



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 019-DETS-IETSI-2026
VALIDEZ DIAGNÓSTICA DE LA INMUNOHISTOQUÍMICA GATA3
(ANTICUERPO ANTI GATA3) EN PACIENTES CON TUMOR
MAMARIO TRIPLE NEGATIVO, CON METÁSTASIS CON SOSPECHA
DE ORIGEN MAMARIO, O CON CARCINOMA UROTELIAL PRIMARIO
O METASTÁSICO**

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de
Tecnologías en Salud e Investigación N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE DISPOSITIVOS MÉDICOS Y
EQUIPOS BIOMÉDICOS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Mayo, 2026



EQUIPO REDACTOR

1. Marco Miguel Soto Barba - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Christy Grace Holguin Cordova – Subgerente, Subdirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos. IETSI – EsSalud.
3. Consuelo María Josefina Li Sing - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
4. Equipo Técnico Evaluador y Revisor, Subdirección de Dispositivos Médicos y Equipos Biomédicos - IETSI – ESSALUD.

CONSULTOR CLÍNICO

- Eliana Torres Rosas, médico especialista en anatomía patológica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – HNERM.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y consultor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al dispositivo médico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Validez diagnóstica de la inmunohistoquímica GATA3 (anticuerpo anti GATA3) en pacientes con tumor mamario triple negativo, con metástasis con sospecha de origen mamario, o con carcinoma urotelial primario o metastásico. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 019-DETS-IETSI-2026. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2026.

RESUMEN

I. ANTECEDENTES

El presente dictamen se elaboró en el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante la Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-EsSalud-2021, que, a su vez, fue ampliada mediante la Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 14-IETSI-EsSalud-2024, y modificada en su Anexo 1 mediante la Resolución N.º 000329-IETSI-EsSalud-2025.

Este documento presenta la evaluación de la validez diagnóstica de la inmunohistoquímica GATA3 (anticuerpo anti-GATA3) en pacientes con tumor mamario triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés), con metástasis con sospecha de origen mamario, o con carcinoma urotelial (CU) primario o metastásico. La solicitud fue realizada por el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), mediante la Nota N.º 002567-GRPR-ESSALUD-2025, remitida al IETSI, con el propósito de incorporar esta tecnología al Petitorio de Patología Clínica y Anatomía Patológica de EsSalud. La solicitud fue respaldada por la Junta Médica y la Jefatura del Departamento de Anatomía Patológica del HNERM.

Luego de la revisión exhaustiva del expediente de solicitud y con el objetivo de elaborar una pregunta PICO precisa y relevante, se llevó a cabo una reunión técnica entre la Dra. Eliana Torres Rosas, médico especialista en Anatomía Patológica del HNERM, y representantes del equipo técnico del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Durante el encuentro, el médico especialista precisó que los pacientes con TNBC, metástasis con sospecha de origen mamario o CU primario o metastásico constituyen un grupo clínicamente complejo en quienes la identificación del sitio primario puede resultar desafiante, particularmente en tumores pobremente diferenciados o en muestras metastásicas con perfiles inmunofenotípicos superpuestos¹.

En estos escenarios, las herramientas diagnósticas disponibles actualmente, basadas en la evaluación morfológica con hematoxilina-eosina y en marcadores inmunohistoquímicos convencionales como la citoqueratina 7 (CK7) y la citoqueratina 20 (CK20), pueden no ser suficientes para establecer con certeza el origen tumoral. En este contexto, el médico especialista señaló que la inmunohistoquímica para GATA3 podría constituir una herramienta diagnóstica de relevancia para los pacientes con las condiciones clínicas previamente descritas, al tratarse de un factor de transcripción asociado a la diferenciación epitelial mamaria y urotelial, cuya expresión podría mantenerse incluso en tumores de alto grado o en enfermedad metastásica. Según el

¹ Distintos tipos de tumores pueden expresar combinaciones similares de marcadores inmunohistoquímicos, lo que dificulta diferenciarlos entre sí únicamente con el panel inicial.

médico especialista, el uso de este marcador como parte de un panel inmunohistoquímico podría contribuir a mejorar la probabilidad de confirmación del linaje tumoral y, con ello, apoyar la identificación del sitio primario en escenarios de incertidumbre diagnóstica. Con base en estos aportes clínicos y su pertinencia para la toma de decisiones, se validó la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con el especialista

Población	Pacientes con tumor mamario triple negativo, con metástasis con sospecha de origen mamario, o con carcinoma urotelial primario o metastásico
Intervención	Inmunohistoquímica GATA3 (anticuerpo anti-GATA3)
Comparador	CK7, CK20 Biopsia (Hematoxilina y Eosina)
Desenlaces	Sensibilidad Especificidad Valores predictivos Razones de verosimilitud

II. ASPECTOS GENERALES

Los TNBC y los CU representan entidades oncológicas clínicamente relevantes que, en contextos metastásicos, pueden plantear desafíos diagnósticos sustanciales cuando el sitio primario no es evidente (Raghav 2025; Al-Mahmood et al. 2018; Jie et al. 2025). A nivel global, el cáncer de mama es una de las principales causas de muerte por cáncer en mujeres (aproximadamente 685,000 muertes anuales) (Bray et al. 2024) y continúa siendo la neoplasia más frecuentemente diagnosticada en mujeres, con más de dos millones de nuevos casos anuales, de los cuales aproximadamente el 10-15 % corresponden al subtipo triple negativo. Este tipo de neoplasia está caracterizada por ausencia de expresión de receptores hormonales y del *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2), comportamiento biológico agresivo y mayor tendencia a recaídas tempranas y metástasis viscerales (Bray et al. 2024; Sung et al. 2021). Por su parte, el CU constituye la forma histológica predominante del cáncer de vejiga, con más de 570 mil nuevos casos por año a nivel mundial y 213,000 muertes anualmente, y se asocia a una elevada carga de enfermedad metastásica en estadios avanzados, con patrones de diseminación que pueden superponerse con los del cáncer de mama, incluyendo compromiso ganglionar, pulmonar, hepático y óseo (Bray et al. 2024; Lenis et al. 2020).

En el contexto de neoplasias epiteliales de alto grado², como el TNBC y el CU avanzado, la presentación metastásica puede caracterizarse por fenotipos histológicos poco diferenciados y pérdida de rasgos morfológicos específicos del tejido de origen. En el escenario de metástasis de origen incierto o de tumores pobremente diferenciados, la caracterización morfológica mediante hematoxilina-eosina suele ser insuficiente para establecer con certeza el sitio primario, particularmente cuando se comparan carcinomas de alto grado con fenotipos indiferenciados³ (Kahn et al. 1991; Hainsworth y Greco 2003). En estos casos, los algoritmos de inmunohistoquímica constituyen una herramienta central para orientar el diagnóstico, al permitir identificar patrones de diferenciación epitelial y perfiles de expresión compatibles con un origen tisular específico (Raghav 2025; Oien 2009). Dentro de este enfoque, la combinación CK7/CK20 ha sido históricamente empleada como primer nivel de clasificación, aunque para tumores como el TNBC o el CU, suelen expresar CK7 y pueden mostrar perfiles superpuestos de CK20, limitando su utilidad para una discriminación confiable en tumores metastásicos de alto grado (Chu et al. 2000).

En patología oncológica, los factores de transcripción constituyen blancos particularmente relevantes para la inmunohistoquímica debido a su localización nuclear y a su papel directo en la regulación de la expresión génica asociada a la diferenciación celular (Gilbert 2000; Harris et al. 2015; Guryanova et al. 2025). En este contexto, la

² Tumor maligno derivado de células epiteliales que presenta marcada atipia citológica, alta actividad proliferativa y pérdida significativa de diferenciación, lo que se asocia con un comportamiento biológico agresivo.

³ En tumores malignos con escasa diferenciación celular, las características histológicas que normalmente permiten reconocer el tejido de origen (como formación glandular, arquitectura ductal o rasgos escamosos) pueden perderse parcial o totalmente, lo que dificulta identificar el tejido de origen del tumor.

incorporación de marcadores nucleares más específicos podría optimizar la aproximación diagnóstica orientada a la identificación del sitio primario en tumores metastásicos de origen incierto, al permitir reconocer patrones de diferenciación tisular no evidentes mediante la evaluación morfológica convencional (Liu et al. 2012; Kouros-Mehr et al. 2006; Miettinen et al. 2014). Entre los factores de transcripción utilizados en patología diagnóstica, GATA3 es una proteína nuclear perteneciente a la familia GATA, caracterizada por la presencia de dominios tipo *zinc finger*⁴ que le permiten unirse de manera específica a secuencias de ADN ricas en guanina (Yang et al. 1994). Desde el punto de vista biológico, GATA3 participa en la regulación de la expresión génica asociada a la diferenciación y mantenimiento de fenotipos epiteliales, particularmente en tejidos como el epitelio mamario y el urotelio, donde contribuye a la identidad celular y a la organización funcional del tejido (Chi et al. 2023; Kouros-Mehr et al. 2006). En el ámbito diagnóstico, GATA3 se evalúa mediante inmunohistoquímica, empleando anticuerpos dirigidos contra la proteína. Existen clones comerciales de anticuerpos anti-GATA3 (como L50-823 y HG3-31) que permiten su detección confiable en inmunohistoquímica, optimizando la sensibilidad y especificidad diagnóstica en la identificación del origen tumoral. Debido a su localización intracelular, la positividad se manifiesta como una tinción nuclear, que constituye el criterio interpretativo fundamental. Este patrón de expresión resulta especialmente útil en tumores poco diferenciados o metastásicos, ya que puede conservarse incluso cuando las características morfológicas convencionales están atenuadas o ausentes, facilitando la orientación hacia el origen tisular del tumor (Gulmann et al. 2013; Braxton et al. 2015).

