INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 003-2021

Reactivos de inmunohistoquímica para diagnóstico oncológico – Ovario/Cuello uterino

JEFATURA INSTITUCIONAL

UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Lima, 15 de enero del 2021

Firmado digitalmente por ALIAGA LLERENA DE NUÑEZ Karina Mayra FAU 20514964778 hard
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 19.02.2021 13:12:07 -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:

Marina Janeth Egoavil Guerra

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° 003-2021. Reactivos de inmunohistoquímica para diagnóstico oncológico – Ovario/Cuello uterino. Lima, enero de 2021.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:

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

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

http://www.inen.sld.pe
mesadepartesvirtualufets@inen.sld.pe

INDICE

I. 4

II. 55

III. 5

IV. 5

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA 8

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA 10

VII. RESUMEN DE LA DISPONIBILIDAD 20

VIII. 2120

IX. 2121

X. 2121

XI. **¡Error! Marcador no definido.**22

I.RESUMEN EJECUTIVO

1. El Departamento del 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. Las neoplasias de ovario son la novena causa de cáncer en la población femenina, tienen una variedad de subtipos, comportamiento y también difieren en el manejo que se les puede brindar. Por tal razón un diagnóstico preciso de estas es necesario.
3. En los últimos años han surgido nuevos marcadores que ayudan en la mejora de la detección de estas neoplasias, dentro de las que se encuentran: FOXL2, SF1 y HNF-1Beta.
4. En los casos de Tumores de la Granulosa difuso del adulto en los cuales haya duda diagnóstica versus un Fibroma de Ovario, la detección molecular de FOXL2 ha mostrado una alta sensibilidad y especificidad. Sin embargo, su expresión en la IHQ no es del todo precisa. Al tratarse nuestra institución un centro de referencia, la adquisición de este reactivo podría hacer que se realicen estudios que permitan valorar estos resultados.
5. Para la detección de Tumores del estroma de cordón sexual, existe ya un panel reconocido para su diagnóstico, sin embargo, el SF1 ha mostrado ser mucho más específico, con valores de sensibilidad y especificidad del 100%.
6. Los Carcinomas de Células Claras de Ovario son un tipo raro dentro de las neoplasias epiteliales de ovario y presenta resistencia a esquemas de tratamiento basado en platino por lo que su diagnóstico preciso es pertinente para su manejo correcto. Otras neoplasias epiteliales de ovario se pueden mimetizar con este subtipo, y por tanto se hace necesario el uso de la IHQ. HNF-1Beta ha demostrado ser un marcador sensible y específico.
7. El cáncer de cuello uterino tiene una evolución natural a partir de lesiones premalignas como son las lesiones intraepiteliales de alto grado: NIC2 - NIC3. En este contexto, políticas de salud se han desarrollado para el screening de pacientes a través de detección citológica y actualmente, mediante detección de VPH de alto riesgo para proceder con procedimientos que disminuyan el desarrollo del cáncer de cuello uterino. Aún en nuestro medio se sigue realizando el screening con citología y es allí donde se puede realizar las tinciones de IHQ dual (KI67/P16) para la detección precisa de Lesiones intraepiteliales de Cuello uterino. La IHQ dual ha demostrado ser tan sensible como las pruebas de ADN de VPH de alto riesgo e incluso ser más específicas que estas. El empleo de este marcador dual disminuiría el sobrediagnóstico y sobretratamiento de mujeres sanas, lo que llevaría también a un mejor empleo de los recursos económicos de nuestra institución.
8. Los marcadores inmunohistoquímicos P16/KI67 están disponibles en el mercado peruano, y según lo comunicado por el departamento solicitante y búsqueda en laboratorios peruanos estos se están comercializando. FOXL2, SF1 y HFN-1Beta, según informaron laboratorios peruanos se comercializarán en un futuro (actualmente no se comercializan).
9. Por lo expuesto, la UFETS en consenso con el Comité de ETS, emite opinión favorable para el uso de las tecnologías de los marcadores FOXL2, SF1, HNF1 Beta y P16/KI67 en el contexto del diagnóstico de neoplasias de cáncer de ovario y lesiones premalignas de cáncer de cuello uterino.

II. ANTECEDENTES

Solicitud presentada por el Departamento del 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

Intervención solicitada:	Pruebas reactivas de inmunohistoquímica para diagnóstico oncológico
Indicación específica:	Detección de tumores de la granulosa vs Fibroma de Ovario: FOXL2 Detección de tumores estromales/cordones: SF-1 Detección de carcinoma de células claras de ovario: HNF 1-Beta Detección de Lesiones intraepiteliales de Cuello uterino: P16/KI67 cocktail
Población	Casos nuevos en el 2018 por: A) Cáncer de Ovario: 199 B) Cáncer de Cuello Uterino: 1499

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

SECCIÓN A: CÁNCER DE OVARIO

TUMORES DE LA GRANULOSA

En la población con Tumores de la Granulosa, ¿Cuál es la utilidad del marcador FOXL2 como diagnóstico oncológico?

P	Pacientes con tumores de la granulosa
I	FOXL2
C	Análisis histopatológico
O	Utilidad diagnóstica

TUMORES ESTROMALES/CORDÓN SEXUAL

En la población con tumores estromales/cordón sexual, ¿Cuál es la utilidad del marcador SF-1 como diagnóstico oncológico?

P	Pacientes con tumores estromales/cordón sexual
I	SF-1
C	Análisis histopatológico
O	Utilidad diagnóstica

CARCINOMAS DE CÉLULAS CLARA

En la población con carcinoma de células claras de ovario, ¿Cuál es la utilidad del marcador HNF - 1 Beta como diagnóstico oncológico?

P	Pacientes con carcinoma de células claras de ovario
I	HNF - 1 Beta
C	Análisis histopatológico
O	Utilidad diagnóstica

SECCIÓN B: CÁNCER DE CUELLO UTERINO

LESIONES INTRAEPITELIALES

En la población con lesiones intraepiteliales, ¿Cuál es la utilidad del marcador P16/KI67 cocktail como diagnóstico oncológico?

