



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° 002-2021

**Reactivos de Inmunohistoquímica para
diagnóstico diferencial oncológico de
neoplasias del Sistema nervioso central**

JEFATURA INSTITUCIONAL

**UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

Lima, 12 de enero del 2021

| | | |
|--|--|---------------|
| Revisión Rápida N° 002-2021. Reactivos de Inmunohistoquímica para diagnóstico diferencial oncológico de neoplasias del Sistema nervioso central | Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2021 | |
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) | Elaboración: 2021 | 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:

Rodrigo Motta Guerrero

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° 002-2021. Reactivos de Inmunohistoquímica para diagnóstico diferencial oncológico de neoplasias del Sistema nervioso central. 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>
mesadepartesevirtualufets@inen.sld.pe

| | | |
|--|--|----------------------|
| Revisión Rápida N° 002-2021. Reactivos de Inmunohistoquímica para diagnóstico diferencial oncológico de neoplasias del Sistema nervioso central | Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2021 | |
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) | Elaboración: 2021 | Versión: V.01 |

INDICE

| | |
|--|----|
| I. RESUMEN EJECUTIVO | 4 |
| II. ANTECEDENTES | 4 |
| III. DATOS DE LA SOLICITUD | 4 |
| IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN | 5 |
| A. PREGUNTA CLÍNICA | 5 |
| B. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR | 5 |
| FUENTES DE INFORMACIÓN: | 5 |
| TÉRMINOS DE BÚSQUEDA..... | 6 |
| V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA | 8 |
| SECCIÓN B: SNC | 8 |
| VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA..... | 9 |
| VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS | 13 |
| IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO | 14 |
| A. AGENCIAS REGULADORAS | 14 |
| X. DISCUSION..... | 15 |
| XI. CONCLUSIONES | 16 |

| | | |
|--|--|---------------|
| Revisión Rápida N° 002-2021. Reactivos de Inmunohistoquímica para diagnóstico diferencial oncológico de neoplasias del Sistema nervioso central | Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2021 | |
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) | Elaboración: 2021 | Versión: V.01 |

I.RESUMEN EJECUTIVO

1. El Departamento de Equipo Funcional de Patología Quirúrgica y Necropsia del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, en relación a nuevos reactivos de inmunohistoquímica para diagnóstico oncológico de tumores del sistema nervioso central, ha solicitado la opinión técnica de la UFETS.
2. Existen neoplasias del sistema nervioso central que presentan una pobre respuesta al tratamiento estandarizado y un peor pronóstico, por lo cual ameritan un diagnóstico eficaz y temprano. Los marcadores para inmunohistoquímica H3 K27M, H3 K27m3, GAB-1, YAP-1, H3.3G34R y MAP-2 permitirían un diagnóstico más eficaz e incluso influiría en su tratamiento y seguimiento.
3. Los marcadores de inmunohistoquímica H3K27M y H3K27me3 diagnosticaron de forma eficaz a los gliomas de línea media con mutación K27M. Ambos presentaron una sensibilidad del 100%; y una especificidad del 100% y 98% respectivamente. Su aplicación permite reconocer una entidad de peor pronóstico y mala respuesta al tratamiento. Ambos marcadores cuentan con una utilidad diagnóstica importante y su aplicación permitiría diagnosticar precozmente una enfermedad con mal pronóstico en edad pediátrica y adulta.
4. Los marcadores GAB-1 y el YAP-1 permiten la clasificación del meduloblastoma en diferentes subtipos moleculares con distintos pronósticos. El GAB-1 presenta una sensibilidad del 100% para diagnóstico del subtipo SHH de meduloblastoma mientras que el YAP-1 se encuentra hasta en el 80% del subtipo SHH y el 50% del subtipo WNT. Ambos marcadores de inmunohistoquímica nos permiten realizar el diagnóstico eficaz del subtipo molecular del meduloblastoma.
5. Los marcadores de inmunohistoquímica H3.3G34R cuentan con una sensibilidad del 100% y especificidad del 98% para diagnóstico de esta mutación, la cual previamente no había sido posible de identificar. Con respecto al estudio de inmunohistoquímica del MAP-2, esta presenta una sensibilidad del 98% y una alta especificidad. Ambas mutaciones estimulan el desarrollo tumoral y progresión de tumores gliales de alto grado. La aplicación de ambos marcadores facilita el diagn