GATA3 ha sido descrito como un marcador asociado a la diferenciación epitelial luminal, con expresión frecuente en tejido mamario y epitelio urotelial. Estudios inmunohistoquímicos realizados en series amplias de tumores sólidos han reportado una alta proporción de positividad para GATA3 en carcinomas de mama, incluyendo subgrupos de tumores triple negativos, así como en CU primarios y metastásicos, sugiriendo su potencial utilidad como marcador sensible en ambos escenarios (Miettinen et al. 2014; Cimino-Mathews et al. 2013). En carcinomas mamarios, la expresión de GATA3 se ha asociado a diferenciación mamaria incluso en neoplasias carentes de receptores hormonales, donde otros marcadores clásicos como el receptor de estrógeno (ER, por sus siglas en inglés) o el receptor de progesterona (PR, por sus siglas en inglés) son negativos, reduciendo las opciones diagnósticas basadas en inmunofenotipo (Liu et al. 2012; Cimino-Mathews et al. 2013). Adicionalmente, la utilidad de GATA3 no se limitaría a su sensibilidad, sino que adquiere relevancia cuando se integra en paneles inmunohistoquímicos destinados a diferenciar entre posibles sitios primarios. Investigaciones realizadas en cohortes de CU primarios y metastásicos han mostrado tasas elevadas de positividad nuclear para GATA3, superiores a las observadas con otros marcadores tradicionales, lo que respalda su rol como herramienta de apoyo en el diagnóstico de tumores metastásicos de origen urotelial (Miettinen et al. 2014). De forma

⁴ Estructuras pequeñas de ciertas proteínas que utilizan un ion de zinc para mantener su forma y poder unirse de manera específica al ADN, permitiendo así regular la expresión de genes.

complementaria, en el cáncer de mama, la positividad para GATA3 se ha descrito como una de las más consistentes entre los marcadores mamarios, incluso en subtipos de alto grado, lo que sugiere que podría contribuir a mejorar la sensibilidad diagnóstica frente a esquemas basados exclusivamente en citoqueratinas (Krings et al. 2014; Cimino-Mathews et al. 2013).

En EsSalud, la aproximación diagnóstica inicial para la identificación del sitio primario en tumores metastásicos se basa en la evaluación morfológica con hematoxilina-eosina y en esquemas inmunohistoquímicos convencionales como CK7/CK20. No obstante, según lo señalado por el médico especialista, la incorporación de GATA3 como marcador nuclear podría aportar información adicional en escenarios donde dichos esquemas resultan insuficientes⁵, particularmente para discriminar entre metástasis de TNBC y CU. Por ello, la evaluación comparativa del desempeño diagnóstico de GATA3 frente a estas estrategias convencionales resulta relevante en contextos clínicos en los que se requiere mejorar la identificación del sitio primario para contribuir a la reducción de la incertidumbre etiológica, optimizar la clasificación tumoral y orientar decisiones terapéuticas dependientes del sitio primario.

En Perú, se autorizó la inscripción en el registro sanitario de un dispositivo denominado “REACTIVOS USADOS EN INMUNOLOGIA, MARCA: CELL MARQUE”, correspondientes a una inmunohistoquímica GATA3. El detalle de su registro por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) se encuentra en la Tabla 2.

Tabla 2. Registro sanitario en el Perú de la tecnología evaluada.

Nombre	Registro Sanitario	Titular del registro	Fabricante
REACTIVOS USADOS EN INMUNOLOGIA, MARCA: CELL MARQUE	DMDIV5893E	SIMED PERU S.A.C.	CELL MARQUE CORPORATION

Fuente: consulta del Registro Sanitario de Dispositivos Médicos de (DIGEMID), realizada el 12 de enero de 2026. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsDispositivos/>

⁵ Escenarios en los que los esquemas CK7/CK20 resultan insuficientes incluyen: (a) nódulos pulmonares o pleurales en mujeres con antecedente de TNBC, donde la morfología y el perfil CK7+/CK20- son compatibles tanto con adenocarcinoma pulmonar como con metástasis mamaria triple negativa; (b) compromiso ganglionar o de tejidos blandos con carcinoma pobremente diferenciado CK7+/CK20- sin componente in situ identificable, en el que se plantea el diagnóstico diferencial entre metástasis de carcinoma urotelial, TNBC u otros primarios; y (c) metástasis viscerales con inmunofenotipo CK7+/CK20- y negatividad para ER, PR y HER2, en las que el panel convencional no permite asignar con certeza un origen mamario o urotelial.

Según es referido en la solicitud de evaluación de la tecnología, el costo aproximado de la implementación de esta tecnología sanitaria es de S/. 40.00 por prueba, contándose con el recurso humano capacitado para su uso correspondiente.

Teniendo presente la importancia de brindar la mejor alternativa diagnóstica disponible para el mayor beneficio clínico de los pacientes con TNBC, metástasis con sospecha de origen mamario o CU primario o metastásico, es necesario evaluar la validez diagnóstica de la inmunohistoquímica GATA3 (anticuerpo anti-GATA3) en estas poblaciones. Así, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la validez diagnóstica de la inmunohistoquímica GATA3 (anticuerpo anti-GATA3) en pacientes con TNBC, con metástasis con sospecha de origen mamario, o con CU primario o metastásico.

III. METODOLOGÍA

Se realizó la búsqueda de evidencia sobre la validez diagnóstica de la inmunohistoquímica GATA3 (anticuerpo anti-GATA3) comparada con CK7, CK20 y la evaluación morfológica con hematoxilina-eosina en pacientes con TNBC, metástasis con sospecha de origen mamario o CU primario o metastásico.

Para ello, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva en las bases de datos bibliográficas accesibles en los sitios web PubMed, *Cochrane Library* y LILACS. Asimismo, para la identificación de literatura útil para la revisión y no identificable en las bases de datos bibliográficas previamente descritas, se realizó una búsqueda en Google Scholar (20 primeras páginas de resultados, 10 resultados por página) y en las páginas web pertenecientes a grupos que realizan ETS y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo instituciones como el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en Salud e Investigación (IETSI), el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), el *Guidelines International Network* (GIN), el *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), el Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWIG, por sus siglas en alemán) y la *Hauté Autorité de Santé* (HAS).

Asimismo, se realizó una búsqueda de GPC en las páginas web de las principales sociedades o instituciones especializadas en oncología médica, oncología ginecológica, patología y urología oncológica, tales como la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), la *European Society for Medical Oncology* (ESMO), la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), la *European Society of Gynaecological Oncology* (ESGO), la *Society of Gynecologic Oncology* (SGO), la *College of American Pathologists* (CAP), la

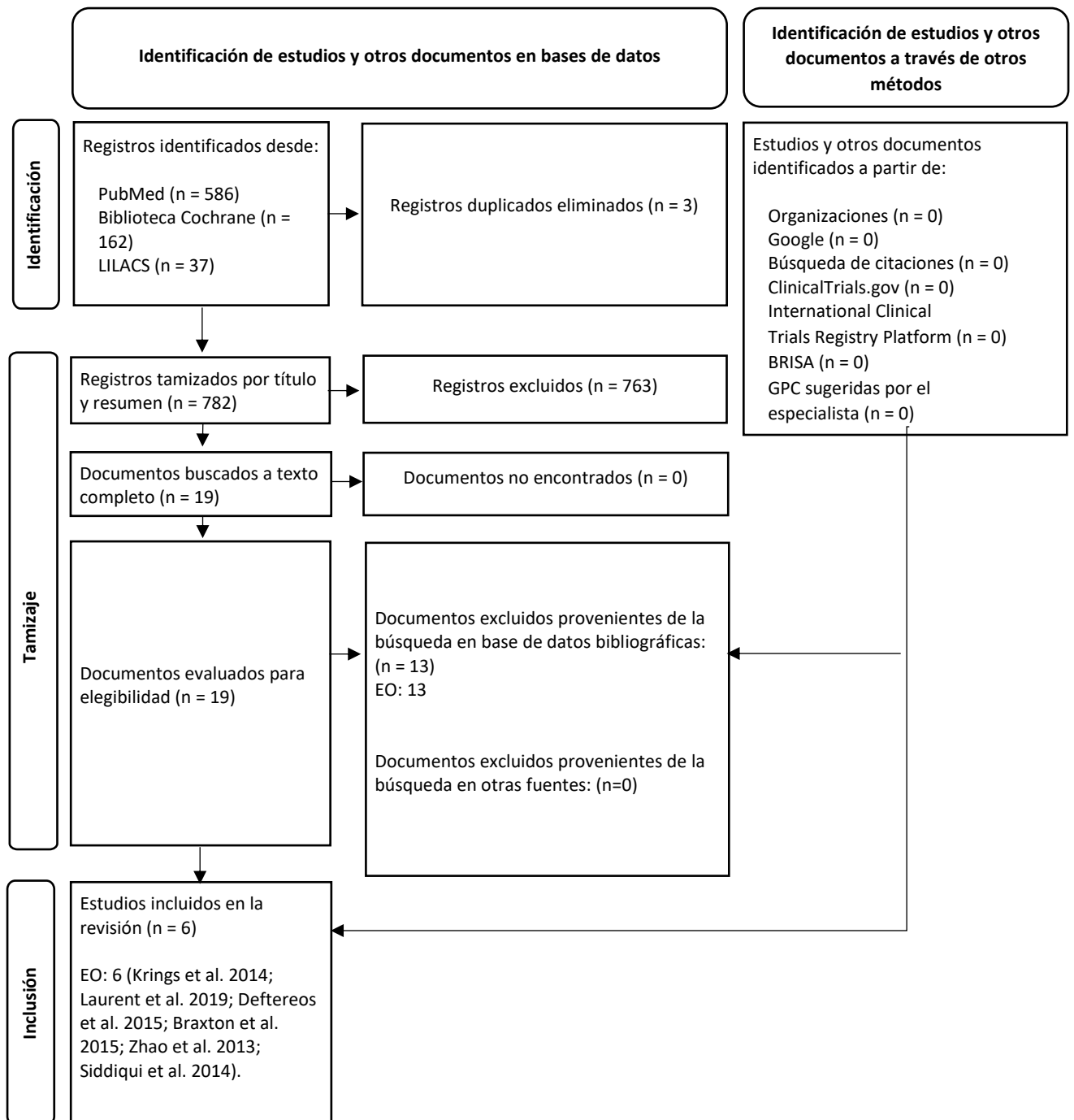
United States and Canadian Academy of Pathology (USCAP), la European Association of Urology (EAU), la American Urological Association (AUA), la International Society of Urological Pathology (ISUP), la International Society of Urological Pathology (ISUP), la European Society of Pathology (ESP) y la Society for Immunotherapy of Cancer (SITC). Por último, se realizó una búsqueda en los sitios web de *ClinicalTrials.gov* y la *International Clinical Trials Registry Platform* para la identificación de estudios clínicos en curso o aún no publicados.