P	Pacientes con lesiones intraepiteliales
I	P16/KI67 cocktail
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 enero de 2021.

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
A: CÁNCER DE OVARIO		
PUBMED	**Árbol de búsqueda** **FOX L2:** "forkhead box protein l2"[MeSH Terms] AND "granulosa cell tumor"[MeSH Terms] AND (("ovarian"[All Fields] OR "ovarians"[All Fields]) AND "fibroma"[MeSH Terms]) AND "immunohistochemistry"[MeSH Terms] AND "ovarian neoplasms"[MeSH Terms] **Fecha de búsqueda:** 05/01/2021 Filtros: Últimos 10 años **Resultados: Total: 1** **SF-1:** (((sex cord stromal tumor[MeSH Terms]) AND (sf 1 transcription factor[MeSH Terms])) AND (immunohistochemistry[MeSH Terms])) AND (cancer, ovarian[MeSH Terms]) **Fecha de búsqueda:** 05/01/2021 Filtros: Últimos 10 años **Resultados: Total: 9** **HNF - 1 Beta:** "ovarian neoplasms"[MeSH Terms] AND ("hepatocyte nuclear factor 1"[MeSH Terms] AND "adenocarcinoma, clear cell"[MeSH Terms] AND "immunohistochemistry"[MeSH Terms])	**FOX L2:** Evaluados: 1 Seleccionados: 1 **SF-1:** Evaluados: 9 Seleccionados: 1 **HNF - 1:** Evaluados: 15 Seleccionados: 1

	Fecha de búsqueda: 05/01/2021 Filtros: Últimos 10 años **Resultados: Total: 15**	
B: CÁNCER DE CUELLO UTERINO		
PUBMED	**Árbol de búsqueda** **p16/Ki67% cocktail:** "p16 ki67"[All Fields] AND ("intraepithelial"[All Fields] AND ("lesion"[All Fields] OR "lesion s"[All Fields] OR "lesional"[All Fields] OR "lesions"[All Fields])) AND ("uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR ("uterine"[All Fields] AND "cervical"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "uterine cervical neoplasms"[All Fields] OR ("cervical"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "cervical cancer"[All Fields]) AND ("immunohistochemistries"[All Fields] OR "immunohistochemistry"[MeSH Terms] OR "immunohistochemistry"[All Fields]) **Fecha de búsqueda:** 05/01/2021 Filtros: Últimos 10 años **Resultados: Total: 11**	**p16/Ki67% cocktail:** Evaluados: 11 Seleccionados: 1

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

SECCIÓN A: CÁNCER DE OVARIO

Los datos epidemiológicos muestran que para el año 2017 y 2018 los casos nuevos de cáncer de ovario registrados en INEN fueron de 192 y 197 casos respectivamente, convirtiéndola en la novena neoplasia en la población femenina.[1] La mayoría de las neoplasias de ovario son del tipo epitelial, afectan a la población mayoritariamente postmenopáusica y su manejo es básicamente quirúrgico seguido en su mayoría con quimioterapia y su principal factor pronóstico es el estadío clínico. Sin embargo, existen ciertas diferencias entre algunos de los subtipos de neoplasias ováricas por lo cual un diagnóstico preciso es pertinente y sobre todo en nuestra institución que es un centro de referencia. Para mejorar la precisión diagnóstica surgen nuevos marcadores que se han venido estudiando en los últimos años, los cuales se describen a continuación:

[1] https://portal.inen.sld.pe/wp-content/uploads/2019/12/INEN-2009-2018.pdf

FOX L2:

Los fibromas celulares de ovario son neoplasias poco frecuentes, que pueden resultar en una confusión diagnóstica considerable con el tumor difuso de células de la granulosa del adulto. Ésta es una distinción importante, ya que el primero suele presentar un comportamiento benigno, mientras que el segundo es una neoplasia maligna de bajo grado capaz de recurrencia y metástasis.

La mutación FOXL2 C134 (402C-G) se ha demostrado en más del 95% de los tumores de células de la granulosa del adulto ovárico, sólo en raras ocasiones en otras neoplasias del estroma del cordón sexual ovárico y nunca en los fibromas ováricos. [2]

SF-1:

Miembro de la superfamilia de receptores de esteroides, es un factor de transcripción que regula los genes implicados en la esteroidogénesis gonadal y suprarrenal. Se encuentra presente en tejidos hipofisarios y esteroidogénicos: Gonadotropos de la hipófisis anterior, que producen hormona luteinizante (LH) u hormona estimulante del folículo (FSH); no se encuentra en otros tipos de células adenohipofisarias. También se encuentra en la Corteza suprarrenal, Células de la granulosa y teca del ovario, Células de Sertoli y Leydig del testículo. [3]

En el contexto de cáncer de ovario, los tumores del estroma del cordón sexual del ovario, son poco frecuentes, siendo alrededor del 5%. Para su diagnóstico se hace uso de inmunohistoquímica (IHQ), uno de los marcadores es SF-1. Este se emplea como marcador sensible y específico de este tipo de tumores. Existe un panel para la diferenciación del estroma del cordón sexual (calretinina, inhibina, SF-1, FOXL2) para diferenciarlo sobre todo de carcinomas, los cuales tienen un comportamiento más agresivo.[4]

HNF 1-Beta:

El cáncer de ovario según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, clasifica al cáncer de ovario epitelial en 5 subtipos: Carcinoma seroso, carcinoma de células claras de ovario (CCCO), carcinoma endometroide, carcinoma mucinoso y carcinoma de células transicionales.[5]