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

| | |
|---------------------------------|---|
| Intervención solicitada: | Pruebas reactivas de inmunohistoquímica para diagnóstico oncológico |
|---------------------------------|---|

| | | | |
|--|---|--|---------------|
| Revisión Rápida N° 002-2021. Reactivos de Inmunohistoquímica para diagnóstico diferencial oncológico de neoplasias del Sistema nervioso central | | Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2021 | |
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) | | Elaboración: 2021 | Versión: V.01 |
| Indicación específica: | Detección de neoplasias de SNC con: H3 K27M, H3 K27m3, GAB-1, YAP-1, H3.3G34R y MAP-2. | | |
| Población | Pacientes nuevos para estudio diagnóstico de: 1. Glioma de la línea media con mutación K27M 2. Clasificación del meduloblastoma en los subgrupos SHH, WNT y no SHH/WNT. 3. Tumores astrocíticos de alto grado. | | |

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

SECCIÓN A: SNC

En la población con tumores de SNC, ¿Cuál es la utilidad de los marcadores de H3 K27m3, GAB-1, YAP-1, H3.3G34R y MAP-2 como diagnóstico oncológico en tumores del SNC?

| | |
|----------|--|
| P | Pacientes nuevos para estudio diagnóstico de glioma de la línea media con mutación K27M, clasificación del meduloblastoma en los subgrupos SHH, WNT y no SHH/WNT y tumores astrocíticos de alto grado. |
| I | 1. H3 K27M 2. H3 K27m3 3. GAB-1 4. YAP-1 5. H3.3G34R 6. MAP-2. |
| C | Análisis histopatológico |
| O | Utilidad diagnóstica |

b. RECOLECCIÓN DE LOS MANUSCRITOS A REVISAR

Tipos de estudios:

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

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

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

FUENTES DE INFORMACIÓN:

- De acceso libre
 - Bases de datos: Pubmed

Fecha de búsqueda: La búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados en los

| | | |
|--|--|--|
| Revisión Rápida N° 002-2021. Reactivos de Inmunohistoquímica para diagnóstico diferencial oncológico de neoplasias del Sistema nervioso central | | Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2021 |
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) | | Elaboración: 2021 Versión: V.01 |

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 5 años. A continuación, se detalla la estrategia de búsqueda realizada hasta diciembre de 2020.

| Base de datos | Estrategia/Término de búsqueda | Resultado respuesta pregunta clínica |
|-------------------|---|---|
| A: Linfoma | | |
| PUBMED | <p>Árbol de búsqueda</p> <p>POBLACIÓN: #1: (("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] OR brian[tiab]))</p> <p>INTERVENCIÓN:</p> <p>H3-K27M: #2: (H3-K27M[tiab] OR "H3 K27M"[tiab] OR "Diffuse midline glioma H3 K27M-mutant"[Tiab] OR "H3 K27M-mutant"[Tiab])</p> <p>MAP 2: #3: ("Microtubule Associated Protein 2"[Tiab] OR "Microtubule-Associated Protein 2"[Tiab] OR "microtubule associated protein-2"[Tiab] OR "MAP 2"[Tiab] OR "MAP-2"[Tiab])</p> <p>GAB 1: #4: ("GAB1 protein, human"[Supplementary Concept] OR "GAB 1"[Tiab] OR "GAB-1"[Tiab] OR "GAB1" [Tiab] OR "grb2-associated binder-1"[Tiab] OR "GRB2-associated binding protein 1"[Tiab] OR "grb2 associated binder-1"[Tiab] OR "grb2 associated binder 1"[Tiab] OR "GRB2 associated binding protein 1"[Tiab])</p> <p>H3.3G34R: #5: ("H3.3G34R"[Tiab] OR "H3.3G34R mutated"[Tiab])</p> <p>H3K27me3: #6: ("H3K27 tri-methylation"[Tiab] OR "Utx protein, mouse"[Supplementary Concept] OR "Utx protein, mouse"[Tiab] OR "H3 lysine 27"[Tiab] OR "H3 trimethylation at lysine 27"[Tiab])</p> | <p>H3-K27M: 39</p> <p>MAP 2: 59</p> <p>GAB-1: 08</p> <p>H3.3G34R: 01</p> <p>H3-K27m3: 01</p> |