Los descriptores, estrategias de búsqueda y resultados obtenidos en las diferentes bases de datos se detallan en las Tablas 1, 2 y 3 del Material Suplementario. La selección de documentos se llevó a cabo en dos fases. En la primera fase, tras obtener los resultados de las búsquedas en las bases de datos, dos evaluadores revisaron y seleccionaron de manera independiente los registros por título y resumen, utilizando el aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.ai/>). En caso de conflicto en esta fase, se revisó conjuntamente y se llegó a un acuerdo entre los evaluadores para decidir la inclusión del estudio. En la segunda fase, el evaluador encargado realizó una revisión a texto completo de los registros seleccionados en la primera fase y efectuó la selección final de los estudios. El proceso de selección de la evidencia incluida en este dictamen se ilustra en la Figura 1 de la sección de resultados.

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA) y estudios primarios que evaluaran el desempeño diagnóstico de la inmunohistoquímica para GATA3 en pacientes con TNBC, metástasis con sospecha de origen mamario o CU primario o metastásico. Ante la limitada disponibilidad de estudios de exactitud diagnóstica con diseño prospectivo y cohorte consecutiva, se incluyeron estudios observacionales que reportaran métricas de sensibilidad, especificidad u otros indicadores de rendimiento diagnóstico relevantes. Para el análisis crítico de los documentos incluidos, se utilizó la herramienta QUADAS-2 para evaluar el riesgo de sesgo y la aplicabilidad de los estudios de pruebas diagnósticas, presentándose el desarrollo de la evaluación con esta herramienta de manera narrativa. Asimismo, se evaluaron las principales limitaciones metodológicas de cada estudio, así como su aplicabilidad para el contexto institucional de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de la evidencia



BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; ECA: Ensayo clínico aleatorio; EO: estudio observacional; GPC: Guía de práctica clínica; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; RS: Revisión sistemática. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.

Luego de la búsqueda bibliográfica con fecha 12 de enero de 2026, se incluyeron seis estudios observacionales (Krings et al. 2014; Laurent et al. 2019; Deftereos et al. 2015; Braxton et al. 2015; Zhao et al. 2013; Siddiqui et al. 2014).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Tumor mamario triple negativo

El estudio de Krings *et al.* (Krings et al. 2014), fue una investigación transversal de validez diagnóstica desarrollada en un hospital universitario afiliado a la *University of California*, San Francisco, EE. UU., cuyo objetivo fue evaluar el rendimiento inmunohistoquímico de GATA3 en TNBC, comparándolo con marcadores mamarios tradicionales como mamaglobina y GCDFP-15, y analizando además el impacto del clon de anticuerpo utilizado para la detección de GATA3. Para fines del presente dictamen se presentan los resultados para GATA3. Se incluyeron 109 casos de TNBC de tipo ductal invasivo y sin tratamiento previo de quimioterapia confirmados histológicamente mediante criterios inmunofenotípicos estandarizados (negatividad para ER, PR y HER2), diagnosticados entre 1997 y 2009, empleándose como estándar de referencia el diagnóstico histopatológico convencional del tumor mamario en tejido fijado en formalina e incluido en parafina, integrado con la evaluación inmunohistoquímica de receptores hormonales (ER y PR) y HER2, así como la confirmación de amplificación de ERBB2 mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH) cuando correspondía⁶. La inmunohistoquímica para GATA3 fue realizada en la totalidad de los casos utilizando dos clones diferentes (L50-823 y HG3-31), aplicados sobre microarreglos tisulares, lo que permitió comparar su sensibilidad en una misma cohorte⁷. Este estudio reportó como resultados la sensibilidad diagnóstica de GATA3 para la detección de TNBC, acorde al clon de anticuerpo utilizado y en subgrupos definidos por negatividad para marcadores mamarios convencionales.

En relación con los resultados, la sensibilidad de GATA3 para la detección de TNBC fue de 66% (72/109) utilizando el clon L50-823 y de 44% (48/109) con el clon HG3-31, observándose una diferencia estadísticamente significativa entre ambos ($p = 0.002$). Asimismo, en el subgrupo de tumores TNBC negativos para mamaglobina y GCDFP-15 (marcadores clásicos de diferenciación mamaria, los cuales tuvieron sensibilidades de 16 y 26% para detectar TNBC, respectivamente), la sensibilidad de GATA3 fue de 56% con el clon L50-823 y de 36% con el clon HG3-31 ($p = 0.027$). Dado que el estudio incluyó exclusivamente casos con diagnóstico confirmado de TNBC, no fue posible estimar especificidad, valor predictivo positivo (VPP) ni valor predictivo negativo (VPN), por lo que los resultados se limitan a la evaluación de sensibilidad diagnóstica.

⁶ Utilizado en aquellos en los que la evaluación de HER2 por inmunohistoquímica no era concluyente (por ejemplo, resultados intermedios o dudosos).

⁷ Los clones L50-823 y HG3-31 corresponden a anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de transcripción GATA3; presentan diferencias en sensibilidad y extensión de tinción en inmunohistoquímica, lo que podría influir en la detección de positividad tumoral.

Respecto a la evaluación del riesgo de sesgo, utilizando la herramienta QUADAS-2, en el estudio de Krings *et al.*, se evaluó la expresión de GATA3 en carcinomas mamarios, incluyendo un subgrupo amplio de TNBC. La selección de pacientes fue retrospectiva, basada en casos previamente diagnosticados. No se trató de una cohorte consecutiva de pacientes con sospecha diagnóstica en escenario metastásico, sino de una muestra de tumores conocidos. En consecuencia, el dominio de selección de pacientes presenta riesgo de sesgo alto, principalmente por posible sesgo de espectro. En cuanto a la prueba índice, la inmunohistoquímica fue realizada con clones específicos y criterios de positividad definidos, lo que sugiere bajo riesgo de sesgo en la ejecución e interpretación. El estándar de referencia correspondió al diagnóstico histopatológico establecido, considerado adecuado. Sin embargo, no se describe cegamiento formal entre evaluadores. El dominio de flujo y tiempos no es plenamente aplicable, dado que no se evaluó un algoritmo diagnóstico prospectivo. Globalmente, el riesgo de sesgo se considera moderado.

De este modo, el estudio de Krings *et al.*, sugiere que una proporción clínicamente relevante de TNBC podría conservar expresión nuclear de GATA3. Si bien el riesgo de sesgo en la selección de pacientes fue considerado alto debido al diseño retrospectivo, los resultados permiten estimar la sensibilidad de GATA3 frente a un estándar de referencia y evidencian su capacidad de detección en casos de TNBC, incluyendo aquellos negativos para otros marcadores de diferenciación mamaria. Si bien el estudio de Krings *et al.*, reporta la sensibilidad de GATA3 en relación con un estándar de referencia histopatológico, este no evalúa su desempeño en un contexto de diagnóstico diferencial ni en comparación con los comparadores definidos en la pregunta PICO (CK7, CK20 o evaluación morfológica). En ese sentido, los resultados corresponden a una evaluación de expresión en una muestra de casos confirmados, lo que limita su aplicabilidad para estimar la utilidad diagnóstica del marcador en escenarios clínicos reales de incertidumbre diagnóstica. .

El estudio de Laurent *et al.* (Laurent *et al.* 2019), fue un estudio transversal comparativo, realizado en el *Institut Bergonié* (Comprehensive Cancer Centre) y en el *Hôpital Haut-Lévêque*, del University Hospital of Bordeaux, en Burdeos, Francia, diseñado para evaluar el rendimiento de marcadores inmunohistoquímicos (ER, PR, HER2, TTF1, Napsina A, CK7, mammaglobina, GCDP15, GATA3, SOX10 y receptor de andrógenos) en el diagnóstico diferencial entre el TNBC y el adenocarcinoma pulmonar primario, dos entidades que pueden presentar superposición morfológica en muestras pequeñas o metastásicas. Para fines de esta evaluación, solo se presentan resultados en relación con GATA3. Se incluyeron 207 casos de TNBC y 152 adenocarcinomas pulmonares primarios, correspondientes a muestras obtenidas entre los años 2007 y 2012 para TNBC, derivadas de pacientes tratados mediante cirugía primaria sin tratamiento neoadyuvante previo, y entre 2005 y 2016 para adenocarcinoma pulmonar, todos derivados de tejido fijado en formalina e incluido en parafina y organizados en microarreglos tisulares. El estándar de referencia correspondió al diagnóstico histopatológico integrado con la evaluación inmunohistoquímica de ER, PR y HER2, con

confirmación de HER2 mediante FISH en casos con resultados no concluyentes, permitiendo la clasificación definitiva de TNBC. La inmunohistoquímica fue realizada mediante plataformas automatizadas, utilizando el clon L50-823 para GATA3. El estudio reportó como resultados la sensibilidad y especificidad diagnóstica de GATA3 para diferenciar TNBC de adenocarcinoma pulmonar.

Como resultados del análisis de GATA3, se observó una sensibilidad del 30.4% para TNBC (63/207), mientras que solo 2 de 152 adenocarcinomas pulmonares mostraron positividad, lo que corresponde a una especificidad de 98.7% frente al adenocarcinoma pulmonar. A partir de los datos reportados para GATA3 en el contraste TNBC vs adenocarcinoma pulmonar, se estimó un VPP de GATA3 de 96.9%, el VPN de 51.0%, la razón de verosimilitud positiva (LR+) de 24.0 y la razón de verosimilitud negativa (LR-) de 0.71⁸.