El CCCO es un tumor relativamente raro caracterizado por células tumorales dispuestas en estructuras tubuloquísticas, papilares o sólidas, que contienen células en uña con citoplasma claro que recubre los quistes tubulares, pero que usualmente se diagnostica con hematoxilina y eosina, sin embargo a veces puede haber dificultad para su diagnóstico y es importante reconocerlo puesto que en este tipo de neoplasia se ha evidenciado que hay una resistencia a la quimioterapia basada en platinos por lo cual un diagnóstico correcto es importante para el manejo de esta neoplasia. [6]

---

[2] McCluggage, W. G., Singh, N., Kommoss, S., Huntsman, D. G., & Gilks, C. B. (2013). *Ovarian Cellular Fibromas Lack FOXL2 Mutations. The American Journal of Surgical Pathology, 37(9), 1450–1455.* doi:10.1097/pas.0b013e31828e4f55

[3] https://www.pathologyoutlines.com/topic/stainsfoxl2.html

[4] Rabban JT, Zaloudek CJ. A practical approach to immunohistochemical diagnosis of ovarian germ cell tumours and sex cord-stromal tumours. Histopathology. 2013 Jan;62(1):71-88. doi: 10.1111/his.12052. PMID: 23240671.

[5] Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organ (M). Lyon: IARC; 2014.

[6] Goff BA, Sainz de la Cuesta R, Muntz HG, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor

HNF-1b es un factor de transcripción que regula el desarrollo embrionario de muchos órganos, incluido el hígado, riñón, páncreas y conductos de Muller, también regula la homeostasis de la glucosa. Así mismo, se ha demostrado que la expresión génica de HNF-1Beta se encuentra altamente expresada en los tumores de CCCO.[7]

SECCIÓN B: CÁNCER DE CUELLO UTERINO
P16/KI67% COCKTAIL:

El cáncer de cuello uterino es una neoplasia con una alta incidencia y mortalidad, sobre todo en países en vías de desarrollo. En nuestra institución se han registrado en los años 2017 y 2018, 1416 y 1499 nuevos casos, convirtiéndola en la neoplasia más prevalente.[1] En aras de disminuir estos números, se han realizado programas de screening para la detección temprana de lesiones pre malignas. Las lesiones intraepiteliales escamosas de cuello uterino pueden ser de bajo (LSIL) o alto grado. La distinción de ambas es importante porque las LSIL tienen un manejo diferente. Por lo tanto, se necesitan biomarcadores que ayuden a los médicos en la clasificación de LSIL.[8]

Uno de esos biomarcadores es la proteína supresora de tumores p16, que evita que las células normales entren en la fase S del ciclo celular. Sin embargo, cuando las células cervicales se transforman a través de la infección del virus del papiloma humano de alto riesgo (hrHPV), la inactivación de la proteína del retinoblastoma por la proteína oncogénica viral E7 y la subsiguiente liberación del factor de transcripción E2F conduce a la sobreexpresión de p16 en los núcleos y citoplasma de las células cervicales. Por tanto, la sobreexpresión de p16 puede servir como indicador de lesiones cervicales precancerosas y cáncer de cuello uterino. Otro biomarcador útil es la proteína Ki-67 humana, que se expresa en los núcleos de las células en proliferación durante todas las fases del ciclo celular excepto la fase G0 (células en reposo). Por lo tanto, Ki-67 es útil para determinar la fracción de crecimiento de la población celular y, por lo tanto, puede servir como marcador de la proliferación celular en condiciones normales y en células malignas. Ambas proteínas pueden detectarse a través de la inmunohistoquímica.[9]

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 solo para el apartado de Cáncer de Cuello Uterino por lo cual se realizó la búsqueda en otro tipo de estudios, que tras la lectura se detallan a continuación.

prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy in stage III disease. Gynecol Oncol. 1996;60:412–7
[7] Tsuchiya A, Sakamoto M, Yasuda J, et al. Expression profiling in ovarian clear cell carcinoma: identification of hepatocyte nuclear factor-1 as a molecular marker and a possible molecular target for therapy of ovarian clear cell carcinoma. Am J Pathol. 2003;163:2503–12.
[8] Arbyn M, Snijders PJ, Meijer CJLM, et al. Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening? Clin Microbiol Infect. 2015;21:817-826.
[9] Cuschieri K, Wentzensen N. Human papillomavirus mRNA and p16 detection as biomarkers for the improved diagnosis of cervical neoplasia. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17:2536-2545.

ETS	NOMBRE DEL ESTUDIO	RESUMEN DEL ESTUDIO	CALIDAD EVIDENCIA
SECCIÓN A: CÁNCER DE OVARIO			
FOX L2	*Ovarian Cellular Fibromas Lack FOXL2 Mutations A Useful Diagnostic Adjunct in the Distinction From Diffuse Adult Granulosa Cell Tumor W.* (Glenn McCluggage Et.al) [2]	**Tipo de estudio**: Observacional **Objetivo:** Determinar si el estado de la mutación FOXL2 podría ser útil en la distinción entre Tumor de la Células de la Granulosa del adulto (TCG) y Fibroma de Ovario. **Metodología:** - Fibromas = 22 (3 con elementos del cordón sexual) - TCG c/ componente fibrotecomatoso = 3 - TCG = 34 Realizaron tinción con IHQ (10 casos) y análisis molecular con PCR tiempo real (todos los casos). **Resultados:** 10 de los 10 casos analizados por IHQ mostraron tinción nuclear con FOXL2 (8 eran Fibromas). No se pudo realizar tinción en las muestras de tumor de células de la granulosa. La mutación FOXL2 (402C-G) no se demostró en ninguno de los 22 fibromas celulares. 31/34 tumores de las células de la granulosa fueron positivas. **Conclusiones:** El análisis de la mutación FOXL2 es un complemento útil para distinguir entre el tumor difuso de células de la granulosa adulta (mutación presente) y el fibroma celular (mutación ausente). La	Calidad: Baja Al ser un estudio observacional, la evidencia no aumentó debido al sesgo en la prueba índice (no cegamiento) Evaluado con GRADE