| | | |
|--|-------------------|--|
| Revisión Rápida N° 002-2021. Reactivos de Inmunohistoquímica para diagnóstico diferencial oncológico de neoplasias del Sistema nervioso central | | Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2021 |
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) | Elaboración: 2021 | Versión: V.01 |

| | | |
|--|---|--|
| | <p><u>BÚSQUEDA FINAL:</u></p> <p>H3-K27M: #1 AND # 2 = 39 resultados</p> <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] OR brain[tiab])) AND (H3-K27M[tiab] OR "H3 K27M"[tiab] OR "Diffuse midline glioma H3 K27M-mutant"[Tiab] OR "H3 K27M-mutant"[Tiab]))</p> <p>MAP 2: #1 AND #3 = 59 resultados</p> <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] OR brain[tiab])) AND ("Microtubule Associated Protein 2"[Tiab] "Microtubule-Associated Protein 2"[Tiab] OR "microtubule associated protein-2"[Tiab] OR "MAP 2"[Tiab] OR "MAP-2"[Tiab]))</p> <p>GAB 1: #1 AND #4 = 8 resultados</p> <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] OR brain[tiab])) AND ("GAB1 protein, human"[Supplementary Concept] OR "GAB 1"[Tiab] OR "GAB-1"[Tiab] OR "GAB1" [Tiab] OR "grb2-associated binder-1"[Tiab] OR "GRB2-associated binding protein 1"[Tiab] OR "grb2 associated binder-1"[Tiab] OR "grb2 associated binder 1"[Tiab] OR "GRB2 associated binding protein 1"[Tiab]))</p> <p>H3.3G34R: #1 AND #5 = 1 Resultado</p> <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</p> | |
|--|---|--|

| | | |
|--|--|--|
| Revisión Rápida N° 002-2021. Reactivos de Inmunohistoquímica para diagnóstico diferencial oncológico de neoplasias del Sistema nervioso central | | Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2021 |
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) | | Elaboración: 2021 |
| Versión: V.01 | | |
| <p>(head[tiab] OR neck[tiab] OR mediastinum[tiab] OR brian[tiab])) AND (“H3.3G34R”[Tiab] OR “H3.3G34R mutated”[Tiab])</p> <p>H3K27me3: #1 AND #6 = 1 Resultado</p> <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] OR brian[tiab])) AND (“H3K27 tri-methylation”[Tiab] OR “Utx protein, mouse”[Supplementary Concept] OR “Utx protein, mouse”[Tiab] OR “H3 lysine 27”[Tiab] OR “H3 trimethylation at lysine 27”[Tiab])</p> | | |

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

SECCIÓN B: SNC

- H3 K27M:** Uso útil en el diagnóstico de glioma de la línea media con mutación K27M. Entidad infrecuente y descrita en el año 2016 por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se caracteriza por presentar resistencia al tratamiento con quimioterapia y radiación. Tienen un peor pronóstico.¹
- H3 K27m3:** Uso útil en el diagnóstico de glioma de la línea media con mutación K27M. Entidad infrecuente y descrita en el año 2016 por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se caracteriza por presentar resistencia al tratamiento con quimioterapia y radiación. Tienen un peor pronóstico.²
- GAB-1:** Juega un rol importante en el crecimiento, transformación y apoptosis. Estimula la tumorigénesis y está asociado con una menor obrevida. Uso útil en la clasificación del meduloblastoma.³
- YAP-1:** La vía Shh induce la expresión de YAP1 en enfermedad precursora

¹ Takashi Komori. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: The Major Points of revision. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 57, 301-311, 2017.