Utilizando QUADAS-2 para evaluar el riesgo de sesgo, el estudio de Laurente *et al.*, evaluó el desempeño de un panel inmunohistoquímico (incluyendo GATA3) para diferenciar TNBC de adenocarcinoma pulmonar. La selección de pacientes fue retrospectiva, basada en casos archivados, sin reclutamiento consecutivo en un escenario de sospecha diagnóstica real. En cuanto a la prueba índice, la inmunohistoquímica para GATA3 fue ejecutada con estandarización técnica y criterios explícitos de positividad y el estudio reportó sensibilidad y especificidad de GATA3 en el contraste TNBC vs. LA, lo que sugiere bajo a moderado riesgo de sesgo en este dominio; sin embargo, no se describe cegamiento formal en la lectura. El estándar de referencia correspondió al diagnóstico histopatológico de TNBC o adenocarcinoma pulmonar, considerado apropiado, aunque la independencia entre estándar y lectura del marcador no está documentada, por lo que el riesgo en este dominio se considera bajo a moderado. El dominio de flujo y tiempos no se estructura como un flujo diagnóstico prospectivo con aplicación secuencial de prueba índice y estándar en una cohorte consecutiva, por lo que se considera alto riesgo de sesgo en este dominio (diseño retrospectivo comparativo por cohortes ya clasificadas). Globalmente, el riesgo de sesgo se considera moderado.

Con ello, el estudio de Laurent *et al.*, sugiere que GATA3 podría presentar elevada especificidad frente a diagnósticos diferenciales clínicamente relevantes como el adenocarcinoma pulmonar. Considerando el diseño retrospectivo y la aplicabilidad indirecta, estos resultados indican que el marcador podría tener valor confirmatorio en lesiones metastásicas torácicas cuando se requiere apoyar la identificación de origen mamario. En este contexto, un resultado positivo parece aumentar de manera importante la probabilidad de origen mamario, mientras que un resultado negativo no

⁸ Cálculo de los valores predictivo y razones de verosimilitud:

$$\text{VPP} = \text{VP} / (\text{VP} + \text{FP}) = 63 / (63 + 2) = 96.9\%$$

$$\text{VPN} = \text{VN} / (\text{VN} + \text{FN}) = 150 / (150 + 144) = 51.0\%$$

$$\text{LR+} = \text{sensibilidad} / (1 - \text{especificidad}) = 0.304 / (1 - 0.987) = 24.0$$

$$\text{LR-} = (1 - \text{sensibilidad}) / \text{especificidad} = (1 - 0.304) / 0.987 = 0.71$$

permitiría descartar de forma confiable dicho origen, lo que sugiere un desempeño limitado como prueba de exclusión.

Metástasis con sospecha de origen mamario

El estudio de Deftereos *et al.* (Deftereos et al. 2015), fue un estudio transversal orientado a evaluar la utilidad diagnóstica de GATA3 en muestras citológicas de metástasis de carcinoma mamario, comparándolo con marcadores clásicos como GCDFFP-15 y mamaglobina., desarrollado en el *Department of Pathology and Laboratory Medicine* del *Allegheny General Hospital*, Pittsburgh, E.E.U.U. El escenario clínico de interés fue el análisis de *cell blocks*⁹ obtenidas a partir de efusiones y aspirados con aguja fina, utilizadas habitualmente en el diagnóstico de enfermedad metastásica. Se analizaron 20 casos de metástasis mamaria en citología, obtenidos a partir de efusiones (nueve casos) y aspirados con aguja fina (once casos), además de una cohorte de 84 tumores primarios de carcinoma mamario utilizados para la caracterización inmunohistoquímica comparativa. En la cohorte de tumores primarios, se incluyeron carcinomas ductales (40.5%), lobulares (15.5%), micropapilares (14.3%), pleomórficos lobulares (11.9%), así como subtipos menos frecuentes como apocrinos (4.8%), mucinosos (4.8%), medulares (4.8%) y metaplásicos (3.6%); dentro de esta cohorte se identificaron 28 casos (33.3%) de carcinomas triple negativos. Para las muestras citológicas metastásicas, el estudio no reporta la distribución específica por subtipo histológico, aunque estas corresponden a tumores previamente caracterizados.

Los casos fueron identificados a partir de archivos institucionales de patología, sin especificación explícita de periodo de reclutamiento, incluyendo tanto muestras citológicas metastásicas como sus correspondientes tumores primarios cuando estaban disponibles. El diagnóstico de origen mamario fue establecido mediante correlación clínico-patológica y confirmación histológica del tumor primario. El estándar de referencia correspondió al diagnóstico histopatológico del tumor primario, integrado con la evaluación inmunohistoquímica de ER, PR y HER2, incluyendo confirmación mediante FISH en casos con resultados indeterminados para HER2. La inmunohistoquímica fue aplicada bajo protocolos estandarizados y se realizó análisis comparativo de sensibilidad de expresión y de intensidad de tinción mediante H-score¹⁰. El estudio reportó como resultados la sensibilidad diagnóstica comparativa de GATA3 frente a GCDFFP-15 y mamaglobina, así como diferencias en intensidad de tinción entre subtipos tumorales. Para fines de esta evaluación, se presentan los resultados referentes a GATA3.

En los resultados, la sensibilidad de GATA3 para la detección de carcinoma mamario fue de 100% (56/56) en la muestra de tumores no triple negativos. En el subgrupo de

⁹ Técnica de procesamiento de muestras citológicas que permite estudiar células obtenidas por aspiración (por ejemplo, punción con aguja fina) como si fueran una biopsia tisular.

¹⁰ H-score (*Histochemical score*): método semicuantitativo utilizado en inmunohistoquímica para estimar el nivel de expresión de un marcador en una muestra tumoral, combinando la intensidad de la tinción y el porcentaje de células positivas. H-score = (% de células positivas) × (intensidad: 1–3)

TNBC (n = 28), la sensibilidad fue de 60.7%. Aunque el estudio reportó resultado del análisis de intensidad de tinción mediante H-score para GATA3, estos correspondieron a evaluaciones semicuantitativas de expresión inmunohistoquímica y no a parámetros de exactitud diagnóstica, por lo que no se presentan en esta evaluación.

En la evaluación del riesgo de sesgo, con QUADAS-2, en este estudio se incluyó subtipos histológicos de carcinoma mamario, con un subgrupo de TNBC. La selección fue retrospectiva y basada en casos confirmados, sin inclusión consecutiva de pacientes con sospecha diagnóstica. Por tanto, el riesgo de sesgo en el dominio de selección de pacientes es alto. La prueba índice fue estandarizada, lo que reduce el riesgo de sesgo en ese dominio. El estándar de referencia fue el diagnóstico histológico confirmado, apropiado para el objetivo del estudio, aunque no se reporta cegamiento explícito. En términos de flujo y tiempos, no se describen pérdidas ni exclusiones relevantes, pero el diseño no corresponde a un estudio de exactitud diagnóstica clásico. De esta forma, el riesgo global se considera moderado.

De este modo, el estudio de Deftereos *et al.*, sugiere que GATA3 mantiene expresión en una proporción sustancial de metástasis de carcinoma mamario, incluyendo TNBC. Aunque el riesgo de sesgo fue considerado moderado, los resultados indican que, en muestras citológicas metastásicas, el marcador presenta una alta sensibilidad, con menor rendimiento en el subgrupo TNBC, lo que sugiere un comportamiento dependiente del subtipo tumoral.

El estudio de Braxton *et al.* (Braxton et al. 2015), fue una investigación transversal realizada en un centro académico de referencia (Emory University Hospital, Atlanta, E.E.U.U), cuyo objetivo fue evaluar la expresión inmunohistoquímica de GATA3 en muestras citológicas correspondientes a metástasis de carcinoma mamario. La prueba evaluada fue la inmunohistoquímica para GATA3 aplicada sobre material obtenido mediante aspiración con aguja fina y procesado como *cell blocks* (n = 40), durante el año 2013. El estándar de referencia correspondió al diagnóstico histopatológico previo de carcinoma mamario establecido mediante evaluación morfológica convencional en tejido fijado en formalina e incluido en parafina, integrado con la caracterización inmunohistoquímica de receptores hormonales (ER y PR) y HER2, con confirmación mediante hibridación *in situ* fluorescente en casos con resultados indeterminados. La muestra incluyó casos citológicos de metástasis de carcinoma mamario derivados de tumores primarios previamente caracterizados mediante inmunohistoquímica (ER, PR y HER2), identificándose 25 de 40 casos (63%) con expresión de receptores hormonales y 15 de 40 (38%) correspondientes a carcinomas triple negativos, lo que permitió su clasificación en subtipos luminales y TNBC. La inmunohistoquímica para GATA3 se realizó utilizando el clon L50-823. El estudio reportó como resultados la sensibilidad diagnóstica de GATA3 en muestras citológicas de metástasis mamaria.

En los resultados, para el conjunto total de muestras citológicas correspondientes a metástasis de carcinoma mamario evaluadas en el estudio (n = 40), la

inmunoquímica para GATA3 mostró positividad en 32 casos (80%). Para el subgrupo correspondiente a metástasis de TNBC (n = 11), GATA3 fue positivo en 6 casos (54.5%). Adicionalmente, en un subconjunto de muestras en las que fue posible realizar inmunohistoquímica sobre cortes seriados del mismo bloque citológico (n = 35), se realizó un análisis complementario orientado a evaluar la consistencia de la expresión del marcador en diferentes secciones del mismo espécimen, observándose que GATA3 fue positivo en 30 casos (86%), lo que sugiere consistencia en la expresión del marcador en evaluaciones repetidas. Dado que el estudio incluyó exclusivamente muestras de metástasis de carcinoma mamario, no fue posible estimar especificidad ni valores predictivos.