		prueba de mutación debe considerarse en casos problemáticos, ya que proporcionará información de pronóstico para el paciente.	
SF1	*SF-1 is a Diagnostically Useful Immunohistochemical Marker and Comparable to Other Sex Cord-Stromal Tumor Markers for the Differential Diagnosis of Ovarian Sertoli Cell Tumor.* (Zhao Et.al) [10]	**Tipo de estudio:** Observacional **Objetivo:** Comparar la utilidad diagnóstica de la inmunohistoquímica de SF1 con otros marcadores del estroma de cordón sexual: Inhibina/WT1 **Metodología:** Recolectaron 111 muestras de los tumores del Instituto de las Fuerzas Armadas desde 1970 - 2004, incluían Tumores de células de Sertoli del ovario, tumores endometroides y carcinomas de ovario. Se consideró IHQ positivo si teñía más del 5% de las células tumorales. También valoraron la extensión e intensidad de la tinción. **Resultados:** Se analizaron: 27 tumores de células de Sertoli; 60 tumores endometroides y 24 carcinoides. 100% de los Tumores de las células de Sertoli marcaron SF1 y 0% fue la tinción en los otros subtipos de tumores ováricos. Estas tinciones fueron en más del 50% de las células tumorales y tuvieron una intensidad moderada a alta.	Calidad: Baja Al ser un estudio observacional, la evidencia no aumentó. El estudio realizó un buen control y definición de casos. Evaluado con GRADE

[10] Zhao, C., Barner, R., Vinh, T. N., McManus, K., Dabbs, D., & Vang, R. (2008). *SF-1 is a Diagnostically Useful Immunohistochemical Marker and Comparable to Other Sex Cord-Stromal Tumor Markers for the Differential Diagnosis of Ovarian Sertoli Cell Tumor. International Journal of Gynecological Pathology, 27(4), 507–514.* doi:10.1097/pgp.0b013e31817c1b0a

		WF1 e Inhibina fueron expresadas en el 100% y 96% de los tumores de células de Sertoli. **Conclusión:** SF 1 es sensible y específico para diagnosticar tumores de células de Sertoli y es comparable a otros marcadores de tumores de estroma de cordón sexual.	
HNF - 1Beta	*The Application Value of HNF-1β Transcription Factor in the Diagnosis of Ovarian Clear Cell Carcinoma.* (Huang W Et.al)[11]	**Tipo de estudio:** Observacional **Objetivo:** Valorar la expresión del HNF 1 Beta en los diferentes cáncer de ovario y su utilidad diagnóstica en cáncer de células claras de ovario (CCCO). **Metodología:** Se detectaron 108 casos de cáncer de ovario tipo epitelial con IHQ de 3 hospitales en China durante el 2006 al 2014. Los casos fueron confirmados por dos patólogos y no habían recibido tratamiento oncológico previo. La interpretación de la positividad de tinción se basó en su intensidad y extensión. Usaron el programa SPSS20 para el análisis estadístico. **Resultados:** 23/27 casos con CCCO fueron positivos para HNF-1Beta. Tuvo una tinción nuclear difusa moderada a fuerte.	Calidad: Baja Al ser un estudio observacional, la evidencia no aumentó. El estudio realizó un buen control y definición de casos. Evaluado con GRADE

[11] Huang W, Cheng X, Ji J, Zhang J, Li Q. The Application Value of HNF-1β Transcription Factor in the Diagnosis of Ovarian Clear Cell Carcinoma. Int J Gynecol Pathol. 2016 Jan;35(1):66-71. doi: 10.1097/PGP.0000000000000213. PMID: 26166716.

		1/35 Carcinomas de Ovario seroso de alto grado, 5/21 Adenocarcinomas endometroides, 6/10 Carcinomas mucinosos, 7/13 Tumores de Krukenberg y 0/2 Carcinomas de Células transicionales fueron positivas para la tinción de HNF-1Beta. Mostrando una sensibilidad de 85.2% y especificidad de 76.5% **Conclusiones:** HNF-1b puede servir como marcador de CCCO con una sensibilidad y especificidad alta.	
SECCIÓN B: CÁNCER DE CUELLO UTERINO			
P16/KI67 % COCKTAIL	*Meta-analysis of the accuracy of p16 or p16/Ki-67 immunocytochemistry versus HPV testing for the detection of CIN2+/CIN3+ in triage of women with minor abnormal cytology.* (Peeters, E. Et.al) [12]	**Tipo de estudio:** Revisión sistemática con metá-análisis. **Objetivo:** Determinar si la tinción de p16 con o sin Ki67, detecta lesiones NIC 2 - NIC 3 en mujeres con ASC-US o LSIL. **Metodología:** Realizaron una búsqueda bibliográfica en 3 bases de datos. Los estudios que se seleccionaron incluían mujeres con ASC-US (lesiones intraepiteliales de comportamiento incierto) o LSIL (lesiones intraepiteliales escamosa de bajo grado), que se clasificaron con tinción doble (p16 / Ki-67) y /	Calidad: Alta Este meta-análisis, de gran tamaño poblacional y buena selección de pacientes. Evaluado con GRADE