² Keiichiro Kitahama, Shohei Iijima, Ayumi Sumiishi, y colaboradores. Reduced H3K27me3 levels in diffuse gliomas: association with 1p/19q codeletion and difference from H3K27me3 loss in malignant peripheral nerve sheath tumors.

³ Hui Liu, Gang Li, Weitao Zeng, Pengxing Zhang, Feiyan Fan, Yanyang Tu, Yongsheng Zhang, Combined detection of Gab1 and Gab2 expression predicts clinical outcome of patients with glioma. *Med Oncol* (2014) 31:77.

| | | |
|--|-------------------|--|
| Revisión Rápida N° 002-2021. Reactivos de Inmunohistoquímica para diagnóstico diferencial oncológico de neoplasias del Sistema nervioso central | | Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2021 |
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) | Elaboración: 2021 | Versión: V.01 |

oncológica, estimulando la tumorigénesis cerebral. Puede impulsar la proliferación celular y desarrollo del cáncer. Uso útil en la clasificación del meduloblastoma.⁴

5. **MAP-2:** Proteína 2 asociada a microtubulo (MAP2) la cual es abundante en neuronas, estabiliza microtubulos y la citoarquitectura neuronal. MAP2 se expresa constantemente en oligodendrogliomas, pero también se encuentra hasta en el 92% de los astrocitomas y glioblastomas. Uso útil en el diagnóstico de astrocitomas de alto grado.⁵
6. **H3,3G34R:** Uso útil para la detección de la mutación H3,3G34R para el diagnóstico de tumores astrocíticos de alto grado.⁶

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA

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

| ETS | NOMBRE DE LA RS O MA | RESUMEN DE LA RS/MA | CALIDAD EVIDENCIA |
|-----------------------|---|---|---|
| SECCIÓN B: SNC | | | |
| H3K27M | Detection of histone H3 K27M mutation and post-translational modifications in pediatric diffuse midline glioma via tissue immunohistochemistry | ✓ Tina Huang y colaboradores buscaron determinar la mutación H3K27M por IHQ en una cohorte de muestras de tejido neoplásico en población pediátrica con diagnóstico de glioma (n=69) y en | Calidad: Baja Al ser un estudio observacional, la evidencia no aumentó debido al sesgo en la |

⁴ Colleen E. D'Arcy, MBBS, BMedSc, PhD, FRCPA, Liana Figueiredo Nobre, MD, Anthony Arnaldo, PhD, Vijay Ramaswamy, MD, PhD, FRCPC, Michael D. Taylor, MD, PhD, FRCS(C), Lili Naz-Hazrati, MD, PhD, FRCPC, and Cynthia E. Hawkins, MD, PhD, FRCPC. Immunohistochemical and nanoString-Based Subgrouping of Clinical Medulloblastoma Samples.

⁵ Ingmar Blümcke, Susanna Müller, Rolf Buslei, Beat M. Riederer, Otmar D. Wiestler. Microtubule-associated protein-2 immunoreactivity: a useful tool in the differential diagnosis of low-grade neuroepithelial tumors. *Acta Neuropathol* (2004) 108: 89–96.

⁶ Farhana Haque, Pascale Varlet, Julien Puntinet y colaboradores. Evaluation of a novel antibody to define histone 3.3 G34R mutant brain tumours. Haque et al. *Acta Neuropathologica Communications* (2017) 5:45.

| | | | |
|--|--|--|---|
| Revisión Rápida N° 002-2021. Reactivos de Inmunohistoquímica para diagnóstico diferencial oncológico de neoplasias del Sistema nervioso central | | Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2021 | |
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) | | Elaboración: 2021 | Versión: V.01 |
| | emistry informs diagnosis and clinical outcomes.⁷ | tejido cerebral normal (n=4). ✓ Se observó 100% de concordancia entre el estudio de inmunohistoquímica y la secuenciación molecular para la detección de mutación H3K27M. ✓ Se concluye que las tinciones H3K27M puede ser utilizado para diagnostico en esta patología. | prueba índice (no cegamiento) Evaluado con GRADE |
| H3K27me₃ | A sensitive and specific histopathologic prognostic marker for H3F3A K27M mutant pediatric glioblastomas.⁸ | ✓ 30% de GMN pediátricos y 80% de gliomas pontinos difusos intrínsecos presentan la mutación K27M en el gen H3F3A. ✓ Sriram Venneti evaluó la utilidad de medir la reducción de H3K27me ₃ y los anticuerpos anti H3.3 K27M por IHQ en 290 muestras con mutación conocida -> 12 pacientes contaban con la mutación H3F3A K27M. ✓ Las muestras pertenecían a 203 niños (incluidos 38 astrocitomas | Calidad: Baja Al ser un estudio observacional, la evidencia no aumentó. El estudio |

