carcinomas.	
Galectin-3	Galectin-3 Performance in Histologic a Cytologic Assessment of Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis[8]	En este metaanálisis evaluaron la confiabilidad diagnóstica de galectina-3 en la identificación de cánceres de tiroides. De un total de 8172 nódulos tiroideos con evaluación histológica de Galectina-3, en histología, la sensibilidad de Galectina-3 fue del 87% (IC 95%, 86%-88%) y la especificidad del 87% (IC 95%, 86%-88%); en ambos casos, encontraron heterogeneidad alta (I_2 85% y 93%, respectivamente) y sesgo de publicación significativo (p <0,001). En conclusión este trabajo muestra una alta confiabilidad de Galectina-3 para el cáncer de tiroides en histología.	Calidad: Moderada
CÁNCER DE ESTÓMAGO/PANCREAS/TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL.			
PDX-1	Differential diagnostic value of the expression of the transcription factor PDX-1 in neuroendocrine and non-neuroendoc	Este estudio analizó y evaluó la expresión de PDX-1 en (tumores neuroendocrinos TNE) y no TNE de diferente localización y origen histogenético. Hubo 528 tumores divididos en 3 grupos: El grupo 1 fueron 394 TNE (173 páncreas, 46 estómago, 65 intestino, el resto era otros órganos). El grupo 2 fueron 16 tumores (6 paragangliomas, 6 cánceres de tiroides y 4 feocromocitomas. El grupo tres	Calidad: Baja

[7] Haack H, Johnson LA, Fry CJ, Crosby K, Polakiewicz RD, Stelow EB, Hong SM, Schwartz BE, Cameron MJ, Rubin MA, Chang MC, Aster JC, French CA. Diagnosis of NUT midline carcinoma using a NUT-specific monoclonal antibody. Am J Surg Pathol. 2009 Jul;33(7):984-91.

[8] Trimboli P, Virili C, Romanelli F, Crescenzi A, Giovanella L. Galectin-3 Performance in Histologic a Cytologic Assessment of Thyroid Nodules: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Mol Sci. 2017 Aug 11;18(8):1756.

	rine tumors of the pancreas and other organs[9]	fueron 118 no TNE (54 de páncreas, 26 estómago, 17 intestino y el resto otros órganos). PDX-1 fue positivo en el **75,1% (130/173) de los TNE pancreáticos**, todos los **insulinomas (50/50), gastrinomas (11/11), somatostatinomas (3/3).** Así como en los TNE pancreáticos, todos los PPomas (19/19). PDX-1 fue positivo en el 32,4% (11/34) de los carcinoides y el 50% (6/12) de los carcinomas neuroendocrinos, todos los TNE duodenales (18/18), el 90% (9/10) de los carcinoides rectales y el 30,8% (4/13) carcinoides de colon. PDX-1 fue negativo en todos los carcinoides de colon y sigmoides (0/5), íleon y yeyuno (0/24), pulmón (0/40), tráquea (0/2), laringe (0/2), Merkel's carcinoma de células (0/14), mama (0/3), vejiga (0/1), así como MTC (0/6), APCC (0/4) y paragangliomas (0/6). La expresión de PDX-1 es muy sensible para la mayoría de los TNE pancreáticos y no es positiva cuando no son tumores de origen pancreáticos.	
Tripsina y Quimiotripsina	Pancreatic Neoplasms With Acinar Differentiation: A Review of Pathologic and Molecular Features[10]	Esta revisión evaluó las características clínicas, patológicas y moleculares del carcinoma acinar pancreático. Los anticuerpos dirigidos contra las enzimas exocrinas pancreáticas pueden usarse para confirmar la diferenciación acinar. Los anticuerpos fueron quimotripsina, tripsina y lipasa. Encontraron que las tres enzimas son específicas pero muestran niveles variables de sensibilidad. La reactividad de la tripsina y la quimotripsina se puede demostrar en aproximadamente el	No evaluable: Revisión narrativa

[9] Gurevich LE, Proshchina AE, Voronkova IA, Ashevskaya VE, Korosteleva PA, Dolzhansky OV. [Differential diagnostic value of the expression of the transcription factor PDX-1 in neuroendocrine and non-neuroendocrine tumors of the pancreas and other organs]. Arkh Patol. 2019;81(5):11-21.

[10] Thompson ED, Wood LD. Pancreatic Neoplasms With Acinar Differentiation: A Review of Pathologic and Molecular Features. Arch Pathol Lab Med. 2019 Dec 23. doi: 10.5858/arpa.2019-0472-RA. Epub ahead of print. PMID: 31869246.