[12] Peeters, E., Wentzensen, N., Bergeron, C., & Arbyn, M. (2019). *Meta-analysis of the accuracy of p16 or p16/Ki-67 immunocytochemistry versus HPV testing for the detection of CIN2+/CIN3+ in triage of women with minor abnormal cytology. Cancer Cytopathology.* doi:10.1002/cncy.22103

		o tinción p16 y, si estaba disponible, con una prueba comparativa de hrHPV (Virus de Papiloma Humano de alto riesgo) para detectar neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 o peor (NIC2 - NIC3). **Resultados:** 38 estudios fueron elegibles. Haciendo un total de 10103 mujeres: - 4113: ASC-US - 5990: LSIL La sensibilidad de la tinción p16 para NIC3 fue significativamente menor que la de las pruebas de ADN de hrHPV (relación para ASC-US, 0,87; IC 95%: 0,78- 0,97; relación para LSIL, 0,86; IC 95%: 0,80-0,93). La especificidad de la tinción p16 fue sustancialmente mayor con especificidades relativas de 1,60 (IC 95%: 1,35-1,88) y 2,29 (IC 95%: 2,05-2,56) para ASC-US y LSIL respectivamente. La tinción dual fue tan sensible como la prueba de ADN del hrHPV, pero fue más específica (relación para ASC-US, 1,65; IC 95%: 1,42-1,92; relación para LSIL, 2,45; IC 95%: 2,17-2,77). **Conclusiones:** Este meta-análisis confirma que la tinción con p16 y la tinción con p16 / Ki-67 son más específicas que las pruebas de ADN para hrHPV para lesiones mayores o iguales a un NIC2 Aunque la tinción con p16 es	

		menos sensible para NIC3 que las pruebas de ADN de hrHPV, la tinción doble tiene una sensibilidad similar.	

a. Análisis de la evidencia

Ovario:
FOXL2:

Los tumores de las células de la granulosa son una neoplasia que afecta a 1/100 000 personas y representa menos del 5% de todos los tipos de cáncer de ovario. Los fibromas de ovario son entidades netamente benignas. Muchas veces la diferenciación entre ambas patologías se hace difícil, en ese contexto se sabe que dentro de la patogénesis del desarrollo de los tumores de la célula de la granulosa se encuentra implicado entre otros genes, el FOXL2 (forkhead box L2). Se han realizado diferentes estudios en los cuales se ha evidenciado que la mutación C134W (402C-G) se encuentra presente en más del 95% de los casos pero nunca en fibroma de ovario.

Esta mutación se identificó por primera vez en 90 de 93 (97%) tumores de células de la granulosa adultas en el estudio realizado por Shah y et.al en 2009 y en 0% de fibromas.[13] Asi mismo, Al-Agha et. al[14] encontraron que el 93% de los tumores de células de la granulosa del adulto, contenían mutaciones y no se han demostrado mutaciones de FOXL2 en fibromas de ovario (de los 9 casos evaluados, el 100% tuvieron mutaciones negativas).
En el estudio presentado por Mc Cluggase y et.al, se evidencia que no se realizó un cegamiento entre la prueba diagnóstica y el gold standard (análisis molecular), sin embargo sí se realizó en un espectro completo de pacientes ya que las muestras fueron obtenidas de los diferentes centros de los investigadores (Canadá - Reino Unido) y así mismo, las muestras fueron obtenidas según fueron admitidas. El estudio incluyó 10 muestras para la detección de inmunohistoquímica (IHQ), de los cuales 8 fueron fibromas, al resto de muestras no se les pudo realizar la tinción con IHQ porque no había disponibilidad de tejido, pero todas las muestras (fibromas y tumor de células de la granulosa) fueron analizadas molecularmente por lo cual no habría sesgo de verificación. Así mismo en el artículo, describen los insumos que emplearon, la técnica de PCR usada con lo cual el estudio se hace replicable. En el estudio no mencionan la sensibilidad ni especificidad de la IHQ ni del PCR-tiempo real, sin embargo se tuvo que de las 22 muestras de fibromas, 8 pudieron ser evaluadas con IHQ y estas resultaron positivas sin embargo al analizarlas con PCR - tiempo real, todos las muestras de fibroma resultaron negativas y 31 de 34 casos de los tumores de la célula de la granulosa fueron positivos. Por lo tanto, se puede inferir que la utilidad es más que todo a nivel de prueba molecular más no en

[13] Shah SP, Köbel M, Senz J, Morin RD, Clarke BA, Wiegand KC, Leung G, Zayed A, Mehl E, Kalloger SE, Sun M, Giuliany R, Yorida E, Jones S, Varhol R, Swenerton KD, Miller D, Clement PB, Crane C, Madore J, Provencher D, Leung P, DeFazio A, Khattra J, Turashvili G, Zhao Y, Zeng T, Glover JN, Vanderhyden B, Zhao C, Parkinson CA, Jimenez-Linan M, Bowtell DD, Mes-Masson AM, Brenton JD, Aparicio SA, Boyd N, Hirst M, Gilks CB, Marra M, Huntsman DG. Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary. N Engl J Med. 2009 Jun 25;360(26):2719-29. doi: 10.1056/NEJMoa0902542. Epub 2009 Jun 10. PMID: 19516027.
[14] Al-Agha OM, Huwait HF, Chow C, et al. FOXL2 is a sensitive and specific marker for sex cord-stromal tumors of the ovary. Am J Surg Pathol. 2011;35:484–494

IHQ, ya que la IHQ para los casos de fibromas fueron falsamente positivos en 100% sin embargo la prueba molecular mostró un 91% de sensibilidad para la detección de los tumores de la células de la granulosa y 93% de especificidad, lo cual está acorde a la literatura. Un VPP y VPN de 96 y 82% fue calculado.

El hecho que la IHQ haya sido positiva para los casos de fibroma (tinción nuclear positiva), concuerda con los resultados del estudio de Al-Agha et. al[15] que muestra que la inmunorreactividad de FOXL2 está presente en casi todos los tumores del estroma del cordón sexual ovárico con una mutación FOXL2, pero también en la mayoría de los tumores del estroma del cordón sexual sin mutación. En ese estudio, la inmunohistoquímica nuclear estuvo presente en 95 de 119 (80%) tumores del estroma del cordón sexual, incluidos> 95% de los tumores de células de la granulosa adultas, tumores de células de la granulosa juveniles, fibromas y tumores del estroma esclerosante. Sólo el 50% de los tumores de células de Sertoli-Leydig expresaron FOXL2 al igual que 1 de 11 tumores de células esteroides y 3 de 3 tumores anexiales femeninos de probable origen de Wolff. Todos los demás tumores del estroma del cordón sexual analizados (n = 368) fueron negativos para la expresión de FOXL2. Esto demuestra que el FOXL2 es un marcador IHQ útil de los tumores del estroma del cordón sexual ovárico y útil para confirmar una neoplasia de ovario de este linaje, pero de poco valor para distinguir entre los diversos tipos de tumores dentro de este grupo de neoplasias.