⁷ Tina Huang, Roxanna Garcia, Jin Qi, Rishi Lulla, Craig Horbinski, Amir Behdad, Nitin Wadhvani, Ali Shilatifard, Charles James and Amanda Saratsis. Detection of histone H3 K27M mutation and post-translational modifications in pediatric diffuse midline glioma via tissue immunohistochemistry informs diagnosis and clinical outcomes. *Oncotarget*, 2018, Vol. 9, (No. 98), pp: 37112-37124.

⁸ Sriram Venneti, Mariarita Santi, Michelle Madden Felicella, Dmitry Yarilin, Joanna J. Phillips · Lisa M. Sullivan · Daniel Martinez · Arie Perry · Peter W. Lewis, Craig B. Thompson · Alexander R. Judkins. A sensitive and specific histopathologic prognostic marker for H3F3A K27M mutant pediatric glioblastomas. *Acta Neuropathol* (2014) 128:743–753.

| | | | |
|--|---|---|---|
| Revisión Rápida N° 002-2021. Reactivos de Inmunohistoquímica para diagnóstico diferencial oncológico de neoplasias del Sistema nervioso central | | Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2021 | |
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) | | Elaboración: 2021 | Versión: V.01 |
| | | pediátricos de alto grado) y 38 tumores cerebrales en adultos de varios subtipos y grados; y 49 muestras con tejidos cerebrales no neoplásicos. <ul style="list-style-type: none"> ✓ La detección de H3.3 K27M por inmunohistoquímica mostró 100% de sensibilidad y 100% de especificidad para la concordancia. ✓ La mutación H3.3 K27me3 tuvo una sensibilidad del 100% y una especificidad del 98%. ✓ La mutación H3.3 K2me3 se asoció a mal pronóstico. | realizó un buen control y definición de casos. Evaluado con GRADE |
| 3.3 G34R | Evaluation of a novel antibody to define histone 3.3 G34R mutant brain tumours⁹ | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Farhana Haque y colaboradores evaluaron la eficacia de la inmunotinción en una cohorte de 22 muestras de tumores incluidos en parafina con mutación H3.3 G34R conocida. ✓ Población estudiada: 17 tumores supratentoriales de alto grado, 2 gangliomas anaplasicos, 2 oligoastrocitomas grado III y 1 glioma de alto grado. ✓ La inmunohistoquímica detectó con éxito la | Calidad: Baja Al ser un estudio observacional, la evidencia no aumentó. El estudio realizó un buen control y definición de |

⁹ Farhana Haque, Pascale Varlet, Julien Puntinet y colaboradores. Evaluation of a novel antibody to define histone 3.3 G34R mutant brain tumours. Haque et al. Acta Neuropathologica Communications (2017) 5:45.

| | | | |
|--|---|---|---|
| Revisión Rápida N° 002-2021. Reactivos de Inmunohistoquímica para diagnóstico diferencial oncológico de neoplasias del Sistema nervioso central | | Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2021 | |
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) | | Elaboración: 2021 | Versión: V.01 |
| | | proteína mutante correspondiente en todos los casos (11/11 G34R). ✓ Se evaluó especificidad aplicando la tinción en otros 634 casos, de los cuales sólo 2 resultaron positivo. | casos. Evaluado con GRADE |
| MAP-2 | Microtubule-associated protein-2 immunoreactivity: a useful tool in the differential diagnosis of low-grade neuroepithelial tumors.¹⁰ | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ingmar Blümcke describió patrones de inmunorreactividad del MAP2 en una gran serie de diversos tumores neuroepiteliales y neoplasias relacionadas (n = 960). ✓ El análisis liales. ✓ Los tumores ependimarios inmunohistoquímico llevó a la conclusión que se puede identificar un patrón específico de células tumorales positivas para MAP2 en el 95% de las neoplasias gno expresan MAP2 en su componente celular. ✓ Los tumores de la glándula pineal y los tumores embrionarios malignos, también se caracterizan por una abundante inmunorreactividad al | Calidad: Baja Al ser un estudio observacional, la evidencia no aumentó. El estudio realizó una selección de series de casos. Evaluado con GRADE |