Utilizando QUADAS-2 para la evaluación del riesgo de sesgo, en el estudio de Braxton *et al.*, se evaluó GATA3 en muestras citológicas de metástasis de carcinoma mamario. Dado que la selección fue retrospectiva y basada en casos ya diagnosticados de carcinoma mamario metastásico, esto introduce riesgo de sesgo de espectro. La prueba índice fue ejecutada con criterios claros. El estándar de referencia correspondió al diagnóstico clínico-patológico confirmado de carcinoma mamario metastásico. No se describe un proceso formal de cegamiento. El dominio de flujo y tiempos presenta limitaciones inherentes al diseño retrospectivo. Con ello, el riesgo global se considera moderado, con mejor aplicabilidad que los estudios exclusivamente de tumor primario.

De este modo, el estudio de Braxton *et al.* sugiere que la expresión de GATA3 podría preservarse en metástasis de carcinoma mamario evaluadas mediante material citológico, incluyendo TNBC. Considerando las limitaciones inherentes al diseño retrospectivo y ausencia de grupo comparador, los resultados del estudio indicarían utilidad vista por la sensibilidad del marcador en muestras citológicas de casos confirmados, sin permitir establecer su utilidad confirmatoria ni su desempeño en la identificación del sitio primario en escenarios de diagnóstico diferencial.

Carcinoma urotelial primario y metastásico

El estudio de Zhao *et al.*, fue un estudio transversal desarrollado en un hospital universitario afiliado a la *University of Chicago*, E.E.U.U, con el objetivo de evaluar la expresión de GATA3 en CU primario de vejiga y en sus metástasis nodales correspondientes. El diseño incluyó el análisis de 69 casos pareados de tumor primario y metástasis ganglionar, correspondientes principalmente a CU de vejiga, incluyendo formas papilares (48/69; 69.6%), planas (9/69; 13.0%) y variantes mixtas (9/69; 13.0%), así como un subgrupo de adenocarcinomas (3/69; 4.3%). Todos los casos presentaban compromiso ganglionar confirmado, lo que indica enfermedad al menos localmente avanzada. Se seleccionaron exclusivamente CU convencionales de vejiga, excluyendo variantes histológicas inusuales (como formas micropapilares o sarcomatoides extensas). Todos los casos correspondieron a tumores invasivos con compromiso ganglionar regional ya demostrado, es decir, carcinomas musculoinvasivos con metástasis linfática confirmada, sin restringirse a un único subestadio específico. El

estándar de referencia fue el diagnóstico histopatológico definitivo de CU establecido mediante evaluación morfológica convencional y correlación clínico-patológica, basado en el estudio en hematoxilina-eosina del tumor primario y de la metástasis ganglionar por patólogos especializados, aplicando criterios morfológicos clásicos de CU (arquitectura papilar o sólida, citología de alto grado y patrón de invasión característico) y confirmando la relación topográfica y clínica entre el tumor vesical primario y el compromiso ganglionar regional antes de conocer los resultados de GATA3. Se emplearon técnicas de inmunohistoquímica estandarizadas para GATA3 y se comparó su desempeño con otros marcadores tradicionalmente utilizados en CU, como CK7 y p63, en cortes de tejido fijado en formalina e incluido en parafina, utilizando protocolos de recuperación antigénica y detección mediante sistema polímero-HRP. Para GATA3 se aplicó un anticuerpo monoclonal con lectura nuclear y un punto de corte predefinido según el porcentaje de células tumorales positivas. CK7 se evaluó como una tinción citoplasmática/membranosa. El estudio reportó como resultados la sensibilidad y especificidad diagnóstica de GATA3 en tumores primarios y metastásicos, así como su comparación con marcadores como CK7 (de interés para el presente dictamen).

Como resultados, se reportó que GATA3 fue positivo en el 90% de tumores primarios (62/69) y en el 93% de metástasis nodales (64/69). Al comparar con otros marcadores del panel, el estudio reportó que la sensibilidad de GATA3 fue comparable a la de CK7 en el ganglio ($p = 0.320$). En el análisis frente a carcinomas no uroteliales (pulmón, cérvix y cabeza y cuello), la especificidad global reportada para GATA3 fue de 92%.

En el estudio de Zhao *et al.*, evaluando el riesgo de sesgo con QUADAS-2, se determinó la expresión de GATA3 en CU primarios y metastásicos pareados. La selección fue retrospectiva y basada en casos confirmados, sin inclusión consecutiva de pacientes con diagnóstico diferencial abierto. Por tanto, el riesgo de sesgo de selección es alto. La prueba índice fue aplicada de forma estandarizada, con criterios de positividad definidos, lo que sugiere bajo riesgo en ese dominio. El estándar de referencia fue el diagnóstico histológico confirmado. No se describe cegamiento explícito entre la interpretación de GATA3. El dominio de flujo y tiempos es limitado por el diseño transversal retrospectivo.

De este modo, el estudio de Zhao *et al.*, sugiere que GATA3 podría mantener una expresión elevada tanto en CU primario como metastásico. Adicionalmente, el análisis comparativo frente a carcinomas no uroteliales evidenció una alta especificidad del marcador. Si bien el riesgo de sesgo fue considerado alto en el dominio de selección de pacientes, en conjunto, estos hallazgos orientan a que la positividad de GATA3 podría apoyar la identificación de origen urotelial en el diagnóstico diferencial de lesiones metastásicas.

El estudio de Siddiqui *et al.* (Siddiqui et al. 2014), fue un estudio transversal de validez diagnóstica desarrollado en el *Emory University Hospital*, Atlanta, E.E.U.U, cuyo objetivo fue evaluar la expresión de GATA3 en muestras citológicas (*cell blocks* de aspirados

con aguja fina¹¹) de CU metastásico (correspondiente a CU de alto grado previamente resecados de vejiga, sin inclusión de variantes histológicas especiales ni de otros subtipos no convencionales, lo que confiere relativa homogeneidad histológica a la serie), comparándolo dentro de un panel que incluyó CK7, CK20, trombomodulina y uroplaquina. Se analizaron 25 casos de CU metastásico confirmados mediante correlación clínico-patológica. Todos los pacientes presentaban antecedentes de CU de alto grado del tracto urinario resecado entre 2005 y 2010. Las metástasis se localizaron en ganglios linfáticos (12 casos), pared pélvica (5), pulmón (4), hígado (3) y mesenterio (1). El estándar de referencia fue el diagnóstico histopatológico definitivo del tumor primario, combinado con la correlación clínico-radiológica y morfológica de las lesiones metastásicas. Este incluyó la confirmación previa de CU de alto grado mediante estudio histológico del tumor primario y la evaluación morfológica en hematoxilina-eosina del material citológico (*cell block*), realizada antes de la interpretación de las tinciones inmunohistoquímicas, configurando un estándar de referencia compuesto. Todas las muestras incluidas fueron sometidas a inmunohistoquímica para GATA3. El estudio reportó como resultados la sensibilidad diagnóstica de GATA3 para la detección de CU metastásico, así como su especificidad frente a tumores no uroteliales incluidos como comparadores.

Los resultados mostraron que GATA3 fue positivo en 92% de los casos (23/25). CK7 también fue positivo en el 92% (23/25), mientras que CK20 fue positivo en el 28% (7/25). Para GATA3, el estudio reportó una especificidad del 100%, un VPP del 100% y un VPN del 99.6%. Con estos valores, se estimaría un LR+ que tiende a valores muy altos (al infinito), y un LR- de 0.08¹².

En el estudio de Siddiqui *et al.*, considerando la evaluación del riesgo de sesgo con QUADAS-2, en esta investigación se evaluó GATA3 en muestras citológicas de metástasis de CU, siendo la selección retrospectiva y basada en casos con antecedente conocido de CU, lo que implica riesgo de sesgo alto de selección. La prueba índice fue ejecutada con criterios de positividad definidos, reduciendo el riesgo en ese dominio. El estándar de referencia correspondió al diagnóstico clínico-patológico confirmado. No se detalla cegamiento. El dominio de flujo y tiempos no fueron posibles de evaluar adecuadamente debido a su naturaleza retrospectiva. Con ello, el riesgo global es moderado a alto.

De este modo, el estudio de Siddiqui *et al.*, sugiere que GATA3 podría presentar un rendimiento diagnóstico elevado en metástasis de CU evaluadas mediante citología. Si

¹¹ El residuo del aspirado se recolectó en formalina al 10%, se centrifugó para obtener un pellet celular y se elaboró un "collodion bag cell block" que posteriormente fue procesado e incluido en parafina como tejido convencional. Se cortaron secciones de 5 µm para inmunohistoquímica y se consideró adecuado el cell block cuando contenía al menos cinco grupos de células tumorales, con un mínimo de cinco células por grupo

¹² Cálculo de los valores predictivo y razones de verosimilitud:
LR+ = sensibilidad / (1 - especificidad) = 0.92 / (1 - 1.00) = ∞
LR- = (1 - sensibilidad) / especificidad = (1 - 0.92) / 1.00 = 0.08

bien el diseño retrospectivo y el tamaño muestral deben considerarse en la interpretación, los resultados muestran una alta proporción de positividad en casos confirmados y valores predictivos elevados, lo que indica que un resultado positivo se asocia fuertemente con origen urotelial. Asimismo, la baja razón de verosimilitud negativa sugiere que un resultado negativo podría disminuir la probabilidad de este origen. En conjunto, estos hallazgos orientan a que el marcador podría aportar tanto en la confirmación como en la exclusión del origen urotelial en este contexto, aunque con la debida cautela metodológica.

Análisis de la evidencia

En el contexto de TNBC, los estudios incluidos muestran que GATA3 podría mantener expresión en una proporción clínicamente relevante de tumores primarios, con tasas de positividad que alcanzan aproximadamente dos tercios de los casos dependiendo del clon utilizado (Krings et al. 2014). Asimismo, en el escenario metastásico, GATA3 mostró positividad en el 80% de las metástasis de carcinoma mamario evaluadas mediante citología, incluyendo cerca de la mitad de los casos correspondientes a TNBC (Braxton et al. 2015). De manera complementaria, aunque la sensibilidad del marcador podría ser moderada en TNBC, la especificidad reportada frente a adenocarcinoma pulmonar primario fue superior al 98% (Laurent et al. 2019). En conjunto, estos hallazgos sugieren que la expresión de GATA-3 podría detectarse en una proporción no despreciable de TNBC primarios y metastásicos, y que su positividad podría contribuir a sustentar el origen mamario frente a diferenciales clínicamente relevantes. Adicionalmente, la posibilidad de aplicar inmunohistoquímica para GATA3 sobre muestras citológicas procesadas como *cell blocks* podría representar una oportunidad diagnóstica en escenarios donde la obtención de tejido es limitada, permitiendo orientar el diagnóstico mediante procedimientos mínimamente invasivos. Con ello, la incorporación de GATA3 dentro de paneles inmunohistoquímicos podría contribuir a reducir la incertidumbre etiológica en pacientes con metástasis de origen incierto o con sospecha de carcinoma mamario en ausencia de receptores hormonales.