En resumen, en este estudio no se demostró la mutación FOXL2 en ningún fibroma celular ovárico. La demostración de la mutación FOXL2 es un complemento útil para distinguir entre un tumor difuso de células de la granulosa adulta (mutación presente) y fibroma celular (mutación ausente). Dado que esta es una distinción clínicamente importante, las pruebas de mutación deben considerarse en casos problemáticos.

SF1:

El estudio presentado por Zhao Et.al., comparó el marcador de IHQ SF1 con otros marcadores ya validados para el diagnóstico de tumores de estroma de cordón sexual: Inhibina, WF-1 (Producto del gen del Tumor de Wilms tipo 1). No hubo cegamiento al tratarse de un estudio observacional. Las muestras se obtuvieron del banco de muestras del Instituto de las Fuerzas armadas pero no fueron elegidas al azar. Tanto la tinción del nuevo marcador IHQ como los otros ya conocidos, se aplicaron a todas las muestras. Así mismo, el estudio detalla con detenimiento la metodología con lo cual lo hace reproducible. El estudio no muestra los datos de sensibilidad, especificidad de manera directa pero se puede inferir de sus resultados, siendo estos del 100% en ambos casos y así mismo en este estudio presentan un VPP y VPN del 100%. Su aplicabilidad de estos resultados en nuestra institución sí es posible ya que somos un centro de referencia nacional similar a la del estudio. Al momento no se cuenta con este marcador en nuestro mercado nacional pero está pronto a comercializarse. De incluirse este marcador al panel clásico (inhibina, calretinina, entre otros), ayudaría a mejorar el diagnóstico de este tipo de

[15] Al-Agha OM, Huwait HF, Chow C, et al. FOXL2 is a sensitive and specific marker for sex cord-stromal tumors of the ovary. Am J Surg Pathol. 2011;35:484–494

tumores sobre todo para ayudar a diferenciarlo de los tumores que no son del estroma del cordón de ovario. Esto conlleva a tener un mejor manejo del paciente debido al comportamiento más indolente que este tipo de tumores desarrolla en comparación a los tipos epiteliales, por ejemplo. [16,17, 18]

A pesar de que en este estudio se presenta una alta sensibilidad y especificidad para los tumores de células de Sertoly, existen diferentes estudios en otras patologías en donde se ha presentado su expresión, es por ello que algo importante de resaltar es que este marcador no debe solicitarse solo, sino siempre en conjunto con un panel para no crear confusión en el diagnóstico. Los principales marcadores para el diagnóstico de los tumores de estroma del cordón de ovario son: Inhibiina, Calretinina, WT-1 y SF1. La cantidad de marcadores dependerá de la experiencia del patólogo y del caso en particular. [3, 4, 19, 20]

HNF - 1 BETA:

El estudio observacional presentado por Qing Li et.al detecto la expresión de HNF-1Beta en muestras de parafina a las cuales le realizaron una detección mediante IHQ a una serie de 108 casos de cáncer de ovario epitelial. Se tienen estudios previos que han demostrado la alta expresión génica del HNF-1Beta en el CCCO.[7] Basado en ello es que se realizó este estudio en el cual se pretendía evidenciar la utilidad para el diagnóstico IHQ mediante este marcador para el CCCO. Las muestras fueron procesadas de los diferentes tipos de cáncer de ovario epiteliales: seroso de alto grado, adenocarcinoma endometroide, carcinoma mucinoso, carcinoma de células transicionales, tumores metastásicos de Krukenberg, evitando sesgo de espectro y todas las muestras fueron teñidas con el marcador de IHQ, evitando el sesgo de verificación. Así mismo los autores describen la metodología empleada para la selección de casos y para el proceso de la IHQ, también explican cómo se basó su interpretación (intensidad y extensión de la tinción). Dentro de los resultados de este estudio, se halló que 23 de los 27 casos de CCCO fueron positivos para HNF-1Beta ya que cumplían con los criterios de tener una intensidad moderada y alta con más del 50% de extensión en el tumor. Esto permitió calcular una sensibilidad del 85.2% y una especificidad del 76.5%. Con esto podemos calcular que el VPP y VPN son de 54 y 92% respectivamente.

El CCCO es raro y suele ser caracterizado con las tinciones de hematoxilina y eosina. Un estudio de Tsuchyia et al, realizó el análisis de la presencia de HNF-1Beta mediante PCR tiempo real en un grupo de CCCO, y lo mismo hizo Kato et

[16] Oliva E, Alvarez T, Young RH. Sertoli cell tumors of the ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 54 cases. Am J Surg Pathol 2005;29:143–56.
[17] Zhao C, Bratthauer GL, Barner R, et al. Comparative analysis of alternative and traditional immunohistochemical markers for the distinction of ovarian Sertoli cell tumor from endometrioid tumors and carcinoid tumor: a study of 160 cases. Am J Surg Pathol 2007;31:255–66.
[18] Zhao C, Bratthauer GL, Barner R, et al. Diagnostic utility of WT1 immunostaining in ovarian Sertoli cell tumor. Am J Surg Pathol 2007;31:1378–86
[19] Goyal A, Masand RP, Roma AA. Value of PAX-8 and SF-1 Immunohistochemistry in the Distinction Between Female Adnexal Tumor of Probable Wolffian Origin and its Mimics. Int J Gynecol Pathol. 2016 Mar;35(2):167-75. doi: 10.1097/PGP.0000000000000222. PMID: 26352548.
[20] Zhao C, Vinh TN, McManus K, Dabbs D, Barner R, Vang R. Identification of the most sensitive and robust immunohistochemical markers in different categories of ovarian sex cord-stromal tumors. Am J Surg Pathol. 2009 Mar;33(3):354-66. doi: 10.1097/PAS.0b013e318188373d. PMID: 19033865.