¹⁰ Ingmar Blümcke, Susanna Müller, Rolf Buslei, Beat M. Riederer, Otmar D. Wiestler. Microtubule-associated protein-2 immunoreactivity: a useful tool in the differential diagnosis of low-grade neuroepithelial tumors. Acta Neuropathol (2004) 108 : 89–96.

| | | | |
|--|--|--|---|
| Revisión Rápida N° 002-2021. Reactivos de Inmunohistoquímica para diagnóstico diferencial oncológico de neoplasias del Sistema nervioso central | | Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2021 | |
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) | | Elaboración: 2021 | Versión: V.01 |
| | | MAP2. ✓ No se detectó MAP2 en muestras sin diagnóstico de cáncer. | |
| GAB-1 y YAP-1 | Genetic Grouping of Medulloblastomas by Representative Markers in Pathologic Diagnosis¹¹ | ✓ Hye Sook Min reconoce la necesidad de diagnosticar y clasificar al meduloblastoma según grupos genéticos en la práctica clínica. ✓ El grupo de investigación realizó estudios mutacionales con FISH e inmunohistoquímica en 74 muestras de pacientes con meduloblastoma. ✓ La expresión del GAB1 fue incluida en el grupo SHH (15/74, 20.2%). ✓ La IHC y los datos citogenéticos facilitaron la división de MB en los grupos WNT y SHH. | Calidad: Baja Al ser un estudio observacional, la evidencia no aumentó. El estudio realizó una adecuada selección de casos Evaluado con GRADE |

VII. RESUMEN DE DISPONIBILIDAD

Los marcadores inmunohistoquímicos H3 K27M, H3 K27m3, GAB-1, YAP-1, H3.3G34R y MAP-2 no están disponibles en el mercado peruano, y según lo comunicado por el departamento solicitante y según búsqueda en laboratorios peruanos estos son adquiridos a través de distribuidoras asociadas al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

VIII. RESUMEN DE LA EVALUACIÓN DE COSTOS

¹¹ Hye Sook Min, Ji Yeoun Lee, Seung-Ki Kim and Sung-Hye Park. Genetic Grouping of Medulloblastomas by Representative Markers in Pathologic Diagnosis. Volume 6 Number 3 June 2013 pp. 265–272.

| | | |
|--|--|---|
| Revisión Rápida N° 002-2021. Reactivos de Inmunohistoquímica para diagnóstico diferencial oncológico de neoplasias del Sistema nervioso central | | Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2021 |
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) | | Elaboración: 2021 Versión: V.01 |

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

| Marcador de IHQ | Patología | Costos |
|-----------------|---|--|
| H3 K27M | Glioma de la línea media con mutación K27M | 252 dólares |
| H3 K27m3 | Glioma de la línea media con mutación K27M | 300 dolares |
| GAB-1 | Clasificación del meduloblastoma en los subgrupos SHH, WNT y no-SHH/WNT | 50 ug – 211 dolares 100 ug- 326 dolares |
| YAP-1 | Clasificación del meduloblastoma en los subgrupos SHH, WNT y no-SHH/WNT | 612 dólares |
| H3.3G34R | Tumores astrocíticos de alto grado | 400 dólares |
| MAP-2 | Astrocitoma y oligodendroglioma | 400 dólares |

Se señala que cada kit de inmunohistoquímica rinde para el análisis diagnóstico de aproximadamente 70 muestras.