Debe considerarse que la totalidad de los estudios incluidos en esta población emplearon comparadores correspondientes a marcadores inmunohistoquímicos de diferenciación mamaria, los cuales no coinciden con los comparadores definidos en la pregunta PICO (CK7, CK20). Esta diferencia metodológica podría limitar la extrapolación directa de los resultados a un escenario de diagnóstico diferencial clínico. Sin embargo, los estudios incluidos permiten estimar el desempeño del marcador en términos de sensibilidad en tumores confirmados y su comportamiento frente a marcadores utilizados en la práctica clínica, lo que aporta evidencia relevante para su uso como marcador complementario dentro de paneles inmunohistoquímicos.

Desde la perspectiva de plausibilidad biológica, estos resultados son concordantes con la función de GATA3 como regulador de diferenciación epitelial luminal en la glándula mamaria, cuya expresión ha sido documentada incluso en carcinomas ER-negativos y

tumores pobremente diferenciados (Miettinen et al. 2014; Cimino-Mathews et al. 2013). La persistencia de expresión observada en enfermedad metastásica podría reflejar estabilidad fenotípica del linaje tumoral, lo que favorecería su detección en lesiones secundarias evaluadas en el diagnóstico diferencial. Desde el punto de vista clínico, estos hallazgos resultan particularmente relevantes considerando que el TNBC representa el escenario en el que los marcadores luminales tradicionales presentan menor rendimiento diagnóstico, limitando la capacidad de establecer el origen tumoral en lesiones metastásicas (Raghav 2025). En este contexto, la elevada especificidad de GATA3 frente a adenocarcinoma pulmonar sugiere que su expresión positiva podría tener valor confirmatorio cuando se requiere discriminar entre neoplasias torácicas primarias y metástasis de origen mamario. Adicionalmente, la expresión de GATA3 puede variar según el subtipo histológico y molecular del carcinoma mamario, siendo menor en TNBC y en neoplasias pobremente diferenciadas. Sin embargo, los estudios muestran que el marcador mantiene expresión en una proporción relevante de estos casos, lo que permite su detección incluso en subgrupos donde otros marcadores presentan bajo rendimiento. La variabilidad en los clones de anticuerpo utilizados entre los estudios podría contribuir a diferencias en la sensibilidad observada. No obstante, la consistencia general de la expresión reportada sugiere que el marcador mantiene un comportamiento reproducible en distintos contextos, lo que respalda su uso como componente de paneles inmunohistoquímicos.

Con ello, los hallazgos disponibles sugieren que GATA3 presenta una expresión detectable en una proporción relevante de TNBC, tanto en tumores primarios como metastásicos, lo que se traduce en una sensibilidad moderada en este subgrupo. Adicionalmente, la elevada especificidad observada frente a adenocarcinoma pulmonar indica que la positividad del marcador podría contribuir a sustentar el origen mamario en el diagnóstico diferencial de lesiones torácicas. En este contexto, la combinación de expresión conservada en enfermedad metastásica, aplicabilidad en muestras citológicas y capacidad de discriminación frente a tumores no mamarios orienta a que GATA3 podría aportar valor incremental dentro de paneles inmunohistoquímicos, particularmente cuando los marcadores convencionales presentan bajo rendimiento, como ocurre en TNBC. Si bien existen limitaciones relacionadas con la heterogeneidad de comparadores y la predominancia de estudios que reportan sensibilidad, la consistencia de los hallazgos y su plausibilidad biológica respaldan su utilidad como marcador complementario para mejorar la precisión diagnóstica en escenarios de metástasis de origen incierto.

En el escenario de CU, tanto en enfermedad primaria como metastásica, la identificación del origen tumoral puede resultar compleja en lesiones pobremente diferenciadas o en metástasis donde la morfología no permite establecer con certeza el linaje. En este contexto, los estudios incluidos muestran que GATA3 podría mantener expresión en una proporción elevada de tumores uroteliales primarios y metastásicos. En particular, se ha reportado expresión en aproximadamente el 90% de los tumores primarios y en más del 90% de las metástasis ganglionares correspondientes (Zhao et al. 2013), así como

positividad en el 92% de metástasis evaluadas mediante muestras citológicas (Siddiqui et al. 2014). Estos hallazgos sugieren que la expresión de GATA3 podría detectarse de manera consistente en distintos estadios de progresión tumoral. Estos resultados son concordantes con el papel de GATA3 como factor de transcripción implicado en la diferenciación del epitelio urotelial, cuya expresión ha sido documentada en células basales e intermedias del urotelio normal y en carcinomas uroteliales de distintos grados histológicos (Miettinen et al. 2014), lo que respalda la plausibilidad biológica de su expresión en enfermedad metastásica. La preservación de expresión observada en metástasis ganglionares podría reflejar estabilidad fenotípica del linaje tumoral, lo que favorecería su detección en lesiones secundarias evaluadas en el diagnóstico diferencial.

Desde el punto de vista clínico, la alta sensibilidad de GATA3 observada en metástasis uroteliales sugiere que su negatividad podría ser relativamente infrecuente en este linaje en escenarios metastásicos, lo que es pertinente cuando la muestra disponible es limitada y la morfología no permite un diagnóstico de certeza. Como se observó en los estudios incluidos, la expresión de GATA3 se mantiene en metástasis regionales, lo que sugiere estabilidad fenotípica útil para el diagnóstico en enfermedad diseminada. Asimismo, la especificidad reportada frente a carcinomas epiteliales no uroteliales sugiere que la positividad de GATA3 podría tener un rol confirmatorio en el diagnóstico diferencial de metástasis de origen incierto. Este punto es clínicamente relevante porque, en CU primario o metástasis de primario no evidente, el proceso diagnóstico suele iniciar con la evaluación morfológica y un panel inmunohistoquímico básico como CK7/CK20, el cual permite orientar de forma preliminar el linaje tumoral. No obstante, en carcinomas pobremente diferenciados, este esquema puede resultar insuficiente debido a patrones de expresión compartidos entre distintos orígenes epiteliales. En este contexto, la incorporación de marcadores de segunda línea como GATA-3 podría complementar el panel inicial, permitiendo refinar la aproximación diagnóstica cuando el perfil inmunofenotípico no es concluyente y contribuyendo a reducir la incertidumbre etiológica en lesiones metastásicas (Selves et al. 2018; Pauli et al. 2021). En relación con el comparador definido en la pregunta PICO, los resultados muestran que la sensibilidad de GATA3 es comparable a la de CK7 en metástasis ganglionares, lo que sugiere un rendimiento similar en la detección del linaje urotelial. No obstante, GATA3 aporta información adicional en términos de especificidad frente a tumores no uroteliales, lo que sugiere que su incorporación podría mejorar la capacidad de discriminación diagnóstica en escenarios complejos.

En términos de impacto clínico, la identificación de origen urotelial en metástasis no es solo una etiqueta diagnóstica, sino un determinante de decisiones terapéuticas (selección de quimioterapia basada en platinos, uso de inhibidores de PD-1/PD-L1 o estrategias posteriores según elegibilidad y biomarcadores), por lo que reducir el grado de incertidumbre diagnóstica puede acelerar el inicio de tratamiento y disminuir la necesidad de procedimientos adicionales. En este sentido, el valor diagnóstico de GATA3 en lesiones malignas genitourinarias se describe como el de un marcador

sensible y específico para CU, con utilidad particular en muestras de baja calidad morfológica o enfermedad metastásica, lo que apoya su integración dentro de paneles inmunohistoquímicos cuando existe sospecha clínica y morfológica de origen urotelial (Liang et al. 2014). Asimismo, los estudios que reportaron métricas diagnósticas completas muestran que la positividad de GATA3 se asocia fuertemente con origen urotelial, mientras que su negatividad podría reducir su probabilidad, lo que sugiere un potencial valor tanto confirmatorio como de exclusión. Si bien estos resultados deben interpretarse con cautela debido al tamaño muestral limitado, la consistencia de los hallazgos entre estudios y la magnitud del efecto observado sugieren que el marcador podría tener un rendimiento diagnóstico clínicamente relevante, particularmente cuando se utiliza como parte de un enfoque combinado con otros marcadores.

En conjunto, los hallazgos disponibles sugieren que GATA3 presenta una expresión elevada y consistente en CU tanto primarios como metastásicos, lo que se traduce en una alta sensibilidad en distintos escenarios clínicos, incluyendo muestras citológicas. Adicionalmente, la evidencia de especificidad frente a tumores no uroteliales y su desempeño comparable a CK7, pero con mayor capacidad de discriminación frente a otros linajes epiteliales, indican que el marcador podría aportar valor incremental dentro del diagnóstico diferencial. En este contexto, la positividad de GATA3 podría contribuir a sustentar origen urotelial, mientras que su negatividad podría reducir su probabilidad en escenarios metastásicos. En conjunto, estos elementos orientan a que la incorporación de GATA3 dentro de paneles inmunohistoquímicos podría mejorar la precisión diagnóstica cuando la evaluación morfológica y los marcadores iniciales no son concluyentes, particularmente en muestras con limitada disponibilidad de tejido. Si bien persisten limitaciones relacionadas con el diseño de los estudios y la caracterización incompleta de subgrupos clínicos, la consistencia de los resultados y su plausibilidad biológica respaldan su utilidad como marcador complementario en la práctica clínica.