al, donde los resultados coincidieron en tener la presencia de HNF-1Beta. [21, 22] Posteriormente se han realizado diversos estudios donde el empleo de la IHQ con este marcador se ha mostrado positivo. En los últimos años ha surgido la presencia de la Napsina A, el cual es también un buen marcador para CCC de Ovario y de Endometrio, siendo negativo para carcinoma mucinoso. Esto hace ver que se necesita implementar paneles para precisar el diagnóstico de este tipo de neoplasias. [23,24]

Al momento no se cuenta con el marcador de IHQ en nuestra institución sin embargo, al tratarse de una neoplasia poco frecuente y con características particulares de resistencia a ciertos esquemas de quimioterapia, un diagnóstico preciso se hace pertinente, por lo cual agregar más herramientas para mejorar la detección de esta neoplasia, es necesario.

Cuello Uterino:
P16/KI67 COCKTAIL:
El meta-análisis realizado por Peeters et.al, identifica bien el problema de estudio, describe los criterios de inclusión de los casos, revisan más de una base de datos y realizaron una búsqueda manual de estudios relevantes. La calidad de los estudios se evaluó a través del QUADAS. Hubo revisión de los estudios por dos investigadores y si no había acuerdo entre ambos, hubo un arbitraje. En la evaluación de sesgos, hubo riesgo bajo en la casi totalidad de los estudios para selección de pacientes, reporte de las pruebas a estudiar y de los reportes de las pruebas estándar, en ningún caso hubo riesgo alto de sesgo. No hubo medición estadística de la heterogeneidad de los estudios pero sí una descripción de los mismos en las que se infiere que fueron homogéneos. Los resultados acerca de la sensibilidad y especificidad de las pruebas fueron descritas y detalladas con valores de $p<0.05$ para ser consideradas estadísticamente significativos. Todo esto le da validez interna a los resultados de este estudio.

En un meta-análisis previo del 2012, Roelens Et.al, había determinado que la tinción de P16 sola es menos sensible pero más específica para detectar NIC3 en LIE de bajo grado pero había mostrado mayor especificidad; lo mismo ocurría en los casos de ASCUS.[25] En el meta-análisis seleccionado los resultados son similares pero muestra ahora unos resultados más a favor para la tinción dual (P16/KI67), además que el emplear esta técnica mejoraría la parte operativa del discernimiento del diagnóstico que solo hacerlo con la tinción P16. Decimos esto, puesto que la IHQ de P16 positiva, puede presentarse en células metaplásicas normales y también en las displásicas, sin embargo cuando se hace la tinción

[21] Tsuchiya A, Sakamoto M, Yasuda J, et al. Expression profiling in ovarian clear cell carcinoma: identification of hepatocyte nuclear factor-1 as a molecular marker and a possible molecular target for therapy of ovarian clear cell carcinoma. Am J Pathol. 2003;163:2503–12.
[22] Kato N, Sasou S, Motoyama T. Expression of hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1beta) in clear cell tumors and endometriosis of the ovary. Mod Pathol. 2006;19:83–9
[23] Fadare O, Desouki MM, Gwin K, et al. Frequent expression of napsin A in clear cell carcinoma of the endometrium: potential diagnostic utility. Am J Surg Pathol. 2015;28:111–7
[24] Skirnisdottir I, Bjersand K, Akerud H, et al. Napsin A as a marker of clear cell ovarian carcinoma. BMC Cancer. 2013;13: 524.
[25] Roelens J, Reuschenbach M, von Knebel-Doeberitz M, et al. p16INK4a immunocytochemistry versus HPV testing for triage of women with minor cytological abnormalities: a systematic review and meta-analysis. Cancer Cytopathol. 2012;120:294-307.

dual, esta es sólo positiva para las células displásicas. Algunos autores manifiestan que la interpretación de los resultados positivos de las tinciones P16 deben ser acompañados de alteraciones morfológicas, sin embargo al hacer la tinción dual, la positividad se basa solo en la reactividad, mejorando la precisión del diagnóstico.

La utilidad de este meta-análisis en nuestra institución es reconocer que las pruebas de IHC duales (P16/KI67) tiene una sensibilidad similar a la detección del ADN de VPH de alto riesgo y que su especificidad es aún mejor que estas y sobre todo esta especificidad es mayor en el contexto de LIE de bajo grado, con esto se puede limitar la sobre detección de casos y de esta forma prevenir el costo de atención médica innecesarios y posibles eventos adversos por sobre tratamiento en mujeres no enfermas.

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Los marcadores inmunohistoquímicos p16/Ki67 están disponibles en el mercado peruano de forma separada así como “cocktail” y, según lo comunicado por el departamento solicitante y búsqueda en laboratorios peruanos, estos se están comercializando. Los marcadores inmunohistoquímicos FOXL2, SF1 y HNF-1Beta según informaron laboratorios peruanos se comercializarán en un futuro (actualmente no se comercializan).

VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS

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

Inmunomarcador	Laboratorio	Cantidad	Costo unitario
FOXL2	BioMaxin	7 ml	Aún no comercializado
FOXL2	Roche	5,6 ó 7 ml	Aún no comercializado
SF1	BioMaxin	7 ml	Aún no comercializado
SF1	Roche	5,6 ó 7 ml	Aún no comercializado
HNF - 1Beta	BioMaxin	7 ml	Aún no comercializado
HNF - 1Beta	Roche	5,6 ó 7 ml	Aún no comercializado
p16/Ki67 cocktail	Biocare	6 ml	S/ 1450
p16/Ki67 cocktail	BioMaxin	7 ml	Aún no comercializado
p16/Ki67 cocktail	Roche	5,6 ó 7 ml	Aún no comercializado

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

TECNOLOGÍA	INDICACIONES APROBADAS
	DIGEMID
FOXL2, SF1, HNF - 1 Beta, P16/KI67 COCKTAIL.	El uso de los anticuerpos para inmunohistoquímica que se están solicitando está aprobado y avalado por DIGEMID, pues de acuerdo a la Primera Disposición Complementaria Transitoria del D.S. N° 001-2012-SA donde establece que los dispositivos médicos de diagnóstico in vitro, no requieren registro sanitario. La Resolución Ministerial (RM) 116-118/MINSA [26] 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.