		95% de los casos y, según se informa, la combinación es la más sensible para el diagnóstico del carcinoma acinar pancreático.	

a. Análisis de la evidencia

- Haack et al realizaron un estudio donde generaron anticuerpos monoclonales contra NUT con el propósito de desarrollar pruebas de diagnóstico. Utilizaron 1068 tejidos: 906 carcinomas (incluyendo 30 carcinoma de línea media NUT), 110 tumores de células germinales y 40 de tejido normal. El FISH, separado para el reordenamiento NUT, se utilizó como prueba de diagnóstico "estándar de oro". La interpretación del NUT fue sencilla en la mayoría de los casos, los tumores que fueron positivos típicamente presentaron una fuerte reactividad nuclear difusa (> 90%) en un patrón moteado, mientras que los casos negativos carecían de reactividad nuclear. NUT obtuvo una sensibilidad del 87%, una especificidad del 100%, un valor predictivo negativo del 99% y un valor predictivo positivo del 100%. De 919 neoplasias malignas de células no germinales, hubo 4 falsos negativos y 0 falsos positivos. De los otros tres casos de falsos negativos, dos albergaron translocaciones de variante NUT, basadas en análisis FISH que revelaron reordenamiento de NUT y loci intactos BRD4 y BRD3. Ninguno de los 327 carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello predominantemente relacionados con el tabaquismo analizados por FISH reveló reordenamiento NUT y, de manera similar, ninguno de los 438 tumores de este tipo se tiñó positivamente con el anticuerpo C52. Concluyeron que la tinción con NUT es una prueba altamente sensible y específica que distingue de manera confiable el NMC de otros carcinomas. El estudio presenta limitaciones no se menciona el diseño del estudio, aprobación ética y declaración de conflictos de interés. En cuanto a su validez externa, no se menciona el contexto y la fuente de los tejidos utilizados (si fueron obtenidos de un banco de muestra único o más y características epidemiológicas de las personas), y en relación con su validez interna no describe medidas adoptadas para afrontar el sesgo de medición como entrenamiento de los analistas de muestras y flujograma del control de calidad de las muestras entre procedimientos.

- Trimboli P et al realizaron una revisión sistemática en el que evaluaron la confiabilidad diagnóstica de galectina-3 (Gal-3) en la identificación de cánceres de tiroides. Se incluyeron 52 artículos en el que evaluaron el rendimiento histológico de Gal-3 en muestras histológicas. La población total fue 8172 nódulos tiroideos. La sensibilidad y especificidad de Galectina-3 fue del 87% (IC 95%, 86%-88%); en ambos casos, encontraron heterogeneidad alta (I2 85.1% y 93.5%, respectivamente) y sesgo de publicación significativo (p <0,001). La tasa combinada en aspiración con aguja fina en los casos de cánceres con prueba de Gal-3 positiva fue del 94% (IC 95%, 89%-97%); esto no fue heterogénea (I2: 14.5%) y no hubo sesgo de publicación (p=0.086). La concordancia calculada entre los resultados de Gal-3 en histología con Gal-3 en FNAC fue perfecta (100%) entre los resultados negativos de Gal-3 en la FNAC (n=216) y la histología (n=216). La evaluación inmunocitoquímica de Gal-3 en proliferaciones foliculares de tiroides en comparación con la histología final encontró en Gal-3 positivo un 82% de valor predicativo positivo, mientras

que en Gal-3 negativa fue del 91%. En conclusión, este estudio muestra una alta confiabilidad de Galectina-3 para el cáncer de tiroides. El presente estudio presenta limitaciones, no se reportó el desarrollo de un protocolo para realizar la revisión sistemática, se desconoce las características de los estudios incluidos, así mismo, un subgrupo de artículos fue publicado por los mismos autores lo que podría conducir a datos superpuestos. En relación con la evaluación de Gal-3 en muestras de tiroides se usaron diferentes metodologías moleculares, la falta de un protocolo estandarizado y una validación de laboratorio puede afectar su utilidad y confiabilidad real.