IX. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

| TECNOLOGÍA | INDICACIONES APROBADAS |
|------------------------------|--|
| | DIGEMID |
| CD13, CD14, CD278, TCR DELTA | <p>El uso de los kits para detección de mutaciones por medio del panel NGS está aprobado y avalado por DIGEMID, pues de acuerdo a la Primera Disposición Complementaria Transitoria del D.S. N° 001-2012-SA donde establece que los dispositivos médicos de diagnóstico in vitro, no requieren registro sanitario.</p> <p>La Resolución Ministerial (RM) 116-118/MINSA ¹² que aprueba la directiva administrativa N 249-Minsa/2018/DIGEMID "Gestión del Sistema Integrado de Suministro Público de Productos Farmacéuticos,</p> |

¹² 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

| | | | |
|---|--|--|---------------|
| Revisión Rápida N° 002-2021. Reactivos de Inmunohistoquímica para diagnóstico diferencial oncológico de neoplasias del Sistema nervioso central | | Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2021 | |
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) | | Elaboración: 2021 | Versión: V.01 |
| Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios - SISMED". establece que todo insumo (productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios) 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. DISCUSION

Tomando los criterios para un marco de valor de la Health Technology Assessment International (2018)¹³ para la toma de decisiones y formulación de la recomendación, se encontró una serie de estudios de los cuales no se encontraron revisiones sistemáticas ni estudios diagnósticos. La calidad de evidencia evaluada con metodología GRADE fue baja en todos los estudios evaluados, considerando el diseño de estudio observacional, y por el pequeño tamaño de las muestras estudiadas. Esta valoración indica que los resultados obtenidos en el mundo real por la aplicación de estas tecnologías pueden ser significativamente diferentes a los resultados diagnósticos de los estudios presentados.

Los estudios que evaluaron el H3K27M y H3K27me3 evaluaron la utilidad diagnóstica de los anticuerpos para detección de estas mutaciones. El diagnóstico de glioma de línea media con mutación K27M permite reconocer una entidad de peor pronóstico y sólo se logra con la aplicación de estos marcadores. Si bien existe una cantidad limitada de evidencia, los estudios llevados por Tina Huang y col. evaluaron el rendimiento diagnóstico de estos marcadores comparándolos con estudios de mutación en muestras de tejido con diagnóstico de glioma (n=69) y tejido sano (n=4) en población pediátrica. Otro estudio por Sriram Venneti y col. tomaron como población 290 muestras de cáncer con mutación H3F3A K27M conocida. Los estudios reportan una sensibilidad 100% y una especificidad 100% para el marcador H3K27M y Sriram Venneti reportó una sensibilidad 100% y especificidad 98% para H3K27me3. Ambos marcadores cuentan con una utilidad diagnóstica importante su aplicación permitiría diagnosticar precozmente una enfermedad con mal pronóstico en edad pediátrica y adulta.

El GAB-1 y el YAP-1 intervienen en el proceso de desarrollo del cáncer a nivel de sistema nervioso central. La detección de ambas mutaciones por inmohistoquímica permite la clasificación molecular del meduloblastoma en SHH, WNT y no-SHH/WNT. El determinar el subtipo molecular es importante ya que cada uno cuenta con un pronóstico diferente y su reconocimiento permitiría realizar un mejor diagnóstico y hasta influir en el tipo de tratamiento que recibiría. David W. Ellison y su equipo reconocer al meduloblastoma como una enfermedad heterogenea y a través de inmunohistoquímica determinan los subtipos de meduloblastoma en una cohorte de 235 muestras en pacientes de un rango de edad 0.4 – 52 años. Los subtipos

¹³ 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.

| | | |
|--|--|---------------|
| Revisión Rápida N° 002-2021. Reactivos de Inmunohistoquímica para diagnóstico diferencial oncológico de neoplasias del Sistema nervioso central | Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2021 | |
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) | Elaboración: 2021 | Versión: V.01 |

moleculares SHH, WNT, y no SHH/WNT correspondían al 31%, 14%, y 55% de los casos. Hye Sook Min y col. evaluaron la detección de mutaciones a través de anticuerpos para inmunohistoquímica en cada subtipo molecular de meduloblastoma. El GAB-1 fue hallado en el 100% de los subtipos SHH y en sólo el 25% del subtipo WNT. El YAP-1 se encontró en el 50% de los subtipos WNT, el 80% de SHH y sólo el 2% en los subtipos no-SHH/WNT. Ambos marcadores son relevantes para poder clasificar adecuadamente cada subtipo molecular de meduloblastoma.