De este modo, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) En EsSalud, los pacientes con TNBC, metástasis con sospecha de origen mamario o CU primario o metastásico que requieren confirmación del sitio primario disponen actualmente de esquemas inmunohistoquímicos convencionales como CK7/CK20 y la evaluación morfológica con hematoxilina-eosina, los cuales pueden presentar perfiles superpuestos en tumores de alto grado, limitando su capacidad para discriminar de forma confiable el origen tumoral; ii) la evidencia clínica disponible, proveniente de estudios observacionales incluidos en la presente evaluación (Krings *et al.*, Laurent *et al.*, Deftereos *et al.*, Braxton *et al.*, Zhao *et al.* y Siddiqui *et al.*), muestra que una expresión consistente de GATA3 tanto en TNBC como en CU primario y metastásico, así como preservación de su expresión en el contexto metastásico, lo que sugiere un potencial valor diagnóstico del marcador pese a las limitaciones metodológicas identificadas; iii) si bien la evidencia procede predominantemente de estudios retrospectivos, las métricas reportadas de sensibilidad y especificidad permiten estimar su desempeño en escenarios alineados con la presente evaluación, incluyendo en muestras metastásicas

donde la identificación del sitio primario resulta clínicamente relevante; iv) la plausibilidad biológica del uso de GATA3 respalda su potencial utilidad en esta población, dado que su expresión como factor de transcripción asociado a diferenciación epitelial luminal mamaria y urotelial podría mantenerse incluso en tumores pobremente diferenciados, lo que lo convierte en una herramienta potencialmente útil para mejorar la confirmación del origen tumoral cuando se integra dentro de paneles inmunohistoquímicos.

VI. CONCLUSIÓN

Por todo lo expuesto, el Instituto de Tecnologías en Salud e Investigación — IETSI, aprueba el uso de la inmunohistoquímica para GATA3 en pacientes con tumor mamario triple negativo, metástasis con sospecha de origen mamario o carcinoma urotelial primario o metastásico, según lo establecido en el Anexo N.º 1.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Al-Mahmood, Sumayah, Justin Sapiezynski, Olga B. Garbuzenko, y Tamara Minko. 2018. «Metastatic and Triple-Negative Breast Cancer: Challenges and Treatment Options». *Drug Delivery and Translational Research* 8 (5): 1483-507.
<https://doi.org/10.1007/s13346-018-0551-3>.
- Braxton, David R., Cynthia Cohen, y Momin T. Siddiqui. 2015. «Utility of GATA3 Immunohistochemistry for Diagnosis of Metastatic Breast Carcinoma in Cytology Specimens». *Diagnostic Cytopathology* 43 (4): 271-77.
<https://doi.org/10.1002/dc.23206>.
- Bray, Freddie, Mathieu Laversanne, Hyuna Sung, et al. 2024. «Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 74 (3): 229-63.
<https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
- Chi, Zhikai, Jyoti Balani, Purva Gopal, Suntrea Hammer, Jing Xu, y Lan Peng. 2023. «GATA3 Positivity Is Associated with Poor Prognosis in Patients with Oesophageal Squamous Cell Carcinoma». *Journal of Clinical Pathology* 76 (7): 474-79.
<https://doi.org/10.1136/jclinpath-2021-208035>.
- Chu, P., E. Wu, y L. M. Weiss. 2000. «Cytokeratin 7 and Cytokeratin 20 Expression in Epithelial Neoplasms: A Survey of 435 Cases». *Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 13 (9): 962-72.
<https://doi.org/10.1038/modpathol.3880175>.
- Cimino-Mathews, Ashley, Andrea P. Subhawong, Peter B. Illei, et al. 2013. «GATA3 Expression in Breast Carcinoma: Utility in Triple-Negative, Sarcomatoid, and Metastatic Carcinomas». *Human Pathology* 44 (7): 1341-49.
<https://doi.org/10.1016/j.humpath.2012.11.003>.
- Deftereos, Georgios, Angela M. Sanguino Ramirez, Jan F. Silverman, y Uma Krishnamurti. 2015. «GATA3 Immunohistochemistry Expression in Histologic Subtypes of Primary Breast Carcinoma and Metastatic Breast Carcinoma Cytology». *The American Journal of Surgical Pathology* 39 (9): 1282-89.
<https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000505>.
- Dyhdalo, Kathryn S., Christine N. Booth, Jennifer A. Brainard, et al. 2015. «Utility of GATA3, Mammaglobin, GCDPF-15, and ER in the Detection of Intrathoracic Metastatic Breast Carcinoma». *Journal of the American Society of Cytopathology* 4 (4): 218-24.
<https://doi.org/10.1016/j.jasc.2015.01.008>.
- Gilbert, Scott F. 2000. «Differential Gene Transcription». En *Developmental Biology*. 6th Edition. Sinauer Associates. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10023/>.
- Gonzalez-Roibon, Nilda, Roula Albadine, Rajni Sharma, et al. 2013. «The Role of GATA Binding Protein 3 in the Differential Diagnosis of Collecting Duct and Upper Tract Urothelial Carcinomas». *Human Pathology* 44 (12): 2651-57.
<https://doi.org/10.1016/j.humpath.2013.07.006>.
- Gulmann, Christian, Gladell P. Paner, Rugvedita S. Parakh, et al. 2013. «Immunohistochemical Profile to Distinguish Urothelial from Squamous Differentiation in Carcinomas of Urothelial Tract». *Human Pathology* 44 (2): 164-72.
<https://doi.org/10.1016/j.humpath.2012.05.018>.
- Guryanova, Svetlana V., Tatiana V. Maksimova, y Madina M. Azova. 2025. «Transcription Factors and Methods for the Pharmacological Correction of Their Activity». *International Journal of Molecular Sciences* 26 (13): 6394.
<https://doi.org/10.3390/ijms26136394>.
- Hainsworth, John D., y F. Anthony Greco. 2003. «Poorly Differentiated Carcinoma of Unknown Primary Site». En *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th Edition. BC Decker. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13171/>.

- Harris, Lachlan, Laura A. Genovesi, Richard M. Gronostajski, Brandon J. Wainwright, y Michael Piper. 2015. «Nuclear factor one transcription factors: divergent functions in developmental versus adult stem cell populations». *Developmental dynamics : an official publication of the American Association of Anatomists* 244 (3): 227-38. <https://doi.org/10.1002/dvdy.24182>.
- Jie, Huan, Wenhui Ma, y Cong Huang. 2025. «Diagnosis, Prognosis, and Treatment of Triple-Negative Breast Cancer: A Review». *Breast Cancer : Targets and Therapy* 17 (marzo): 265-74. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S516542>.
- Kahn, H., W. Hanna, y L. From. 1991. «Poorly Differentiated Skin Tumors. Beyond Hematoxylin-and-Eosin Staining». *Dermatologic Clinics* 9 (4): 729-50.
- Kouros-Mehr, Hosein, Euan M. Slorach, Mark D. Sternlicht, y Zena Werb. 2006. «GATA-3 Maintains the Differentiation of the Luminal Cell Fate in the Mammary Gland». *Cell* 127 (5): 1041-55. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.09.048>.
- Krings, Gregor, Michael Nystrom, Irum Mehdi, Poonam Vohra, y Yunn-Yi Chen. 2014. «Diagnostic Utility and Sensitivities of GATA3 Antibodies in Triple-Negative Breast Cancer». *Human Pathology* 45 (11): 2225-32. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2014.06.022>.
- Laurent, Elodie, Hugues Begueret, Benjamin Bonhomme, et al. 2019. «SOX10, GATA3, GCDFP15, Androgen Receptor, and Mammaglobin for the Differential Diagnosis Between Triple-Negative Breast Cancer and TTF1-Negative Lung Adenocarcinoma». *The American Journal of Surgical Pathology* 43 (3): 293-302. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001216>.
- Lenis, Andrew T., Patrick M. Lec, Karim Chamie, y M. D. Mshs. 2020. «Bladder Cancer: A Review». *JAMA* 324 (19): 1980-91. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17598>.
- Liang, Yu, Joseph Heitzman, Ashish M. Kamat, Colin P. Dinney, Bogdan Czerniak, y Charles C. Guo. 2014. «Differential expression of GATA-3 in urothelial carcinoma variants». *Human Pathology* 45 (7): 1466-72. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2014.02.023>.
- Liu, Haiyan, Jianhui Shi, Myra L. Wilkerson, y Fan Lin. 2012. «Immunohistochemical Evaluation of GATA3 Expression in Tumors and Normal Tissues: A Useful Immunomarker for Breast and Urothelial Carcinomas». *American Journal of Clinical Pathology* 138 (1): 57-64. <https://doi.org/10.1309/AJCP5UAFMSA9ZQBZ>.
- Miettinen, Markku, Peter A. McCue, Maarit Sarlomo-Rikala, et al. 2014. «GATA3: A Multispecific but Potentially Useful Marker in Surgical Pathology: A Systematic Analysis of 2500 Epithelial and Nonepithelial Tumors». *The American Journal of Surgical Pathology* 38 (1): 13-22. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3182a0218f>.
- Na, Kiyong, Ha Young Woo, Sung-Im Do, y So-Woon Kim. 2022. «Combination of GATA3, SOX-10, and PAX8 in a Comprehensive Panel to Diagnose Breast Cancer Metastases». *In Vivo (Athens, Greece)* 36 (1): 473-81. <https://doi.org/10.21873/invivo.12727>.
- Naik, Meenatai, B. Vishal Rao, Sundaram Challa, et al. 2023. «Utility of GATA-3 and Associated Immunohistochemical Markers in the Differential Diagnosis of Poorly Differentiated Urothelial Carcinoma». *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 19 (Supplement): S0. https://doi.org/10.4103/jcrt.jcrt_1039_21.
- Ni, Yun-Bi, Julia Y. S. Tsang, Mu-Min Shao, et al. 2018. «GATA-3 Is Superior to GCDFP-15 and Mammaglobin to Identify Primary and Metastatic Breast Cancer». *Breast Cancer Research and Treatment* 169 (1): 25-32. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4645-2>.
- Oien, Karin A. 2009. «Pathologic Evaluation of Unknown Primary Cancer». *Seminars in Oncology* 36 (1): 8-37. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2008.10.009>.
- Pauli, Chantal, Tilmann Bochtler, Linda Mileschkin, et al. 2021. «A Challenging Task: Identifying Patients with Cancer of Unknown Primary (CUP) According to ESMO Guidelines: The CUPISCO Trial Experience». *The Oncologist* 26 (5): e769-79. <https://doi.org/10.1002/onco.13744>.
- Popov, Hristo, Peter Ghenev, y George S. Stoyanov. 2023. «Role of GATA3 in Early-Stage Urothelial Bladder Carcinoma Local Recurrence». *Cureus* 15 (9): e44998. <https://doi.org/10.7759/cureus.44998>.