- Gurevich et al realizaron un estudio para evaluar la expresión de PDX-1 en tumores neuroendocrinos (TE) y no TE de diferente localización y origen histogenético. Hubo 528 tumores divididos en 3 grupos: El grupo 1 fueron 394 TE (173 páncreas, 46 estómago, 65 intestino, el resto era otros órganos). El grupo 2 fueron 16 tumores (6 paragangliomas, 6 cánceres de tiroides y 4 feocromacitomas). El grupo tres fueron 118 no TE (54 de páncreas, 26 estómago, 17 intestino y el resto otros órganos). El examen morfológico incluyó métodos histológicos e inmunohistoquímico, PDX-1 se expresó en el 75.1% de los TE pancreáticos, todos los insulinomas (50/50), somatostatinomas (3/3), gastrinomas (11/11) y “pipomas” (19/19) y el 50% de “calcitonina”. En no TE pancreáticos tuvo un alto valor diagnóstico: su expresión se observó en todas las metástasis estudiadas en el hígado y duodeno, pero solo en el 4% de los TE del tracto gastrointestinal. PDX-1 fue positivo en el 32.4% de los carcinoides y el 50% de los carcinomas neuroendocrinos. La expresión de PDX-1 se observó en el 53.8% de los cánceres colorrectales y solo en el 30.8% de los TE de esta localización. Aproximadamente un tercio de los casos (31.8%) de metástasis de TE desconocida fueron PDX-1-positivas. PDX-1 fue negativo en todos los carcinoides de colon y sigmoides, íleon y yeyuno, pulmón, tráquea, laringe, Merkel's carcinoma de células, mama, vejiga, así como tiroides medulares, carcinomas anaplásicos indiferenciados y paragangliomas. El estudio concluye que la expresión de PDX-1 es muy sensible para la mayoría de los TE pancreáticos y no es positiva cuando no son tumores de origen pancreáticos. El estudio presenta limitaciones, se incluyó una población atendida en un solo hospital del Rusia y no se describen las características clínicas y epidemiológicas de la población incluida, esto podría limitar su extrapolación a otros contextos clínicos en el mundo

- Thompson et al realizaron un estudio en el que evaluaron las características clínicas, patológicas y moleculares del carcinoma acinar pancreático. Los anticuerpos dirigidos contra las enzimas exocrinas pancreáticas pueden usarse para confirmar la diferenciación acinar. Los anticuerpos fueron quimotripsina, tripsina y lipasa. Encontraron que las tres enzimas son específicas, pero muestran niveles variables de sensibilidad. La reactividad de la tripsina y la quimotripsina se puede demostrar en aproximadamente el 95% de los casos y, según se informa, la combinación es la más sensible para el diagnóstico del carcinoma acinar pancreático. Se han descrito lesiones quísticas con diferenciación acinar, la más común de las cuales es la transformación quística acinar, anteriormente denominada cistoadenoma de células acinares las cuales pueden ocurrir en todo el páncreas y pueden ser uniloculares o multiloculares. Los quistes están revestidos por 1 a 2 capas de células acinares, que se identifican por sus gránulos citoplasmáticos, así como por la expresión de marcadores acinares específicos (como la quimotripsina) por

inmunohistoquímica. Este estudio al ser una revisión narrativa no puede realizarse una evaluación de calidad de evidencia.

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

El marcador inmunohistoquímico PDX-1 tiene su registro sanitario en DIGEMID con Número DM-DIV3030-E.
Según lo comunicado por el departamento solicitante y en la búsqueda en DIGEMID, los otros marcadores inmunohistoquímicos no están disponibles en el Perú.

VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS

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

Tecnología	Proveedor	Presentación	Costo unitario
Galectin-3	CentaPharma	6 ml	S/ 1450.00
Galectin-3	BioMaxin	7 ml	S/ 1990.00
Galectin-3	Roche	5 cm3	S/ 573.48
Tripsina	BioMaxin	7 ml	S/ 1700.00
Quimiotripsina	BioMaxin	7 ml	S/ 1700.00
PDX-1	BioMaxin	7 ml	S/ 2300.00

NUT no está disponible aún en los laboratorios

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

TECNOLOGÍA	INDICACIONES APROBADAS
	DIGEMID
PDX -1	El marcador inmunohistoquímico PDX-1 tiene su registro sanitario en DIGEMID con Número DM-DIV3030-E. 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 sanitarias) 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

[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

	contar con un registro SISMED, y cumplir con requisitos del proceso especificado en la resolución ministerial anteriormente mencionada.
Galectina-3, NUT, Tripsina y quimiotripsina	Estos marcadores inmunohistoquímicos no están disponibles en el Perú.