Las mutaciones H3.3G34R y MAP-2 están asociadas con la progresión de enfermedad oncológica. Farhana Haque y col. evaluaron la eficacia de la inmunotinción para la detección de H3.3G34R en una cohorte de 22 muestras de tumores incluidos en parafina con mutación H3.3 G34R conocida. 17 eran tumores supratentoriales de alto grado, 2 gangliomas anaplasticos, 2 oligoastrocitomas grado III y 1 glioma de alto grado. La IHC detectó con éxito la proteína mutante correspondiente en todos los casos (11/11 G34R). Los resultados demostraron una concordancia adecuada entre estudio diagnóstico con inmunohistoquímica y estudio mutacional correspondiente. Se reportó una sensibilidad del 100% y especificidad del 98% para diagnóstico. Con respecto al estudio de inmunohistoquímica del MAP-2, Ingmar Blümcke y su grupo de estudio demostraron que el análisis por inmunohistoquímica presentó una sensibilidad del 98% y una alta especificidad para la detección de esta mutación, la cual está asociada con la progresión de tumores astrocíticos de alto grado en el sistema nervioso central.

En este momento el INEN no cuenta con marcadores que puedan diagnosticar los gliomas de línea media con mutación K27M, una entidad de pobre respuesta al tratamiento y peor pronóstico y que por ende ameritaría un diagnóstico precoz. De la misma forma, la clasificación molecular de los meduloblastomas es algo importante. Cada subtipo molecular cuenta con un pronóstico diferente lo cual podría impactar en el tratamiento y la forma de seguimiento de los pacientes. Tampoco se cuenta con una forma de detección de la mutación 3.3 G34R y el MAP-2 cuenta con una alta eficacia diagnóstica para el diagnóstico de astrocitomas de alto grado. Ninguno de estos procedimientos diagnósticos está siendo realizado en este momento por lo cual la aplicación de estos marcadores supone un impacto positivo al considerar la población de pacientes diagnosticados que contarían con un tratamiento adecuado. Todos estos marcadores se integrarían al arsenal diagnóstico, sin reemplazar otro marcador que ya se esté aplicando en el INEN.

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

XI. CONCLUSIONES

- Algunas patologías oncológicas del sistema nervioso central tienen una mala respuesta al tratamiento convencional, lo cual les da un peor pronóstico y un curso más agresivo.
- Los marcadores H3 K27M y H3 K27m3 presentan una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de gliomas de la línea media con mutación K27M. Esta entidad cuenta con una peor respuesta a tratamiento y peor

| | | |
|--|--|---------------|
| Revisión Rápida N° 002-2021. Reactivos de Inmunohistoquímica para diagnóstico diferencial oncológico de neoplasias del Sistema nervioso central | Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2021 | |
| Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) | Elaboración: 2021 | Versión: V.01 |

pronóstico. Su detección temprana podría permitir un mejor tratamiento y optimizar las pautas de seguimiento.

- Los marcadores H3.3G34R y MAP-2 reconocen mutaciones que intervienen con el desarrollo del cáncer. Ambos cuentan con una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de tumores astrocíticos de alto grado.
- Los marcadores GAB-1 y YAP-1 se utilizan para determinar los subtipos moleculares de meduloblastoma, teniendo el GAB-1 una sensibilidad alta para el tipo SHH. Cada subtipo molecular de meduloblastoma cuenta con un pronóstico diferente lo cual podría influenciar en la forma de tratamiento que recibirían.
- Los marcadores de inmunohistoquímica permitirían un eficaz y temprano diagnóstico, lo cual influiría positivamente en el pronóstico de los pacientes con estas patologías, las cuales hasta la fecha no han sido diagnosticadas adecuadamente.