- Qazi, Muhammad S., y Stephanie M. McGregor. 2020. «Combined Use of SOX10 and GATA3 in Mammary Carcinoma». *Pathology, Research and Practice* 216 (2): 152801. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2019.152801>.
- Raghav, Kanwal. 2025. «Cancer of Unknown Primary Site». *New England Journal of Medicine* 392 (20): 2035-47. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp2402691>.
- Rana, Chanchal, Suresh Babu, Harshita Agarwal, et al. 2021. «Diagnostic Relevance of GATA 3 Expression in Urinary Bladder Carcinoma of Divergent Differentiation and Other Histological Variants». *Indian Journal of Surgical Oncology* 12 (4): 678-85. <https://doi.org/10.1007/s13193-021-01394-6>.
- Rao, Meenakshi, Shalaka Khade, Ramkaran Chaudhary, et al. 2023. «Comparison of GATA-3, Mammaglobin and GCDPF-15 Expression in Primary, Metastatic and Triple Negative Breast Carcinomas: An Indian Scenario». *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP* 24 (2): 509-15. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2023.24.2.509>.
- Sangoi, Ankur R., Bijayee Shrestha, George Yang, Ourhay Mego, y Andrew H. Beck. 2016. «The Novel Marker GATA3 Is Significantly More Sensitive Than Traditional Markers Mammaglobin and GCDPF15 for Identifying Breast Cancer in Surgical and Cytology Specimens of Metastatic and Matched Primary Tumors». *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology: AIMM* 24 (4): 229-37. <https://doi.org/10.1097/PAI.000000000000186>.
- Selves, Janick, Elodie Long-Mira, Marie-Christine Mathieu, Philippe Rochoaix, y Marius Ilié. 2018. «Immunohistochemistry for Diagnosis of Metastatic Carcinomas of Unknown Primary Site». *Cancers* 10 (4): 108. <https://doi.org/10.3390/cancers10040108>.
- Shaoxian, Tang, Yu Baohua, Xu Xiaoli, et al. 2017. «Characterisation of GATA3 Expression in Invasive Breast Cancer: Differences in Histological Subtypes and Immunohistochemically Defined Molecular Subtypes». *Journal of Clinical Pathology* 70 (11): 926-34. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2016-204137>.
- Siddiqui, Momin T., Shabnam Seydafkan, y Cynthia Cohen. 2014. «GATA3 Expression in Metastatic Urothelial Carcinoma in Fine Needle Aspiration Cell Blocks: A Review of 25 Cases». *Diagnostic Cytopathology* 42 (9): 809-15. <https://doi.org/10.1002/dc.23131>.
- Sung, Hyuna, Jacques Ferlay, Rebecca L. Siegel, et al. 2021. «Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 71 (3): 209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Verduin, Lindsey, Mark J. Mentrikoski, Christopher T. Heitz, y Mark R. Wick. 2016. «The Utility of GATA3 in the Diagnosis of Urothelial Carcinomas With Variant Morphologic Patterns». *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology: AIMM* 24 (7): 509-13. <https://doi.org/10.1097/PAI.000000000000221>.
- Yang, Z., L. Gu, P. H. Romeo, et al. 1994. «Human GATA-3 Trans-Activation, DNA-Binding, and Nuclear Localization Activities Are Organized into Distinct Structural Domains». *Molecular and Cellular Biology* 14 (3): 2201-12. <https://doi.org/10.1128/mcb.14.3.2201-2212.1994>.
- Zhang, D. M., C. J. Zhai, X. D. Feng, C. Z. Wang, J. F. Qiu, y J. G. Wei. 2022. «[Diagnostic value of combined application of GATA3, SOX10 and p16 in triple negative breast carcinomas]». *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 102 (10): 735-40. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112137-20210621-01395>.
- Zhao, Lei, Tatjana Antic, Daniela Witten, et al. 2013. «Is GATA3 Expression Maintained in Regional Metastases?: A Study of Paired Primary and Metastatic Urothelial Carcinomas». *The American Journal of Surgical Pathology* 37 (12): 1876-81. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31829e2525>.

VIII. ANEXO

Anexo N°1. Condiciones de uso

Los pacientes considerados para la realización de la inmunohistoquímica para GATA3 deberán cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la prueba:

Diagnóstico/condición de salud	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con tumor mamario triple negativo • Pacientes con metástasis con sospecha de origen mamario • Pacientes con carcinoma urotelial • Pacientes con metástasis con sospecha de origen urotelial <p>Estos pacientes deben presentar tumor pobremente diferenciado o patrones inmunohistoquímicos superpuestos/no concluyentes que dificulten establecer el sitio primario tumoral.</p>
Grupo etario	Adultos
Condición clínica del paciente elegible para el uso de inmunohistoquímica para GATA3	<ul style="list-style-type: none"> • Sospecha clínica, morfológica o inmunofenotípica de carcinoma mamario o urotelial o con sospecha de metastasis de estos orígenes tumorales • Evaluación inicial mediante morfología con hematoxilina-eosina y/o marcadores convencionales (CK7/CK20) que no permita establecer con certeza el sitio primario.
Presentar la siguiente Información en el expediente de la solicitud	<ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica del paciente con informe anatomopatológico (evaluación con hematoxilina-eosina y/o CK7/CK20) • Informe de anatomopatología que justifique la necesidad de uso de marcadores específicos para la determinación de origen tumoral.
Presentar la siguiente Información para seguimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico anatomopatológico final posterior al uso de GATA3 • Concordancia clínico-patológica en la identificación del sitio primario. • Necesidad de estudios diagnósticos adicionales posteriores.

*Indicado por médico especialista en anatomía patológica.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ANEXO A: ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda para PubMed.

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 12 de enero de 2026		Resultado
Estrategia	#1	Triple Negative Breast Neoplasms[Mesh] OR ER-Negative PR-Negative HER2-Negative Breast Cancer[tiab] OR ER Negative PR Negative HER2 Negative Breast Cancer[tiab] OR Triple Negative Breast Cancer[tiab] OR Triple-Negative Breast Cancer[tiab] OR Triple-Negative Breast Cancers[tiab] OR Triple-Negative Breast Neoplasm[tiab] OR Triple Negative Breast Neoplasm[tiab] OR Triple-Negative Breast Neoplasms[tiab]	25809
	#2	Carcinoma, Transitional Cell[MeSH] OR Transitional Cell Carcinoma[tiab] OR Transitional Cell Carcinomas[tiab] OR urothel*[tiab] OR Urinary Bladder Neoplasms[MeSH] OR Bladder Neoplasms[tiab] OR Bladder Neoplasm[tiab] OR Bladder Tumors[tiab] OR Bladder Tumor[tiab] OR Bladder Cancer[tiab] OR Bladder Cancers[tiab] OR Cancer of Bladder[tiab] OR Cancer of the Bladder[tiab] OR Malignant Tumor of Urinary Bladder[tiab] OR ((Kidney Pelvis[MeSH] OR Kidney Pelvis[tiab] OR Renal Pelvis[tiab]) AND (Neoplasms[Mesh] OR Tumor*[tiab] OR Neoplasia*[tiab] OR Neoplasm*[tiab] OR Cancer*[tiab] OR Malignanc*[tiab])) OR Ureteral Neoplasms[MeSH] OR Ureteral Neoplasm[tiab] OR Neoplasms of Ureter[tiab] OR Ureter Neoplasms[tiab] OR Cancer of Ureter[tiab] OR Ureter Cancers[tiab] OR Ureteral Cancer[tiab] OR Ureteral Cancers[tiab] OR Cancer of the Ureter[tiab] OR Ureter Cancer [tiab]	108461
	#3	GATA3 Transcription Factor[MeSH] OR "GATA-3"[tiab] OR "GATA 3" [tiab] OR "Transcription Factor GATA3" [tiab] OR "GATA3" [tiab] OR "GATA binding protein 3"[tiab]	6512
	#4	(#1 OR #2) AND #3	586

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda para Cochrane Library.

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 12 de enero de 2026		Resultado
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [GATA3 Transcription Factor] explode all trees	25
	#2	GATA-3:ti,ab,kw	69
	#3	"GATA 3":ti,ab,kw	69
	#4	"GATA3":ti,ab,kw	118
	#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	162

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda para LILACS.

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 12 de enero de 2026		Resultado
Estrategia	#1	(mh:(gata3 transcription factor) OR (gata-3) OR (gata 3) OR (transcription factor gata3) OR (gata3) OR (gata binding protein 3)) AND db:("LILACS") AND instance:"lilacsplus"	37

ANEXO B: ESTUDIOS EXCLUIDOS A TEXTO COMPLETO

Tabla 4. Motivos de exclusión de los documentos revisados a texto completo

Motivo de exclusión	Estudios
No presenta información de <i>outcomes</i> (resultados) para la población de interés.	EO: (Qazi y McGregor 2020; Na et al. 2022; Verduin et al. 2016; Naik et al. 2023; Ni et al. 2018; Zhang et al. 2022; Gonzalez-Roibon et al. 2013; Shaoxian et al. 2017; Rao et al. 2023; Sangoi et al. 2016; Rana et al. 2021; Dyhdalo et al. 2015; Popov et al. 2023)

EO: Estudio observacional.