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:

La calidad de evidencia evaluada con metodología GRADE para NUT y Galactin-3 fue moderada, y para PDX-1 fue baja la calidad de evidencia, en la evaluación de la calidad de evidencia se ha considerado las limitaciones de las RS (heterogenidad, imprecisión), y las limitaciones en estudios observacionales (inician con calidad 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 (cáncer cuello y tiroides; cáncer páncreas, y pueden ser beneficiosos. Además la alta sensibilidad y especificidad permitiría captar a pacientes con estas patologías.

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.

Cáncer de cabeza y cuello

Los estudios que evaluaron NUT y Galactin-3, evaluaron en población con cáncer de cabeza y cuello.

En NUT evaluaron la inmunohistoquímica(fijados en parafina) comparado con Fish. Encontraron que los tumores teñidos con NUT fueron principalmente carcinomas de

[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 parainformar la priorización de recursos sanitarios. International Journal of Technology Assessment in HealthCare, 35(1), 69-74.

laringe, cavidad oral y pulmón. Los tumores que fueron positivos revelaron típicamente una fuerte reactividad nuclear difusa (> 90%) en un patrón moteado, mientras que los casos negativos carecían de reactividad nuclear. La sensibilidad y especificidad de NUT fue 87% y 100% para diferenciar carcinomas de línea media NUT de otros tumores de células no germinales.

En Galactina-3 se encontró un MA que evaluó la confiabilidad histológica de galectina-3 para identificación de cáncer de tiroides. Este MA realizó una búsqueda en base de datos hasta mayo del 2017. Incluyeron 52 artículos originales (todos retrospectivos). La sensibilidad de Galectina-3 fue del 87% (IC 95: 86% a 88%) y la especificidad del 87% (IC 95%: 86% a 88%). Concluyen que con estos datos se muestra una alta confiabilidad de Galectina-3 para el cáncer de tiroides en histología, y distinguirlo de tumores de tiroides benignos. Este MA presentó heterogeneidad (85% y 93%, para sensibilidad y especificidad) así como sesgo de publicación significativo

El departamento solicitante añadió que Galactina-3 y junto con el marcador I67 refuerza el diagnóstico para carcinoma tiroideo y carcinoma de paratiroides

Cáncer de estómago/páncreas/tumores neuroendocrinos.

El estudio que evalúa el uso de PDX-1 analizó su uso en tumores neuroendocrinos (TNE) y no TNE de diferente localización y origen histogenético. PDX-1 fue positivo en tres de cuatro TNE pancreáticos, presente en todos los insulinomas, gastrinomas y somastotatinomas. PDX-1 fue negativo en otros cánceres que no eran de origen gástricos. La expresión de PDX-1 es muy sensible para la mayoría de los TNE pancreáticos y no es positiva cuando no son tumores de origen pancreáticos.

En un estudio se evaluó tripsina y quimiotripsina encontró que estas dos pruebas pueden detectar hasta un 95% de carcinoma acinar pancreático, sin embargo, el nivel de confianza de este artículo es de baja calidad pues es una revisión narrativa.

El departamento solicitante añadió que el PDX-1 un cáncer primario metastásico no conocido, puede determinar si el origen es de origen neuroendocrino pancreático y diferenciarlo de uno de origen colónico o de apéndice. Tripsina y quimiotripsina

XI. CONCLUSIONES

- Dentro de la búsqueda, se encontró evidencia del uso de los marcadores para cáncer de cabeza y cuello (NUT y galectina-3) y en cáncer de estómago/páncreas/tumores neuroendocrinos (PDX-1, tripsina y quimiotripsina).

- NUT logró tener una sensibilidad del 87% y especificidad del 100% para detección de carcinoma de linea media NUT.

- Galectina-3 para identificación de cáncer de tiroides obtuvo una sensibilidad de 87% y especificidad del 87%.

- Un estudio evidenció que el uso de PDX-1 es útil para diagnóstico de tumores neuroendocrinos pancreáticos.

- El diagnóstico de carcinoma acinar pancreático, el uso de tripsina y quimotripsina

fueron reactivos en el 95% de los casos y, según se informa, la combinación es la más sensible para el diagnóstico de esta patología.

- Los estudios encontrados tienen como principal limitación el no ser comparado con pruebas estándares, y ser estudios observacionales descriptivos.

- Se recomienda que los reactivos solicitados, de incorporarse deban tener un registro SISMED.

- Por lo expuesto, la UFETS en consenso con el Comité de ETS, emite opinión favorable para el uso de la tecnología del marcador PDX-1