X. DISCUSIÓN

Tomando los criterios para un marco de valor de la Health Technology Assessment International (2018)[27] para la toma de decisiones y formulación de la recomendación, se describe:

Se encontraron estudios observacionales y solo 01 revisión sistemática con meta-análisis, no se encontraron estudios diagnósticos.

La calidad de evidencia evaluada con metodología GRADE fue baja en la mayoría de los estudios, considerando el diseño de estudio observacional, y por un bajo tamaño de muestra, pero tuvieron una adecuada selección de los casos por lo que no hubo variaciones en la puntuación. Esta valoración de la calidad indica que los valores diagnósticos encontrados pueden ser sustancialmente diferentes al efecto que pueda tener en el mundo real. Por otro lado, la calidad del meta-análisis fue alta, considerando sobre todo el gran tamaño poblacional y buena selección de pacientes por lo que los valores diagnósticos pueden coincidir en el mundo real.

[26] 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

[27] 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.

La magnitud del beneficio es a favor, pues considerando que INEN es un centro de referencia nacional en el diagnóstico y manejo de enfermedades neoplásicas, se hace necesario contar con las tecnologías que permitan una mayor precisión en el diagnóstico de los pacientes y en el caso de los marcadores solicitados, permite una mejor utilización de los recursos (no sobretratar con procedimientos innecesarios en casos de LIE de bajo grado, no emplear quimioterapias en base a platino en CCCO, hacer un manejo y seguimiento adecuado en los tumores del estroma de cordones sexuales y tumores de las células de la granulosa). Así mismo, el contar con estos marcadores permite tener nuestra propia data sobre el diagnóstico de estas patologías que en el caso de cáncer de ovario, son poco frecuentes.

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 ovario y cuello uterino.

La incorporación de estas tecnologías supone un impacto probablemente positivo en la equidad al considerar que poblaciones con enfermedades frecuentes y poco frecuentes puedan ser atendidas y diagnosticadas para un tratamiento adecuado, evitando el infradiagnóstico.

XII. CONCLUSIONES

- Las neoplasias de ovario tienen una variedad de subtipos en las cuales algunas tienen características más agresivas que otras y también difieren en el manejo que se les puede brindar. Por tal razón un diagnóstico preciso de estas es necesario.
- En los últimos años han surgido nuevos marcadores para la detección de estas neoplasias en las que se encuentran FOXL2, SF1 y HNF-1Beta, las cuales brindan mayor precisión a los paneles de marcadores ya disponibles.
- En los casos de Tumores de la Granulosa difuso del adulto en los cuales haya duda diagnóstica versus un Fibroma de Ovario, la detección molecular de FOXL2 ha mostrado una alta sensibilidad y especificidad. Sin embargo su expresión en la IHQ no es del todo precisa. Al tratarse nuestra institución un centro de referencia, la adquisición de este reactivo podría hacer que se realicen estudios que permitan valorar estos resultados.
- En los casos de Tumores del estroma de cordón sexual, existe ya un panel reconocido para su diagnóstico, sin embargo el SF1 ha mostrado ser mucho más específico para este tipo de neoplasias, con valores de sensibilidad y especificidad del 100%. Por lo tanto, recomendamos incluir este marcador al panel de Inhibina y Calretinina.
- Los Carcinomas de Células Claras de Ovario son un tipo raro dentro de las neoplasias epiteliales de ovario, lo resaltante de este tipo de carcinoma es su resistencia a drogas basado en platino por lo que su diagnóstico preciso es pertinente debido a que el manejo será distinto. Su diagnóstico es básicamente con hematoxilina y eosina, sin embargo algunas veces la mimetización de los otros subtipos de neoplasias epiteliales se puede confundir y es allí donde se hace necesario el uso de la IHQ. HNF-1Beta ha demostrado ser un marcador sensible y específico por lo cual se hace la recomendación de su uso en casos de duda diagnóstica.
- El cáncer de cuello uterino tiene una evolución natural a partir de lesiones

premalignas como son las lesiones intraepiteliales de alto grado: NIC2 - NIC3. En este contexto, políticas de salud se han desarrollado para el screening de pacientes a través de detección citológica y actualmente, mediante detección de VPH de alto riesgo para proceder con procedimientos que disminuyan la incidencia y mortalidad del cáncer de cuello uterino. Aún en nuestro medio se sigue realizando el screening con citología y se obtienen también muestras de biopsias, en ambos escenarios se puede realizar las tinciones de IHQ dual (KI67/P16) para la detección precisa de Lesiones intraepiteliales de Cuello uterino. La evidencia señala que la IHQ dual ha demostrado ser tan sensible como las pruebas de ADN de VPH de alto riesgo e incluso ser más específicas que estas. Por lo tanto, recomendamos el empleo de este marcador dual, ya que con esto se disminuiría el sobrediagnóstico y sobretratamiento de mujeres sanas, con los beneficios económicos para nuestra institución.

- El empleo de estos nuevos marcadores permitirían reducir tiempo en el procesamiento diagnóstico, optimización de tejido e insumos.
- 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 las tecnologías del marcador FOXL2, SF1, HNF-1B y P16/KI67 en el contexto del diagnóstico de Cáncer de Ovario y Lesiones premalignas de Cuello Uterino.